

OZÔNIO
Uma nova droga médica

OZÔNIO

Uma nova droga médica

de

Velio Bocci

*Médico, Especialista em Doenças Respiratórias e Hematologia e
Professor emérito de Fisiologia da Universidade de Siena,
Siena, Itália*

 Springer

Um registro do catálogo CIP para este livro está disponível na Biblioteca do Congresso.

ISBN 1-4020-3139-4 (HB)
ISBN 1-4020-3140-8 (e-book)

Publicado por Springer,
PO Box 17, 3300 AA Dordrecht, Holanda.

Vendido e distribuído na América do Norte, Central e do Sul
por Springer,
101 Philip Drive, Norwell, MA 02061, EUA

Em todos os outros países, vendido e distribuído
por Springer,
PO Box 322, 3300 AH Dordrecht, Países Baixos.

Impresso em papel sem ácido

springeronline.com

Todos os direitos reservados

© 2005 Springer

Nenhuma parte deste trabalho pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, sem a permissão por escrito da Editora, com a exceção de qualquer material fornecido especificamente para efeitos de inscrição e executado em um sistema de computador, para uso exclusivo pelo comprador do trabalho.

Impresso na Holanda.

Este livro é dedicado a todos os pacientes com o desejo de recuperar seus

Saúde com ou sem oxigênio-ozonoterapia

PREFÁCIO

Existe algum motivo para escrever um terceiro livro sobre o tema oxigênio-ozônio terapia? O primeiro foi escrito há quatro anos para médicos italianos, que, por algum tempo, reclamou da falta de informações precisas sobre o ozônio. Então, tornou-se inevitável escrever um livro para pessoas de língua inglesa e Demorou alguns anos porque eu considerei valer a pena enquanto examinava a problema em detalhes com atenção aos achados básicos, para que também possa ser útil para cientistas e clínicos. O livro foi brevemente revisado no novo York Academy of Sciences Magazine (1-2, 2003, 14) e foi premiado com a Prêmio "Tramezzi" em Roma, outubro de 2003. No entanto, o livro não tinha sido tão bem sucedida como eu esperava porque, em particular, cientistas americanos permaneceram cético e desinteressado. No entanto, uma carta do prof. L.Packer foi dizendo encorajador: *"há evidências crescentes de que os oxidantes como muitos ros incluindo o ozônio proporcionam um estresse oxidante suave que, sob certo As circunstâncias realmente induzem a formação de fase 1 e fase 2 enzimas, fortalecendo o sistema de defesa antioxidante através de um processo de adaptação. Assim, seria racional que um tratamento suave com O ozônio estimula o sistema de defesa antioxidante. Então eu acho que alguns de seus*

As idéias têm uma base no trabalho científico atual. " Na verdade eu tenho vários razões para acreditar que um dos mais importantes pedestais de ozonoterapia é baseado na indução de proteínas de estresse oxidativo.

No Capítulo 34 do meu livro anterior (2002), enfatizei a utilidade de terapias biooxidativas em países pobres, onde um bilhão de pessoas não tem outros recursos médicos, mas as autoridades mundiais de saúde, particularmente a OMS tinha permaneceu desinteressado nessa abordagem. É deprimente perceber o quão útil as propostas permanecem inéditas e quanto tempo e trabalho são solicitados antes da sua implementação.

No entanto, o pior desilusão foi ao ler algumas letras de cientistas americanos distinguidos no campo dos radicais livres, que eram e permaneceu tendencioso para a ozonoterapia. Na verdade, vários cientistas, quem certamente recebeu o livro, nem sequer se preocupou em responder. Alguém, quem, por Lendo seus papéis, julguei ser muito inteligente, educadamente me escreveu isso, embora o livro apresentasse alguns aspectos interessantes, não poderia convencer ele porque o dogma dominante nos EUA é que "o ozônio é tóxico e deveria não deve ser usado em medicina ". Embora vários outros não fossem tão ingênuos para dizer Tal coisa, ficou claro que o livro não conseguiu remover o preconceito de suas cabeças.

vii

viii

Por outro lado, recebi algumas respostas positivas de clínicos, que apreciou o meu esforço na criação de um esquema racional capaz de esclarecer como O ozônio atua e por que a toxicidade pode ser evitada. Vários praticantes confessou ser desinteressado nos aspectos bioquímicos porque dificilmente teve tempo de ler a parte prática.

No geral, essas observações me ensinaram que era necessário muito mais trabalho antes de reverter o antagonismo, para corrigir o problema dos charlatães e estabelecer objetivamente os prós e os contras da ozonoterapia. Durante o último Três anos, a experiência pessoal me convenceu de que um uso judicioso de O ozônio pode ser muito útil em algumas doenças quando a medicina ortodoxa não tem Maiores recursos e pacientes são abandonados ao destino. Para eles, o ozônio é mais valioso que o ouro, porque, pelo menos para alguns, pode restaurar a esperança e saúde. Eu sinto que sou um homem de sorte, porque no final da minha vida acadêmica, Em 1988, por simples acidente, tropecei com o problema do ozônio que, embora bastante controverso, é um verdadeiro tesão. Eu acredito porque o ozônio, como o oxigênio, é uma molécula tão básica capaz de ativar uma grande quantidade de processos vitais. isto me deprime pensar que o ozônio, a droga mais barata da terra, é hoje mal ou minimamente usado porque o medicamento ortodoxo se recusa a avaliá-lo e as autoridades de saúde são antagonistas ou negligentes. Ambos são responsáveis por deixando milhões de pessoas sofrendo e morrendo. Não devo me desanimar e continuam a trabalhar e espero que a ozonoterapia seja eventualmente beneficiada muitas pessoas. Não consigo esconder meu sonho de organizar e gratuitamente trabalhando em uma grande clínica com colaboradores entusiasmados capazes de avaliar o Relevância total da ozonoterapia. Há muitos filantropos que ajudam a desenvolvimento de artes, ciência e esporte e um dia podemos ter sorte de encontrar alguém que acredita e valoriza essa abordagem.

Em conclusão, quais são os objetivos deste livro?

Isto foi escrito especificamente para médicos, que desejam aprender e em seguida, execute uma ozonoterapia correta. Além disso, usando um científico simples idioma, o livro deve ser útil para o leigo, quem deve receber o informações mais objetivas evitando qualquer hype indevido. Em comparação com O antigo livro, vou me esforçar para ser claro sem omitir os conceitos básicos que são essenciais para entender como o ozônio funciona sem causar deletéria efeitos. Abster-me-ei de adicionar fórmulas químicas e diagramas complexos porque me disseram que eles são um pouco irritantes ou inúteis para pessoas inexperientes. Eu ficaria entusiasmado para ajudar e colaborar com clínicas pesquisadores se eles estiverem genuinamente interessados em avaliar a validade de ozônio-terapia.

O maior esforço será dedicado a esclarecer quais doenças

A ozonoterapia foi provada ser realmente útil e em outros onde a eficácia continua incerta. Porque as mídias de massa e os livros populares muitas vezes tendem a suscitar esperanças irrealistas, parece necessário que o leitor seja precisamente informado sobre as melhores opções disponíveis fornecidas pelos ortodoxos

ix

medicamentos e, se necessário, por ozonoterapia que, de qualquer forma, continua a ser uma abordagem complementar ou último recurso. Por uma questão de brevidade e competência mínima, não sugeri outros importantes complementares abordagens a menos que dados científicos tenham provado seu valor.

Velio Bocci

AGRADECIMENTOS

Levou algum tempo para ter este livro pronto, porque eu queria totalmente atualizar os resultados das terapias ortodoxas e de ozônio. eu gostaria de agradecer muitos colaboradores que, ao longo dos anos, me ajudaram a estudar os efeitos biológicos e terapêuticos do ozônio.

Embora eu tentei fazer o meu melhor na escrita do livro, peço desculpas pelo estilo ruim e provavelmente alguns erros, embora o manuscrito tenha passado pela revisão linguística. Estou muito grato ao Dr. Carlo Aldinucci pela enorme ajuda na digitação da bibliografia e da habilidade na preparação do manuscrito para impressão.

Agradeço a todos os Autores e Editores por permitir gentilmente publicar alguns diagramas e para relatar alguns dados não publicados. Agradeço reconhecer um pequeno apoio dado pela Healthzone Clinics Public Ltd. Co., Reino Unido.

Agradeço ao Sr. Peter Butler, Gerente de Publicação Springer Science pelo apoio entusiasmado do projeto.

Finalmente, estou profundamente grato à minha esposa Helen e aos meus filhos Erica e Roberto por terem sempre sido muito paciente comigo e meu trabalho.

PREFÁCIO

Em 2002, o Prof. Bocci publicou um livro intitulado "Oxygen-Ozone Therapy". Uma avaliação crítica "com amplos dados científicos baseados em grande parte no seu experiências que indicam a utilidade e a atoxicidade da terapia com ozônio em alguns doenças. No entanto, o livro continha muitos detalhes e foi difícil para ler para o médico ocupado e ainda mais para o leigo. Ele já tem escreveu uma nova versão mais curta e concisa. No entanto, o mecanismos de ação do ozônio, que são essenciais para entender como O ozônio atua através de uma série de mensageiros, são claramente explicados em um linguagem científica mas simples. A parte clínica foi amplamente estendida e inclui novas patologias, bem como doenças anteriormente consideradas, mas agora amplificado com novos dados.

O livro destina-se principalmente a ozono-terapeutas, que querem refinar técnicas, expandir modalidades de tratamento e resolver problemas, mas será igualmente útil para os médicos interessados nesta abordagem. No entanto, também pode ser lido pelo leigo, para fornecer uma visão mais aprofundada sobre esse aspecto de Medicina complementar. O livro oferece uma visão completa dessa abordagem incluindo aspectos práticos das rotas de administração e a possibilidade de Auto-medicação simples.

Contra o preconceito de que o ozônio é tóxico, a descrição precisa do lado os efeitos revelam que são de relevância mínima e é ainda mais surpreendendo que a terapia com ozônio produz um sentimento de bem-estar na maioria dos pacientes. Este é um ponto crucial que foi claramente explicado pela definição A faixa terapêutica dentro da qual o ozônio é uma droga muito útil. Isto é interessante saber que o ozônio pode induzir lentamente um aumento de antioxidante defesas que é uma propriedade única mais importante para corrigir a crônica stress oxidativo que ataca a aterosclerose, diabetes, infecções virais e Câncer.

Fiquei impressionado com o entusiasmo por esta terapia que vem para Luz na leitura do livro. Velio me disse que se submeteu a todos possíveis métodos de administração de ozônio e também realizou muitos experimentos. Dos seus resultados e as melhorias muitas vezes incríveis observado em pacientes muito doentes, ele tem a firme convicção de que a terapia com ozônio é não é um placebo! Com brincadeira, ele também me assegurou que ele é a prova viva de Atoxicidade da terapia de ozônio.

O ozônio nunca acaba surpreendendo-nos pela sua versatilidade mostrada recentemente entregando atividade terapêutica em Ortopedia e Odontologia. eu sou

xiii

xiv

convencido de que o trabalho de Velio irá dissipar os equívocos e o ceticismo e Será útil nos próximos anos, tanto para médicos como para pacientes, que gostam para entender o significado do tratamento. Na verdade, este livro representa o primeiro quadro abrangente para a compreensão e recomendação do ozônio terapia em algumas doenças

O senhor Colwyn. CBE., BDS, LDS, RCS.
Presidente Natural Medicines Society
Presidente Grupo Parlamentar para Complementar e Integrado
Cuidados de saúde.
Londres, agosto de 2004.

ÍNDICE

	I NTRODUCTION	1
C APÍTULO 1	P hysical propriedades químicas do OZONO N atural PRODUÇÃO DE OZÔNIO . T HE TOXICOLOGIA DO OZONO	5
C APÍTULO 2	H OW OZONE É GERADO E SEU CONCENTRAÇÕES MEDIDAS ?	9
C APÍTULO 3	P REPARAÇÃO DE ÁGUA E ÓLEO OZONADO PARA A TERAPIA TÓPICA . O ZONE COMO DESINFECTANTE DE ÁGUA ABERTA . ZONA DE O DESINFECÇÃO PARA EVITAR NOSOCOMIAL INFECCÇÕES	12
C APÍTULO 4	H OW FAZ OZONE ACT ? H OW E POR QUE PODE EVITAMOS TOXICIDADE DE OZONO ?	19
C APÍTULO 5	O OO É OZONADO ADMINISTRADO ?	29
C APÍTULO 6	T HE REAIS SEIS modalidades terapêuticas	37
	1. Auto-modalidade de ozônio maior (AHT)	37
	2. Auto-modalidade de ozônio menor	42
	3. A terapia biooxidativa com hidrogênio Peróxido dissolvido na solução de glicose. A busca contínua de uma eficácia substituto do sangue	44
	4. Insuflação rectal de oxigênio-ozônio (RI) ...	49
	5. Exposição quasi total do corpo ao oxigênio-ozônio (BOEX)	56
	6. Circulação sanguínea extracorpórea contra oxigênio-ozônio (EBOO)	66

C APÍTULO 7	A TOXICIDADE POTENCIAL DE OZONO, SEUS EFEITOS E CONTRA-INDICAÇÕES DO OZÔNIO TERAPIA	75
C APÍTULO 8	IS OZONO REALMENTE UM DROGAS MARAVILHOSAS	85
C APÍTULO 9	THE aplicação clínica do ozônio TERAPIA	97
	1. Doenças infecciosas (bacterianas, virais, fúngicas, parasita)	100
	1.1 Infecções virais	107
	1.1.1 Infecção por HIV-1	109

xv

xvi

Índice

	1.1.2 Hepatite B crônica e C	111
	1.1.3 Infecções herpéticas e herpes Zoster	115
	1.1.4 Infecções por Papilomavírus (HPV)	120
	1.1.5 O resfriado comum	121
	2. Doenças isquêmicas (isquemia dos membros posteriores, isquemia cerebral e cardíaca, venosa estase)	122
	3. Distúrbios degenerativos da retina	132
	4. Doenças neurodegenerativas	144
	5. Doenças auto-imunes. Pode a terapia com ozônio Melhor do que anticorpos para TNF alfa?	149
	6. Tratamento de ozônio em câncer	162
	7. A síndrome dismetabólica e ozonoterapia	175
	8. A doença hematológica é tratável com a terapia com ozônio?	182
	9. A terapia com ozônio pode diminuir a velocidade progressão do estresse oxidativo em insuficiência renal Doenças e hemodiálise?	188
	10. Doenças dermatológicas e ozônio terapia	191
	11. Terapia de ozônio em doenças pulmonares	193
	12. Os problemas do zumbido e perda auditiva (SHL). É a terapia com ozônio de qualquer ajuda?	197
	13. O efeito paradoxal do ozônio em doenças ortopédicas. O problema do back-dor	198
	14. Uma opção terapêutica para a fadiga crônica síndrome (CFS) e fibromialgia	208
	15. Ozônio em situações de emergência, antes do transplante e cirurgia eletiva	214
	16. Ozonoterapia em odontologia e estomatologia	215
	17. Ozonoterapia em cosmetologia	218
	18 de maio, o ozônio representa o elixir da vida?	220
C APÍTULO 10	O DILEMMA ENTRE HIPERBARÉTICO TERAPIA DE OXIGÊNIO (QUENTE) E OZONO TERAPIA	227
C APÍTULO 11	O FUTURO DE PROMOÇÃO DA TERAPIA DE OZONO EM MEDICINA	231
	REFERÊNCIAS	235

<i>Índice</i>	xvii
I NDEX	285

ACRÓNIMOS

UMA	Anião radical semididroascorbate
UMA	Unidade Angstrom
AA	Ácido araquidônico
Aa	Angina abdominis
ABI	Índice braquial do tornozelo
ABTS	Ácido 2,2'-azinobis- (3-metil-benzotiazolina-6-sulfônico)
AC	Adenilato-ciclase
ACD	Citrato de ácido cítrico, solução de dextrose
ÁS	Enzima conversora de angiotensina
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
DE ANÚNCIOS	Dermatite atópica
ADCC	Citotoxicidade celular dependente de anticorpos
ADP	Adenosina difosfato
ERA	Produtos finais de glicação avançada
AgII	Angiotensina II
AH	Ácido ascórbico
UM ACERTO	Imunoterapia auto-homóloga
AHT	Auto-hemoterapia Ozonada, Maior e Menor
AUXILIA	Síndrome da Imuno-deficiência Adquirida
ALS	Esclerose lateral amiotrófica
AMP	Adenosina monofosfato
AP	Pressão atmosférica
AP-1	Activador de proteína 1
APC	Células apresentadoras de antígeno
APR	Reagentes de fase aguda
ARDS	Síndrome da insuficiência respiratória aguda
ARMD	Degeneração macular relacionada com a idade
ASA-5	Sulfasalazina
AT	Terapia antioxidante
ATP	Trifosfato de adenosina
ATPase	Adenosina trifosfatase
AZT	Azidotimidina (zidovudina)
BALF	Fluido de lavagem broncoalveolar
BALT	Tecido linfático associado ao brônquio
bFGF	Fator básico de crescimento de fibroblastos
BGBP	Butil-glicobutato-ftalato
BLS	Suporte de vida básico
BMC	Células mononucleares de sangue
BMSC	Células-tronco da medula óssea
BOEX	Exposição quasi total do corpo
Ca ²⁺ -ATPase	Ca ²⁺ adenosina trifosfatase
CaCl ₂	Cloreto de cálcio

xix

xx

Acrônimos

CAF	Factor antiviral celular
acampamento	Aditivosina cíclica 3'-5'-monofosfato
GATO	Catalase
CBT	Terapia cognitivo-comportamental
CCK	Cholecystochinin
CD4 ⁺	Linfócitos T Helper
CD8 ⁺	Linfócitos T citotóxicos
cDNA	DNA complementar
CE	Carga energética
CFCs	Clorofluorocarbonos
CGMP	Monofosfato cíclico 3'-5'- guanosina
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CH ₄	Metano

ELI	Cloro
CNS	Isquemia de membro crônico
CO	Sistema nervoso central
CO	Monóxido de carbono
CoA	Dióxido de carbono
DPOC	Coenzima A
CoQ	Doença de obstrução pulmonar crônica
COS	Coenzima Q (Ubiquinone Q-Ubiquinol QH ₂)
CPD	Stress Oxidativo Crônico
CRF	Citrato-fosfato dextrose
CRH	Insuficiência renal crônica
CRP	Hormônio liberador corticotrófico
CSF	proteína C-reativa
CTL	Líquido cefalorraquidiano
Cu	Linfócitos T citotóxicos
Cu / Zn-SOD	Cobre
Cys-NO	Cobre / superóxido dismutase de zinco
Cyt	Cisteína nitrosotíoli
DAG	Citocromo
DCHA	Diacilglicerol
DEHP	Ácido docosahexaenóico
DHA	Ácido ftálico de di (2-acetilsil)
DHEA	Ácido desidroascórbico
DHLA	Dehidroepiandrosterona
DIC	Diidrolipoato
DNA	Coagulação intravascular disseminada
DNase	Ácido desoxirribonucleico
DNIC	Desoxirribonuclease
2,3-DPG	Controle inibitório nocivo difuso
2,3-DPGM	2,3-Difosfoglycerate
2,3-DPGP	2,3-Difosfoglicerato mutase
E	2,3-Difosfoglicerato fosfatase
EBOO	Radical alfa-tocoferilo
	Circulação sanguínea extracorpórea contra O ₂ -O ₃

Acrônimos

xxi

EC	Carga de energia
ECs	Células endoteliais
EDCF	Fator de contração derivado do endotélio
EDCF-1	Fator de contração I
EDHF	Fator hiperpolarizador derivado do endotélio
EDRF	Fator relaxante derivado do endotélio
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EH	α-tocoferol (vitamina E)
ELISA	Ensaio imunossorvente ligado a enzimas
eNOS	Sintase de NO endotelial
EP	Farmacopeia Europeia
EPA	Ácido eicosapentanoico
EPC	Células progenitoras endoteliais
EPO	Eritropoyetina
EPR	Técnica de armadilha de rotação por ressonância paramagnética eletrônica
ERG	Eletroretinograma
ESR	Taxa de sedimentação de eritrócitos
ET-1	Endotelina-1
EVA	Acetato de etilen vinil
F ⁻ IsPs	F ⁻ -isoprostanos
MANIA	Dinucleótido Flavin Adenina, Forma Oxidada
FADH ²	Flucina adenina dinucleótido, forma reduzida
FCS ²	Soro fetal de bezerro
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
Fe ²⁺ ↔ Fe ³⁺	Ferro
FFP	Plasma congelado fresco
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FRBM	Radicais livres em biologia e medicina
GABA	Gamma amino butyric acid
G3-PD	Gliceraldeído 3-P-desidrogenase

G-6P	Glucose-6 fosfato
G-6PD	Glucose-6 fosfato desidrogenase
GALT	Tecido linfóide associado ao intestino
GAPDH	Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
PIB	Difosfato de guanosina
OBTER	Terapia com exercicios graduados
GGT	Gampe-glutamil transpeptidase
Glu	Glutamato
Gly	Glicina
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos-Monócitos
GMP	Guanosina monofosfato
GRPs	Proteínas reguladas por glicose
grp	Péptido relacionado com o gene
GSH	Glutahione reduziu a forma
GSH-Px	Glutationa peroxidase
GSH-T	Transferência de glutaciona

xxii

Acrônimos

GS-NO	Glutação de nitrotiolos
GSSG	Disulfeto de glutaciona
GSSGR	Glutationa redutase
GTP	Trifosfato de guanosina
GTPase	Guanosina trifosfatase
GVDH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
Hp	Helicobacter pylori
H	Hidrogênio
H ² O	Peróxido de hidrogênio
H ² S ²	Ácido sulfídrico
HÁART	Terapia anti-retroviral altamente ativa
HAV	Virus da hepatite A
Hb	Hemoglobina
HbCO	Carbohemoglobina
HbO ₂ ou Hb ₄ O ₈	Oxiemoglobina
HbS ²	Célula falciforme de hemoglobina
HBV	Virus da hepatite B
HCV	Virus da hepatite C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HES	Amido de hidroxietila
HETE	Ácido hidroxiicosaetetranoico
HG	Hiperglicemia
HGF	Fator de crescimento de hepatócitos
HIF-1	Factor indutível de hipoxia 1
HIV	Virus da imunodeficiência humana
HK	Hexokinase
HLA	Antigenos leucocitários humanos
HMG-CoA redutase	Estatina, hidroxietyl-glutaryl-CoA redutase
4-HNE	4-hidroxi-2,3-trans-nonenal
HO-1	Haeme-oxigenase I (HSP 32)
HO	Radical Hydroperoxy
HOCl	Ácido hipocloroso
QUENTE	Oxigenoterapia hiperbárica
HOU	Calor, ozônio e luz ultravioleta
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
Hr	Horas
HSPs	Proteínas de choque térmico
HSV-I e II	Herpes virus I e II
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
HUVECs	Células endoteliais vasculares humanas
HZ	Herpes zoster
I A	Intraarterial
lat	Intra-articular
IDis	Doença infecciosa
identidade	Intradisc

Acrônimos

xxiii

E SE	Intraforaminal
IFN	Interferão
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IKB	Bloqueio de proteínas atividade NFKB
IL	Interleucina
ILs	Intralesional
IL-1Ra	Interassucina 1 antagonista do receptor
EU ESTOU	Intramuscular
IMOS	Sociedade Internacional de Ozônio Médico
IOA	International Ozone Association
IP	Inositol-1,4,5-trisfosfato
Ipe ³	Intraperitoneal
IPF	Fibrose pulmonar idiopática
IPL	Intrapleuric
IU	Unidade Internacional
IV	Intravenous
KDa	KiloDalton
KGF	Fator de crescimento de queratinócitos
KI	Iodeto de potássio
eu	Liter / min
LA	ácido α - lipóico (ácido tioctico)
LAK	Células assassinas ativadas por linfocinas
LD	Depleção de leucócitos
LDH	Desidrogenase láctica
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LE	Emulsão lipídica
LMWA	Antioxidantes de baixo peso molecular
L-NAME	Éster metílico de NG-nitro-L-arginina (Nos inibidor)
LOPs	Produtos de oxidação lipídica
LPS	Lipopolissacarídeos
LTB	Leucotrieno B
mcg / ml	Microgramas por ml
M	Significar
β M	β Microglobulina
MÁLTE	Tecido linfático associado à mucosa
MCP-1 / JE	Proteína chemotactica de monócitos 1
MDA	Malonyldialdeído
MegaU	1 milhão de unidades
MEM	Meio essencial mínimo
MHb	Methemoglobina
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal
Min	Minutos
MIP-1 α	Proteína inflamatória de macrófagos 1 α
MIP-1 β	Proteína inflamatória de macrófagos 1 β
MILÍMETROS	Muscularis mucosae
Mn	Manganês

xxiv

Acrônimos

Mn-SOD	Mangânês-superóxido dismutase
MPO	Mieloperoxidase
mRNA	RNA Messenger
SENHORA	Esclerose múltipla
MSC	Células estaminais mesenquimais
Mx	Mxprotein (marcador IFN)
N	Azoto
N ² O	Óxido nitroso
Na ⁺ / K-ATPase	Na / K ATPase
Na ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato de sódio
NAC ²⁻³	N-acetil-cisteína
NAD	Dinucleótido de nicotinamida adenina, forma oxidada
NADH	Dinucleótido de nicotinamida adenina, forma reduzida
NADP	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina, oxidado
	Formato
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina, reduzido
	Formato
NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
NaOCl ³	Hipo cloreto de sódio
NEJM	New England Journal of Medicine
NFKB	Fator nuclear Kappa B
NGF	Fator de crescimento nervoso
NH ₃	Amônia
Ni ³	Níquel
NK	Assassino natural
RMN	Ressonância magnética nuclear
NÃO [·]	Óxido nítrico
NÃO ⁻²	Dióxido de nitrogênio
NO	Óxidos de nitrogênio
NÃO	Óxido nítrico sintase
NSAID	Anti-inflamatórios não esteróides
O	Oxigênio
O ²	Superóxido de aniões
O ²	Ozônio
¹⁻³ O	Singel oxigênio
OFSP	Paniculite edematoso-fibro-esclerótica
OH	Radical hidroxila
5-OH-dCyd	5-hidroxi-2'-desoxicidina
8-OHdG	8-hidroxi-2'-deoxiguanosina
8-OHG	8-hidroxibanina
ONOO	Peroxinitrito
OSE	Ozônio em Ciência e Engenharia
OSP	Proteínas de estresse oxidativo
OSPs	Proteínas de choque oxidativo
OxLDLs	Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas
PAF	Factor de ativação de plaquetas
PDGF	Factor de crescimento derivado de plaquetas

Acrônimos

xxv

PEDF	Fator de crescimento derivado do epitélio pigmentado
PEG	Poli(etil)englicol, Pegilado
PEG-IFN α	Poli(etil)englicol-Interferon α
PEG-IL2	Poli(etil)englicol-Interleukin 2
PEG-SOD	Poli-metilenglicol-superóxido dismutase
ANIMAL	Tomografia eletrônica de positron

PF ₄	Platelet factor 3
PFK	Phosphofructokinase
PGI ₂	Prostacyclin
PGs	Prostaglandins
6PGD	6-phosphogluconate dehydrogenase
PHA	Phytohaemagglutinin
PHN	Post-herpetic neuralgia
PI	Proliferation index
Pi	Inorganic orthophosphate
PIP ₂	Phosphatidyl inositol 4,5-biphosphate
PK	Piruvate kinase
PKC	Protein Kinase C
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PLC	Phospholipase C
pO ₂	O ₂ partial pressure
POAD	Peripheral occlusive arterial disease
PPase	Phosphatase
ppbv	Parts per billion volume
PPi	Inorganic pyrophosphate
ppmv	Parts per million volume
PRP	Platelet-rich plasma
PS	Physiological saline
PTG	Protein thiol groups
PUFAs	Polyunsaturated fatty acids
PVC	Polyvinyl chloride
PVC-DEHP	PVC-di(2ethylesil)phthalate
pvO ₂	O ₂ pressão parcial venosa
Q	Ubiquinone
Q	Coenzima Q (Ubiquinone)
QH ¹⁰	Ubiquinol
QoL ²	Qualidade de vida
RA	Artrite reumatóide
RANTES	Regulado após a ativação, células T normais expressadas e secretado (Chemokine)
RBP	Proteína de ligação ao Retinol
RCTs	Ensaio clínico randomizados
RDA	Subsídios dietéticos recomendados
RES	Sistema reticuloendotelial
RI	Insuflação rectal
RIA	Radio immunodisay

xxvi

Acrónimos

RNA	Ácido ribonucleico
RNAase	Ribonuclease
RNI	Intermediários de nitrogênio reativo
RO [·]	Radical alquoxilo
ROO [·]	Radical alquoperoxilo
ROOH	Hidroperóxido
ROS	Espécies que reagem ao oxigênio
RPE	Epitélio do pigmento da retina
RS [·]	Radical tiilo
RS [·] / RSO [·]	Radicais de tiil / sulf fenilo
RTLfs	Fluidos do forro das vias respiratórias
SAA	Amilóide de soro A
SAL	Tecido linfático associado à pele
SC	Subcutâneo
SC	Células-tronco
SCA	Anemia falciforme
SCE	Troca de cromatitas de irmãs
SD	Desvio padrão
Sec	Segundos
SGOT	Aspartato aminotransferase
SGPT	Alanina aminotransferase
SLE	Lúpus eritematoso sistêmico
SODs	Superóxido dismutases

SRA	Receptor A
$T_{1/2}$	Meia-vida
TAS	Estado antioxidante total
Tat	Trans-ativador da transcrição (proteína do HIV)
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (Marcador de peroxidação)
TEHT	Trismolito Tri- (2 etylesil)
TGF α	Fator de transformação do factor alfa
TGF β	Transformando o fator de crescimento beta
TIA _s	Ataques isquêmicos transitórios
TIL	Linfócitos infiltrantes de tumores
TM	Talassemia
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
TRALI	Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão
TRX	Thioredoxin
TRX P _x	Peroxidase de Thioredoxin
TRXR	Tioredoxina redutase
TxA	Thromboxane A ₂ (formulário ativo)
β -T ₂ BG	β - tromboglobulina
TxB ₂	Thromboxane B ₂ (forma estável)
UDP ²	Difosfato de uridina
UTP	Trifosfato de uridina
UV	Luz ultravioleta

Acrônimos

xxvii

VA	Acuidade visual
VAS	Escala analógica visual
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VIP	Péptido intestinal vasoativo
Vitamina A	Retinol
Vitamina E (EH)	α - tocoferol
VLDL	Lipoproteína de baixa densidade
QUEM	Organização Mundial de Saúde
WMA	Associação Médica Mundial
vWF	Fator von Willebrand
WBC	Glóbulos brancos
WSC	Concentração do local de trabalho
XDH	Xantina desidrogenase
XO	Xantina oxidase
ZIG	Zoster Immune Globulin

INTRODUÇÃO

O ozônio é uma molécula gasosa natural composta por três átomos de oxigênio enquanto a molécula de oxigênio, muito mais estável, é composta por apenas dois átomos.

Christian Friedrich Schonbein (1799-1868) descobriu o ozônio em 1840, quando, trabalhando com uma pilha voltaica na presença de oxigênio, notou a emergência de um gás com um "cheiro elétrico e pungente" que poderia ser um tipo de "oxigênio super-ativo". Podemos cheirá-lo durante uma tempestade, porque o descarga elétrica de raios, entre nuvens e terra, catalisadores a formação de ozônio a partir do oxigênio atmosférico. Embora Schonbein tivesse provavelmente adivinhado que o ozônio poderia ser usado como desinfetante, sua intuição não o salvou quando ele contraiu uma infecção por *Bacillus anthracis* enquanto explorando um método químico para preservar a carne. O conceito de que o ozônio deriva do oxigênio quando uma descarga elétrica foi gerada por um voltaico O arco foi praticamente aplicado pelo químico Werner von Siemens, que inventou o chamado tubo de super-indução (tubo de Siemens), consistindo de Duas placas de eletrodo interpostas colocadas em uma alta tensão que, na presença de oxigênio, poderia gerar um pouco de ozônio. Tornou-se possível produzir ozônio a vontade e esclarecer que o ozônio é realmente um sistema muito reativo, instável e gás inesgotável que teve que ser produzido "ex tempore" de oxigênio e usado de uma vez só. Geradores de ozônio industriais poderiam então ser usados para Aplicação e desinfecção de água, depois de mostrada a potente e ampla atividade bactericida do ozônio. Hoje, ninguém duvida de sua força propriedades desinfetantes e existem mais de 3.000 tratamentos municipais instalações do mundo. Como a necessidade de água aumenta diariamente e é indispensável para prevenir a disseminação de doenças infecciosas, a importância de O ozônio para aplicações práticas torna-se imenso. O ozônio internacional A Associação (IOA) supervisiona cuidadosamente todas as aplicações e publica uma Boa revista científica "Ozone Science and Engineering". Até agora, um fracasso O ponto não foi prestar atenção suficiente às aplicações médicas porque este não é o principal objetivo da IOA.

A primeira aplicação médica parece ter sido o uso de ozônio para tratamento de gangrena gasosa e pós-traumática em soldados alemães durante o 1º guerra Mundial. No entanto, um grande passo em frente foi a invenção de um ozonizador para uso médico pelo físico Joachim Hansler (1908-1981). A idéia de usar o ozônio na medicina desenvolveu-se lentamente durante o último século e foi estimulado pela falta de antibióticos e as propriedades desinfetantes de

ozônio. Não surpreendentemente, um dentista suíço, EAFisch (1899-1966) foi o primeiro para usar o ozônio em sua prática. Por um giro do destino, o Dr. E Payr (1871-1946), um O cirurgião teve que ser tratado por uma pulpíte gangrenosa e logo percebeu eficácia do tratamento de ozônio em cirurgia para tornar-se tão entusiasmado para relatar seus resultados no "59º Congresso da Sociedade Cirúrgica Alemã em Berlim (1935) e escreva: "qual outro desinfectante seria tolerado melhor que ozônio? Os resultados positivos em 75% dos pacientes, a simplicidade, a higiene As condições e a inanição do método são algumas das muitas vantagens".

Em 1936, na França, o Dr. P. Aubourg propôs usar a insuflação de oxigênio-ozônio no reto para tratar colite crônica e fístulas.

Como o ozônio pode ser administrado para uso interno? Parece que o Dr. Payr foi o primeiro a injetar gás com uma pequena seringa de vidro diretamente na veia, mas Ele teve muito cuidado ao entregar lentamente um pequeno volume de gás. Infelizmente, esta rota foi adotada mais tarde por charlatões e técnicos sem qualquer qualificação médica que, ao injetar grande volume (até 500 ml em duas horas) muitas vezes causaram embolia pulmonar principalmente por oxigênio e até mesmo a morte. Embora esta prática tenha sido proibida desde 1984, quacks ainda usa em países do terceiro mundo e certamente representa uma boa razão por proibir de uma só vez o uso de ozônio. Na maioria dos Estados Unidos, a FDA proibiu o uso do ozônio e esse fato influenciou negativamente um desenvolvimento correto da ozonoterapia, que, no entanto, é mais ou menos tolerado em outras partes do mundo. É arrependido que pioneiros brilhantes como Fisch, Payr, Aubourg e Dr. H. Wolff (1927-1980), inventor de ozônio auto-hemoterapia, foram traídos por uma horda de não escrupulosos e falsos médicos. Se isso não bastasse, **outro obstáculo sério foi criado nos EUA pelo dogma dominante que "o ozônio é sempre tóxico de qualquer maneira que você lide com isso"**. Esta foi a frase que um dos melhores químicos do ozônio escreveu eu em 1995. Embora eu tentei discutir com ele mostrando nossos dados contradizendo sua afirmação dogmática, ele preferiu não discutir mais esse assunto. Quando, em junho de 2002, enviei-lhe meu livro que examinou criticamente terapia de ozônio, apenas seu secretário, após um segundo pedido, informado brevemente eu que ele recebeu o livro! No campo médico, a história tem repetidamente mostrou que nem todos os dogmas são sustentáveis e que o ozônio se levanta principalmente com base em preconceitos, incompetência médica e mau trabalho anterior. Embora eu concorde plenamente com os especialistas que o ozônio é um dos mais fortes oxidantes e uma molécula intrinsecamente tóxica, com base em nossa biológica e dados clínicos, **tenho certeza de que o ozônio, se usado em doses judiciosas, pode ser domesticado pelo poderoso sistema antioxidante presente nas células e biológico fluidos**. Obviamente, durante um processo inflamatório, um excessivo, contínuo e a liberação localizada de ozônio pode ser prejudicial enquanto que, dependendo de uma concentração mínima, curto tempo de exposição e localização biológica, **a agora famosas três moléculas gasosas: CO, NO e O₃ podem atuar como cruciais ativadores fisiológicos**.

O problema da toxicidade do ozônio é de suma importância e será totalmente esclarecido neste livro. O leitor interessado pode navegar por Capítulo 2 do meu livro anterior (Bocci, 2002), onde essa longa controvérsia foi descrito. Sinto-me confiante de que lentamente no futuro, apesar de vários inconvenientes, o valor terapêutico e a falta de efeitos adversos se tornarão evidente para todos e esta abordagem complementar será amplamente utilizada em remédio.

Capítulo 1

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE OZÔNIO. PRODUÇÃO NATURAL DE OZONO. A TOXICOLOGIA DO OZONO

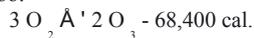
Como já mencionei, o ozônio (do grego significa libertar um cheiro) é uma molécula natural, porém instável. O gás puro tem um céu azul suave cor com um cheiro acre e acre. A molécula é composta por três

átomos de oxigênio (O_2) e, o peso molecular, em comparação com o oxigênio molécula diatômica ($32,00$) é de $48,00$. O ozônio tem uma estrutura cíclica com um distância entre os átomos de oxigênio de $1,26 \text{ \AA}$ e existe em vários mesoméricos estados em equilíbrio dinâmico. Para o médico é útil saber que o

solubilidade (ml) em 100 ml de água (a 0°C) de ozono ou oxigênio é $49,0 \text{ ml}$ ou $4,89$ (dez vezes mais baixos), respectivamente.

Entre os agentes oxidantes, o ozônio é o terceiro mais forte, após flúor e Persulfato, fato que explica sua alta reatividade.

O ozônio é formado a partir de oxigênio puro através de um processo endotérmico permitido por gradientes de alta tensão configurados entre os eletrodos da Siemens tubo:



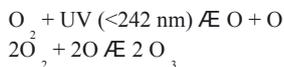
O leitor pode notar que essa reação é reversível, significando praticamente que o ozônio se decompõe espontaneamente e, portanto, dificilmente é armazenável. Além disso, a vida da molécula de ozônio depende da temperatura, de modo que a 20°C , a concentração de ozônio é reduzida para metade em 40 min. , a 30°C dentro de 25 min. , enquanto que a -50°C é reduzido para metade somente após três meses.

O que se sabe sobre a produção natural de ozônio?

Na estratosfera, a cerca de 22 km da superfície terrestre, há uma camada de ozônio que pode atingir uma concentração máxima de 10 ppmv (partes por milhão de volumes: 106), equivalente a $0,02$ microgramas (mcg / ml). A manutenção da camada de ozônio é muito importante porque absorve a maioria dos a radiação ultravioleta (UV) ($<290 \text{ nm}$) emitida pelo sol. Os raios UV incluem banda A ($316\text{-}400 \text{ nm}$) responsável pelo bronzeador e bandas B e C (de 100 até 315 nm), que são muito mais mutagênicos e responsáveis por melhorar

envelhecimento da pele e carcinogênese que foi demonstrado por um progresso aumento de carcinomas e melanomas nos últimos tempos.

A natureza tem sido providencial porque, graças às cianobactérias, assim que o oxigênio começou a aumentar na atmosfera terrestre cerca de $2,3$ bilhões anos atrás, a emissão de UV solar catalisou a produção de ozônio, que então poderia controlar a irradiação UV e proteger os sistemas biológicos na Terra:



A camada protetora de ozônio na estratosfera foi bastante constante, pois foi o resultado de um equilíbrio dinâmico entre a reação formadora de ozônio e a dissociação natural do ozônio. Este equilíbrio tem sido parcialmente subvertida durante o último século devido a um aumento progressivo de poluentes, nomeadamente óxidos de nitrogênio e cloro derivado de clorofluorocarbonos (CFCs) utilizados como fluidos refrigerantes e de forma incauta dispersos no meio ambiente. Um único átomo de cloro, através de um catalisador mecanismo de reação em cadeia descoberto por Molina e Rowland (1974), pode destruir milhares de moléculas de ozônio antes de ser transportado de volta para o troposfera.

A destruição excessiva do ozônio causou o desbaste do camada protetora de ozônio e o famoso "buraco de ozônio antártico"; apenas graças a um esforço internacional para substituir CFC, a camada de ozônio será provavelmente restaurado ao normal até 2050 (Schrope, 2000)!

Mais uma vez, atividades humanas caóticas processos industriais, veículos tráfego, etc.) levaram a uma perigosa poluição ambiental do ar presente na troposfera, que se estende a $8\text{-}17 \text{ km}$ da superfície terrestre. Emissões antropogênicas exageradas de monóxido de nitrogênio (NO) e dióxido de (NO_2), de monóxido de carbono (CO), de metano (CH_4), ácido sulfúrico e outros compostos ácidos favoreceram um aumento quase intolerável de concentração de ozônio até $0,1 \text{ ppmv}$ ($0,0002 \text{ mcg} / \text{ml}$) ou mais, enquanto

não deve ser superior a 0,03 ppmv, ou seja, cerca de 300 vezes menor do que no estratosfera. Em grandes metrópoles, o **ozônio, misturado com os outros compostos, compõe a poluição fotoquímica: tornou-se o principal tóxico para os pulmões, os olhos, o nariz e, em menor grau, a pele porque particularmente a mucosa respiratória não contém substâncias neutralizantes suficientes para esta mistura de ácido assassino.** Na verdade, os fluidos do forro das vias respiratórias (RTLFs) é apenas uma camada de película aquosa que é facilmente sobrecarregada por isso mistura ácida de oxidantes fortes. Particularmente crianças, asmáticas e outras Os leucócitos podem produzir ozônio (Babior et al., 2003; Nieva e Wentworth, 2004) são de importância crítica em situações normais e patológicas. Os pacientes bronco-pulmonares estão em risco e a "toxicomania" do ozônio está bem justificad(Devlin et al., 1991; Aris et al., 1993; Broeckeaert et al., 1999). **Certamente, a toxicidade do ozônio ao nível da rua contribuiu para apoiar a dogma que o ozônio é sempre tóxico e o leigo pode imaginar por que O ozônio pode ser usado como agente terapêutico.** Toxicologistas e Saúde

Propriedades físico-químicas do ozônio

7

As autoridades estão corretamente preocupadas com esse problema, o que claramente não é apenas devido ao ozônio e isso não deve levar a uma conclusão abrangente que ozônio "é sempre tóxico". As recentes descobertas surpreendentes que o ser humano ativou os leucócitos podem produzir ozônio (Babior et al., 2003; Nieva e Wentworth, 2004) são de importância crítica em situações normais e patológicas.

Voltaremos a este ponto com outras duas moléculas gasosas, nomeadamente CO e NO (Moncada, 1992; Verma et al., 1993; Pannen et al., 1998), que também surpreendentemente podem se comportar a doses fisiológicas como essenciais efetivos e tornam-se tóxicos em altas concentrações. Em outras palavras, o

O conceito válido para qualquer molécula é que é a dose certa que diferencia-se entre um agente terapêutico e um agente tóxico.

Assim, para a segurança dos pacientes e do pessoal, nenhum vestígio de ozônio deve estar presente e uma troca de ar adequada pode ser assegurada por um aspirador fornecido com um destruidor de ozônio. Além disso, um analisador de monitor com luzes de advertência e um alarme alto devem ser ativados o tempo todo para imediatamente alerta em caso de uma pequena contaminação. Devo dizer que o nosso odor O limiar de percepção para o ozônio é de cerca de 0,01 ppmv (0,02 mcg / L), dez vezes inferior à concentração máxima do local de trabalho (WSC) de 0,1 ppmv (0,2 mcg / L) durante um período de respiração de uma hora. A organização mundial da saúde (OMS) permite trabalhar durante 8 horas quando a concentração de ozônio é 0,06 ppmv (0,12 mcg / L) que é bem percebido como um cheiro de ozônio bastante forte. Escusado será dizer que nunca devemos confiar no nosso nariz porque o nosso olfativo os receptores se tornam rapidamente tolerantes e, em qualquer caso, o ar da clínica deve seja livre de ozônio.

Infelizmente, é confuso que as concentrações de ozônio sejam relatadas como ou ppmv ou como mcg / ml nos EUA ou na Europa, respectivamente. A conversão é do seguinte modo:

1 ppmv = 0,002mcg / ml

Após uma respiração prolongada de ar contaminado com ozônio, o A gravidade dos sintomas e as alterações patológicas estão em relação à concentração de ozônio e o tempo de exposição (Tabela 1)

Tabela 1. Efeitos tóxicos do ozônio gasoso em humanos

O concentrações no ar (ppmv)	Efeitos tóxicos
0,1 ³	Lachrymação e irritação das vias respiratórias superiores vias aéreas.
1,0-2,0	Rinite, tosse, dor de cabeça, ocasionalmente náuseas e vômitos.
2,0-5,0 (10-20 min)	Os indivíduos predispostos podem desenvolver asma. Aumento progressivo da dispneia, bronquial espasmo, dor retrosternal.
5,0 (60 min)	Edema pulmonar agudo e ocasionalmente paralisia respiratória.
10,0	Morte dentro de 4 horas.
50,0	Morte em poucos minutos.

Os efeitos toxicológicos são pior se o sujeito respirou ozonizado ar contaminado com NO_2 , compostos ácidos, CO, etc., porque os RTLFs da mucosa têm uma capacidade de tamponamento e antioxidante muito fraca. Deve-se enfatizar que **a toxicidade do ozônio para o trato respiratório não pode ser extrapolado ao sangue devido a anatômicos bastante diferentes, condições bioquímicas e metabólicas.** Um paciente intoxicado deve mentir baixo e possivelmente respirando oxigênio humidificado. Um intravenoso lento (IV) administração de ácido ascórbico e glutathione reduzida (GSH) em 5%. A solução de glicose pode limitar o dano. Ácido ascórbico, vitamina E e N-Acetilcisteína (NAC) também pode ser administrada por via oral, mas esse tipo de tratamento é mais racional como terapia preventiva do que curativa. Na verdade, o maior é a capacidade antioxidante de fluidos biológicos; quanto mais baixo é o possível dano oxidativo.

CONCLUSÕES: O ozônio é um produto natural, altamente reativo, gasoso molécula produzida por uma descarga elétrica ou radiação UV, sozinha ou com NO_x . Notavelmente, mesmo os leucócitos ativados parecem gerar ozônio in vivo. Pode ser protetor ou ofensivo, dependendo de sua concentração e localização. O ozônio nunca deve ser inalado porque o As RTLFs têm, em comparação com o sangue, uma capacidade de proteção insignificante. Hoje, o uso de ozônio para aplicações industriais e água a desinfecção recebeu um amplo consenso enquanto o uso em medicina permanece controverso porque médicos e clínicos permanecem céticos e não querem aprender e entender a utilidade de ozônio.

Capítulo 2

COMO O OZONE É GERIDO E SEU CONCENTRAÇÕES MEDIDAS?

Devido à instabilidade do ozônio, ele precisa ser gerado somente quando necessário e usado de uma só vez. **O ozonoterapêutico deve ter um gerador de ozônio que é seguro, atóxico e reproduzível**. O instrumento deve ser construído com o melhor materiais resistentes a ozônio, como o aço inoxidável Inox 316 L, titânio puro grau 2, vidro Pyrex, Teflon, Viton e poliuretano evitando qualquer material que poderia ser liberado devido à oxidação do ozônio. É fortemente sugerido para Compre apenas um gerador que permita medir em tempo real o ozônio concentração por meio de um fotômetro confiável.

O ozônio não utilizado não pode ser disperso no meio ambiente e deve ser decomposto ao oxigênio por uma reação catalítica dentro do indispensável destrutor que contém óxidos de metais pesados mantidos a cerca de + 70 ° C por um termostato elétrico.

O gerador de ozônio médico consiste em 2-4 tubos de alta tensão conectado em série a um programa eletrônico capaz de configurar a tensão Diferenças entre 4.000 e 13.000 Volts. No sistema definido como o ozonador de descarga corona, o ozônio é formado quando o oxigênio passa um espaço entre eletrodos de alta tensão e terra para criar um campo de energia, denominado corona. A energia da descarga elétrica permite a quebra de moléculas de oxigênio em átomos de oxigênio que, na presença de um excesso de moléculas de oxigênio, formam a molécula de ozônio de três átomos. o gerador é alimentado com oxigênio médico puro e, no bocal de alimentação, um gás mistura composta de não mais de 5% de ozônio e 95% de oxigênio pode ser coletados em uma pressão ligeiramente positiva. A síntese de ozônio é permitida por a energia liberada pela descarga elétrica enquanto a decomposição de O ozônio é acompanhado de liberação de energia. Para fins médicos, o ar não pode ser usado porque, contendo 78% de nitrogênio, a mistura final de gás contém, ao lado do oxigênio e do ozônio, uma quantidade variável de NOx altamente tóxico

A concentração de ozônio é determinada por três parâmetros:

1. A TENSÃO: a concentração final de ozônio aumenta com a tensão, embora de forma não proporcional.
2. O ESPAÇO ENTRE OS ELECTRODOS: isso serve para modula um aumento gradual da concentração de ozônio.

9

10

Capítulo 2

3. O FLUXO DE OXIGÊNIO: isso é expresso como um volume de litros por minuto (L / min) e normalmente pode ser regulado de 1 até cerca de 10 L / min. A concentração final de ozônio é inversamente proporcional ao fluxo de oxigênio; portanto, por unidade de tempo, quanto maior o fluxo de oxigênio, menor o ozônio concentração e vice-versa.

Os critérios para o cálculo da dose de ozônio são os seguintes:

- A) Volume total da mistura de gases composta de oxigênio e ozônio.
- B) Concentração de ozônio, expressa em microgramas por ml (mcg / ml).
- C) Pressão barométrica (mmHg), se diferente do normal. Por segurança

Por isso, devemos evitar a pressão hiperbárica.

A DOSE TOTAL DE OZONE É EQUIVALENTE AO GÁS VOLUME (ml) MULTIPLICADO PELA CONCENTRAÇÃO DE OZONO (mcg / ml).

Por exemplo, se estiver usando um volume de gás equivalente a 100 ml e a concentração de ozônio é de 40 mcg / ml, a dose total de ozônio é: $100 \times 40 = 4.000$ mcg ou 4.0 mg.

Um bom ozonoterapêutico com um gerador de ozônio não confiável não pode entregar uma ozonoterapia eficaz.

Portanto, é indispensável que o gerador seja submetido periodicamente manutenção, incluindo um controle por titulação iodométrica do fotômetro, para assegurar a entrega de uma concentração precisa de ozônio.

Os geradores médicos normais fornecem concentrações de ozônio de 1 até 70-100 mcg / ml. À medida que o uso da ozonoterapia se expandirá em breve, **penso a utilidade de um gerador pequeno, preciso e acessível capaz de produzir concentrações de ozônio equivalentes a 2, 5, 10, 20 e 30 mcg / ml.** Este intervalo é adequado para tratamentos como insuflação rectal, tratamentos tópicos, exposição quase total ao corpo, preparação de água ozonizada e óleo para pacientes para usar em casa sob a supervisão de um ozonoterapêutico. **Para vários razões práticas, este novo dispositivo permitirá o uso de ozônio para muitos pacientes crônicos que, de outra forma, acham impossível, ou demorado, ou muito caro para ser tratado, em uma clínica.**

Ainda hoje, existem vários instrumentos obsoletos ou não verificados use para que os resultados clínicos permaneçam questionáveis e muitas vezes não são reprodutível. Se realmente queremos que a ozonoterapia seja progredida, precisamos de precisão e geradores de ozônio confiáveis. ***Isto é assim porque a ozonoterapia não está baseada em um conceito homeopático que até mesmo um montante de rastreamento estará ativo, mas em A firme base farmacológica que o ozônio é e atua como uma droga real e, como tal, deve ser quantitativamente preciso.*** Por sorte, geradores europeus dão a concentração de ozônio diretamente em termos de mcg / ml e o intervalo 1-100 é suficiente para uso médico. Os geradores modernos permitem avaliar o ozônio concentração por determinação fotométrica. Isso é possível porque existe uma absorção pronunciada de ozônio dentro da banda Hartley com um pico em 253,7 nm. Com esse comprimento de onda, a radiação UV (lâmpada de vapor de mercúrio) é

Como o ozônio é gerado?

11

absorvido linearmente de forma dependente da concentração (de acordo com Lei de Lambert-Beer) ao passar por um tubo contendo ozônio. este O sistema é bastante sensível e preciso, mas o ozonoterapêutico deve saber disso tende a decair devido ao envelhecimento da lâmpada. Existe também a possibilidade de medir concentração de ozônio a 600 nm (banda Chappuis) que, embora menos sensível, é mais estável. **A grande vantagem do fotômetro é a possibilidade de verificar uma exibição digital da concentração de ozônio na mistura de gás fluido para dentro da seringa durante a retirada.** No entanto, o fotômetro deve ser verificado de tempos em tempos e possivelmente ajustado com base em as concentrações de ozônio medidas pelo método iodométrico consideraram a padrão-ouro. O método foi aprovado pela IOA e os detalhes foram relatados por Masschelein em 1996.

Quando o ozônio reage com o iodeto de potássio tamponado, o iodo é gerado e a solução incolor de repente adquire uma cor âmbar que, em redução com uma solução titulada de tiosulfato de sódio e um amido indicador permite a determinação da concentração de ozônio em g / L com um reprodutibilidade de cerca de 2% da concentração de ozônio medida.

Embora a necessidade de ter um instrumento preciso é uma obrigação, na prática diária algumas dicas podem ser úteis. Em primeiro lugar, eu aprendi que o que é importante é o uso imediato do gás e não pequenas mudanças ($\pm 1\%$) de concentração. Em segundo lugar, as seringas revestidas com silicone, de polipropileno devem ser usado apenas uma vez. Finalmente, o gerador deve ser verificado regularmente porque o A eficácia do tratamento depende da concentração necessária de ozônio.

CONCLUSÕES: O ozônio deve ser produzido usando oxigênio médico com um gerador atóxico confiável que permite as medidas de precisão

concentrações de ozônio (1-100 mcg / ml) por meio de um fotômetro frequentemente controlado pela titulação iodométrica.

A dose total de ozônio é equivalente ao volume de gás (ml) multiplicado pela concentração de ozônio (mcg / ml). Para diferentes aplicações médicas, O ozonoterapêutico deve conhecer as doses ideais de ozônio e estas serão especificado no capítulo 9.

Capítulo 3

PREPARAÇÃO DE ÁGUA OZONADA E ÓLEO PARA A TERAPIA TOPICA. OZONE AS UM DESINFECTANTE DE ÁGUA POTÁVEL. OZÔNIO DESINFECÇÃO PARA EVITAR NOSOCOMIAL INFECCÇÕES.

No mundo, há milhões de pessoas afetadas por sujos traumáticos lesões, feridas infectadas, úlceras torpe crônicas, feridas na cama, queimaduras, herpéticas lesões, infecções fúngicas e picadas de insetos, que sofrem por muito tempo porque os tratamentos tópicos convencionais baseados em antibióticos e anti- os medicamentos inflamatórios não são suficientemente eficazes. Infelizmente, a maioria médicos e enfermeiros não estão conscientes da potência e eficácia de ambos água e óleo ozonizados. Quando possível, também podemos usar a mistura de gases: oxigênio-ozônio, mas devemos evitar o risco de respirar ozônio e não todos os geradores estão equipados com uma bomba de sucção conectada a um ozônio destruidor. Por outro lado, é fácil aplicar uma compressa de gaze encharcada com água ozonizada ou óleo em qualquer parte do corpo.

A preparação de água ozonizada é realizada utilizando um cilindro de vidro cerca de $\frac{3}{4}$ preenchido com água bidestilada através da qual a mistura de gás deve ser borbulhou continuamente pelo menos 5 minutos para alcançar a saturação. O ozônio não utilizado flui através de tubos de silicone em um destruidor e é convertido em oxigênio. Alguns geradores de ozônio já incorporaram a sistema de ozonização de água; Se não estiver disponível, ele pode ser simplesmente construído com um Garrafa de vidro de 500 ml que podemos preencher com 250 ml de água e 250 ml de gás Misture e feche com uma rolha de silicone. Também com esta técnica rudimentar, uma mistura vigorosa por cerca de 5 min garante uma ozonação bastante boa de puro agua.

Solubilização de ozônio em água pura ocorre de acordo com a lei de Henrique (1803) que afirma que a concentração de saturação de um gás na água é proporcional à sua concentração. Isso é correto apenas se a água estiver absolutamente puro e a temperatura e a pressão do ozônio permanecem constantes.

Água monodistilada (ou pior, a água da torneira) não é apropriada porque, por contendo alguns íons, estimula a reatividade química do ozônio com o possível formação de compostos tóxicos. Como exemplo, **solução salina fisiológica**

(NaCl a 0,9%) nunca deve ser ozonizado por causa da formação de ácido hipocloroso. Este composto pode causar inflamação e flebite após a infusão de solução salina ozonizada, como fazem alguns charlatões. Por esse motivo, **eu recomenda o uso de água pura, que está comercialmente disponível. Dentro Tal caso, o ozônio é simplesmente dissolvido na água e sua concentração, Após 5-6 minutos de borbulhamento, é estável e é equivalente a ¼ (25%) do concentração de ozônio presente na mistura de gases.** Assim, se queremos um forte preparação de água ozonizada, devemos usar uma concentração de ozônio de 80 mcg / ml de gás que produzirá uma concentração final de ozônio de cerca de 20 mcg / ml na água. Esta solução é adequada para tratar feridas fortemente infectadas em ordem para eliminar pus, materiais necróticos e bactérias. Por outro lado, Uma vez que a ferida atinge os estágios de proliferação e remodelação, devemos use uma solução suave preparada com uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml de gás que produzirá uma concentração de ozônio de apenas cerca de 5 mcg / ml de água.

Quão estável é uma preparação de água pura ozonizada? Devido ao Inestabilidade inerente ao ozônio, este é um ponto fraco. A água ozonizada deve ser mantido em uma garrafa de vidro bem fechada com um tampão de silicone ou de teflon, possivelmente na geladeira. Se for mantido a 5 ° C, a concentração de ozônio é reduziu para metade em cerca de 110 horas, mas a 20 ° C, a meia-vida do ozônio é de apenas 9 horas! Esta informação tem uma importância prática porque, se mantida corretamente, pode ser usado por um par de dias na casa do paciente para domiciliar tratamento. Em contraste, a semi-vida do ozônio solubilizado em monodistilado A água é inferior a uma hora e, portanto, deve ser usada de uma só vez.

Não posso perder a oportunidade de enfatizar a utilidade do ozônio Água para remoção de espessura de pus a partir de abscessos purulentos e empiemas. Depois de drenando a água, a cavidade pode ser insuflada com o gás oxigênio-ozônio mistura pelo menos duas vezes por dia e logo o operador ficará surpreso ao notar uma cura rápida. Conheço vários casos desesperados onde dedicado os ozonoterapeutas conseguiram eliminar infecções desesperadas usando apenas o combinação de água ozonizada, gás e óleo ozonizado. A insuflação de gás deve ser realizado em alguns minutos em um local bem ventilado, deixando o cânula de polietileno apertada para evitar a saída de gás. O ozônio irá dissolver nas secreções infectadas, as esterilizará e promoverá a reconstrução de tecidos. Obviamente, um deve usar no início um alto (70-80 mcg / ml) concentração de ozônio durante a fase séptica e depois progressivamente baixe-a assim que a infecção diminua, para aumentar a proliferação celular.

Sabe-se que as úlceras decúbitas e torpe (em diabéticos, venosas pacientes com isquemia de estase e membros de membros crônicos) exigem um período frustrantemente ~~patológico~~ que muitas vezes é uma falha. O gás só pode ser usado se a úlcera puder ser contidos, com ou sem descompressão leve, usando um resistente a ozônio recipiente, como uma bolsa de polietileno ou um copo de Teflon. Geralmente durante a dia é mais prático usar água recém-ozonizada para limpeza, desinfecção e estimulação da granulação do tecido enquanto que, durante a noite, A aplicação de óleo ozonizado é capaz de manter estéril a lesão e

melhorar a cura. Na última década, tem havido um interesse crescente na Aplicação de óleo ozonizado: um mérito particular é para o Dr. Renate Viebahn e cientistas de Cuba para desenvolvê-lo e acredito que a Renate patenteou a produção. Em Cuba, provavelmente devido à falta de drogas convencionais, O óleo de girassol ozonizado tem sido empregado em úlceras torpidas, bacterianas, fúngicas e infecções parasitárias não apenas com aplicações tópicas, mas também orais administrações. Os resultados publicados em revistas cubanas parecem ser muito bons.

Como preparação natural, o petróleo ozônico está disponível em vários países, mas Até agora, não existe uma preparação realmente padrão, que é urgentemente necessária. O óleo de girassol recentemente ozonado (Oleozone) de Cuba foi testado por Sechi et al., (2001) e descobriu-se que possui uma valiosa atividade antimicrobiana contra todos os microorganismos testados. No nosso Hospital Universitário, fizemos a nossa própria preparação borbulhando oxigênio-ozônio em azeite puro durante pelo menos 60 minutos a temperatura ambiente, mas agora preferimos usar uma preparação comercial. No IOA Congress em Londres (14-15 de setembro de 2001), Miura et al., (2001) apresentou um relatório interessante sobre a elucidação da estrutura de ozônio Azeite: a ozonização foi realizada durante dois dias até o óleo solidificar e Um grama de óleo poderia absorver até 160 mg de ozônio. Uma série de análises levou à conclusão de que a ozonização prolongada resultou em exclusivos formação de triolein-triozonides, que permaneceu estável na geladeira por dois anos. Não há necessidade real de ter uma preparação de óleo sólido, exceto para fins comerciais e longa estabilidade. Na prática, o patológico As situações são tão variáveis que exigem grande flexibilidade para que o muito viscoso O óleo pode ser aquecido ou diluído com óleo puro ou melhor com *ábum Vaselineum* farmacêutico (a 50%) quando a ferida é asséptica.

Como os atos de ozônio continuam sendo uma questão aberta. Provavelmente, quando o triozone estável entra em contato com o exsudado quente da ferida, ele se decompõe lentamente ao ozônio reativo, que se dissolve prontamente na água, gerando peróxido de hidrogênio e LOPs que podem explicar o prolongado atividade desinfetante e estimuladora. Se for correto, esse raciocínio implica que deveríamos ter titulado preparações com alta, média ou baixa concentrações de triozone a serem utilizadas durante a fase septa inflamatória I, fase de regeneração II ou fase de remodelação III, respectivamente. Essas fases foram relacionados aos tipos de células em rápida mudança e à liberação de citocinas e fatores de crescimento que modulam o complexo processo de cicatrização (Capítulo 9, Seção I).

No Departamento de Cirurgia, o Hospital Chiba-Tokushkai no Japão, Matsumoto et al., (2001) testaram a eficácia do óleo preparado por Miura et al. em fístulas intratáveis e feridas após operações cirúrgicas (aguda apendicite com peritonite, abscessos intrapelvic, abdominal e perianal, etc.). Em uma série de 28 pacientes, o óleo ozonizado foi totalmente efetivo em 27 casos, sem efeitos colaterais adversos. Nos últimos cinco anos, eu tratei vários casos desesperados em pessoas idosas (prevalentemente feridas na cama) com um ótimo sucesso para que eu possa confirmar completamente os resultados da Matsumoto. Acabei de aprender isso

pacientes com reações cutâneas de radioterapia, tratados com ozônio, perceberam benefício em termos de alívio da dor (Jordan et al., 2002). Surpreendentemente, esses resultados foram obtidos em Manchester (Reino Unido), com um método inadequado e, portanto,

o uso de petróleo ozônico provavelmente produzirá melhores resultados. Oleo ozinado tem também provou ser muito eficaz em queimaduras e seria interessante

Pomada de queimaduras expostas úmidas inventada pela Xu na China (2004).

Além disso, mencionarei que existem vários veículos farmacêuticos para a administração de óleo ozonizado, como cápsulas gastro-resistentes, pessários, supositórios e até mesmo colichões, para serem utilizados em intestino, infecções vaginais, anal-rectais e oculares. Como se pode imaginar, o óleo ozonizado cheira a gordura rançosa, mas as cápsulas ingeridas por via oral foram toleradas por Crianças cubanas. Silvia Menendez et al., (1995) trataram 222 crianças afetadas por giardíase infantil, uma doença parasitária, obtendo uma cura notável sem toxicidade em 76% das crianças.

Hoje, ainda estamos usando o petróleo ozônico de forma muito empírica e, Quando relato essas informações, as pessoas não disfarçam a incredulidade e somente os resultados obtidos após estudos controlados serão convincentes. Contudo, **uma vez que médicos e enfermeiros perceberão o potencial terapêutico de água ozonizada e óleo, esses produtos se tornarão muito úteis e tratamento médico barato.**

Apesar de um grande uso de cloro, 2,4 bilhões de pessoas ou **40% dos A população mundial não tem acesso a saneamento adequado**

Infelizmente, o cloro possui características organolépticas insatisfatórias e está sendo amplamente substituído pelo ozônio em todo o mundo. O ozônio é possivelmente um desinfecção ainda mais potente de água potável capaz de inativar vários patógenos humanos, por exemplo, tanto bactérias diferentes (*Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Legionella*, etc.), cerca de 15 vírus (vírus da poliomielite, eco, Coxsackie, etc.), cerca de 25 fungos e esporos de mofo (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichoderma*, etc.), várias leveduras variedades e até 13 patógenos fúngicos (*Alternaria*, *Monilinia*, *Rhizopus*, etc.). Mais recentemente, devido à contaminação das águas subterrâneas com fecais material, o problema da desinfecção tornou-se mais complexo, uma vez que protozoários codificados, como *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* oocistos e ovos helmintos (*Ascaris suum* e *Ascaris lumbricoides*), requerem um tempo muito maior de contato com o ozônio do que bactérias e vírus. Cada ano *Cryptosporidium* provoca surtos de doença, o que pode ser fatal para pacientes idosos e muito doentes (AIDS).

A água está rapidamente se tornando uma mercadoria preciosa e águas residuais de cidades, criação de animais (especialmente bovinos, ovinos e suínos) e industriais as plantas devem ser reutilizadas para irrigação, a fim de aumentar a agricultura Produção. Isso acontece mais freqüentemente em países subdesenvolvidos, mas também nos EUA e na Itália, e representa um risco para a saúde, causando sérios problemas de gastrodoenças intestinais (Stein e Schwartzbrod, 1990; Ayres et al., 1992;

Johnson et al., 1998; Orta de Velásquez et al., 2001; Liou et al., 2002). Toze (1999) informou que, **em países com sistemas de saneamento deficientes, 250 milhões de pessoas são infectadas anualmente por agentes patogênicos Cerca de 10 milhões de mortes.**

A oxidação de materiais orgânicos e inorgânicos durante a ozonização (gás para fase aquosa) ocorre através de uma combinação de ozônio molecular e hidroxila radicais. Empresas de água em todo o mundo estão avaliando vários métodos para otimizar as várias etapas do processo de tratamento da água, que varia em diferentes países, dependendo da qualidade da água, concentração de matéria orgânica, turbidez e teor de sal (Kadokawa et al., 2001; Evans et al., 2001; Courbat et al., 2001; Hijnen et al., 2001). Ozônio parece ser muito eficaz na inativação da maioria das bactérias e vírus, enquanto cistos de protozoários e ovos de helmintos são muito mais resistentes; apenas usando condições de ozonização realistas, pode-se alcançar um grau moderado de inativação (Graham e Paraskeva, 2001; Lewin et al., 2001). Isto é um importante problema que requer saneamento mais intensivo de águas residuais, particularmente da criação de animais.

Outro aspecto para a prevenção de surtos de infecções intestinais é o possibilidade de usar ozônio como agente antimicrobiano em contato direto com

alimentos e frutas. Em 26 de junho de 2001, a US Food and Drug Administration (FDA) aprovou formalmente o uso de ozônio, no gasoso e aquoso fase, como agente antimicrobiano para o tratamento, armazenamento e processamento de alimentos (Arroz, 2001). Deve-se mencionar que, além da desinfecção de beber água, o uso de ozônio também pode melhorar o seu organoleptico propriedades. De fato, ele melhora o processo de coagulação e floculação, oxida o mau gosto e os compostos de odor (bem como ferro e manganês), e melhora a remoção de partículas em filtros ou através de granulados bioativos carbono ativado. **A eficácia do ozônio já foi validada por mais do que 3.000 usinas municipais de tratamento de água em todo o mundo.**

Durante a última década, as infecções nosocomiais tornaram-se comuns porque a resistência dos agentes patogênicos aos antibióticos aumentou até um ponto onde já não temos drogas eficazes para algumas cepas. Isto é um história complexa, em parte devido ao uso extensivo de antibióticos em alimentos para animais e o uso impróprio em pacientes. O resultado é dramático porque quase todas as mês, ouvimos falar de uma série de mortes devido a ruptura de infecções incontáveis em hospitais após operações mais ou menos complexas e em operações intensivas unidades de terapia. Com alguma aproximação, parece que vários milhares as mortes poderiam ser evitadas a cada ano se pudéssemos eliminar a resistência bactérias. O problema é tão importante que cerca de 1000 documentos por ano relatam dados relevantes (Aitken e Jeffries, 2001; Guerrero et al., 2001; Kollef e Fraser, 2001; Olsen et al., 2001; Shiomori et al., 2001; Slonim e Singh, 2001; Stephan et al., 2001; Stover et al., 2001; Wenzel e Edmond, 2001).

As aplicações para ozônio podem ser divididas em duas fases:

Terapia tópica de ozônio

17

- 1) A fase de gás para gás,
- 2) A fase de gás para água (fase líquida de ozônio).

A primeira fase é amplamente utilizada para remover até 272 odores orgânicos e poluentes: estes variam da acroleína aos odores do banheiro, odores corporais, fumaça de cigarro, substâncias em decomposição, éter, gases de escape, fezes e odores femininos, odores hospitalares, odores medicinais, mofo, putrefrigeração substâncias, odores de esgoto, odores de banheiros, produtos de resíduos, etc. O ozônio é Profissionalmente usado em enfermarias e lares de idosos para se livrar dos cheiros causada por pacientes incontinentes. Nos sistemas de ar condicionado (torres de resfriamento, etc.), uma pequena quantidade de ozônio rides o ar recirculante de odores, bactérias (*Legionella pneumophila*, etc.) e vírus. Além disso, o ozônio é providencial para fumigação de roupa de cama, roupa de cama e tratamento de ar em operação quartos. O ozônio é efetivo, mas é necessário tomar precauções:

- a) Permitir tempo suficiente, mesmo dias, se necessário, para o gás de ozônio (que é menos ativo e mais lento do que o ozônio solubilizado aquoso) para estar em contato com os contaminantes a serem oxidados e destruídos.
- b) Quando os espaços confinados são tratados com ozônio gasoso, as pessoas devem não esteja presente. O gerador de ozônio deve ser regulado por um temporizador, que pode ser operado por cada usuário. A liberação de ozônio deve parar bem antes que as pessoas reportam entre na instalação.
- c) Antes de retornar o ar misturado com ozônio à atmosfera, o a mistura de gás deve passar por um destruidor de ozônio. O pessoal geralmente pode re-insira uma área tratada com ozônio, após uma deseração apropriada, após uma curta enquanto.
- d) Para evitar a toxicidade pulmonar, um monitor de ozônio deve ser instalado para Verifique se há alguma concentração residual de ozônio.

A fumigação com o ozônio de roupa de cama, roupa de cama e qualquer outro objeto pode ser realizado de acordo com as instruções dadas por Inui e Ichianaghi (2001). O ozônio é usado em conjunto com um gerador de íons negativo e, se necessário, um aquecedor para controle de ácaros e carrapatos.

Várias empresas farmacêuticas nos EUA começaram recentemente a empacotar produtos farmacêuticos em uma atmosfera contendo ozônio para manter uma linha de produtos embalados estéril.

A fase de gás para água foi adotada nos EUA por uma série de

lavanderias para efetivamente lavar e esterilizar vários lençóis usados em saúde instalações de cuidados. Parece que, embora este processo não seja eficiente em termos energéticos, ele amplia a vida de linho em 25-50%. Além disso, a lavagem com ozônio fornece um bom alternativa ao processamento de linho convencional, uma vez que é mais eficaz em preservando o meio ambiente de água contaminada. Todos estes inovadores as tecnologias aumentam os custos dos cuidados de saúde, mas a qualidade do serviço é melhorada e, o mais importante, as infecções nosocomiais podem ser minimizadas.

Um relatório completo informando sobre como melhorar a segurança nos hospitais pode ser encontrado on-line em <http://www.ahrq.gov/making> health care [safe](#) : a critical análise da segurança do paciente.

CONCLUSÕES: A ozonização de água bidistilada ou azeite é realizada borbulhando a mistura gasosa (O_2-O_3) por cinco minutos ou mais para dois dias, respectivamente. A concentração de ozônio em água pura, devido a ozônio solubilizado, corresponde a 25% da concentração de ozônio utilizada, o que é mais do que suficiente para uma desinfecção ideal. Um grama de óleo pode ligar até 160 mg de ozônio. Enquanto a água ozonizada permanece eficaz durante um ou dois dias, o óleo permanece estável por dois anos no frigorífico. Ambos atuam como potentes desinfetantes e melhoram a cura por estimulando a proliferação celular. Assim que a comunidade médica apreciar a sua eficácia, tanto a água ozonizada como o óleo se tornarão ferramentas indispensáveis em unidades de cicatrização de feridas crônicas. *Gostaria de prever que a aplicação de óleo ozonizado, um remédio simples e barato tornar-se muito mais útil do que os cremes farmacêuticos caros e anunciar uma revolução médica para o tratamento tópico de úlceras torpidas e feridas. Sob estes termos, não é exagerado proclamar o ozônio como "o droga maravilhosa do século XXI".*

Os problemas de desinfecção da água potável e a prevenção de infecções nosocomiais tornou-se de primordial importância porque sua solução significa morte de vida para muitas pessoas. Dentro comparação com o cloro, a versatilidade e a eficácia do ozônio são amplamente reconhecido.

Capítulo 4

COMO O ACABAMENTO DE OZONE? COMO E POR QUE PODE EVITAMOS TOXICIDADE DE OZONO?

Este é um dos capítulos mais importantes porque acredito que, se o Ozonoterapeuta entende como o ozônio reage com fluidos e células corporais, ele pode obter resultados terapêuticos úteis. O paciente representa o substrato produzindo uma série de bioquímicos, farmacológicos e psico-neuro-reações imunológicas e, como tal, ele / ela é uma parte essencial do processo.

Embora o oxigênio represente o volume (95-98%) da mistura de gás, por considerando a enorme diluição do pequeno oxigenado reinfuso-sangue ozonado com sangue venoso, tem um papel insignificante. Enquanto, apenas Graças ao oxigênio que podemos viver, esse gás tem um efeito negativo no longo prazo porque a respiração celular permite a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), dentre os quais, o radical hidroxilo (OH^\cdot) É um dos mais destrutivos compostos radicais para enzimas preciosas e DNA. Quase todos sabe que o envelhecimento, os distúrbios metabólicos (aterosclerose, diabetes, células degeneração) pode ser agravada por ROS e, apenas em parte, podemos prevenir seus efeitos prejudiciais. Ironicamente, mesmo a falta parcial de oxigênio (hipoxia), observável em doenças vasculares isquêmicas, representa a causa de morte por isquemia dos membros, infarto cardíaco e acidente vascular cerebral. Além disso, hipoxia melhora a metastatização neoplásica e, finalmente, leva à morte.

Ozônio, o oxigênio triatômico, sintetizado na estratosfera para nos proteger de radiação UV excessiva, pode ser produzido com precisão com um médico gerador, mas cabe a nós usá-lo proficientemente como uma droga real. Como o ozônio é um dos oxidantes mais potentes, devemos aprender como domesticá-lo e **o escopo deste capítulo é definir seu coeficiente terapêutico, ou**, em palavras simples **para distinguir a dose terapêutica da tóxica.**

Quando pergunto aos médicos como o ozônio atua, recebo respostas estranhas: um favorecido uma é a idéia esotérica de que o ozônio, durante a sua decomposição para o oxigênio, transfira energia para o corpo, revigorando-a, e outra é aquilo O ozônio será absorvido e, depois de entrar nas células, irá ativá-los. Dentro comparação com outras abordagens complementares baseadas em filosofias postulações, uma característica positiva da **ozonoterapia** é que ela **pode sofrer a investigação científica mais objetiva realizada com o normal**

métodos biológicos e clínicos. Foi lamentável que, por vários décadas, o empirismo e a falta de estudos básicos atrasaram um compreensão dos mecanismos de ação. Além disso, perigoso, mesmo infusão mortal de ozônio por charlatães, uma boa dose de preconceito e **da dogma inconsistente de que "o ozônio é sempre tóxico"** é responsável pela oposição forte e aborrecida da medicina convencional ao uso de ozonoterapia. No entanto, vou perseverar no meu esforço e eu sinto Confiante de que essa crença errada mudará no futuro próximo.

No momento, meu dever é esquematicamente tentar demonstrar que o ozônio obedece perfeitamente às características físicas, químicas, fisiológicas e noções farmacológicas e que suas atividades modulam várias células as funções já são conhecidas.

Em primeiro lugar, o ozônio, como qualquer outro gás, dissolve-se na água, quer do plasma (a parte líquida do sangue), ou nos fluidos extracelulares, ou na camada fina de água cobrindo a pele e particularmente a mucosa do trato respiratório, intestino, vagina, etc. À temperatura normal e atmosférica pressão, devido à sua alta solubilidade e dependendo do seu relativo pressão, um pouco de ozônio dissolve-se na água, mas, ao contrário do oxigênio, **NÃO É EQUILIBRADO** com o ozônio restante na fase gasosa. este acontece porque o **ozônio, sendo um oxidante potente, REACTS IMEDIATAMENTE com uma série de moléculas presentes em biológicos fluidos, nomeadamente antioxidantes, proteínas, hidratos de carbono e, preferencialmente, Ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs).**

A reação do ozônio com tantas moléculas implica dois fundamentos processos:

A) Eu chamo a **primeira** "THE OZONE INICIAL REACTION" porque alguns da dose de ozônio é inevitavelmente consumido durante a oxidação de ácido ascórbico e Ácidos úricos, sulfúricos (SH) - grupos de proteínas e glicoproteínas. Apesar a albumina, os ácidos ascórbicos e úricos domiam a dura reactividade do ozônio (Halliwell, 1996), eles permitem essa primeira reação que é importante porque ela gera espécies reativas de oxigênio (ROS), o que desencadeia vários produtos bioquímicos caminhos no sangue ex vivo (isto é, na garrafa de vidro). ROS são neutralizados dentro de 0,5-1 minutos pelo sistema antioxidante.

B) **A segunda** reação bem caracterizada é conhecida como "LIPID PEROXIDAÇÃO" (Pryor et al., 1995). No plasma hidrofílico ambiente, uma mole de uma olefina (particularmente ácido araquidônico presente em triglicérides plasmáticos e quilomícrons) e uma mole de ozônio originam dois moles de aldeídos e uma mole de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Estes Duas reações, concluídas em segundos, usam a dose total de ozônio que gera peróxido de hidrogênio, um oxidante, mas não uma molécula radical (geralmente incluído na família ROS) e uma variedade de aldeídos conhecidos como LIPID PRODUTOS DE OXIDAÇÃO (LOPs).

DE AGORA ON, NÃO OZONE, MAS SOMENTE ROS (MAIS PEROXIDO DE HIDROGÊNIO) E OS LOPs são RESPONSÁVEIS

Como funciona o ozônio?

21

AS REACÇÕES BIOCÍMICAS SUCESSIVAS E MÚLTIPLAS ACONTECENDO EM CÉLULAS DIFERENTES TODO O CORPO.

Portanto, deve ficar claro que **uma boa dose de ozônio é consumida por os antioxidantes presentes no plasma e apenas a segunda reação é responsável pelos efeitos tardios biológicos e terapêuticos**. Isto deveria Esclarecer por que uma dose muito baixa de ozônio pode ser ineficaz ou equivalente a uma placebo.

ROS incluem vários radicais como aniões superóxido (O_2^-), nitrogênio monóxido (NO), peroxinitrito ($O = NOO$), o hidroxilo já mencionado compostos radicais e outros compostos oxidantes, como peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso (HClO). **Todos estes compostos são potencialmente citotóxicos** (Fridovich, 1995; Pullar et al, 2000; Hooper et al., 2000), **felizmente têm uma meia-vida curta (normalmente uma fração de segundo) e tanto o plasma como a**

as células têm antioxidantes capazes de neutralizá-los, se as suas concentrações não não sobrepõe a capacidade antioxidante.

As LOP geradas após a peroxidação de uma grande variedade de PUFA's são heterogêneas e brevemente são representados por radicais de peróxido (ROO^\bullet), Um variedade de hidroperóxidos (R-OOH) e uma mistura complexa de baixa produtos finais aldeídicos de peso molecular, nomeadamente malonyldialdeyde (MDA), e alquenoais, entre os quais 4-hidroxi-2,3 transnonenal (4-HNE), é um dos o mais citotóxico. A química e a bioquímica desses compostos têm foi minuciosamente descrito pelo grupo de Esterbauer (1991). Se alguém pensa sobre riqueza e heterogeneidade química de lipídios, glicolipídios e fosfolipídios presentes no plasma, torna-se difícil imaginar quantos potentes, potencialmente nocivos, os compostos podem ser gerados pelos lipídios reagindo com ozônio. Durante uma das minhas várias disputas com a American árbitros, um cientista ilustre escreveu: "*É grotesco pensar que qualquer A Agência Mundial de Regulação de Drogas do Ocidente aceitaria a infusão mistura de produtos ozonizados para tratar doenças, embora seja provável que os produtos iniciariam e / ou modulassem um amplo espectro de processos imunes inflamatórios em graus variados*".

Na minha opinião, **este árbitro perdeu o que eu acredito que é o formidável força de ozonoterapia: desde que possamos controlar (usando Concentrações precisas de ozônio exatamente relacionadas ao volume de sangue e capacidade antioxidante) a quantidade de LOPs, podemos alcançar uma multidão de efeitos biológicos impensáveis com um único fármaco** (Figura 1).

O esquema deve consertar na mente do leitor esse ponto crucial e a sequência de eventos eventualmente conduzindo aos resultados terapêuticos: Os ROS são produzidos apenas durante o curto período de tempo em que o ozônio está presente em garrafa de vidro, ex vivo, e produzem efeitos biológicos ANTERIORES sangue, enquanto os LOPs, produzidos simultaneamente, têm uma meia-vida mais longa e, durante a reinfusão de sangue ozonizado no doador, eles alcançam o sistema vascular e praticamente todos os órgãos onde desencadeiam efeitos LATE (Figura 2).

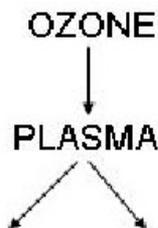
Figura 1. O esquema pretende mostrar que o ozônio dissolvido na água plasmática reage imediatamente com várias biomoléculas e desaparece. Os compostos gerados durante as reações (ROS e LOPs) representam os "mensageiros de ozônio" e são responsáveis para os efeitos biológicos e terapêuticos.

Chegamos a um ponto crítico: como podemos conciliar a produção de compostos tóxicos com a idéia de que esses compostos exercem importantes efeitos biológicos e terapêuticos?

Examinemos primeiro o comportamento e a farmacodinâmica do hidrogênio peróxido, que em termos práticos é o ROS mais importante. Assim que O ozônio dissolve-se na água plasmática e reage com os PUFA's, o

A concentração de peróxido de hidrogênio começa a aumentar, mas, assim como rapidamente, diminui porque esta molécula sindicalizada se difunde rapidamente eritrócitos, leucócitos e plaquetas, onde desencadeia vários caminhos bioquímicos.

O aumento da concentração intracelular de peróxido de hidrogênio tornar-se tóxico para a célula? Absolutamente não! Porque, ao mesmo tempo, sofre redução na água tanto no plasma quanto na água intracelular. Graças à presença de poderosas enzimas antioxidantes, como a catalase, glutatona-peroxidase (GSH-Px) e glutatona livre reduzida (GSH). Talvez por um segundo, a concentração plasmática intracelular foi estimado entre 1 e 10 micromólogos, o que evita qualquer toxicidade (Stone e Collins, 2002). A presença transitória de peróxido de hidrogênio em O citoplasma significa que ele atua como um dos mensageiros químicos de ozônio e que **seu nível é crítico: deve estar acima de um certo limiar para ser eficaz, mas não muito alto para se tornar nocivo. Em nossos estudos, realizado com sangue humano exposto a concentrações de ozônio variando de 20 a 80**



Como funciona o ozônio?

23

mcg / ml por ml de sangue, **o processo de geração de peróxido de hidrogênio, A difusão e a redução foram encontradas sempre extremamente transitórias** (Bocci et al., 1993a; b; 1998a; b).

Figura 2. A resposta biológica multivariada do organismo ao sangue ozônio pode ser considerando que as células sanguíneas ozonizadas e as LOP geradas interagem com um número de órgãos. Alguns deles representam alvos reais (fígado em hepatite crônica, vascular sistema para vasculopatias), enquanto outros órgãos provavelmente estão envolvidos na restauração normal homeostase.

ER: eritrócitos, PLAT: plaquetas, BMC: células mononucleares do sangue, GRAN: granulócitos, CNS: sistema nervoso central, GIT: trato gastrointestinal, MALT: associado à mucosa tecido linfático.

O peróxido de hidrogênio é agora amplamente reconhecido como um intracelular molécula de sinalização capaz de ativar uma tirosina quinase, que fosforila um fator de transcrição (Fator Nuclear KB, NFKB), que permite a síntese de várias proteínas diferentes (Baeuerle e Henkel, 1994; Barnes e Karin., 1997). Basicamente o peróxido de hidrogênio funciona por Cisteínas oxidantes (Rhee et al., 2000), e nós e outros descobrimos isso atua sobre células mononucleares no sangue (Bocci e Paulesu, 1990; Bocci et al., 1993b; 1998a; Reth, 2002), sobre plaquetas (Bocci et al., 1999a), sobre endotélias

células (Valacchi e Bocci, 2000) e em eritrócitos (Bocci, 2002).

Os ROS que entram nos eritrócitos são quase imediatamente reduzidos (peróxido de hidrogênio a água e lipoperoxidos a hidroperóxidos) no despesa da GSH. A enorme massa de eritrócitos pode facilmente esfregar-se peróxido de hidrogênio e, em 10-15 minutos, recupere maravilhosamente de volta antioxidantes oxidados em forma reduzida (Mendiratta et al., 1998a, b). Enquanto **glutathione reductase** (GSH-Rd) **utiliza a nicotinamida reduzida fosfato de dinucleótido de adenina** (NADPH, esta coenzima serve como doador de elétrons para várias reações bioquímicas) **para reciclar oxidado glutathione (GSSG) ao nível original de GSH, o NADP oxidado é reduzido após a ativação da via de fosfato de pentose, dos quais glucose-6-fosfato desidrogenase (G-6PD) é a enzima chave**. Portanto, A glicólise é acelerada com o conseqüente aumento dos níveis de ATP. Além disso, os eritrócitos reinfundidos, por um breve período, aumentam a entrega de oxigênio em tecidos isquêmicos devido a uma mudança para a direita do oxigênio-curva de dissociação da hemoglobina devido quer a uma ligeira diminuição de pH intracelular (efeito Bohr) ou / e um aumento do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) níveis.

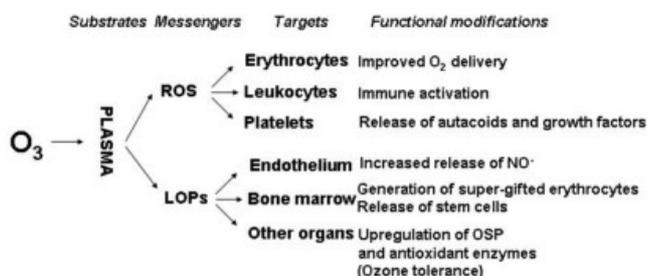


Figura 3. Um resumo dos efeitos biológicos provocados durante a exposição do sangue humano a oxigênio-ozônio, ex vivo e durante sua reinfusão no doador.

Há uma ampla literatura sobre a citotoxicidade das LOPs. Estes compostos, quando testados em cultura de tecidos, ou examinados no contexto do sistema respiratório delicado, são tóxicos mesmo com uma concentração de 1 micromolar. Surpreendentemente, as concentrações submicromolares (0,01-0,5 microM) Testado em vários tipos de células pode estimular a proliferação e bioquímicos úteis. Esses achados levam a acreditar que a toxicidade dos lipídeos ozonizados os produtos dependem das suas concentrações finais e da localização de que podem agir como sinais prejudiciais ou úteis (Dianzani, 1998; Parola et al., 1999; Bosch-Morell et al., 1999; Larini et al., 2004). **Sangue, em comparação com os pulmões, é um "tecido" resistente ao ozônio e nós nunca observaram nenhum dano.** No entanto, **quando reinfundemos ozonados**

sangue, qual é o destino das LOPs? Frequentemente medimos a cinética de seu desaparecimento do sangue e sua meia-vida em seis pacientes com idade- A degeneração macular relacionada (ARMD) foi equivalente a $4,2 \pm 1,7$ min. Em Por outro lado, se as mesmas amostras de sangue de ozônio fossem incubadas in vitro, níveis de LOPs dificilmente diminuiriam nas próximas duas horas, um resultado esclarecendo sua toxicidade em culturas de células estáticas. Quanto ao hidroperóxido de éster de colesterol está preocupado, Yamamoto (2000) enfatizou o papel da enzima degradação e absorção hepática. **Assim, a toxicidade inesperada da LOP é mais provável irrelevante pelas seguintes razões:**

1) DILUÇÃO (até 150-200 vezes) desses compostos em sangue e os fluidos corporais reduzem rapidamente a sua concentração inicial para farmacológicas, mas não são níveis tóxicos. Obviamente, a dose de ozônio deve estar dentro da terapêutica alcance.

2) NEUTRALIZAÇÃO de LOPs devido à capacidade antioxidante em fluidos corporais e células.

3) DETOXIFICAÇÃO de LOPs (pouco observável in vitro) devido a a interação com bilhões de células dotadas de enzimas desintoxicantes tais como como aldeído e álcool-desidrogenases, aldose redutase e GSH-transferases (GSH-T).

4) EXCELÊNCIA de LOPs na urina e na bile após hepática desintoxicação e excreção renal.

5) BIOATIVIDADE sem toxicidade. Como já mencionado, **as concentrações submicromolares de LOPs podem atuar como fisiológicas Mensageiros capazes de reativar um sistema biológico despreocupados.**

Do ponto de vista farmacocinético, os vestígios de LOPs podem atingir todos os órgãos e, em particular, a medula óssea e o Sistema Nervoso Central (Figura 2). **Os LOPs são extremamente importantes para informar células específicas receptores de um estresse oxidativo mínimo e calculado que provoca a resposta adaptativa.** Em relação aos eritrócitos, as LOPs podem influenciar o linhagem eritroblástica, permitindo a geração de células com melhorias características bioquímicas. Estes "Eritrócitos supergastados", como eu liguei eles, devido a um maior teor de 2,3-DPG e enzimas antioxidantes, durante os quatro meses seguintes, são capazes de fornecer mais oxigênio em isquêmico tecidos. A consequência de tratamentos repetidos, obviamente dependendo de o volume de sangue ozonizado, a concentração de ozônio eo cronograma é que, após alguns tratamentos iniciais, uma coorte (cerca de 0,8% do grupo) de "Eritrócitos supergastados" entrarão diariamente na circulação e, implacavelmente, substituirá velhos eritrócitos gerados antes da terapia. Isso significa que, durante a ozonoterapia prolongada, a população de eritrócitos incluirá não apenas células com diferentes idades, mas, o mais importante, eritrócitos com diferentes capacidades bioquímicas e funcionais. No curso de terapia de ozônio, já medimos um aumento marcado de G-6PD e outras enzimas antioxidantes em eritrócitos jovens. (Bocci, 2004). O processo de ativação celular é muito dinâmico e não dura para sempre porque

as células do sangue possuem vida definitiva e uma memória bioquímica limitada; portanto, a vantagem terapêutica DEVE SER MANTIENADA COM MENOS TRATAMENTOS FRECUENTES.

A toxicidade do ozônio no sangue, fluidos biológicos e órgãos internos pode ser totalmente evitado quando a dose de ozônio se reduz apenas em parte e transitoriamente a capacidade antioxidante multiforme e potente. O sistema antioxidante tem evoluiu durante os últimos dois bilhões de anos como uma defesa essencial contra

oxigênio: é constituído por componentes de eliminadores, nomeadamente albumina, vitaminas C e E, ácido úrico, bilirrubina, cisteína, ubiquinol, ácido alfa-lipoico e de antioxidantes intracelulares, como GSH, tioredoxina e enzimas (superóxido dismutase, SOD, GSH-Px, GSH-Rd, GSH-T, catalase, etc.) e proteínas tais como transferrina e caeluloplasmina, capazes de checar ferro livre e cobre que, de outra forma, pode favorecer a formação de radicais hidroxilo. **o riqueza e a variedade de antioxidantes extracelulares e intracelulares**, descrito por Chow e Kaneko (1979), Halliwell (1994; 1999a, b; 2001), Frei (1999), Holmgren, (1989), Di Mascio et al., (1989), Jang et al., (1997), Packer et al., (1997), Bustamante et al., (1998) e Chae et al., (1999), **são capazes de explicar como quantidades variadas de ozônio podem ser domesticadas com os resultados de estimular vários sistemas biológicos sem efeitos deletérios. Até este ponto chave é entendido, o dogma do ozônio A toxicidade continuará a demorar.**

O leitor pode apreciar a complexidade deste sistema na Tabela 2

Tabela 2. O sistema de antioxidantes

NÃO ENZIMÁTICO		ENZYMATIC	
Hidrossolúvel	Lipossolúvel	Proteínas quelantes	
Ácido úrico	Vitamina E	Transferrina	Superóxido dismutases (SOD)
Ácido ascórbico	Vitamina A,	Ferritina	Catalase
Glucose, Cisteína,	Carotenóides	Caeluloplasmina	Glutathione peroxidases
Cisteamina, taurina,	Coenzima Q	Lactoferrina	Sistema redox Glutathione
Tryptophane,	Ácido D- lipóico	Haemopessin	Reduzindo equivalentes via
Histidina,	Bilirrubina	Albumina	NADPH e NADH
Metionina	Thioredoxin		
GSH	Bioflavonoids		
Proteínas plasmáticas	Melatonina		
	Licopeno		

A interação entre antioxidantes, enzimas e metabólicas

O sistema é muito importante, pois permite a sua rápida regeneração e a manutenção de um estado antioxidante normal. O seguinte esquema, desenhado pelo Prof. L. Packer, ilustra belamente a cooperação entre vários sistemas antioxidantes para neutralizar um radical lipoperoxídico ROO (mostrado no lado esquerdo) para um hidroperóxido menos reativo, ROOH. o

Como funciona o ozônio?

27

A atividade de redução é gerada continuamente pelo metabolismo celular através da redução contínua de NAD^+ para NADH .

Basta aqui dizer que, durante a exposição transitória do sangue a concentrações apropriadas de ozônio, o reservatório antioxidante diminui entre 2-25% em relação às doses de ozônio entre 10-80 mcg / ml de gás por ml de sangue. **É importante adicionar que esta depleção parcial é corrigida em menos de 20 min, graças à reciclagem de ácido desidroascórbico, GSSG, radical alfa-tocoferilo para os compostos reduzidos.**

CONCLUSÕES: O que acontece quando o sangue humano é exposto a um dose terapêutica de oxigênio-ozônio?

Ambos os gases se dissolvem na água do plasma, dependendo da sua solubilidade, pressão parcial e temperatura. Enquanto o oxigênio equilibra-se entre o gás e as fases do sangue, dez vezes mais O ozônio solúvel não pode equilibrar porque REACTA com biomoléculas

(PUFA antioxidantes) presentes no plasma. A reação cede peróxido de hidrogênio (entre outros possíveis ROS) e oxidação lipídica produtos (LOPs). O aumento repentino do plasma da concentração de peróxido de hidrogênio gera um gradiente, o que provoca a transferência rápida nas células sanguíneas, onde, em alguns segundos, ativa vários produtos bioquímicos processa e sofre simultaneamente redução na água pelo Sistema antioxidante intracelular eficiente (GSH, catalase, GSH-Px). passo crítico corresponde a um oxidativo controlado, agudo e transitório Estresse necessário para a ativação biológica, sem toxicidade concomitante, desde que a dose de ozônio seja compatível com o antioxidante do sangue capacidade.

Enquanto ROS são responsáveis por efeitos biológicos *imediatos* (Figura 1), Os LOPs são importantes como efetores *tardios*, quando o sangue, ozonado *ex vivo*, retorna à circulação após a reinfusão (Figuras 2 e 3).

LOPs podem atingir qualquer órgão, particularmente a medula óssea onde, após ligação aos receptores em concentrações submicromolares, desencadear a adaptação ao estresse oxidativo agudo repetido, que é a marca registrada de auto-hemoterapia ozonizada. Após a terapia prolongada, a atividade de LOPs culmina na regulação positiva das enzimas antioxidantes, aparência de proteínas de estresse oxidativo (haeme-oxigenase I como marcador típico) e provável liberação de células-tronco, que representam fatores cruciais que explicam alguns dos efeitos extraordinários da ozonoterapia (Capítulo 8).

Deve-se enfatizar que SANGUE EXPOSTO AO OZONO SUCEDE UM ESTRESSE OXIDATIVO TRANSITÓRIO necessário para ativar funções biológicas sem efeitos prejudiciais. O estresse deve ser adequado (não subliminar) para ativar mecanismos fisiológicos, MAS NÃO EXCESSIVO para sobrecarregar o sistema antioxidante intracelular e causar danos. Assim, uma dose excessiva de ozônio ou incompetência em manipular esse gás pode ser prejudicial. Por outro lado, muito baixos doses de ozônio (abaixo do limiar), são totalmente neutralizadas pela riqueza de antioxidantes plasmáticos e podem produzir apenas um efeito placebo.

O conceito de que a ozonoterapia é dotada de um oxidativo agudo O estresse incomoda os adversários dessa abordagem porque consideram isso como um dano infligido aos pacientes, possivelmente já sob uma doença crônica estresse oxidativo. ELES NÃO ACREDITAM QUE A OZONOTERAPIA INDICA UMA RESPOSTA TERAPÊUTICA MULTIVARIADA JÁ BEM DOCUMENTADO EM ALGUMAS DOENÇAS. Além disso NÃO DISTURAM O STRESS OXIDATIVO CRÔNICO (COS) DEVIDO A UM ENDÓGENO E DESCONTROLADO HIPEROXIDAÇÃO COM O PEQUENO E TRANSIENTE OXIDATIVE STRESSES que podemos executar com precisão EX VIVO com o dose de ozônio

A RESPOSTA TERAPÊUTICA alcançada após estes repetidos os estresses oxidativos podem ser considerados como um Efeito de PRECONDITIONING eventualmente capaz de reequilibrar o sistema redox alterado por estímulos patogênicos.

capítulo 5

COMO O OZONE É ADMINISTRADO?

Com exceção da rota de inalação (proibido por traqueo-bronquial-toxicidade pulmonar), muitas rotas parentéricas e tópicas são usadas para administre ozônio sem efeitos tóxicos e desconforto mínimo (Tabela 3).

Tabela 3. Rotas de administração de ozônio

<i>Parenteral</i>	<i>Tópico ou locorregional</i>
Intravenosa (IV)	Nasal†
Intra-arterial (IA) *	Tubal †
Intramuscular (IM)	Auricular
Subcutâneo (SC)	Oral†
Intraperitoneal (IPE)	Vaginal
Intrapleural (IPL)	Uretra e intra-bexiga
Intra-articular (IAT)	
A) Periarticular	Retal
B) Myofascial.	
Intradisc (ID)	Cutânea
Intraforaminal (IF)	Dental
Intralesional (IL) **	

* Já não é usado para isquemia de membros. Metástase hepática poderia ser embolizado através da artéria hepática.

** intratumoral ou através de uma fistula intra abscesso

† para ser realizado durante uma apneia de 30-60 segundos

A mistura de gás, composta de menos de 95% de oxigênio e menos de 5% O ozônio tem uma ligeira pressão positiva e pode ser coletado com um seringa calibrada (o vidro é ideal, mas impraticável e foi substituído com seringas descartáveis, polipropileno, revestidas de silicone), ou, se um contínuo é necessário um fluxo de gás, inserindo uma conexão de aço inoxidável à saída válvula do gerador de ozônio. **OS TUBOS DE CAUCHO NÃO PODEM SER UTILIZADOS** porque o ozônio desintegra a borracha; mas uma tubulação de silício é ideal.

Embora o ozônio seja um desinfetante potente, oxigênio médico, O-rings e as torneiras não são estéreis e, com exceção da insuflação retal, o ozônio, como um gás seco, deve ser filtrado para qualquer outro aplicativo para evitar qualquer possível infecção. Atualmente, estamos usando um filtro antibacteriano, resistente à ozônio, hidrofóbico com uma porosidade de 0,2 micron.

Devido a várias mortes por embolia pulmonar, **THE DIRECT ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA E INTRA-ARTERIAL DE A MISTURA DE GÁS**, contendo quantidades variáveis de ozônio, **IS PROIBIDO** desde 1984. Embora o gás seja injetado muito devagar, ele favorece a formação de um trem de gás bolha, onde o ozônio (mais solúvel que o oxigênio) dissolve-se e reage com o sangue, enquanto o oxigênio chega à direita ventrículo e depois a circulação pulmonar. Deve-se ter em mente que a solubilidade em oxigênio a 37 ° C é apenas de 0,23 ml por 100 ml de plasmático A água e, portanto, o plasma venoso não podem dissolver o oxigênio com rapidez suficiente, levando à formação de um embolo de gás. É um desastre que naturalista, praticantes e curandeiros sem qualificação médica continuam a realizar esta prática no Quênia, Canadá, Jamaica, Índia, etc. e propague esta técnica em outros países subdesenvolvidos onde não há médicos ao controle.

A idéia louca da administração direta de gás IV é o ozônio, uma vez dissolvido no plasma, inativa o HIV presente como partículas de vírus livres, apenas Como o ozônio é usado para purificar a água fluindo em um aqueduto.

Essa idéia é totalmente errada com base no seguinte cálculo: sobre São injectados 500 ml de mistura de gás em cerca de quatro horas (2 ml por minuto) com uma dose total de ozônio de 35 mg (70 mcg / ml X 500 ml = 35 000 mcg). Um normal 70 kg de homem tem cerca de 5 L de sangue que, em repouso, circulam inteiramente em um minuto. Isso significa que um volume total de sangue de cerca de 12 00 L circula em 4 horas. O volume de plasma é de cerca de 3 L, mas ele troca continuamente componentes (e antioxidantes) com cerca de 12 L de fluidos extravasculares. este implica que a dose total de ozônio de 35 mg finalmente se dissolverá e reagirá com um volume de água real próximo a 15 L. Portanto, a concentração final de ozônio pode variar entre 0,3-3,0 mcg / ml, o que é absolutamente ineficaz concentração virucida também porque a maior parte do ozônio é extinta pela antioxidantes. Ainda mais importante é que **THE BULK OF INFECTIVE VIRUS E PROVIROS É INTRACELULAR e, ironicamente, permanece bem protegido pelo sistema antioxidante intracelular.** O outro O argumento de charlatans é que a administração direta de gás IV adquire um Boa oxigenação no sangue. Um cálculo simples demonstra que isso é E também, de qualquer forma, a oxigenoterapia pode ser realizada de forma eficaz e com segurança, respirando oxigênio humidificado por algumas horas em casa ou sob pressão em uma câmara hiperbárica de acordo com um procedimento padrão.

Devido ao pequeno volume de gás e à fragmentação do gás no membro cama capilar, a administração IA não envolve um risco de embolia, mas provou ser sem vantagem em comparação com o clássico auto-hemoterapia ozonizada ou mesmo a insuflação retal de gás. Portanto, ele já não é usado, também porque as punções arteriais repetidas devem ser evitado. Por outro lado, a prática de terapêutica (com álcool e compostos citotóxicos) a embolia para metástases hepáticas está agora em uso atual e parece ser útil. É então possível considerar o lento intra-arterial

concentração até 70 mcg / ml. O risco de produzir embolia de oxigênio é mínimo porque o gás será disperso no tubo sinusoidal e no tumor capilares, **possivelmente com citotoxicidade direta do ozônio em células neoplásicas e sem efeitos colaterais, como pode ocorrer com compostos quimioterapêuticos.** Até agora estou testando esse procedimento em um paciente com hepática difusa metastase sem efeitos adversos.

Qual é o estado da arte de hoje em termos de outras rotas parenterais?

No passado, particularmente charlatães usaram as rotas de IM e SC para o tratamento de hepatite viral crônica e vasculopatias. Volumes de até 300 ml de gás foram subdivididos em diferentes locais usando ozônio concentrações de 10-15 mcg / ml. Na Itália, durante as duas últimas décadas, muitos Os ozonoterapeutas ganharam sua vida através da administração SC gás (concentração de ozônio: 2-4 mcg / ml) para o tratamento de lipodistrofia, vulgarmente conhecido como celulite. Infelizmente, esse tratamento tornou-se tão popular para ser realizado em centros de beleza por esteticistas inexpertos, quem ousou injetar até 500 ml de gás em uma única sessão. **Mesmo com o máximo cuidado, esses grandes volumes de gás podem facilmente causar embolia pulmonar.** Pelo menos **duas mulheres jovens tratadas por esta patologia trivial, foram morto na Itália** em março de 1998 e dezembro de 2002, de modo que o Ministério da A saúde proibiu corretamente o uso da terapia com ozônio em todos os centros de beleza e, incorretamente, o uso de AHT ozonizado em todos os públicos hospitais.

Obviamente, mesmo que esse enorme volume de gás seja fracionado em vários áreas de tecido SC na parte inferior do corpo, pode convergir em uma mortal embolus. Tanto a administração direta de gás IV quanto o descrito A prática comprometeu profundamente o futuro da ozonoterapia na Itália e é desonesto que tanta importância tenha sido dada aos aplicativos de ozônio em tratamentos cosméticos. O futuro da ozonoterapia, se for caso disso, certamente não vem tratando a celulite!

A meu conhecimento, INTRAPERITONEAL e INTRAPLEURAL As roteiras foram usadas por médicos russos usando o primeiro ozônio Água para lavar material purulento e depois insuflando-se nas cavidades 100-300 ml de gás com concentrações de ozônio de 50 a 5 mcg / ml dependendo da gravidade da infecção. O ozônio se dissolve rapidamente e, por reagindo com exsudados, pode eliminar a infecção. Além disso, por estimulando vasodilatação e proliferação celular, pode levar a uma cura rápida. Este tratamento não prejudica o peritoneu, como observamos após insuflando até 300 ml de gás (!) na cavidade peritoneal de coelho testando um concentração de ozônio de 20 mcg / ml. Nem desconforto animal nem o dano ao revestimento peritoneal foi observado na autópsia após 24 e 48 horas. Na minha opinião, **essas rotas merecem ser avaliadas em peritoneal e carcinomatose pleural e é arrependido que os oncologistas ignorem isso** **abordagem:** insuflações diárias de 200-300 ml de gás podem ser facilmente

realizou uma atualização das concentrações de ozônio de 5 até 40 mcg / ml no com base na reatividade do paciente. O ozônio pode ser diretamente citotóxico para neoplásicos células como compostos quimioterapêuticos, com as vantagens de evitar quimiorresistência, não causando efeitos tóxicos, depressão da medula óssea mucosite e custa quase nada. O risco de embolia é praticamente nulo e a vantagem de uma hiperoxia local, embora transitória, não pode ser negligenciado. Uma cânula de silicone permanente pode ser facilmente inserida permanentemente nas cavidades para administração diária.

Outra possibilidade interessante, aplicável aos pacientes frequentemente afetados com hepatite viral crônica, enquanto sofre diálise peritoneal, é insuflar oxigênio-ozônio todos os dias intraperitonealmente através do cateter já implantado. Com um gerador de ozônio adequado em casa, a autoterapia poderia ser facilmente realizada pelo paciente entre sessões de diálise peritoneal, talvez reduzindo a incidência de peritonite ocasional e a perda de permeabilidade. Os volumes insuflados podem ser de 200-300 ml começando com um ozônio concentração de 5 mcg / ml e atualizando-o lentamente para 8-10 mcg / ml, assim

permitindo a indução da tolerância ao ozônio. Obviamente, a terapia antiviral pode ser complementado com o uso de interferão e / ou auto-hemoterapia ozonizada e Insuflação rectal de gás. A experiência clínica me ensinou que a

o uso combinado de várias abordagens é mais proficiente do que um único.

A administração intra-articular, intradis e intra-foraminal será discutido no contexto das doenças ortopédicas.

APLICAÇÕES TÓPICAS podem ser realizadas com a mistura de gases e água e óleo ozonizados.

As afecções nasais, tubáricas e orais (gingivais, mucosas e tonsilares) podem ser tratados com catheters adequados de metal ou silicone. Se o gás for utilizado, um volume de cerca de 20 ml (concentrações de ozônio de 5 até 20 mcg / ml) podem ser suficiente, mas o paciente, depois de respirar fundo, deve permanecer na apnéia por 40-60 segundos e depois expiram profundamente. Úlceras aftosas na cavidade oral podem ser tratado com mini-injeções intralesionais de ozônio (concentração: 5-10 mcg / ml) seguido da aplicação diária de óleo ozonizado. No momento, ele tem tornar-se na moda para usar uma taça de silício, fechando e expondo um lesão herpética ao ozônio por 20-30 segundos (Capítulo 9, Seção XVI). o A aplicação de óleo ozonizado na lesão é muito mais prática e barato.

O tratamento com ozônio de infecções crônicas retais e vaginais (bacteriana, viral, fungos e protozoários), resistentes aos tratamentos convencionais, respondem muito bem para a ozonoterapia. Depois de inserir cerca de 10-20 cm de um polietileno cateter (lubrificado com óleo), podemos começar a lavar as cavidades com ozônio Água para remoção de secreção purulenta. Então, podemos insuflar 50 ou 300 ml de gás (para cavidades vaginais ou rectais, respectivamente) por alguns minutos e, com uma seringa, aplique 5-20 ml de óleo ozonizado, tendo o cuidado de reduzir a concentração de ozônio à medida que a infecção retrocede. Vaginal e retal Pessários e supositórios de óleo ozonizado podem ser aplicados antes da noite

Como o ozônio é administrado

33

descansar. Uma estratégia similar pode ser usada para tratar uretra ou bexiga infecções tendo em mente para diminuir as concentrações de ozônio entre 3 e 10-15 mcg / ml, respectivamente.

As aplicações cutâneas referem todos os tipos de infecções (de dor a úlceras diabéticas, picadas e queimaduras de insetos e medusas), acidentais e de guerra trauma. O gás pode ser usado, mas a lesão deve ser selada hermeticamente com vários dispositivos resistentes ao ozônio para prevenir a respiração por ozônio. Com um rígido Copo de teflon, pode-se conseguir um leve vácuo que, de acordo com Werkmeister (1995), favorece a vasodilatação local. Nesse caso, o O ozonoterapêutico precisa de um gerador de ozônio equipado com uma bomba de sucção. Se um A exposição dinâmica não é viável, o sistema estático pode ser alcançado com um grande bolsa de polietileno selada com uma fita adesiva larga, não muito apertada para causa estase venosa. Todos esses sistemas devem conter água porque o ozônio dificilmente atua em forma seca e deve se dissolver em água. Recentemente, vários tipos de câmaras, com ou sem vácuo e com controle de temperatura foi proposto, mas todos esses dispositivos complexos realmente não melhoram a tratamento básico da limpeza da ferida, aplicando duas vezes ao dia uma compressa molhar com água ozonizada por cerca de 20 min e depois aplicar o óleo ozonizado Durante a noite.

Ninguém duvida da potente atividade desinfetante do ozônio (provavelmente ligeiramente inferior ao iodo, que é realmente muito áspero) em relação ao Gram negativo e bactérias Gram positivas, micetos, vírus e protozoários. O simples e O tratamento barato com água e óleo ozonizados é bem tolerado, não tem efeitos nocivos e o tempo de cura é muito mais curto do que com qualquer tratamento convencional. A última vantagem é devido a uma série de fatores concomitantes, como desinfecção, vasodilatação e oxigenação com a normalização da acidose tecidual e reabsorção de edema.

A sequência teórica de **cicatrização de feridas** foi esquemática representado para acontecer em três estágios sucessivos (Martin, 1997). O esquema apresentado na figura 4 mostra três fases: a **Fase I indica o estágio de inflamação**, normalmente durando dias. A infecção bacteriana

sucessivo a um trauma, diabetes, isquemia local e possivelmente antibiótico. A resistência, pode tornar-se crônica, a menos que intervenhamos com ozonoterapia. **A fase II corresponde ao estágio intermediário** e normalmente dura duas semanas. A síntese da matriz extracelular (fibronectina, colágeno III / I, ácido hialurônico e sulfato de condroitina) é acompanhado por um ativo proliferação de fibroblastos e queratinócitos. O uso de óleo ozonizado, não apenas impede uma superinfecção, mas estimula o tecido inicial reconstrução. **A restituo ad integrum, ou seja, a fase III, inclui a cura final e remodelação de tecido cicatricial** e pode levar muito tempo em pacientes idosos e / ou diabéticos. Em alguns casos, a liberação excessiva de Fator de crescimento transformad(TGF beta 1) pode estimular excessivo fibrogênese com formação de cheloid.

Figura 4. As três fases da cicatrização de feridas. Na primeira (I) fase, a inflamação prevalece, com a presença de neutrófilos, macrófagos, mastócitos, plaquetas, bactérias e toxinas. A aplicação do ozônio inibe a infecção e promove a segunda fase (II), que dura cerca de duas semanas. Durante esta fase, a aplicação constante do ozônio em baixa progressiva as concentrações não apenas previnem uma superinfecção, mas estimulam a proliferação celular; a síntese de fibronectina, colágeno III / I, ácido hialurônico e sulfato de condroitina. Os macrófagos ainda estão presentes, mas há uma proliferação ativa de fibroblastos e queratinócitos. A restituo ad integrum, ou seja, reconstrução completa da ferida, ocorre durante a última (III) fase. No entanto, a liberação excessiva de TGF E 1 pode estimular o excesso fibrogênese com formação de cheloid. O diagrama acima mostra o ozônio aproximado concentrações que devem ser progressivamente reduzidas para evitar a inibição da cicatrização

Na minha experiência, a cura bem sucedida e bastante rápida de uma necrótica úlcera em pacientes arteriopáticos, diabéticos e imunossuprimidos pode ser conseguido combinando o tratamento parenteral (ozonado auto-hemoterapia) com a aplicação apropriada de progressivamente inferior concentração de ozônio de água ozonizada e óleo. Um controle rigoroso da glicemia e a combinação dessas terapias parece atuar de forma sinérgica.

CONCLUSÕES: O leitor ficará impressionado com a variedade de rotas de administração de ozônio. Apesar da sua toxicidade intrínseca, se for utilizada em doses sensíveis, o ozônio é uma droga versátil, que pode ser surpreendentemente útil em várias doenças. Mesmo infecções ou neoplasias locais na área oral- O sítio nasal-faríngeo pode ser tratado, desde que o paciente possa permanecer em apnéia por cerca de 40 segundos ou foi intubada. Devido aos charlatães afirmação falsa de que a administração direta de gás IV poderia curar a infecção pelo HIV,

Como o ozônio é administrado

35

Esta rota, apesar de ter causado muitos acidentes e mortes, ainda é usado em países do terceiro mundo. Embora a morte seja devida ao oxigênio embolia e não à toxicidade do ozônio, deve ser proscrito porque lá são outros métodos seguros para a administração de ozônio.

Em relação à administração de SC, tratamento de ozonoterápicos As lipodistrofias devem ser avisadas para injetar pequenos volumes (2-4 ml) de gás em Sites múltiplos para um total de apenas 80-100 ml. Isso já é um pouco perigoso, mas nunca causou a morte como ocorreu depois injetando 300-500 ml. Administrações intraperitoneais e intrapleurais pouco utilizados pelos praticantes, mas eles são de grande interesse para tratamento de peritonite com risco de vida, empiema, peritoneal e pleural carcinomatose e hepatite viral crônica em pacientes submetidos a diálise peritoneal.

Traumas acidentais e de guerra, queimaduras e todo tipo de agudas e crônicas As infecções cutâneas podem ser tratadas com eficiência com água ozonizada e O óleo que, em comparação com os cremes convencionais, merece grande atenção. O uso tópico do ozônio em úlceras crônicas e torpe e feridas presente em pacientes diabéticos e pessoas idosas permite um tratamento tão rápido melhoria e cura para promover o ozônio no ranking de "WONDER" droga.

Capítulo 6

THE REAL THERAPEUTIC MODALIDADES

A administração parenteral de ozônio pode representar a chave para resolver alguns problemas médicos quando a medicina ortodoxa não conseguiu fazê-lo. Para o velho Procedimentos: auto-hemoterapia com ozônio maior e menor (AHT) e retal insuflação, nosso trabalho permitiu a adição de três novas opções, todas. Eles serão examinados criticamente neste capítulo.

1. MAJOR AUTOHAEMOTERAPIA DE OZONO (AHT)

Este termo indica o procedimento clássico e insuperável pelo qual um O volume de sangue é extraído de uma veia do braço, exposto ao oxigênio-ozônio para pelo menos cinco minutos com mistura suave e reinfundido IV (maior AHT) ou IM (menor AHT) into the donor. “Major” and “minor” are only meant to indicate a different volume of blood: 50-270 ml for the former and 5-10 ml for the latter. The original idea to expose blood ex vivo to a gas mixture was proposed by Wehrli and Steinbarth (1954), who published the method of irradiating blood with UV light in the presence of pure oxygen. This procedure, called HOT (Hamatogene oxidations therapie), is no longer used because it was uncertain with regard to the real concentration of ozone during irradiation of oxygen and was cumbersome and risky because the quartz ampulla had to be cleaned and sterilized after each treatment. Indeed a few cases of cross-infection with HCV, due to imperfect sterilization, were widely publicised to denigrate modern ozone therapy (Gabriel et al., 1996), that has nothing to do with HOT. In the 1960s, reliable medical generators became available and HANS WOLFF PROPOSED THAT BLOOD BE EXPOSED DIRECTLY TO OZONE, with the advantage of knowing its exact concentration. As early as 1974, he reported that he had used this method in many patients without any problem.

Unfortunately, **modifications were subsequently introduced that worsened the procedure**; for example, the use of only one tube to collect and reinfuse the blood, (involving the risk of a clot formation and the disadvantage of an imperfect mixing of blood with gas) and even worse,

37

38

Chapter 6

since 1991 in Italy, the substitution of neutral glass bottles, perfectly ozone-resistant, with plastic bags because they are cheaper and easier to stow away. These bags are made of about 55% polyvinyl chloride (PVC) mixed with a number of additives, among which about 43% of phthalates (Valeri et al., 1973; Lewis et al., 1977; Lawrence, 1978; Thomas et al., 1978; Callahan et al., 1982; Labow et al., 1986; Whysner et al., 1996). These compounds make the PVC elastic but a minimal amount of phthalates is released into blood. This little contamination is permissible and bags are commonly used for storage of blood but **the problem arises after the addition of ozone into the bags because ozone causes a huge release of plastic microparticles**

and phthalates into the blood with worrisome consequences for the patient after reinfusion. After my notification to Health Authorities, the Italian Ministry of Health established very clearly that plastic bags should never be used for ozonotherapy. In spite of this precise regulation, **some Italian ozonotherapists, shamefully unconcerned about the patient's safety, continue to use them!** Fortunately, this does not seem to happen in other European countries but, once again, this reprehensible behaviour discredits this approach. Phthalates may not be toxic but plastic microparticles, taken up by the reticulo-endothelial system in the spleen liver and bone marrow, may represent a cancerogenic stimulus.

After several years of laboratory experimentation and clinical work, we have now optimised an autohemotherapeutic method that is fairly simple, ozone-resistant, absolutely atoxic and flexible in the sense that one can use a blood volume from 100 to 270 ml (depending on the patient), a suitable volume of sodium citrate (3.8 %) solution and the necessary gas volume without increasing the atmospheric pressure in the glass bottle. Our device consists of **1**) a neutral 500 ml glass bottle (sterile and under vacuum) where we inject, as a first thing, the chosen anticoagulant, **2**) a new atoxic tubing with an Y form where one tubing (Segment A, when connected with the Butterfly G19) collects blood and the other (Segment B) is used for insufflating sterile-filtered O₂-O₃ via an antibacterial (0.2 micron), hydrophobic ozone-resistant filter. As one can see in the Figure 5, both Segment A and B are connected to Segment C, which carries firstly blood and then gas inside the glass bottle, **3**) a standard tubing (Blood filter) that is used, firstly for infusing saline and, secondly, for returning the ozonated blood to the donor. In this way, we perform only one venous puncture because, while we carry out the ozonation of blood, the patient receives a slow infusion of saline. It is important that the exposure of blood to the gas mixture lasts at least 5 min because mixing of blood **MUST** be gentle to avoid foaming. Because blood is very viscous, it takes 5-10 min to achieve a complete and homogenous equilibrium. It can be noted that the pO₂ slowly reaches supraphysiological values (up to 400 mmHg) and then it remains constant: on the other hand, ozone progressively dissolves in the water of the plasma but then reacts instantaneously with biomolecules so that the entire

The Actual Six Therapeutic Modalities

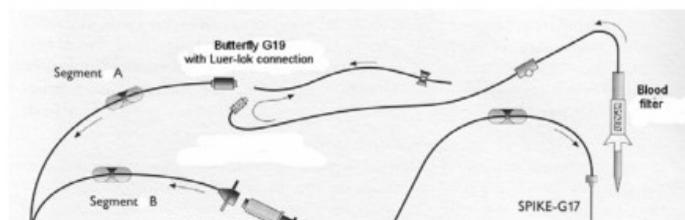
39

ozone dose is practically exhausted within 10 min. **The visible clamps in Segments A, B and C are open or shut throughout the procedure for allowing the passage of blood and gas without losing the vacuum.**

The ozonotherapist must follow this procedure for avoiding either negative effects on the patients, or being found guilty of medical malpractice. I can assure the ozonotherapist that, after a preliminary experience, this procedure apparently complicate is indeed easy, rapid and clean.

Figure 5. A schematic drawing of the components necessary to perform the ozonated autohaemotherapy with a glass bottle.

A brief digression is necessary in regards to blood anticoagulants. Is sodium citrate the best anticoagulant? It is, provided is not in excess (Chapter 7) to avoid a transitory hypocalcemia and it is safe in practically all patients, including those already under either anticoagulants (Warfarin, heparin, hirudin), or antiplatelet drugs (aspirin, dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel), or thrombolytic agents (streptokinase, tissue plasminogen activator), or patients with hepatic diseases and a low prothrombin level. In these cases, use of heparin may aggravate the dyscoagulation and cause severe haemorrhages. I will remind that heparin can induce thrombocytopenia (Warkentin, 2003) and platelet aggregation (Bocci et al., 1999a) using high ozone concentrations (near 80 mcg/ml per ml of blood). Nevertheless heparin is regularly used during EBOO and dialysis and, bearing in mind the above indicated restrictions, may be useful in vascular diseases and cancer because of the increased release of a number of growth factors from platelets (Valacchi and Bocci, 1999) and cytokines from leukocytes (Bocci et al., 1993a, b). Thus, only after a careful analysis of the patient, the ozonetherapist can select the most idoneous anticoagulant.



ONE BIG PROBLEM THAT WEAKENS THE VALIDITY OF OZONETHERAPY IS THAT OUR METHOD IS NOT USED BY ALL OZONETHERAPISTS. How can we compare anecdotal results (already questionable), if ozonetherapists disagree about the blood and gas volumes, ozone concentrations and exposure times? What is most disheartening about this chaotic situation is that behind it there are commercial interests (plastic or glass, small or large bottles, lack of appropriate transfusion tubing with a filter, etc.), mental reservations, lack of basic knowledge and plain stupidity. Obviously this is an ideal ground for quacks but even an Italian physician, who thinks he is an excellent ozonetherapist, has boasted of performing the whole procedure in 6 min when the correct time is about 40 min! To my dismay, I recently heard that another ozonetherapist in Turin, as the first thing in the morning, fills up with the gas all the glass bottles to be used during the day!

Moreover there are two modifications regarding the technique of exposing blood to the gas that need to be briefly mentioned: the first uses hollow capillary fibres and is expensive, unnecessarily complex and has resulted in a commercial failure. The second system delivers gas as mini bubbles and claims that full blood ozonation is achieved in a few seconds. We tested it and found considerable blood foaming because **gas should never be bubbled through the blood**. Furthermore we measured a marked hemolysis and a low oxygenation (pO_2 at about 90 mm Hg) meaning that the gas had not been entirely equilibrated with blood. By comparison our method requires at least 5 min of gentle mixing (to avoid foaming), but allows complete ozonation and oxygenation as it is well demonstrated by a very high pO_2 . Haemolysis remains negligible.

Another critical issue that remains to be scientifically settled is the volume of blood to be collected for each treatment. Needless to say the volume of blood should not be imposed by any commercial purpose or by a trivial timing aspect. The volume of blood must be flexible and must be in relation to the patient's body weight, sex, stage and type of disease. To avoid any risk of lipothymia, no more than 270 ml blood should be withdrawn and a 500 ml glass bottle appears suitable in all cases. In Germany, some practitioners believe that 50 ml, or at most 100 ml, is optimal. There is neither experimental nor clinical support for this contention and this belief disagrees with the classical biochemical and pharmacological concepts expressed in the previous chapter. *If we accept the evidence that ozone generates crucial messengers, such as ROS, LOPs, metabolic intermediates and autacoids that undergo dilution, degradation and excretion but that, after binding to cell receptors, can express pharmacological effects, we have to consider that a minimal stimulation or a small blood volume, may*

correspond only to either a placebo or to a homeopathic effect. Our contention is supported by the experimental finding that, in critical stages of

The Actual Six Therapeutic Modalities

41

hind limb ischemia, a dramatic improvement was observed immediately after the first treatment performed with large volumes (810-4800 ml of blood).

Our standard approach has been to perform 2 or 3 treatments weekly, usually using 225 ml of blood each time, for 13-15 sessions. This schedule is practical, appears effective in most patients but can be modified to satisfy individual requirements.

Has the classical AHT any other disadvantage? The limitation of blood volume can be easily overcome by performing successively up to three AHTs, within two hours, on the whole ozonating about 750 ml of blood without any side effects, as I have tested on myself and in several patients.

Unless the ozonetherapist owns a reliable portable generator, domiciliary treatment, that could be very useful in some emergencies, cannot be performed. Nevertheless, superficiality and malpractice are endless and one German ozonetherapist boasted of performing several AHTs every morning by first loading with ozone small glass bottles at his clinics and then going around town to the patients' homes to give treatments, disregarding the fact that ozone concentration halves every 30-40 min.

A correct reinfusion of 250 ml blood plus Na citrate takes about 20 min and then we must carefully check the haemostasis and avoid haematic extravasation which may compromise the continuation of the therapy. Great care must be exercised to maintain the venous access in the best condition, particularly in women. Risk of infections (HIV, HCV, etc.) among patients and ozonetherapist must be prevented and we fully agree with Webster et al. (2000) that some mistakes, e.g. repeatedly using a contaminated needle, or a syringe, or a solution, are inadmissible.

If, SEVERAL AHTs ARE PERFORMED SIMULTANEOUSLY, ALL GLASS BOTTLES MUST HAVE THE PATIENT'S NAME to prevent mistakes during reinfusion, with possible dramatic consequences. In any case, we write the name even for a single AHT

One difficult question to answer is if we can perform an ozonated well-characterised, **allogeneic** blood transfusion in cachectic, anemic or in AIDS patients. While, after having performed 8000 autologous transfusions, there has not been a single case of transfusion-related acute lung injury or other noxious effects, **we need to be very careful regarding a blood allogeneic transfusion deleterious effect.** If it is absolutely necessary, blood must be subjected to a leukocytes and platelets depletion step (Williamson, 2000) and then, after ozonation, must be infused very slowly. Provided it is done with great caution and very SLOW infusion, the ozonated allogeneic blood transfusion may help critical patients.

Finally **AHT has a few potential drawbacks:** the first is that AHT is not a simple little pill to swallow at home because the patient must go to a public or private clinic to receive the treatment. As a consequence, AHT can be advised only when absolutely indispensable and not replaceable by an equally effective conventional medication. However I have learnt that

patients, once realize the clear-cut efficacy of AHT, do not hesitate to continue the maintenance treatments for years. Obviously the ozonetherapist must have a perfect competence for performing AHT in the smoothest possible way. Indeed some ozonetherapists do not feel skilled enough and prefer to perform other more rewarding tasks. The second problem is that medical personnel working in infectious disease wards are somewhat reluctant to deal continuously with infected blood and needles and the third is the occasional lack of venous access. These are not trivial problems: one can be frequently solved by the use of an idoneous blood substitute, that can be slowly injected into small veins; in the case of a difficult venous access, we can propose three options: a) cannulation of a central vein, keeping in mind some risks (Renaud and Brun-Buisson, 2001; Castagnola et al., 2003), b) quasi-total body exposure to oxygen-ozone in a cabin, c) rectal insufflation of gas.

2. MINOR OZONE AUTOHAEMOTHERAPY

In the 1950, when I was a medical student, we used to do IM injections of either autologous freshly drawn blood or sterile milk as unspecific immunomodulators. This practice is then very old and continues to be used also without ozone (Olwin et al., 1997). Wolff may have had the idea of ozonating blood in the hope of activating its components.

The technical procedure is empirical and simple: firstly, I collect the blood (5 ml) in a 10 ml syringe, and secondly, via a two-way stopcock, I add an equal volume of filtered oxygen-ozone at ozone concentrations between 40-80 mcg/ml depending upon the scope of the treatment and the disease. One can, more simply, first collect the 5 ml of gas and then withdraw, less precisely, about 5 ml of blood. In both cases, the blood, vigorously mixed with the gas, develops abundant foaming and certainly in this case the whole ozone dose reacts in less than one minute. After disinfecting the buttock skin and checking to not have penetrated a vessel, I inject, either in the subcutis or in the muscle, blood and foam in one site, usually without causing pain. We can do multiple injections or repeat them 2-3 times weekly. We do not know whether the IM or SC administration in multiple sites is more effective. Under an ozonetherapist guidance, a nurse's help and the availability of an ozone generator, the patient can easily do her/his own therapy at home.

What is the rationale of this sort of unspecific proteintherapy coupled to ozone remains conjectural and a scientific investigation will be useful. At the moment I can only speculate that blood, without anticoagulant, will infiltrate into the muscle tissue or the subcutis and will undergo

coagulation due to platelet and prothrombin activation. If we delay IM injection, this can happen already in the syringe!

Several processes, such as fibrinolysis, serum reabsorption via lymphatic vessels and a mild sterile inflammatory reaction, are likely to take place as

occasionally suggested by a slight swelling at the injection site reported by some patients during the next few days. Chemotactic compounds released at the site may stimulate the local infiltration of monocytes and neutrophils, which take up haemolysed erythrocytes and denatured proteins. Activated monocytes and lymphocytes may release interferons and interleukins either in loco or along the lymphatic system, upregulating the physiological cytokine response (Bocci, 1981c; 1988). Thus it would be quite interesting to evaluate some immunological parameters and ascertain if there is a simultaneous induction of HO-1 and some other heat shock proteins (Tamura et al., 1997) that may enhance immune reactivity and explain the beneficial effects.

The minor AHT is easy to perform, atoxic, inexpensive and, if we could perform a controlled clinical trial, it could become a very useful tool in some affection. So far we have only anecdotal data in patients with herpes I and II, acute herpes zoster and post-herpetic neuralgia (Konrad, 2001). A similar approach has been publicized by Cooke et al., (1997), who claim great advantages in Raynaud's disease, by using a particular formulation in which blood is treated with ozone, heat and UV light; a similar methodology was proposed by Garber et al., (1991) and uselessly tested in AIDS patients. I feel that we should test seriously only ozone before complicating the problem with the seemingly superfluous addition of heat and UV irradiation. During the last year, in almost all patients, I started to perform both major and minor AHT at the same time and I have noted a marked improvement of the therapeutic response suggesting a synergistic effect and **ABSOLUTELY NO ADVERSE EFFECTS**.

The problem of new vaccines is becoming urgent and I would like to propose the use of ozone as an agent able to eliminate the infectivity, while enhancing the immunogenicity of a pathogen.

Once we have demonstrated the ozone capacity to inactivate a virus, the idea of a possible autovaccination, by heavily ozonating small volumes (3-5 ml) of infected plasma with ozone at high concentration (100 or more mcg/ml per ml of plasma) does not seem farfetched. The oxidation of viral components may represent an effective immune stimulant in several chronic viral diseases, from herpes to cytomegalovirus, HIV, HCV, just to cite a few because there are many pathogenic agents. Infected blood may even be better because it may well contain intracellular pathogens as well and displays an adjuvant activity. The autovaccine can be either injected via IM or SC or intra-epidermal injections for facilitating the uptake by Langerhans cells. For some pathogens we could also use the oral route. I HAVE

APPLIED THE SAME REASONING FOR CANCER PATIENTS and I use the minor AHT as a sort of autovaccine.

The minor AHT has no record of side effects. This corresponds very well with my experience. However I cannot omit to report the excellent paper by Webster et al. (2000), who described the careless and unforgivable performance of some incompetent operators in a naturopathic clinic in London (!!). They were treating patients by using the old minor AHT, WITHOUT OZONE, and they were diluting blood (WHY?, WAS IT NECESSARY?) WITH SALINE COLLECTED ALWAYS FROM A CONTAMINATED BOTTLE. In this way they infected more than 70 patients with HCV!!!

It is most unfortunate that incompetent mass media, when they heard about this misdeed, which occurred with autohaemotherapy, attributed the fault to ozonotherapy when clearly **ozone was NOT GUILTY and actually, if present, might have blocked the infection!**

3. THE BIOOXIDATIVE THERAPY WITH HYDROGEN PEROXIDE DISSOLVED IN THE

ISOTONIC GLUCOSE SOLUTION. THE CONTINUOUS SEARCH OF AN EFFICACIOUS BLOOD'S SUBSTITUTE.

Particularly in infectious diseases wards, I often found that both physicians and nurses are reluctant to perform AHT because they are afraid of accidentally pricking themselves with an infected needle. That is the main reason why I have often been asked to find an efficacious solution to be directly infused in the place of blood.

A decade ago I spent considerable time searching a suitable solution and eventually I found that the simple saline (NaCl: 0.9%) could trap more ozone than any other electrolyte solution. At first it appeared to be a possible solution because it was easily administered with a very thin needle (G27) in patients with a poor venous access. However, after ozonating saline with an ozone concentration of 80 mcg/ml, I tested it and, in spite of a considerable blood dilution during the slow infusion, the next day I felt a painful irritation along the venous path up to the axilla. I realized that the ozonated saline was somewhat caustic and could cause a chemical phlebitis. Then I went to my lab and I measured the formation of hydrogen peroxide, that was a good thing, but also of hypochlorous acid (HOCl), that was a bad thing. Traces of Fe^{2+} could also catalyze the formation of hydroxyl radicals. Years later, I was surprised to learn that ozonated saline is widely used in Russia and also in Italy by a few charlatans. However, at least in Russia, it does not seem to

procure significant damage because the ozonation is performed at extremely low level (about 2 mcg/ml), so that it works as a placebo.

Now I must strongly recommend to avoid the use of ozonated saline owing to inherent toxicity or/and minimal activity.

There is now a far better solution: Pryor et al. (1995) and our study (Bocci et al., 1998 a) have made sure that hydrogen peroxide is one of the most important ROS (generated by ozone), that can physiologically activates several targets although, in excessive amounts, can also be a damaging oxidant. Interestingly, Dr. I.N. Love (1888!) working in St. Louis published a note entitled "Hydrogen peroxide as a remedial agent" after he had obtained beneficial effects after topically using a diluted solution of hydrogen peroxide. We must admire Love's insight into a problem that, only not long ago, has clarified that our white cells can win their daily battle against pathogens only if they can deliver and kill bacteria with ROS (anion superoxide, hydrogen peroxide, single oxygen, etc.).

Today, for the disinfection of wounds, everyone uses the 3.6% solution of hydrogen peroxide, which, among disinfectants, is one of the most efficacious. Subsequently, Dr. C.H. Farr (1993) promoted the use of IV administration of a dilute solution of hydrogen peroxide in several illnesses, very similar to those treated with ozonotherapy. Almost needless to say, hydrogen peroxide must be considerably diluted before its contact with blood in order to avoid dangerous oxygen embolism and endothelial damage. Dr. Farr is acknowledged as one of the founders of bio-oxidative therapy, included among the complementary medical approaches by the National Institutes of Health.

The precise formulation of the solution (that I briefly call the GLUCO-PEROXIDE solution) for IV administration, first elaborated by Dr. Farr, consists of a few steps that I have simplified and improved:

- 1) A 15% solution is prepared by diluting 30% reagent grade H_2O_2 with an equal volume of apyrogenic, sterile bidistilled water. I never store this solution and I use it immediately.
- 2) In order to prepare the final solution when needed, it is necessary to dilute 0.5 ml of the sterile 15% H_2O_2 solution with 250 ml of 5% sterile glucose solution. I would like to recommend: a) to withdraw the 0.5 ml without the use of a metal needle because iron (from the needle) will

contaminate the solution and enhance formation of hydroxyl radicals; **b**) there is no need to filter the 15% solution, that is directly injected (0.5 ml), via a sterile plastic spiked cannula, into the isotonic 5% glucose solution flask; **c**) to never dilute hydrogen peroxide into saline, to avoid the risk of HOCl formation; **d**) to administer intravenously as a common drip infusion. In the rare case of an intrahepatic arterial catheter, it must be slowly administered with a syringe to counteract the arterial pressure; **e**) to use it during the day. I would like to point out that **the hydrogen peroxide titre remains quite stable, even at 20° C, for at least three days.** (Bocci et al,

manuscript in preparation). My procedure eliminates one step and avoids iron contamination. The final hydrogen peroxide concentration is equivalent to 0.03%, is isotonic and suitable for direct slow (15-20 min) IV infusion. It may be worthwhile reminding physicians, who like to make strange solutions, to **avoid mixing the 0.03% H₂O₂ solution with antioxidants (vitamin C, GSH), amino acids, minerals, etc.**, to avoid negative interference. Depending on the stage and type of disease, treatments can be carried out daily, every other day or twice weekly.

I have been told that, for serious illnesses, Dr. Farr has slowly infused a five-fold greater concentration (0.15%, i.e. 2.5 ml of the 15% H₂O₂ solution diluted into 250 ml of 5% glucose solution), with “excellent results”. In order to avoid toxicity and to allow adaptation to COS, I would suggest a gradual increase of the total volume (from 125 to 250 ml) and an increase of the concentration to no more than 0.15%. I have tried on myself several 250 ml preparations at 0.15 % infused in 30-40 min, without any adverse effects, in contrast to ozonated saline. To be very cautious, one can prolong the infusion for one hour. Dr. Farr has performed IV infusions of a 0.03% solution in many patients affected by several diseases. The IV administration of gluco-peroxide solution in arterial and heart ischaemia and in cancer has been reported by Urschel Jr. (1967). Interesting studies on the antitumoural effects of H₂O₂ have been reported by Sasaki et al. (1967), Nathan and Cohn (1981) and Symons et al. (2001). Los et al., (1995) and several other Authors have shown that hydrogen peroxide is a potent activator of lymphocyte functions *in vitro*

While this approach has been widely used in the USA, Canada and Mexico, it has not been used in Russia and Germany. To my knowledge, I am the only one to use it in Italy and, after thousands of infusions, I am sure of its effectiveness and atoxicity. **I have found that the “gluco-peroxide” solution, in the range 0.03-0.12% is practically as effective as the classical AHT in ARMD women with small venous accesses incompatible with HAT. I have also already carried out almost a thousand infusion of the solution (range: 0.03-0.15% or 8.8-44.0 mM) in cancer patients without any adverse effects**

Work in progress aims to compare laboratory and clinical results by testing the classical AHT and the “gluco-peroxide” solution in chronic limb ischaemia, age-related macular degeneration and chronic C hepatitis. Such a study appears difficult because to achieve clear statistical significance, it may be necessary to evaluate thousands of patients. Indeed the crucial question is: can the “gluco-peroxide” solution satisfactorily substitute AHT or other approaches using ozone? I must add that in seriously ill patients, I am already using routinely the gluco-peroxide solution to supplement the AHT, particularly when patients can only come twice weekly for the treatment.

The proposal of this solution is not senseless, particularly since we know that this compound is one of the early ozone messengers. However, the question whether it is as effective as AHT remains open because late products, like LOPs, may be scarcely generated *in vivo* owing to rapid reduction of H₂O₂. On the other hand, during blood ozonation, hydrogen peroxide is generated *ex vivo*, in the bottle but is rapidly reduced, whereas the direct infusion of the “gluco-peroxide” solution implies an immediate interaction with the blood pool. It must be added that the infusion, although it does not present the risk of the direct gas administration, must be performed slowly to avoid any risk of oxygen embolism. **A disadvantage to bear in mind is that the “gluco-peroxide” solution cannot be used in diabetics.** Nevertheless, I believe that this approach deserves to be pursued because it has potential advantages:

x Ozone generators, with all their problems and cost, would become superfluous. Electric energy is unnecessary.

The cost of the “gluco-peroxide” solution is almost negligible. Preparation of the solution is simple, well standardized and reliable, and the solution is far more stable than ozone. Moreover, it can be transported and can be administered everywhere.

One needs reagent grade H₂O₂ (30%), sterile bidistilled water, a 5% glucose solution, and a few plastic disposable tools. The advantage is that the therapy can be performed in poor countries in the most remote corners of the Earth, particularly to alleviate some diseases. I will do the best I can to promote its application by the WHO, which has overlooked this possibility.

In 1993, Dr. Farr reported that injection of a 0.03% H₂O₂ solution into joints and muscles relieved pain quickly. This paradoxical result is similar to the one I will discuss with ozone injection (Orthopaedic diseases, Section XIII). Three years ago, the Ethical Committee of Siena University approved my protocol for the IM administration of a 0.12-0.24 % solution (35.2-70.4 mM H₂O₂). Preliminary results have shown that these concentrations are suitable (depending on the patient's reactivity) for IM injection (5 ml per site) into trigger points present in paravertebral muscles, as a substitute for gas injection (O₃ at 20 mcg/ml), in patients with backache. The effect of so-called “chemical acupuncture” with O₂-O₃ is attributed to the local release of hydrogen peroxide acting on nociceptors and eliciting the analgesic response. This study has the scope to clarify the role of H₂O₂ as an “antinociceptive” drug.

Besides the gluco-peroxide solution, there are two other potential possibilities of blood substitutes:

- a) Fresh frozen plasma (FFP);
- b) A lipid emulsion made of medium- and long-chain fatty acids and phospholipids, currently used for total parenteral nutrition.

After blood, FFP seems a reasonable solution because it contains all the basic reactants preferred by the solubilized ozone. However, as blood cells are absent, the formed H_2O_2 will not diffuse into them and will not activate metabolic pathways *ex vivo*. As it is described in Chapter 4, H_2O_2 will be reduced in 1-2 minutes after ozonation and the infused plasma will contain LOPs and will have a reduced antioxidant capacity. It is unlikely that it will be as effective as ozonated blood. Yet perhaps, if alternated with the gluco-peroxide solution, it may represent a good compromise. However, while the gluco-peroxide solution is sterile, FFP can still transmit infections, in spite of a highly reduced risk. To enhance its validity, FFP should be obtained after strict screening and appropriate controls only from leukocytes-depleted blood. Moreover, it should be subjected to one of the currently used and expensive methods to ensure viral inactivation, such as solvent-detergent or methylene blue treatment, unless the ozonation process has an equivalent potency, an interesting possibility not yet fully ascertained. If this can be proved, it would be useful and reduce the cost. Even so, there remains the problem of the availability of FFP, as it is widely employed to obtain precious plasma components.

The final option is a lipid emulsion. There are several already employed for parenteral nutrition. Indeed we have spent some time evaluating one, which I will simply indicate as LE, rich in phospholipids, partly unsaturated medium and long-chain triglycerides, glycerol and water. It is isotonic, practically ion-free and obviously sterile. When exposed to O_2-O_3 , ozone dissolves as usual, reacts immediately with PUFAs and forms ROS and LOPs, which by mixing with blood during reinfusion may at least partly activate blood cells. Thus, it shows advantages and is a promising solution. After obtaining permission from the Ethical Committee and the Ministry of Health in April 1998, we conducted a preclinical study to assess the toxicity in rabbits (manuscript in preparation). Initially, we investigated which ozone dose (20, 40, 60, 80 mcg/ml) would be most suitable for the ozonation of LE. More recently, we examined the effect of 5, 11 and 21 treatments (within 56 days) (slow infusion via the ear marginal vein) of LE exposed to oxygen-ozone or only oxygen. Results showed that a medium ozonation (40 mcg/ml of LE) significantly enhanced (in comparison to control) the animal's body weight (mean increase of 550 g). Haematological parameters, TBARS, PTG and TAS plasma levels did not show abnormal variations. Histological examinations performed at the end of the experimental period on many organs from each rabbit group failed to show any pathological variations.

We are now characterizing the chemical change in composition of LE after ozonation. This line of research is interesting and we will take a step forward if we can use ozonated LE in patients, thus avoiding the problem of blood handling. Moreover, I envisage the possibility of dissolving a precise volume of filtered 15% H_2O_2 solution directly in the LE, thus excluding the use of ozone and extending its therapeutic use to poor countries. This study

is in progress in our laboratory because we feel it is important to develop a useful possibility for patients who are not treated today. **I would like to remind that only about 20% of the world population receives proper medical attention and we ought to make an effort to help the remaining majority.**

4. RECTAL INSUFFLATION OF OXYGEN-OZONE (RI)

Payr and Aubourg, in 1936, were the first to suggest the insufflation of this gas mixture into the colon-rectum and today this approach has been adopted world-wide because it is easy to perform, is inexpensive, practically

risk-free, often beneficial and because most people, recognising the advantage, do not object to rectal medication. Even in several states of the USA, where ozonotherapy, owing to misuse by quacks, has been prohibited, many HIV patients used to do their own auto-insufflation using an often imprecise portable ozonator. In California, Carpendale et al (1993) were allowed to perform a study in AIDS patients with profuse diarrhoea due to opportunistic *Cryptosporidium* infection; as it was expected, they reported only a temporary improvement in some of the patients.

The main field of application is represented by rhagases, anal and rectal abscesses with fistulae, proctitis, bacterial and ulcerative colitis, Crohn's disease and chronic B and C viral hepatitis. Even ischaemic diseases and dementias have been treated with RI, which was postulated to have a systemic effect. Indeed a surprisingly rapid systemic effect seems supported by recent studies in the rat (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004; Gonzalez et al., 2004), in which it was shown that RI for two weeks induced adaptation to chronic oxidative stress.

In spite of the fact that hundreds of thousands of treatments are performed every year, it was unclear whether and how these gases could affect some physiological, biochemical and immunological parameters. Although mainstream medicine, as usual, scorns this simple treatment, I feel it is important to address the following questions:

- 1) Are oxygen and ozone absorbed by the intestinal mucosa?
- 2) Does RI have only local effects or systemic ones as well?
- 3) Bearing in mind the toxic effects of ozone on the respiratory tract, we must ascertain if ozone negatively affects the intestinal mucosa.

Knoch et al., (1987) examined the PvO_2 modifications after rectal insufflation in the rabbit. They found increased oxygen content of 230, 121 and 127% in a mesocolonic vein, portal vein and liver parenchyma, respectively, 8-20 min after rectal insufflation of 150 ml of gas. The values returned to baseline after 50 min. This result is not new because we know

that several gases, such as carbon dioxide, methane, hydrogen, oxygen, nitrogen and hydrogen sulphide, either ingested or produced by the bacterial flora are partly absorbed or excreted or even exhaled with expired air. Obviously we are interested in the fate of ozone introduced in the gut lumen. In Chapter 4, it has been clarified that ozone, firstly dissolves in water but, unlike oxygen that freely diffuses into other compartments, reacts immediately with any biomolecule, particularly PUFA producing ROS and LOPs. Thus we can determine the fate of ozone by measuring LOPs in the intestinal-portal and peripheral circulation. While the respiratory mucosa is overlaid by a very thin and hardly protective film of fluids, the gut mucosa is abundantly covered by the glycocalyx and a thick coating of water containing mucoproteins and other secretion products with potent antioxidant capacity (Halliwell et al., 2000). Besides this gel-mucous layer, a variable faecal content is present and can quench the oxidant activity of ozone. It becomes clear that **this unpredictable parameter represents the weak point of RI because we cannot ever be sure of the ozone dosage really available.** However we felt worth while investigating in the rabbit whether ozone has, through the LOPs either a local, or/and a systemic activity. Results have been enlightening and have reported in extenso by Bocci et al., 2000 and Bocci, 2002.

It suffices here to sum up the following data:

- 1) After rectal insufflation, **we measured increased oxygen content both in the portal vein (20-35 min later) and in the jugular vein (35-40 min later).** There were no significant variations of $PvCO_2$ and pH.
- 2) Concomitantly, there was **a constant increase of LOPs' values up to 60 min after gas insufflation**, when they started to decline. **Values were markedly higher in the portal than in the jugular blood due to dilution in the general circulation.** Conversely, values obtained by measuring

oxidation of protein thiol groups showed an opposite trend, i.e., reached a minimum after 90 min. Both parameters returned to baseline 24 hours thereafter.

*Therefore, it appears that RI can exert a local and a rapid systemic effect due to absorption of ROS and LOPs generated by the interaction of ozone with biomolecules present in the luminal content. **The quantity of absorbed ROS and LOPs are however unpredictable due to the variable content of fecal material.***

Figure 6 attempts to suggest that ozone dissolves rapidly in the luminal water, but, in comparison to oxygen, it is not absorbed because it partly reacts with mucoproteins lining the mucosa, partly may react with fecal material and partly can be reduced by antioxidants. LOPs, like oxygen, pass through the muscularis mucosa (MM) and enter the circulation via lymphatic and venous capillaries. **This conclusion** is relevant and **would support the contention that the beneficial effect of RI in chronic limb ischaemia may**

The Actual Six Therapeutic Modalities

51

be similar or equivalent to major AHT. If this result can be confirmed in a controlled, randomised clinical trial, it will be helpful for patients because they will be able to do automedication and avoid repeated venous punctures. Moreover it does explain why prolonged (up to 13 weeks) RI in aged subjects cause an increase of both ATP and 2,3-DPG in erythrocytes (Viebahn, 1999a,b). These results are the more surprising because, in comparison to the precise volumes and ozone concentrations in major AHT, we know very well how imprecise the application of ozone can be and particularly the volume of gas retained and effectively acting in the gut lumen.

Figure 6. A schematic view of the transfer of the O₂-O₃ gas mixture from the colonic lumen into the submucosa. Both gases dissolve in the luminal mucous layer, but ozone reacts immediately and decomposes into a number of ROS and LOPs. These are absorbed with water via venous and lymphatic capillaries in the submucosa below the muscularis mucosae (MM).

This leads to the discussion of some technical details in terms of gas volume, ozone concentration and schedule of administration. **RI should be done after defecation or after an enema, when the rectal ampulla is empty.** The patient must lie on one side and try to relax; often he/she prefers to personally insert the disposable, oil-lubricated polyethylene (rubber must never be used) catheter (30-40 cm long). The insertion is easy and it should not stimulate peristalsis. To this end, the gas has to be introduced slowly and in steps of 50-100 ml every 1-2 min. If it is done quickly, the gas will be expelled at once. The gas can be introduced via: **a)** a manual two-way silicone pump connected to the gas just collected in a polyethylene bag, or with **b)** a 50 ml silicone-coated syringe, clamping the catheter each time after insufflation. We can obtain good compliance if we start with 150 ml and slowly scale up to about 450-600 ml depending on the patient's tolerance. This volume can easily be retained for at least 20-30 min. Knock et al. (1987) insufflated up to 800 ml in 1 min, but I cannot confirm this and it is likely that the patient would rapidly expel most of the gas. Carpendale et al. insufflated from 700 to 1300 ml of gas (up to 30 mg ozone daily) in AIDS patients, hoping the gas would diffuse into the whole colon. This was a desperate, almost useless enterprise because *Cryptosporidium* contaminates the whole gastro-intestinal and bile ducts. The patient should be left to rest for at least 15 min after RI to avoid rapid gas expulsion and to allow the reaction of ozone with the luminal contents.

The ozone concentration is important to induce local and generalized effects but there is a general consensus that it should not exceed 40 mcg/ml. In my experience, this concentration often elicits painful cramps, particularly in patients with ulcerous cholitis or when the application is done after an enema, suggesting a dangerous stimulation of the local gut reflexes. If the overlying mucus has been washed away, this high concentration might cause direct damage to the enterocytes and we should not forget that ozone is potentially mutagenic. Thus I suggest beginning treatments with 3-5 mcg/ml and slowly scale up to 30 mcg/ml if the patient tolerates it well. It has been written (D'Ambrosio, 2002a) that, in the case of haemorrhagic ulcerative cholitis, an ozone concentration of 70-80 mcg/ml should be used for haemostatic purposes, but this could induce cytotoxic damage and is not advisable. Moreover, on the basis of the concept of inducing ozone tolerance, it appears reasonable to reach the concentration of 30 mcg/ml in 2-3 weeks. Whether it is worthwhile reaching the highest ozone concentration of 40 mcg/ml will depend on the type of pathology, patient tolerance and other information that can only be obtained by daily observations during a well controlled clinical study. Treatment can be done daily or every other day. Table 4 provides an example of a flexible schedule.

Table 4. A possible schedule of ozone administration by RI.

Weeks	Days	Concentration O ₃ (mcg/ml)	Gas volume (ml)	Total Ozone dose (mg)	Range	
1	1	3	100	0.3	Low-Medium	
	3	5	150	0.75		
	5	8	200	1.6		
2	1	10	200	2.0		
	3	10	250	2.5		
	5	15	250	3.75		
3	1	20	300	6.0		Medium-high
	3	25	350	8.75		
	5	30	400	12.0		
4	1	35	400	14.0		
	3	35	450	15.7		
	5	35	500	17.5		

If the patient responds positively to the therapy, it could be continued 2-3 times per week, maintaining a high or medium ozone concentration. Although I am not enthusiastic of the IR approach because the effective ozone dose is never known due to the fecal contents and other variables, I admit that it is the simplest and most practical option to be adopted in poor countries. **In order to prevent cross contaminations, the catheter and syringe must be disposed of after each treatment.**

If, by an appropriate randomized clinical trial (RCT), we can prove that IR also has therapeutic activity in vascular disease, chronic hepatitis and intestinal diseases, we will have to promote RI, as the Cinderella of approaches, to the rank of AHT. Moreover the possibility of an easy and safe automedication by the patient at home for prolonged periods cannot be underestimated. Sixty-six years after the introduction of RI and after millions of applications with no cause for complaint, we can say that this approach, if properly performed, does not seem to induce adverse local effects. It appears reasonable to think that a judicious ozone dosage, the mucous layer, the antioxidant system and the adaptive response of enterocytes are all responsible for the lack of toxicity. However we must keep in mind that Eliakim et al., (2001), after repeated enema in rats with ozonated water (20mcg/ml), have reported the appearance of a microscopic colitis. Although gas insufflation is probably less irritating than the enema, this result reinforces my suggestion to use low doses of ozone at least initially for inducing the tolerance phenomemon.

In Chapter 9, we will briefly examine the pathogenesis of the diseases where RI is best employed, but here it may be useful to speculate about the local effects of ozone. These may be as follows:

a) Biochemical effects In the studies already cited (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004; Gonzalez et al., 2004), RI in rats upgraded the enzymatic antioxidant response in liver and kidney but the viability of enterocytes was not examined.

b) Bactericidal effects The human colon-rectum contains up to 600 g of about 400 species of mostly anaerobic bacteria, and ozone may partly change the environment for a short while. Except in particular conditions, like clindamycin-associated enterocolitis (Schulz, 1986), bactericidal activity per se is probably unimportant but may cause the release of LPSs and muramyl peptides. These compounds are among the most potent cytokine inducers and in large amounts are responsible for the toxic shock syndrome and likely death. However, in physiological conditions, the daily absorption of traces of LPSs bound to specific proteins and to lipoproteins is considered essential for maintenance of the basic cytokine response and an alert immune system (Bocci, 1981b, 1988b, 1992c). Particularly in the last paper, it was postulated that the somewhat neglected gut flora has a crucial immunostimulatory role. This idea remains valid today and it is possible that RI favours a slight increase of LPS absorption with the consequence of enhanced activation of intrahepatic lymphocytes, Ito's and Kupffer's cells (O'Farrelly and Crispe, 1999), which may change the evolution of chronic hepatitis.

c) Modification of the bacterial flora equilibrium Owing to the multiplicity of bacterial species, this remains a complex area. However, the normal flora contains *Lactobacillus* (*Lb. acidophilus*, *Lb. bifidus*, *Lb. fermentum*, *Lb. casei*, *Streptococcus faecalis*, *S. thermophilus*, *S. bulgaricus*, *Escherichia coli*, *Proteus* and a variety of enterocci). The bacteria and their products interact with each other and with the enterocytes, goblet and enteroendocrine cells (producing a myriad of hormones) and the gut-associated lymphoid tissue, GALT (Hooper and Gordon, 2001). On the other hand, it is well known that contaminated food, water and antibiotics can subvert this dynamic symbiosis by allowing the establishment of pathological bacteria and fungi like *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata*, etc. The successive dysmicrobism usually has far-reaching deleterious consequences, ranging from transient to chronic enterocolitis and to autoimmune reactions and therefore we must try to correct it in order to restore normal homeostasis. Whether RI with a daily input of oxygen-ozone can re-equilibrate the bacterial flora and lead to normal immunoreactivity remains to be demonstrated (and explained), although anecdotal results suggest a beneficial effect.

d) Effects on the GALT The gastrointestinal compartment represents almost 40% of the whole immune system. Besides the famous plaques

The Actual Six Therapeutic Modalities

55

described by Johann Konrad Peyer (1653-1712), over a total intestinal surface of some 300 m², there are about 10¹¹ immunocytes per m² or about one per 6-7 enterocytes.

Intra-epithelial immunocytes are mainly T lymphocytes, either D E of thymic origin or J G of local origin. The latter induce a Th-2 type response that is anti-inflammatory and immunosuppressive, quite important to prevent excessive stimulation due to alimentary, bacterial, viral and toxic antigens. Perdue (1999) has emphasized that **a continuous cross-talk between immunocytes and enterocytes may maintain a healthy homeostasis and prevent breakdown of the mucosal barrier and inflammation**. In spite of interesting hypotheses (Fiocchi, 1998, 1999; van Parijs and Abbas, 1998; Okabe, 2001; Shanahan, 2002; Ardizzone and Bianchi Porro, 2002), the etiology and pathogenesis of both ulcerative colitis and Crohn's disease remain uncertain and it is difficult to identify the culprits that, step by step, cause the disease. Using the current paradigm of T-cell homeostasis, ulcerative colitis seems compatible with a poorly polarized Th-2 response while Crohn's disease is characterized by an excessive Th-1 response. In other words, any alteration of the balance between pro-inflammatory (IL-1, IL-2, IFN γ , TNF α) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGF- β) appears critical (Schreiber et al., 1995), and an excessive release of IL-4, which affects the enterocytes, also appears important in ulcerative colitis (Perdue, 1999).

Another piece of the puzzle is represented by a more or less adequate synthesis of Hierman's protective vernix, i.e. A-type immunoglobulins (Ig) produced by plasma cells (B lymphocytes). IgAs have a critical role in neutralizing foreign antigens and this may limit the onset of an autoimmune process. Once this starts, the vicious circle is complicated by other cells, namely cytotoxic lymphocytes, monocytes, macrophages and granulocytes, and by the release of other inflammatory compounds such as ROS, proteinases, eicosanoids and platelet-activating factor (PAF).

During the last twenty years, official medicine has made a great effort to sort out this intricate problem. Yet still today Crohn's disease remains a serious affliction. D'Ambrosio (2000 a and b), in a open study, has shown that RI can lead to a marked improvement of these affections. If his results could be confirmed, no patient should miss this opportunity and we ought to present a rational basis for using ozonotherapy. Table 4 shows a possible treatment scheme that could be adopted for a randomized clinical trial. Intuitively I feel that the local treatment should be combined with two-three AHTs weekly, plus a supporting therapy with antioxidants, probiotics and omega-3 PUFA. It will be important to perform at least a pilot trial and investigate whether AHT coupled to RI will be able to re-equilibrate the immune response and lead to normal mucosal metabolism. Official medicine is really struggling to find an effective treatment as critically examined by

Hanauer and Dassopoulos (2001), who have reviewed pros and cons of as many as twenty possibilities. In Chapter 9, Section V, there is an ample discussion regarding the novel therapy with antibodies to TNF alpha.

5. QUASI-TOTAL BODY EXPOSURE TO OXYGEN-OZONE (BOEX)

Some eight years ago, we raised the possibility of exposing the body (excluding the head and neck to avoid pulmonary toxicity) in an ozone-resistant container (a large polyethylene bag would be a poor solution) for patients who refused rectal insufflation and for those who had no previous venous access for AHT (Bocci 1996c, d). The problems inherent in this approach are discussed here.

1) Is ozone as toxic for the skin as it is for the respiratory mucosa? (Lippman, 1989; Kelly et al., 1995) In common with ozone, chronic UV irradiation of the skin generates ROS, which after life-long exposure can result in skin changes such as wrinkles, pigmented spots and possibly cancer. Further studies have shown that both ozone treatment and UV-irradiation of epidermal layers of murine and human skin cause peroxidation and depletion of vitamins C and E (Thiele et al., 1997a, b; Podda et al., 1998; Fuchs and Kern, 1998; Valacchi et al., 2000, 2002, 2003). It has also been shown that these oxidizing agents, hence ROS and LOPs, activate NFKB and activator protein-1 (AP-1), but that alpha-lipoic acid (LA), n-acetyl-cysteine (NAC), Thioredoxin (Trx) and Selenium can inhibit the activation to a large extent and induce adaptive protection, such as over-expression of MnSOD and GSHPx as a response to oxidative damage (Haas et al., 1998; Saliou et al., 1999; Meewes et al., 2001; Didier et al., 2001). It is clear that the skin has a multiform antioxidant defence system, far more potent than that present in RTLE, and that it cannot be overwhelmed provided the attack by ozone or UV irradiation is not too harsh. These findings lend support to the empirical observation that **during topical ozonotherapy of necrotic ulcers, we have never noticed any damage to normal skin.** Moreover, during balneotherapy with slightly ozonated water, no local or generalized untoward effects have been reported.

2) Are there anatomical-physiological reasons for the relative tolerance of skin to ozone? Yes, if one examines the scheme of Figure 7

diving the structure of skin with the epidermis, the derma and the corneum, i.e. the end product of keratinocyte function, which is a compressed and tough layer. **This “dead layer” is more or less covered by a very dynamic film, containing some proteins and water, due to the secretion of the eccrine glands.** It is partly responsible for

The Actual Six Therapeutic Modalities

57

thermoregulation, since it allows cooling of the skin surface (-580 cal/g) as the water changes from liquid to vapour. Moreover, the layer of lipids, produced by sebaceous glands, consists of unusual oily material, partly modified by the resident microflora (Nicolaidis, 1974); in our opinion, this represents the first line of defence against ozone and UV rays. Progressing towards the dermis, there are the stratum granulosum, the stratum Malpighi and the proliferating basal cell layer. The dermis and the subcutaneous tissue contain a very flexible vascular system with a heat-exchanger, represented by capillaries and mainly by the venous plexus associated with the opening of arteriovenous shunts. It is able to accommodate up to 30% of the cardiac output so that heat transfer through the skin can increase up to 8 fold from a state of total vasoconstriction to extreme vasodilatation.

Figure 7. A schematic view of the skin and cutaneous circulation. Numbers indicate: 1) The stratum corneum overlaid by a superficial hydro-lipid film, in which ozone dissolves and generates ROS and LOPs. 2) Malpighi's layer. 3) The basal cell layer and basement membrane. 4) The dermis, with a sebaceous gland and a sweat gland. 5) The arterial and venous vasculature with arteriovenous anastomosis. 6) The subcutaneous fatty tissue.

3) A crucial question is: when the skin is exposed to oxygen-ozone, do these gases penetrate all the cell layers to reach the dermis and enter the capillaries? It has been said that ozone reaches the blood circulation and has a cleansing effect, with the elimination of viruses and toxins. Yet this claim is not correct and has only commercial purposes. Only oxygen and carbon dioxide can move easily through cell membranes. However, **owing to its dipolar moment and high solubility, ozone dissolves in the superficial water film and reacts immediately with PUFAs of the sebum, generating ROS, hence H₂O₂, and an array of LOPs.** Therefore, it is more than likely that ozone does not even reach the phospholipids of the outer corneocytes, a conclusion already advanced by Pryor in 1992 for the pulmonary air-tissue boundary. However, the generated ROS and LOPs can be partly absorbed and pass through the epidermis, derma and capillary wall to enter into the blood stream. Obviously hydrogen peroxide and other ROS have a very short half-life and will be quickly reduced; indeed it has been clearly reported that several antioxidants (vitamins E and C, etc.) are readily oxidized (Thiele et al., 1997a, b; Podda et al., 1998; Fuchs and Kern, 1998).

4) The obvious corollary that comes to mind is: does skin vasodilatation enhance the transfer of O₂, CO₂, ROS and LOPs? It probably does and we will discuss some experimental results. The “thermal stress” that is easily induced with hyperthermia (Finnish and Turkish bath) increases cutaneous capillary perfusion, which may greatly increase the “perspiratio sensibilis” through activation of sweat glands and may also favour absorption of ROS and LOPs produced during an “ozonated sauna”. Around 1995, we were informed that beauty centres in Italy had used sauna bathing with a trace of ozone for a decade, but this had remained only in the realm of cosmetic treatment of lipodystrophy and obesity. Moreover, on October 10, 1997, we received a letter from Canada stating that steam sauna combined with ozone had come into widespread use and “*well over 2,000 people had been treated with uniformly excellent results*”. Apparently some terminal cancer patients had been cured!!! Needless to say, no scientific reports had been published. Nonetheless, in 1998, Dr. Emma Borrelli and I thought that the ozonated sauna might be another therapeutic option with the advantage of non-invasiveness, particularly important in patients with deteriorated venous access. We found an excellent place to perform our study: a thermal resort in the middle of the Dolomite Alps (Raphael Clinic at Roncegno, Trento). We were lucky to have the enthusiastic collaboration of seven middle-aged physicians who acted as volunteers. The aim of our programme was to evaluate the following aspects:

a) **possible variations of arterial and venous pO₂, pCO₂, pH, examined before (pre), immediately after (end) and then 0.5, 1.0 and 24 hours after a period in a sauna cabin in the presence of either oxygen-**

Unfortunately, only venous pO_2 values were obtained because our colleagues objected to the arterial blood collection.

b) Modifications of body mass, oral temperature, diastolic and systolic blood pressure and ECG pattern.

c) One important question was **to examine any possible variations of peroxidative markers in plasma during and after treatment.** In other words, we wanted to ascertain whether a 20 min exposure to ozone of almost the entire cutaneous surface could induce an oxidative stress and, if so, if this would be tolerable and lead to a therapeutic benefit. All details can be read in the original paper (Bocci et al., 1999).

The cabin was made of laminated plastic and, after subtraction of the body volume, had an internal residual volume of about 440 L. The flow of gas through the cabin (either a mixture of about 97% O_2 and 3% O_3 or pure medical O_2) was 1 L/min. The volume of gas must be limited for avoiding any risk of explosion. The ozone concentration was assessed in real time with a portable photometer. Any internal increase of barometric pressure in the cabin was prevented by an external silicone tubing connected to an ozone destructor. The maximum ozone concentration was reached at the end of the session and was estimated to be no higher than 0.90 mcg/ml, i.e. many times lower than the minimal ozone concentration used during local treatment of torpid ulcers for the same period (Werkmeister, 1995). Steam was generated in the cabin by a thermostatically controlled heater set at 90° C and turned on 10 min before the subject entered the cabin. Two towels and one polyethylene sheet were wrapped around the subject's neck to prevent breathing ozone. Although the doors were tightly closed by means of ozone-resistant gaskets, they were further insulated with the polyethylene sheet and towels to avoid any leakage of gas into the room. An improved, better insulated cabin is now being tested. The session lasted 20 min, during which the maximum temperature inside the cabin reached 46-50 C° with a humidity of 100% comparable to a Turkish bath. Just before the doors were opened, the gas flow was interrupted and the internal gas was rapidly aspirated via the outlet to prevent any breathing of ozone by the subject and the assistant. Determination of several variables was performed before, immediately after, and then 0.5, 1.0, 24 hours after the session. Body (oral) temperature was also measured in the middle of session. Standard 12-lead electrocardiograms were recorded before and after the session. Body mass was assessed with an electronic balance with an error of \pm 50 g. Blood gas analysis was performed with a standard blood gas analyser. Systolic and diastolic arterial blood pressures were measured with a standard cuff sphygmomanometer.

Each volunteer was subjected to one 20-min exposure in the water vapour-saturated cabin, in the presence of either oxygen-ozone or oxygen only, i.e. he served as his own control.

There was a significant increase in body temperature, which reached a peak at the end of the treatment and declined rapidly thereafter. The maximum oral temperature ranged between 37.5 °C and 39.3 °C. There was a concomitant reduction in body mass (200-600 g). Similarly, blood pressure decreased slightly, but recovered within the next 30-60 min.

There was a **significant increase of PvO_2 and decrease of $PvCO_2$ at the end of the session and for 1 h after exposure to either oxygen-ozone or oxygen alone**; the increase in PvO_2 after exposure to oxygen alone was not significantly higher than that after exposure to both gases. Values for both erythrocytes and haematocrit increased immediately after the 20-min exposure. They decreased thereafter, probably due to rehydration, and were almost normal after 24 hours

We noted **an initial significant increase in leukocytes**, followed by a decrease 1 h after oxygen-ozone exposure.

The experimental data regarding the plasma levels modifications of total antioxidant (TAS), peroxidation (TBARS) and protein-thiol groups (PTG) oxidation were quite surprising: **antioxidants declined but remained at a**

substantial level, peroxidation levels increased steeply, in a linear fashion up to an hour after the end of the session while protein-thiol groups declined during the same period. All values returned to the baseline 24 hours thereafter and, in spite of the peroxidation increase, **no haemolysis was noted at any time.** Interestingly, even the exposure to oxygen alone induced a similar trend, although modifications of plasma levels were less marked.

We also investigated whether the plasma levels of three representative markers changed after the O₃-O₂ exposure. **Levels of IL-8 significantly increased 30 min after exposure.** Conversely, levels of myeloperoxidase (MPO) and transforming growth factor (TGF-beta1) either did not change or tended to decrease.

Plasma levels of hepatic enzymes and creatinine remained within the normal range. The interested reader can examine the diagrams and numerical data in the original publication (Bocci et al., 1999). All subjects tolerated the exposure to either gases or oxygen alone without reporting immediate or subsequent adverse effects. Oral intake of water was allowed at the end of the sauna. Four subjects enjoyed the sauna, but two reported that they would find it difficult to tolerate a period longer than 20 min in the cabin.

Although this preliminary study had some pitfalls, it was informative but it will be useful to examine the relevance of hyperthermia. Moreover we could have examined the effect of the hyperthermia alone, which in itself is quite interesting. We enjoyed reading a recent review on the "Benefits and risks of sauna bathing" (Hannuksela and Ellahham, 2001). Unlike the Turkish bath (45-48°C and humidity at about 100%), the sauna has a temperature ranging between 80-100 °C at the level of the bather's face and 30 °C at floor level and a relative humidity of about 20%. One good point of

our study was to control the same subjects with oxygen alone. **Insufflation of oxygen alone is indeed able to increase peroxidation during the hyperthermic period.** The results are even more surprising if we consider that the gas flow was only 1 L/min and thus the total volume of 20 L of oxygen was diluted in about 440 L of air contained in the cabin. This suggests that **the heating per se must overwhelm the effect of oxygen alone.** However, **ozone clearly accounts for the significant linear increase of peroxidation values measured up to an hour after the session.**

Let us examine the risks: firstly, ozone toxicity for the respiratory tract There must be neither contamination of environmental air with ozone nor any ozone inhalation and we took precautions to avoid that. The cabin must be tightly closed, the room must be well ventilated, the gaseous contents of the cabin must be quickly aspirated before it is opened and a monitor sensing the ozone level must be switched on.

Secondly, ozone toxicity for the skin. Depletion of antioxidants and the increase of malonyldialdehyde (MDA) in the outer epidermal layers are well documented, but in our study the final ozone concentration in the cabin could reach at most 0.9 mcg/ml by the end of the 20 min session. The final ozone concentration increases slowly because we must take into account the large dilution with a slight loss because the cabin remains at normal pressure and the rapid ozone decay at about 40°C (about 18 min). Thus the final concentration is about 10-20 times lower than that used during the final topical applications in skin ulcers or decubitus (Werkmeister, 1995). In conclusion, **we did not observe any acute or chronic toxicity.**

Thirdly, systemic toxicity of ozone. We had no information about this **but we reasoned that ozone would decompose entirely on the cutaneous surface and only some of the generated ROS and LOPs might be absorbed and enter the circulation.** The scheme shown in Figure 8 gives an idea of the site of action and fate of ozone in the skin. However, we knew already that blood is quite resistant to ozone, and body tissues and fluids have a great reservoir of antioxidant compounds, as well as the ability to regenerate them. **We envisaged that dilution, metabolic breakdown and**

renal excretion would minimize the increase, if any, of LOPs present in the plasma pool. Contrary to our expectation, there was a very significant increase of circulating LOPs which continued long after the session, suggesting a steady inflow from the skin prevailing over catabolism. It would be interesting to follow the kinetics at 1.5-2-3-4 hours to localize the peak and the pattern of decrease. PTG values showed a consistent decrease, while (reassuringly) TAS values declined only slightly and temporarily. **The induced oxidative stress had a brief lifetime and did not cause haemolysis or any modification of important blood parameters.** Hepatic enzymes and creatinine plasma levels remained unmodified. Plasma levels of myeloperoxidase, a sensitive marker of the activity of neutrophils (Boxer and Smolen, 1988), did not change. No

toxicity after repeated BOEX has been noted for the skin but we use the precaution of protecting moles at risk with a cream rich in vitamin E. **None of our volunteers, nor several patients, have reported acute or late side effects.** For experimental reasons, the author has undergone many BOEX, at different times, and each time he has experienced a feeling of great energy and euphoria for the next couple of days. In fact, it would be pleasant to have the time to do it twice weekly! A similar sense of wellness has been claimed by a few patients, who have repeatedly tried this procedure.

Is there an explanation for this good feeling and is it due to ozone or the sauna or both? We can certainly say that AHT (rectal insufflation is less effective) also give a sense of well being, but in the case of BOEX the hyperthermia itself may contribute. For a long time, we have wanted to evaluate the hormonal changes related to ozonotherapy and such a study would probably clarify this issue and broaden our vision. We found that **the short-term hormonal changes during and after sauna bathing, particularly the increase of growth hormone and beta-endorphin, are quite interesting** (Hannuksela and Ellahham, 2001). It is intriguing that long-term sauna bathing helps to lower blood pressure in hypertensive patients in spite of transient activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. As expected, these changes are brief and reversible, and the same may occur for ozonotherapy. Whether ozone potentiates the effects of the hyperthermia remains to be seen but both stimuli are likely responsible for triggering a psychoneuroimmunological effect via the release of a cascade of hormones, namely of CRH, ACTH, cortisol, DHEA, growth hormone and so forth. After Payne and Krueger's findings (1992) and Reichlin's postulation (1993), one cannot avoid thinking how deeply ozone therapy can influence the neuroendocrine-immune relationship and how relevant its contribution is to the therapeutic effect.

Fourthly, does ozone switch on a dangerous oxidative stress? Although we noted a remarkable systemic increase of peroxidation, it was transitory, since the levels returned to baseline after 24 hours. If the reader has gone through the previous pages, she/he likely realizes that **we purposefully want to induce an acute oxidative stress in patients, using AHT** (and perhaps even with rectal insufflation). Probably it can also be realized that **this stress must be adequate** (otherwise it is a placebo), **calculated** (i.e. neither below nor too much above threshold levels) and **transitory**. **This is important because we do not want to override the antioxidant defence system nor cause any toxicity but we want to give a precise, atoxic shock to an organism which for various reasons has gone astray.**

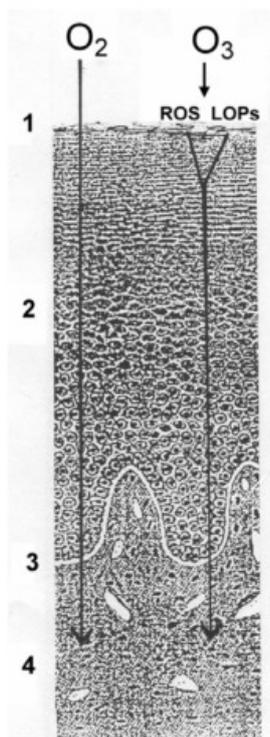


Figure 8. A schematic view of the fate of ozone in the skin during BOEX. Ozone dissolves in the water-sebum film overlaying the outer layer of the stratum corneum and reacts immediately with PUFAs, generating ROS (among which H_2O_2) and LOPs. These compounds can be partly absorbed and pass through the transcutaneous barrier, facilitated by the intense vasodilation induced by the hyperthermia. Both lymphatic and venous capillaries can rapidly transfer LOPs into the general circulation, thus inducing systemic effects. Numbers indicate: 1) The stratum corneum coated with a superficial hydro lipid film, in which ozone dissolves and generates ROS and LOPs. 2) Malpighi's layer. 3) The basal cell layer. 4) The dermis.

One study we should do as soon as possible is to evaluate and compare the pharmacokinetics of LOPs (even if they are several and heterogeneous) in single patients during:

- a) a standard AHT
- b) a BOEX

c) a standard rectal insufflation.

By assessing several parameters and comparing them after each of these procedures, we could gain a fair idea of the magnitude of the biochemical modifications and their therapeutic benefit.

Another important study is to evaluate which of these three procedures is most effective in raising the adaptation to chronic oxidative stress (COS) and, in so doing, yielding clinical improvement.

Fifthly, does BOEX to oxygen-ozone have some advantages? During the treatment, there is a loss of 300-500 g of water due to intense perspiration, normal for sauna bathing. This loss of water is ridiculously advertised as greatly beneficial because the “body gets rid of oxidised toxins” in this way! **Transitory hyperoxygenation is also considered relevant, but it would be absurd to increase pO₂ levels through the skin when we could increase them far more simply by breathing humidified oxygen for one hour.**

The transitory thermal stress associated with the acute oxidative stress is possibly an advantage because it may enhance and accelerate the adaptation to COS. It is well known that **moderate hyperthermia positively modulates the immune system during infection and cancer**. On the other hand, excessive hyperthermia presents several risks (cardiovascular failure, etc.), induces a hypercatabolic state and immune depression; hence it must be avoided. An initial leukocytosis, followed by a modest leucopenia, was observed after exposure to oxygen-ozone in our study and was probably due to a transient release of IL-8. This agrees well with our previous data (Bocci et al., 1998b) showing that IL-8 is a chemokine that is released rapidly by leukocytes in blood that has been briefly exposed to oxygen-ozone. It may be useful in patients with infections, but it is necessary to explore further this finding and look for other cytokines such as IL-2, IL-12, IFN γ and GM-CSF. The simultaneous release of some pro-inflammatory cytokines may temporarily increase the hyperthermic effect. In spite of our approximate approach, we feel that our studies have some merit because they were the first to evaluate scientifically new ideas which have revived a stagnant field, restricted for three decades to AHT and RI.

What might be the practical usefulness of BOEX and does it have a future? If we listen to commercial advertising, which claims to cure cancer and AIDS, it will have a bright future. Yet we do not believe that the future of ozonotherapy lies in the claims of charlatans. However, we would like to compare the pros and cons of the current methods. If one uses the standard, optimised AHT method, one is able to slowly treat several ailments without any risk to the patient, but **one venous puncture is necessary**.

Rectal insufflation is extremely easy to do (once instructed by the ozonetherapist, the patient can do it at home by himself), very cheap and practically free of risk. Yet it is often objected to and the delivery of a precise dosage is always uncertain, although it may be beneficial in certain pathologies.

—

BOEX has distinct advantages: it is simple to perform, fairly inexpensive, non-invasive (no venous puncture) and does not involve the handling of potentially infectious blood, a point highly appreciated by medical personnel. We have noted some problems: the cabin must be well insulated and BOEX is best performed in a well-organised clinic or in a thermal resort with an entrance room, treatment room, adjacent room to allow a comfortable one-hour rest for the patient and another room with a shower. Whether this approach will truly become useful remains to be established by RCTs, but at this stage it seems to represent a promising tool to modify the biological response in some pathological states:

Chronic viral diseases (HBV, HCV, herpes I and II, HIV, HPV).

It may be useful to treat chronic fatigue syndrome (CFS), even though it is probably not a viral disease.

Metastatic cancer, to avoid palliative chemotherapy, which is usually useless and associated with a very poor quality of life. However, it could be even tried as an immunoadjuvant at earlier stages with polychemotherapy.

Vasculopathies, particularly hind limb ischaemia due to atherosclerosis, Buerger disease and diabetes. Necrotic ulcers and dystrophic lesions must be simultaneously treated with topical therapy. Patients with severe coronary atherosclerosis, recent myocardial infarction or severe hypertension may undergo BOEX, but without hyperthermia, starting with a 10-min period and scaling up slowly. Patients with asthma and BPCO must also be treated cautiously.

ARMD, particularly the atrophic form. Keeping the heating at a low level.

Sclerodermia with Raynaud's phenomenon.

Moderate burns, to prevent or reduce bacterial infections and enhance healing.

Some muscular-tendinous lesions in athletes, to reduce muscle contraction and alleviate pain.

Skin disease, such as infections, psoriasis, perhaps atopic dermatitis and eczema.

Advanced lipodystrophies, such as Madelung disease. The lipodystrophy occurring during HAART may also be advantageously treated

Our provisional protocol envisages a course of therapy twice weekly during the first and second weeks but it must take into account the patient's age, stage and type of disease. We always insist on the "start low, go slow" paradigm to allow for the adaptation to COS. The heating, hence the cabin's temperature should be gradually scaled up from 30°C to no more than 42°C, with periods from 10 min to a maximum of 20 min.

6. EXTRACORPOREAL BLOOD CIRCULATION AGAINST OXYGEN-OZONE (EBOO)

In both AHT and EBOO, blood is treated ex vivo either directly or with the intermediation of a membrane. The latter procedure resembles a classical dialysis with the substantial difference that the gas mixture: oxygen-ozone flows inside the hollow-fibres and blood flows, in the opposite direction, on the external side of the membrane. This approach has been developed with the enthusiastic collaboration of Prof. Nicola Di Paolo, who has been one of the very few clinicians interested in ozonotherapy. Our investigation started off on the wrong foot in 1991 but, unlike others, who also had the idea to realize a dialysis-like system, we have corrected our idea. Unfortunately, even today, unscrupulous quacks use the dialysis system exploiting cancer and HIV- infected patients with an ineffective and toxic technique in Kenya, India, Mexico and Malaysia.

Our results, detailed elsewhere (Bocci et al., 1999b; 2001c; Bocci and Di Paolo, 2004; Di Paolo et al., 2000; 2002), have clarified that **this** apparently obvious **method has in fact proved to be a formidable problem** which, only recently, has been **solved by using bio-compatible oxygenators (and not dialysis filters)** and continuously **monitoring biochemical results**, which is the only way of optimizing the method. The final system consists of a precise ozone generator, fed by therapeutic oxygen on line, able to deliver a constant flow of the gas mixture for hours. In the past we have assessed biochemical parameters and toxicity using ozone concentrations from 3 to 80 mcg/ml, but now, with very efficient gas exchangers, we can use ozone

generally ranging from 0.2 to 1 mg/ml throughout the session. It must be used with great caution and within a defined therapeutic window.

During the last three years we tested several types of oxygenators, which are the ozone-resistant “lungs” of the system. This is essential to **prevent leakage of toxic compounds into the blood and this can happen with dialysis filters instead of oxygenators** currently used in cardiovascular surgery. These are made with microporous membranes made up with either polyethylene or polypropylene. They are hydrophobic, permeable only to gases and, unlike dialysis filters, do not form any ultrafiltrate. The exchange of oxygen, ozone and carbon dioxide occurs through the membrane without any bubble formation, thus excluding any risk of gas emboli. The gas exchange is proportional to the membrane surface that ranges from about 0.3 up to 1.6 square meters. Moreover, it varies according to the blood transit

The Actual Six Therapeutic Modalities

67

time, hydrostatic pressure, temperature, solubility and partial pressure of the gases on the opposite surfaces of the membrane. In the case of oxygen alone, elevated PvO₂ values are achieved implying full saturation of haemoglobin with a variable volume of oxygen physically dissolved in the plasmatic water. However I must immediately clarify that, by considering that the volume of blood exposed to gas per minute is about 1/60 of the blood volume circulating per minute, **the oxygenation per se has a minimal relevance**. On the other hand, ozone behaves quite differently from oxygen because firstly, it is ten-fold more soluble and secondly, owing to its strong oxidant potential ($E^\circ = +2.076 \text{ V}$), it reacts instantaneously with PUFA as well as reducing compounds present in plasma. Thus it is reasonable to assume that ozone reacts immediately at the gas-blood interface.

During cardiovascular surgery lasting several hours, oxygenators remain viable even though several studies have observed some undesirable immunologic modifications, particularly complement activation, a mild leukocyte activation and a decreased platelet count (Edmunds, 1998; Dernek et al., 1999; Stiller et al., 2001). These phenomena, though bothersome, have to be expected as hollow fibers present a foreign surface to blood components. However, when we initiated a preclinical study on sheep using standard oxygenators and heparin according to the standard procedure, we were disappointed to note that, in the presence of oxygen-ozone, the oxygenator decayed rapidly and the blood flow was blocked in about 5-10 min. The oxygenator remained viable using oxygen alone, but as soon as even low ozone concentrations (3-5 mcg/ml) were added, it clogged rapidly and irreversibly. At first it was unclear whether ozone could switch on activation of coagulation factors or platelets. Two critical observations helped to clarify this problem. The first was that substitution of heparin with Na citrate (at full dose to chelate plasmatic Ca²⁺ level) allowed to normalize the extracorporeal circulation of blood in the sheep even using high ozone concentrations (up to 80 mcg/ml). Secondly, and most convincingly, was the observation made by using human platelet rich plasma, prp (Bocci et al., 1999a). On addition of ozone, prp in heparin showed a prompt aggregation while remained normal in citrate so that we could envisage the following sequence of events:

Heparinized prp + Ca²⁺ + O₂-O₃ → adhesion → aggregation → degranulation → release of factors → coagulation

Other data by Juliano et al. (1997) supported our observation that in the presence of physiological Ca⁺⁺ ozone activates membrane receptors leading to irreversible damage.

We completed the preclinical study by using citrate and, by examining a number of biochemical parameters, we learnt how blood ex vivo behaves in

the presence of progressive higher ozone concentrations. (Bocci et al. 1999b). Total antioxidant status (TAS) and protein thiol groups (PTG) practically halved with an ozone concentration of 35 mcg/ml and the

erythrocytic GSH content was also markedly reduced. Blood oxygenation, although remained at supraphysiological values, decreased at the outlet, showing that indeed more ozone is no better. On the whole, the results suggested that we could achieve better results with very low ozone concentrations. The citrate infusion also presented critical drawbacks such as the induction of severe hypocalcemia and acidosis that had to be continuously corrected by a simultaneous reinfusion of Ca^{++} and NaHCO_3 .

However, it was reassuring to observe that biochemical parameters normalized quickly at the end of the EBOO and the sheep did not show any acute or chronic signs of toxicity confirming that the capacity of the antioxidant system is able to tame ozone activity. In spite of these encouraging results, we understood that the problem of platelet aggregation had to be solved because the use of citrate was unpractical and somewhat risky.

In order to clarify the problem we examined oxygenators perfused with heparinized swine blood in vitro. A control exposed to oxygen alone for 60 min showed only a minimal adhesion of platelets on the external surface of the fibers. In contrast, after 5 min exposure to ozone (even at a concentration of 5 mcg/ml), the polypropylene surface was coated with a thick layer mostly composed of platelets. This result indicated that **heparin-coated oxygenators, which appear biocompatible in usual cardiopulmonary by-pass (Videm et al., 1999), do not prevent platelet activation in the presence of ozone.**

Thus, initial diffusion of both gases was excellent: the pvO_2 raised up to 500 mmHg and TBARS values increased 3-6 folds from basal value. However, in a few minutes the pvO_2 fell progressively and peroxidation ceased completely. **After 10 min, pvO_2 levels became irrelevant because even oxygen diffusion was totally impeded. This was due to a coating of platelets, plus fibrin clots and blood cells thick enough to block any gas transfer.** We have postulated that gases are still exiting from the polypropylene micropores but, while oxygen remains trapped, ozone reacts with the adhering platelets leading to total occlusion.

Our work remained at a standstill for a couple of years until we could obtain the most technologically advanced oxygenators, where the external surface has been coated with various compounds. It is worth noting that heparin-coated oxygenators were unable to prevent platelet activation. On the other hand the new types of either albumin- or phosphorylcholine-coated oxygenators are biocompatible and display a better performance not only in cardiovascular surgery, but have allowed us to perform EBOO satisfactorily in heparinized patients. **The biocompatible layer on the polypropylene surface, in conjunction with the use of very low ozone concentrations, markedly delays platelet adhesion and allows the treatment to be performed in one hour.**

With the approval of the Ethical Committee of the University of Siena all the perfusions were and are performed in the Dialysis Unit of the University Polyclinic. The final EBOO system is schematically shown in Figure 9.

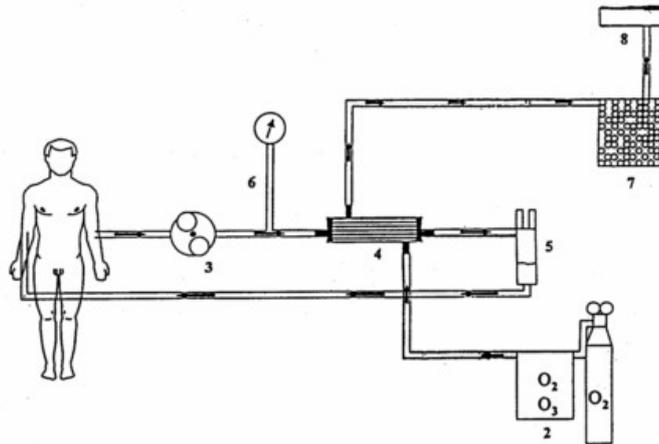


Figure 9. A schematic view of the simplified EBOO apparatus. 1) oxygen supply 2) ozone generator with photometer 3) roller blood pump 4) hollow-fibre oxygenator-ozonizer 5) two air traps with blood filters in series 6) blood pressure monitor 7) silica gel trap 8) ozone destructor

The oxygenator is made with thousands of externally coated polypropylene hollow fibers blocked with polyurethane (ozone-resistant) in a polycarbonate housing. The oxygenation membrane in current use has a surface area of 0.6 m². Extracorporeal circulation is carried out using a last generation apparatus normally used for haemodialysis. Just before perfusion the oxygenator and lines are routinely rinsed with 1 L saline before being connected to the catheters. The venovenous blood circulation is performed by means of standard arterial-venous fistula needle sets (usually G17), used with great care to maintain the venous access in good condition. One ml bolus of 5,000 IU unfractionated Na-heparin diluted with 10 ml saline is injected 5 min before starting the ozonation process and a subsequent slow delivery of a diluted heparin solution has proved unnecessary. The extracorporeal circulation is established by maintaining blood flow at 80-90 ml/min throughout the perfusion. This flow appears optimal because a slower one will yield excessive blood oxidation and a higher flow is not well tolerated by the venous access.

Although gas microemboli are not formed, for extreme safety, the line returning the arterial blood to the patient is intercalated with one air trap and a blood filter. Any trace of water vapour, possibly present in the exhaust gas containing CO₂, and the bulk of oxygen-ozone is retained by the silica gel trap before the ozone destructor. At the end of 1-hour perfusion, 250 ml of

saline are added to the circuit to minimize blood loss. At this stage the oxygenator has a heat exchanger that is not needed and will be eliminated later on thus reducing the priming volume.

Ozone is produced by a specially devised generator able to deliver gas flows ranging from 25 up to 100 L/hour and ozone concentrations between 0.1 - 10.0 mcg/ml. Ozone represents less than 0.2-0.5 % of the gas mixture monitored by photometry and visualized in real time. We periodically check the photometry by iodometric titration. All materials used in the system are sterile, ozone-resistant and used only once.

The system in current use is very satisfactory and allows to ozonate the whole blood pool in one hour. The actual protocol examines the biological and therapeutic effects of twelve EBOO sessions (twice weekly) in chronic limb ischaemia patients against a gold standard. The very low ozone concentration, while it is unable to overwhelm the potent blood anti-oxidant system, can activate several biochemical pathways. This is interesting because, on one hand, it shows the great capacity of the anti-oxidants to quench oxidation and on the other, that we must deliver an ozone dose above a threshold value to elicit biological activities. **No toxic effects have been noted.**

a) The extracorporeal circulation of blood against oxygen-ozone is a novelty and has become a reality. The main characteristic is that ozonation levels must be kept at very low levels because one treatment corresponds to about twenty conventional AHT performed simultaneously.

b) Technical and methodological aspects have been resolved satisfactorily and are susceptible to further improvements.

c) Owing to the improved efficiency of the oxygenator, up to 5 L of blood/hour can be exposed to very low ozone concentrations, just above the thresholds of the therapeutic window. To enhance ozone tolerance the first and second EBOOs last only 30 and 45 min, respectively.

d) As it occurs in the pulmonary circulation, the efficiency of the hollow fibers allows gas exchange in one minute. Needless to say that only a minor proportion of the two gases act on the flowing blood.

e) Both oxygenation and ozonation remain effective without any increase of venous pressure.

f) In arteriopathic patients (grade III and IV) subjective and objective clinical improvements have often been noted after the first treatment. Orthodox treatments usually do not provide such a rapid improvement. In fact this approach has been developed for the treatment of critical patients.

The Actual Six Therapeutic Modalities

71

g) Neither metabolic derangement, nor changes in blood chemistry, nor any toxic effect has been observed during or months after the cycle.

h) It is necessary to prove objectively the clinical data and support them with laboratory data evaluating: 1) adaptation to chronic oxidative stress, by measuring levels of antioxidant enzymes, 2) various oxidative stress proteins, particularly heat stress protein (HSP32) or haeme-oxygenase (HO-1), 3) 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) values, 4) hormonal levels able to explain the feeling of wellness and disappearance of pain, 5) any modification of low and high density lipoproteins, cholesterol and fibrinogen levels, and 6) the immune status. It appears interesting to evaluate if one of the mechanisms switched on by ozonotherapy involves the release and activation of autoctonous staminal cells. If it does, it will represent a functional as well as an anatomical therapy. This could represent one of the most important effects and we will try to visualize a possible neovascularization.

Some possible disadvantages must be taken into due consideration: 1) the cost of the disposable oxygenator, including ancillary materials is now near 700 Euro but it could decrease once the application will be used world-wide. 2) The cost of a qualified technician. 3) The potential deterioration of venous access. 4) The occasional need of inserting a catheter into a central vein to

continue the cycle, with the related risk of infection (this recently occurred in two patients, who had to stop the treatment). The last problem may be reduced by using improved catheters impregnated with antibacterial substances (Wenzel and Edmond, 1999).

At this stage, we feel compelled to vigorously ascertain the therapeutic benefits of EBOO in the following areas:

- a) **Critical, inoperable ischemic limbs (stage III and IV, Leriche-Fontaine) when amputation remains the only option.** Medical treatments (iloprost infusion, pentoxifylline, electrical spinal-cord stimulation, anticoagulants, platelet anti-aggregation, anti-atherosclerotic drugs, etc.) help but are rarely successful (Bergqvist, 1999). The surgical procedure of distal venous arterialisation appears promising (Taylor et al., 1999) but it is also a complex and experimental procedure. However, a comparison of these approaches appears useful for further progress;
- b) **End-stage ischemic myocardiopathies, previously operated on with no success;**
- c) **Acute cerebral ischaemia**, to be treated with EBOO as soon as possible to reoxygenate the hypoischaemic (penumbra) and infarctuated areas, thus limiting neuronal death and favoring a more rapid recovery. Neurologists prefer the thrombolytic approach and are afraid of testing ozonotherapy.
- d) **Chronic HCV hepatitis in patients who are IFN-resistant or IFN-intolerant or because they refuse orthodox therapy;**

e) **Chronic renal failure, which is always accompanied by immunosuppression and a chronic oxidative stress** (Witko-Sarsat et al., 1998; Morena et al., 2000) continuously aggravates the metabolic disorder (Bocci, 2002). In such a case, the oxygenator may be situated parallel to the dialysis filter and used following the dialysis session after a bolus infusion of antioxidants to reconstitute a sufficient antioxidant capacity depleted during dialysis (Chapter 9, Section IX).

In other diseases such as:

f) Metastatic, chemoresistant cancer and severe primary or secondary (to HIV-protease inhibitors treatment) lipodystrophies, the usefulness of EBOO remains to be considered against the validity and cost-benefit of this approach.

CONCLUSIONS: today ozonotherapy can be performed using six different modalities. Besides the old but still quite valid methods of major and minor autohaemotherapy and rectal insufflation, we have developed and evaluated other options such as the quasi-total body exposure to oxygen-ozone and the EBOO. In patients with precarious venous access, as a blood substitute, we are now using the gluco-peroxide solution, which represents a form of biooxidative therapy with a clear rationale and the advantage of being inexpensive and potentially useful to millions of people without medical assistance. Although all of these procedures must be controlled and supervised by physicians expert in ozonotherapy, a few of them are amenable to be used at home by the patient. Ozone must never be breathed but, if the dose is adapted to the potent antioxidant capacity of body fluids, the above described methods offer flexible and remarkable therapeutic advantages. Finally, when it was needed, I have successfully combined major and minor AHTs, RI, BOEX as well the gluco-peroxide infusion.

The central aim of ozonotherapy is to give a precise, atoxic shock to an organism which for various reasons has gone astray; the hope is that repeated, timely shocks will readjust several biological functions by means of many messengers (ROS, LOPs and autacoids generated by ozone) delivered by circulating blood to the whole body. We have coined the term "therapeutic shock" to symbolize the possibility of reactivating the

natural positive capabilities to restore health or, in better words, to stimulate the “vis medicatrix naturae”.

I believe that the simultaneous induction of an acute and precisely calculated oxidative stress on different areas such as blood, the skin and the gut mucosal system can result in a more comprehensive and perhaps synergistic response of the body defense system. Indeed chronic diseases must be attacked from different angles and we have evidence that the

The Actual Six Therapeutic Modalities

73

stimulation of several biochemical pathways in different organs can be therapeutically beneficial.

Chapter 7

THE POTENTIAL TOXICITY OF OZONE. SIDE EFFECTS AND CONTRAINDICATIONS OF OZONETHERAPY

One good reason for the unpopularity of ozonotherapy in the medical field is that the toxicity of ozone is considered equal to that of ROS. In fact, there are substantial differences because **ozonotherapy is occasional and can be controlled whereas endogenous ROS formation goes on unperturbed throughout life** (Farber et al., 1990; Ames et al., 1993).

The topography of formation of ROS is also quite different: mitochondria, which convert 95% of the inhaled oxygen to harmless water, are the main source of ROS since at least 3% of oxygen is converted to superoxide, O_2^- (Richter et al., 1988, 1995). Dismutation of superoxide by SODs (Fridovich, 1995; Carlsson et al., 1995) is the source of H_2O_2 , whose reduction may generate the fearsome, non-specific hydroxyl radical, OH^\bullet . Halliwell (1994) estimated that a 70 Kg human produces no less than 0.147 moles or 5 g/day of superoxide, whereas **one AHT uses at most 20 mg of ozone, equivalent to less than 0.4% of the minimum daily production of superoxide!**

The huge formation of endogenous ROS in mitochondria, deeply immersed in the cell, explains the damage to mitochondrial DNA (Wiseman and Halliwell, 1996), which is oxidized about 10 times more than nuclear DNA (Richter et al., 1988) and remains persistently damaged (Yakes and Van Houten, 1997). Conversely, **ozone acts from the outside on the plasma, which has a huge reservoir of antioxidants**. Nonetheless, the ozone dose added to blood must reach a threshold level in order to generate sufficient H_2O_2 , which passes from the plasma into the blood cell cytoplasm where it triggers several biological effects. We do not hide the fact that for ozone to act, we have to induce a calculated, transitory, acute oxidative stress that is rapidly corrected by the antioxidant system. Thus, there is no doubt regarding the formation of peroxy radicals, hydroxyaldehydes and perhaps traces of OH^\bullet and $HOCl$ in the plasma. What is important to note is that all the vital cell compounds, such as enzymes, proteins, RNA and DNA

(Van der Zee et al., 1987; Stadtman and Oliver, 1991; Ames et al., 1993), are spared during the extracellular ozone decomposition.

Particularly in the USA, ozonotherapy is regarded as a “barbaric” therapy and unscrupulous ozonotherapists and quacks have done their best to reinforce this concept. However, it is now time to clarify this issue; without prejudices, we must evaluate the merits and demerits and **put an end to the confusion between the constant oxidative stress (COS) due to oxygen and the occasional acute stress due to ozone.**

Knowing the importance of oxidative DNA lesions in ageing and cancer, I am not surprised when often asked: **is ozone mutagenic? And does ozonotherapy accelerate ageing?**

I have already discussed in details (Bocci, 1996; 2002; 2004) a number of reports regarding these questions. Results have often been controversial because some Authors (Goldstein and Balchum, 1967; Freeman et al., 1979), working with saline-washed erythrocytes or with tissue cultures deprived of antioxidants, have observed a damage or mutagenic changes in cells exposed to ozone for a length of time. Once cells are washed in a protein-free saline solution, thus removing precious antioxidants, both oxygen and ozone become cytotoxic, as Halliwell (2003) and we (Larini et al., 2003; 2004) have re-emphasized. In a recent past, Galleano and Puntarulo (1995), Leist et al., (1996), Matos et al., (2000) and Dumaswala et al., (2000) have also shown that cell damage or genotoxicity induced by hydrogen peroxide or iron overload or prolonged storage can be checked if tissue culture media or plasma contain adequate amounts of antioxidants.

Victorin (1992), who has beautifully reviewed this topic, stated that “no cytogenetic effects have been reported for bone marrow cells or spermatocytes and the few experimental and epidemiological studies with human subjects do not allow a conclusion on the cytogenetic effects of ozone in human lymphocytes”. The latest study by Diaz et al. (1995) is important because it was specifically carried out in lymphocytes of eight Retinitis pigmentosa patients before and after 15 treatments of AHT. The results showed no significant differences in sister chromatid exchanges (SCE), micronuclei frequencies and proliferation index values between control and ozone-treated lymphocytes. On the other hand, Diaz-Llera et al., (2002) demonstrated that one-hour exposure of **SALINE-DILUTED BLOOD** to 5 mM ozone induces genotoxic effects on human leukocytes. However, during AHT, **WHOLE BLOOD** is exposed for only a few minutes to ozone concentrations between 0.21 and 1.68 Mm that clearly explain why ozone is not mutagenic in practice. A careful study by Shinriki et al., (1998) has shown neither cell damage nor haemolysis of human blood exposed exactly with out technique to ozone concentrations up to 100 mcg/ml per ml of blood.

As far as induction of tumours is concerned, lung adenomas were induced in the sensitive strain A/J but not in Swiss-Webster male mice after

The Potential Toxicity of Ozone

77

4.5 months of inhalation exposure to 0.8 ppm ozone (Last et al., 1987). Witschi et al. (1999) concluded that animal studies do not support the idea that ozone is a pulmonary carcinogen.

Trying to sum up this important topic, it appears that **the lack of natural antioxidants is critical in allowing mutagenic changes in cells exposed to ozone in vitro for a length of time.** After the removal of plasma, washing and resuspension in physiological media without or with only a small amount of antioxidants, erythrocytes and other cells (Larini and Bocci, 2004) become very sensitive to even very low ozone concentrations, as demonstrated by intense haemolysis or apoptosis. Instead of stigmatizing ozonotherapy as toxic, published papers (Goldstein and Bachum, 1967; Gooch et al., 1976; Freeman et al., 1979; Sato et al., 1999; Fukunaga et al., 1999) ought to have pointed out the importance of antioxidants in preventing damage.

Another blunder has been made by several cell biologists by keeping cell cultures under constant ozone exposure (Merz et al., 1975; Tarkington et al., 1994) at extremely low levels, but for several hours or days. The conclusion that ozone is toxic even at minimal levels is misleading: firstly, the level of antioxidants in tissue culture media is far lower than in plasma and, more seriously, **the authors have not taken into account the cumulative ozone dose.** Although I have already mentioned this point, it is appropriate to remind the reader that ozone solubility is very high: according to Henry's law, every second, ozone solubilizes into water, reacts and disappears, so that more ozone solubilizes and reacts, and this process goes on for days! Although minimal, all of these continuous reactions lead to increasing concentrations of H₂O₂, OH[•], 4-HNE, etc., which go unquenched on account of the scarcity and consumption of antioxidants and thus become toxic.

Therefore, with time, even the lowest ozone concentration becomes toxic.

In contrast, exposure of blood to oxygen-ozone is performed with ozone concentrations within the therapeutic window and is over after one min during EBOO and about 5 min during AHT. However, if the ozonetherapist uses either ozone concentrations above 100 mcg/ml or ozonated saline, he makes another blunder. A typical example is represented by the IV infusion of ozonated saline: Foksinski et al. (1999) infused into peripheral occlusive arterial disease (POAD) patients 500 ml of saline ozonated for 1 h (!), obviously without worrying about the high content of newly formed HOCl; they recorded a 450% increase of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in the lymphocyte DNA isolated from some of these unlucky patients. 8-OHdG is a marker indicating the occurrence of DNA oxidation. Thus Foksinski's results should absolutely preclude (as clarified in Chapter 6) the use of ozonated saline. An interesting, but not unexpected, result of this study was that only 3 of 6 patients showed the appearance of this marker, suggesting a possible genetic sensitivity to oxidative agents. Kleeberger et al. (1997) were

the first to show that a susceptible strain of mice presents different ozone sensitivity (see also Cho et al., 2001). Unfortunately, the state of the ozonetherapeutic art is still too primordial to allow examination of the genetic pattern of antioxidant enzymes in putative patients. Nevertheless, it is necessary to check TAS levels in plasma and ascertain if patients have a G-6PD deficiency.

A reassuring fact is that after millions of AHT sessions performed in Germany, Austria, Switzerland and Italy, neither serious acute nor chronic side effects, nor an increased cancer incidence has been reported. Yet this does not absolve us from improving our controls by monitoring oxidative stress and lipid peroxidation in patients during and after ozonotherapy, e.g. by measuring F₂-isoprostanes (F₂-IsoPs), hydroperoxides and/or other parameters in plasma or urine. This is easier said than done, but I am hopeful that a specific and reliable assay for routine clinical use will soon become available. Furthermore, we must never lower our attention to the use of precise ozone generators and ozone doses that are biologically active but atoxic. If we work correctly, perhaps in due time the scientific community will accept the concept that ozonotherapy is not comparable to life-long endogenous ROS toxicity.

In conclusion, I cannot avoid saying that ozone is potentially toxic and mutagenic (like all cytotoxic drugs!) but so far, our experimental data and clinical evidence has not shown any risk. Jacobs (1982) has carefully examined all the possible negative effects of ozonotherapy. In spite of the famous "toxicity" of ozone, it appears that the incidence is only 0.0007%, one of the lowest in medicine. Four deaths due to direct IV injection of the gas were included in his data, but since 1982 other deaths due to malpractice have occurred, of which at least three in Italy. Thus Jacobs' data are valuable only with regard to side effects such as nausea, headache, tiredness and the like.

The reader will have to trust the Italian experience: at the Verona

Congress (1999). Dr. Giuseppe Amato, who has always worked at the Hospital in Conegliano (Veneto) and is a very scrupulous ozonetherapist, reported only minor side effects and no sequelae in a thousand patients treated with AHT for several years. Our experience at the Siena University Hospital is also significant: since 1995, we have performed about 8000 AHT in ARMD patients and about 100 in patients with fibromyositis, as well as about 800 EBOO sessions, countless topical applications in chronic ulcers of the limbs, and either direct (intradisc) or indirect (chemical acupuncture with oxygen-ozone in the paravertebral muscles) applications in about 80 patients with backache.

Firstly, regarding side effects occurring during and after AHT, we have to distinguish about 5000 treatments performed between 1995 and June 2000, unfortunately using PVC autotransfusion bags. These contained 63 ml of CPD (up to 450 ml blood could be collected), but usually only 200-250 ml blood was withdrawn to treat ARMD patients. In order to avoid any

contamination, the excess of CPD (about 30 ml) was not discarded and it was responsible for one of the following side effects. Moreover plastic autotransfusion bags had the following disadvantages:

a) Venous puncture was done with a venous fistula needle set (G17) and occasionally some patients fainted with fear. No case of lipothymia was observed, probably because, after blood collection during the ozonation process, a volume of about 100 ml saline was infused via the same needle.

b) Some patients (almost always women) reported a tingling sensation in the lips and tongue, most frequently towards the end of the reinfusion. This did not occur with very slow infusion, nor with the new atoxic system (sodium citrate solution well calibrated to the blood volume), nor with heparinized blood; hence **this symptom has been attributed to an excessively rapid reinfusion with a transitory slight hypocalcaemia due to the excess of citrate.**

c) During blood reinfusion, more frequently women (10-15%) have reported nausea, a feeling of stomach bloating and a strange metallic taste in their mouth, which could be due to Zn-stearate or Zn-2-ethyl hexanoate present as additives in PVC bags.

d) For about 1 day after the first 4-5 treatments, 20-30% of both male and female patients reported feeling tired. Another 10-20% had no symptoms, while 50% reported a feeling of wellness. It must be noted that in all of these patients (60-80 years old), the AHT were performed with a constant ozone concentration of 65-70 mcg/ml per ml of blood, without scaling up the dosage. In retrospect, this was a mistake and particularly in aged patients we must begin with a low ozone dose (20 mcg/ml) and slowly scale up to 40-50 mcg/ml. Since 2001, we have adopted the strategy: "start low (10-20 mcg/ml), go slow" (up to 40-80 mcg/ml, if necessary).

e) After 4-12 AHT sessions, four women patients (one with the history of an episode of anaphylactic shock to a wasp-sting) had a sudden appearance of a diffuse erythematous skin rash, with itching, nausea, hot flushes and slight hypotension, at the end of a blood reinfusion. Intravenous infusion of 1 g methyl-prednisolone Na-succinate relieved the symptoms in about 2 h. Interestingly, before undergoing ozonotherapy, one of these patients had participated as a control and had received 12 oxygenated (no ozone present) AHT without any problem. These cases of definitive intolerance were attributed to progressive sensitization to an immunogen due to phthalates bound to lipoproteins or to other PVC-additive components released after ozone addition.

From June 2000 until March 2004, we have been using the new atoxic system (glass, etc.), a precise volume of 3.8% Na Citrate to blood (1:9 v/v or 25-225 ml or 30-270 ml) and the slow scaling up of the ozone concentration (usually from 10 to 60 mcg/ml). ALL OF THE ABOVE-MENTIONED SIDE EFFECTS HAVE DISAPPEARED, AND NO OTHERS HAVE APPEARED. MOREOVER, NO ALLERGIC-LIKE INTOLERANCE HAS

BEEN OBSERVED. BECAUSE THE GLASS BOTTLE IS UNDER VACUUM, BLOOD IS DRAWN EASILY AND QUICKLY WITH A SMALLER NEEDLE (G19). IN ANY CASE **THE USE OF PVC BAGS HAS BEEN PROHIBITED BY THE MINISTRY OF HEALTH.**

Today ozone is widely used in orthopaedics, particularly in the case of low back ache (Chapter 9, Section XIII) and it has become fashionable to inject the gas mixture of oxygen-ozone into the trigger points detectable in the paravertebral muscles of patients. I defined this approach as “chemical acupuncture” (Bocci, 1998a) and a likely explanation is that ozone acts locally on nociceptors and evokes a rapid and effective (in about 2/3 of patients) antinociceptive response through chemical mediators. While direct intradisc injection of oxygen-ozone (to degrade the proteoglycans of the herniated disc) remains in the hands of orthopaedists and neurosurgeons, some physicians decide overnight to become ozonetherapists and, with the opportunistic encouragement of an ozone generator salesman, begin to practise the indirect method without knowing anything about ozone. This situation has some risks: in May 2001, one death in Naples was due to this therapy. Immediately after IM injection, ozone dissolves locally in the interstitial water and generates several ROS: if, at the first administration, the ozone concentration is 20-25 mcg/ml and the gas volume exceeds 10 ml, a very acute pain may occasionally cause vagal hypertone (inotropic and chronotropic negative effects), which may culminate in cardiac arrest. If the patient is lucky, he will recover or undergo only transitory lipothymia (bradycardia, hypotension, profuse perspiration, transitory loss of consciousness, etc.). Therefore, **it is advisable to practise “chemical acupuncture” with the usual precaution and by injecting the gas very slowly.** It is advisable to remind the patient of the aphorism “no pain, no gain” and that the pain will be bearable and will last only for a few minutes. In general, the improvement of backache outweighs the transitory therapeutic pain, so that the compliance is good. With a proper injection, the risk of oxygen embolism is nil and only one case of subcutaneous haematoma has been reported (Fabris et al., 2001). The direct intradisc injection may present very slight side effects and rare transitory cephalaea. However, in the case of a herniated cervical disk in a young athlete, Alexandre et al. (1999) reported that the patient presented a bilateral amaurosis fugax after the injection, which fortunately reversed after one day. This serious complication can more likely be attributed to transitory ischaemia of the vertebral arteries due to an erroneous position of the head during ozonotherapy than to the ozone itself.

If ozonotherapy is performed correctly, it tends not to cause problems but the ozonetherapist must be able to overcome any emergency because a delayed intervention may end with death. He must know all the steps of basic life support (BLS) and have at hand the Ambu, medical oxygen, possibly an automated external defibrillator and

a few ampoules of epinephrine, atropine and corticosteroids (Cummins, 1994).

On the other hand ozonotherapy procures positive effects: about 2/3 of patients, particularly those that feel depressed and asthenic, report a feeling of well being and euphoria after a few treatments. Whether this is due to the "staging" of the procedure or to ozone or to oxygen, or to all these factors, remains unknown. For a long time, I have wished to perform a kinetic study of the hormonal pattern (CRH, ACTH, Cortisol, DHEA, GH, E-endorphin, somatostatin plasma levels) after these types of treatment. Needless to say, such a study must be performed with appropriate controls and this, unfortunately, will imply the collection of many blood samples. It will be more difficult to evaluate whether there is also a concomitant serotonin and/or dopamine upsurge.

An unresolved question is the optimal time of the day to perform the systemic approaches. On the basis of circadian rhythms of crucial hormones, I believe that the afternoon is the preferable period (Bocci, 1985b), but this is not always possible.

CAN OZONETHERAPY INTERFERE WITH CONVENTIONAL TREATMENT?

Before endeavouring ozonotherapy, the physician must know all the medical history of the patient and the drugs in current use. Mattassi et al., (unpublished), have observed a sudden marked hypotension upon rapid reinfusion of ozonated blood in patients treated with ACE inhibitors. This effect may be due to the activation of the kallikrein-kininogen cascade, as reported by Shiba et al (1997) and Abe et al (1998). However plasma bradykinin is degraded within minutes and a very slow infusion reduces this adverse effect. We have confirmed Mattassi's observations in two patients and I can suggest the following: firstly, warn the patient to omit taking the ACE inhibitor on the day of the AHT's treatment; secondly, slow down the infusion of ozonated blood and thirdly, keep ready a vasopressive drug.

ARE THERE CONTRAINDICATIONS FOR OZONETHERAPY?

This is particularly important for systemic therapy and the risk of ozonotherapy must be weighed against the clinical condition of the patient. Moreover, the following situations preclude or limit its use:

a) Patients with a significant deficit of G-6PD. Favism is a haemolytic disease observed in some people lacking the enzyme. **This enzyme provides crucial reducing equivalents able to abolish excessive oxidation and intensive haemolysis** (Chapter 4). The problem of genetic susceptibility to ozone is surely appropriate (McDonnell, 1991; Prows et al., 1997; Kleeberger et al., 1997) and besides individual TAS levels, each patient has a different enzymatic profile, different absorption and metabolism of antioxidants and so on. However, we are still at a very rudimentary stage with regard to the resolution of these problems.

b) Pregnancy, particularly the early phase, to exclude any mutagenic risk, although it is unlikely.

c) Patients being treated with ACE inhibitors.

d) Abnormal situations with hyperthyroidism, thrombocytopenia and serious cardio-vascular instability.

e) Allergy to ozone has been claimed, but what is it? I reckon that the hypersensitivity of asthmatic patients breathing air polluted with ozone has created some confusion (McConnell et al., 2002).

DOES PROLONGED USE OF OZONETHERAPY GIVE RISE TO SEQUELAE SUCH AS TUMOURS, DEGENERATIVE DISEASE, ETC.?

The question is theoretically appropriate because ozone induces ROS and these are at least partly responsible for many ailments and ageing. This is the sixth time that I propose that all national Health Authorities oblige all ozonetherapists (who ought to be physicians with appropriate specific training) to keep a medical register in which they should record all pathological events appearing in patients during and after ozonotherapy.

The following form may be useful:

Surname and Name

Sex..... Age.....

Address.....

Type of employment.....

Diagnosis.....

Type of O₂-O₃ treatment.....

Period of treatment: from.....to

Clinical evolution

Whenever possible, the patient should be followed during subsequent years and it should be noted if the disease improves or persists or worsens, as well as the possible appearance of new pathologies related to oxidative stress.

Great attention should be given to:

agranulocytosis, asthma, atherosclerosis, bone marrow dysplasia or atrophy, cataract, degenerative diseases, emphysema, fibrosis (paravertebral muscles), gastrointestinal diseases, hepatitis, hypertension, leukemia and other haematological neoplasias, multiple sclerosis, neurodegenerative diseases (Parkinson, dementias), renal sclerosis, rheumatoid arthritis, scleroderma, skin carcinomas, SLE, solid tumours, others.

CONCLUSIONS: as other medical approaches using potent drugs, ozonotherapy may present some risks, which can be avoided if the ozonetherapist is theoretically and practically well prepared. The use of judicious ozone doses related to the antioxidant capacity of tissues and body fluids excludes the risk of citotoxicity and mutagenicity. Adverse effects, noted with the use of PVC bags and an excess of citrate, are now

totally avoided with the use of the optimized method using ozone-resistant glass bottles. Great care must be exercised when injecting the gas mixture directly into the paravertebral muscles: if this is done correctly, most patients comply well with the therapy. There are a few cases when ozonotherapy is contraindicated and, whenever possible, we must follow the patients during subsequent years and note any possible toxicity or new pathologies.

Chapter 8

IS OZONE REALLY A “WONDER DRUG”?

Even if the reader has only browsed through the previous chapters, he ought to have received my feeling that ozone has an enormous therapeutic potential that, so far, has been either disregarded, if not obstructed by world medical authorities. Reasons for delaying the use of ozone are multiple: while quacks and inexpert ozonetherapists are at fault for poor work, other aspects such as commercial interests, prejudice, lack of knowledge and a myopic medical vision have done their best to block a substantial progress.

Before examining the usefulness of ozone in various diseases (Chapter 9), I would like to summarize the number of biological effects induced by this gas on the body after stimulation of blood, skin, subcutis, muscles and gut lumen. Blood is obviously the best vehicle for transmitting the messages generated by ozone but other tissues have a cooperative relevance.

My words should not be misunderstood in the sense that I always give principal importance to orthodox medicine integrated, when necessary, by ozonotherapy. We shall see that there are vascular diseases such as chronic ulcers and never-healing wounds, where ozone therapy is essential, while in other diseases it has a useful but only a complementary role.

Vasodilation caused by an increased release of NO, nitrosothiols (Joyner and Dietz, 1997; Kashiba et al., 1999) and autacoids can save ischaemic areas in the limbs, heart, brain, kidneys and lungs. An increased supply and release of oxygen and nutrients is crucial for recovering moribund cells, so that a timely intervention can avoid irreversible damages and possibly death.

Release of an array of growth factors from platelets and endothelial cells, while almost impossible to describe in pharmacological and kinetic details, shows its importance by examining every day the extraordinarily rapid healing of necrotic ulcers, particularly enhanced by the topical application of ozonated water and oil.

At least everyone agrees on the disinfectant properties of ozone over the majority of pathogens but, in Western countries, the mental aptitude to

profitably use ozone, particularly in chronic infections (large abscesses, peritonitis, osteomyelitis etc.) is still primordial. How many thousands of patients with septic and toxic shock could have been saved if physicians had accepted my advice to treat them vigorously with ozone therapy?

85

86

Chapter 8

In spite of the fact that my first interest in ozone was borne out by the finding that oxidants can induce release of cytokines such as TNF alpha (Bocci and Paulesu, 1990), much work remains to be done to fully envisage the activating or/and modulating effect of ozone on the immune system after several months of therapy. Nonetheless, we have gained some evidence that ozonotherapy can be a useful adjuvant for patients with HCV and HIV infections. In this regard, all the hype made by charlatans about the direct intravenous administration of ozone as a route able to “cure” AIDS is highly deplorable, mostly because it served to exploit the good faith of desperate patients. Truly enough, this does not happen only in this field because, in the last decade, too much noise was also made by official medicine regarding gene therapy of tumours (Wadhwa et al., 2002; Noguchi, 2003) and more recently antiangiogenesis. A similar sad story is repeated every day when performing a raving, high-intensity chemotherapy, which often destroys the last resources of the patient. In the cancer section (VI, Chapter 9), I will expand the concept that, while an initial, well-focused chemotherapy can be profitable for getting rid of the bulk or residual tumour, to stubbornly continue the administration of palliative cytotoxic drugs (owing to chemoresistance) is wrong, because **the prolongation of a few months survival is paid dearly by the suffering patients.**

When I name ozone “the wonder drug” of the XXI century, I am not making an overstatement as a foolish retaliation to an unjustified scepticism, but because I have good reasons to believe that prolonged ozonotherapy can allow four extraordinary phenomena:

- A) the induction of oxidative shock proteins (OSP),**
- B) the upregulation of antioxidant enzymes,**
- C) hence, the reduction, if not the normalization of the oxidative stress and**
- D) the enhanced release of bone marrow staminal cells (BMSC).**

Everyone aware of the current biological trends will agree that these are not farfetched ideas.

Regarding points A and B), the teleological significance of the OSP appears well demonstrated in bacteria, fungi, plants and mammals. These results are truly fascinating.

Any change of the external environment or internal “milieu” disturbs cell homeostasis, but if the stress is tolerable, or graduated in intensity, the cell can adapt to it and survive. If it is too violent, the cell programmes its own death, or apoptosis (Jacobson, 1996). The great number of stresses includes hyperthermia, hyperoxia, hypoxia, ischaemia, excessive ROS and LOPs production, heavy metals, ethanol, hypoglycemia, pH modifications, viral, bacterial and parasitic infections, antibiotics, malignancy, radiation, metabolic inhibitors, amino acid analogs and most likely mental stress and hormonal derangement. Obviously, **OZONE HAS TO BE INCLUDED:**

heat stress proteins (HSP70) is expressed after ozone inhalation (Su and Gordon, 1997) and an attenuation of ozone-induced inflammation has been recorded after repeated daily exposure (Christian et al., 1998). In relation to the variety of stresses, the cell either upregulates or synthesizes probably a hundred or more new proteins like HSPs, glucose-regulated proteins (GRPs) and OSPs, which allow the cell to resist against new and even more intensive stresses. As it has been observed in the cytokine field, also in this case there is an apparent redundancy, with the final aim of establishing "stress tolerance" and insuring cell survival. Already Paracelsus (1493-1541) had this intuition and in the "Nature of Disease" wrote that "the body possesses the high art of wrecking but also restoring health". The Romans, twenty centuries ago, already guessed the power of the "vis medicatrix naturae", or in other words, of the natural ability of the organism to heal itself when appropriately stimulated. The modern pharmacological approach, although useful, can often have a too narrow aim.

I believe that the future of ozonotherapy rests in part on the pedestal of OSP, but it will be necessary to demonstrate how best it can be obtained, its relevance and amplitude. The concept is old and it has been named in different ways only because it has been observed in different pathological conditions: Murry et al. (1986) pioneered the concept of "ischaemic preconditioning" for the heart, which after undergoing a brief, non-lethal period of ischaemia can become resistant to infarction from a subsequent ischaemic insult. Goldman (1996) has introduced the term "**hormesis**" for explaining "the beneficial effect of a low level exposure to an agent that is harmful at high levels", e.g. very low doses of radiation induce an adaptive response to a high dose in human lymphocytes (Olivieri et al., 1984; Wolff, 1996). Calabrese and Baldwin (2001) and Calabrese (2002) have presented numerous examples of stimulatory responses following stimuli below the toxicological threshold. This concept echoes Aristotle's thought (384-322B.C.): "Principium quantitate minimum, potestate autem maximum" ie, a minimal amount of a drug (ozone!) displays potent effects.

"Oxidative preconditioning" has been achieved by warm ischaemia or hyperthermia (Kume et al., 1996; Yamamoto et al., 2000), transitory limb ischaemia (Sun et al., 1999), AHT (Bocci, 1996a, c) and RI of ozone (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004; Gonzalez, 2004). However, *when ozone is used, the term "ozone tolerance" or "adaptation to COS" seems more appropriate because it specifies the inducing agent. We face a real paradox, since ozone, the "toxic gas", can be turned into a useful drug able to readjust an otherwise irreversible state of chronic oxidative stress.*

There are several pathologies, such as atherosclerosis, diabetes, ischemia, hyperhomocysteinaemia, neurodegeneration, nephropaties, chronic viral infections, autoimmune diseases and cancer where a vicious imbalance between oxidants and antioxidants becomes firmly established, leading more

How can modern medicine correct this?

Let us first consider **the orthodox strategies to reduce oxidative stress in these diseases**. Owing to the great variety of metabolic disorders, approaches aims to:

1) **Inhibit xanthine oxidase** to reduce formation of superoxide using allopurinol (Farquharson et al., 2002).

2) **Inhibit NAD(P)H oxidase** (Lambeth, 2004). A direct action remains an unsolved pharmacological problem.

3) **Inhibit the renin-angiotensin system**. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and Ang-II receptor antagonists are broadly used drugs for effectively reducing blood pressure and interestingly they can also reduce oxidative stress by inhibiting NAD(P)H oxidase. On the other hand, Ca²⁺ channel blockers, beta blockers and alpha receptor blockers are antihypertensive but do not improve the antioxidant status in patients (Baykal et al., 2003). Administration of diuretics is helpful but is transitory.

4) **Inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase**, which is the key enzyme of cholesterol biosynthesis. There are now a variety of lipophilic and hydrophilic statins able to lower serum cholesterol levels, increase the number of hepatic LDL receptors and modulate pathophysiologic processes in patients with acute coronary syndromes (Spencer et al., 2004). Statins have proved to be much more than simple lipid lowering agents (Liao, 2002) because, by blocking the synthesis of critical isoprenoid intermediates, they express several other effects such as: the inhibition of NAD(P)H oxidase, the increased expression of endothelial NO synthase and of tissue-type plasminogen activator, while the expression of plasminogen activator inhibitor and endothelin-1 are inhibited. Thus the multiplicity of hepatic and extrahepatic effects, by reducing inflammation, tumour progression (Katano et al., 2004) and an excessive immune reactivity (Vollmer et al., 2004) have raised statins at the level of a “miracle drug” comparable to the old penicillin (Roberts, 1996). Statins seem also able to mobilize bone marrow-derived endothelial progenitor cells (Llavadot et al., 2001) and practically every month a new beneficial effect is discovered. One problem with wonderful statins is their cost, which limits their use to an unacceptable minority of patients (Topol, 2004).

5) **Inhibit the excess of oxidants production by administration of either antioxidant vitamins** or of a “healthy diet” enriched with polyphenols and flavonoids (red wine, olive oil, etc). It is also known that administration of thiol-containing compounds (NAC and alpha lipoic acid) can inhibit LDL oxidation. This seems an easy solution but does ADMINISTRATION OF ANTIOXIDANTS really work? This is a recurrent and fashionable theme, often discussed by vitaminologists and by charlatans, who may intoxicate patients with megadoses of selenium, zinc, iron and

Is Ozone Really a “Wonder Drug”?

89

vitamins A, C and E. Authoritative scientists have often posed the question as to whether supplementation with antioxidants (Antioxidant therapy, AT) reduces oxidative damage in humans. The conclusion is that an equilibrated dose may be essential during growth and useful in oxidative stress-related conditions, but there is little evidence that it can be a definitive remedy (Hennekens et al., 1994; Packer et al., 1997; Zino et al., 1997; Clinton, 1998; Halliwell, 1999 a,b; McCall and Frei, 1999; Pryor, 2000; Polidori et al., 2001, 2004; Bender, 2002; Vivekananthan et al., 2003; Seifried et al., 2003; Ames, 2004). An excessive amount may modulate the synthesis of HSPs and actually reduce the synthesis of HO-1 (Peng et al., 2000). If we wish to tackle this problem realistically, we must consider:

- a) the uncertainty of intestinal absorption;
- b) the individual variability of metabolism and excretion;
- c) the variable and often reduced uptake of antioxidants by the cell;
- d) the possible reduced synthesis of GSH (observed in HIV infection);
- e) the potential toxicity of excessive doses;
- f) the inability of antioxidants to stimulate the synthesis of antioxidant

enzymes; if not, to inhibit this process.

Thus the problem of antioxidant supplementation must be seriously considered and, while it is certainly useful to administer a correct and equilibrated amount, it cannot do miracles.

6) **Inhibit production of superoxide by long-term administration of L-arginine** (Enwonwu, 1989; Morris et al., 2000), which is the substrate for NO synthesis.

7) **Inhibit the excessive production of superoxide by SOD mimetics** (Fontana et al., 1999), because the administration of an exogenous enzyme, unable to enter into the cell, has shown to be useless. Induction of SOD by gene transfer is fashionable but, until we are able to control transgene expression and the homogenous distribution of the vector all over the vascular system, it remains a theoretical possibility difficult to realize.

8) **Inhibit the increase of homocysteine levels in the plasma** because the auto-oxidation of its sulfhydryl group generates superoxide and hydrogen peroxide that can become cytotoxic for the endothelium. Hyperhomocysteinaemia can be kept under control by the daily administration of folic acid plus vitamins B6 and B12 (Das, 2003) and by increasing the plasma level of adenosine (Rixsen et al., 2003).

9) **Inhibit platelet aggregation** with aspirin, ticlopidine and the like.

10) **Inhibit the synthesis of pro-inflammatory autacoids** by the daily administration (2 g) of n-3 PUFAs present in fish oil, which enhance the generation of 3-series PGs and 5-series LTs, which are anti-inflammatory (Belluzzi et al., 1996; Mori et al., 2003).

11) **Inhibit hyperglycaemia** by carefully regulating caloric intake with abundance of fresh vegetables and adopt a correct life style without smoking

and find time for at least 30 min of a moderate physical exercise (Fontana et al., 2004).

I have just summarized the most relevant therapeutic strategies that orthodox medicine offers for reducing the chronic oxidative stress: with the exception of the statin and antihypertensive agents, the use of them separately makes little sense and cannot solve the problem. **Even if it implies taking daily six or more tablets, this long-term cocktail-type therapy is recommended in spite of the cost.** If the patient is compliant, the actual evidence is that the morbidity and mortality of seriously-ill patients diminish markedly, suggesting that **this multiform treatment can slow down the involution.**

Is any point in suggesting ozone therapy? Ozone cannot remove the primary causes of these diseases, but is able to reverse the chronic oxidative stress (Figure 10).

Figure 10. The normal and pathological redox balance. The scheme suggests that, by upregulating the expression of OSP and antioxidant enzymes, ozonotherapy may favour normalization of the impaired redox balance.

Is Ozone Really a “Wonder Drug”?

91

Can ozone alone do as much as the above listed eleven treatments?

I envisage the ozone treatment as a transitory and calculated oxidative stress resulting in a sort of “therapeutic shock” for the ailing organism. Ozone realizes this shock because it generates a number of messengers that can reach all cells in the organism. How can this happen? First of all, it is necessary to distinguish local from parenteral treatments. Among the latter, major AHT, the “gluco-peroxide” infusion and EBOO are reasonably precise, and both the infused hydrogen peroxide, but especially LOPs with a long half-life, are the most important putative agents. BOEX and RI are somewhat imprecise approaches, but nonetheless likely to put LOPs, generated on the cutaneous and mucosal gut surface, into the circulation. Thus, during and immediately after one of these treatments, cells throughout the body will suddenly receive a pulse of LOPs and newly generated autacoids. As it was already mentioned in Chapter 4, these compounds are heterogeneous and undergo dilution and metabolism (Vasiliou et al., 2000). Over a certain level they are cytotoxic, while below 1 μM they can act as physiological messengers after binding to cell receptors and this is a very good reason starting ozonotherapy with low ozone doses scaled up slowly and cautiously. One possible way to interrupt the cell energy, due to a chronic oxidative stress, may be an adequate and atoxic stimulation of the cell membrane receptors via a few LOP molecules. If the cell is still able to transduce the message to the nucleus, via phosphorylation of protein kinases and the like, it may represent the alarm signal able to reactivate gene expression, leading to the synthesis of OSPs and antioxidant enzymes. While a too high LOPs concentration or a too advanced disease will end with the cell death, a very low and gradual stimulation may favour a re-equilibration of the oxidant-antioxidant balance, as shown in Figure 10. **If the idea is correct, ozonotherapy should start at concentrations just above the threshold level, which is in line with the old concept “start low, go slow”.** Experiments in laboratory animals (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004) treated daily with RI of ozone have shown a really surprising adaptation to COS, with consequent resistance to prolonged ischaemia or toxic compounds, within two weeks (10 treatments). Of course experimental results in rats are not the last word because in a healthy volunteer (Fig.11), as well as in HIV patients, I found that it took from 2 to 4 weeks (5 to 9 AHT; twice weekly) to detect an increased plasma level of SOD and a concomitant decrease of the TBARS level.

Which proteins and enzymes are important in correcting the COS?

This problem has been extensively investigated in the last 15 years and it has been shown that hyperoxia and ROS can induce increased levels of SODs, GSH-Pxs, GSSGR and catalase (Heng et al., 1987; Rahman et al., 1991; Shull et al., 1991; Doroshov, 1995; Hernandez et al. 1995; Bocci, 1996a; Tacchini et al., 1996; Sagara et al. 1998; Wang et al., 1998; Barber et al.,

1999; Chen et al., 2000; Csonka et al., 2000). All of these data have been extremely encouraging to evaluate the effects of ozonotherapy.

We are continuing to investigate the levels of antioxidant enzymes, G-6PD (Puskas et al., 2000) and some OSPs inducible by hydrogen peroxide and ozone (Jornot et al., 1991; Cardile et al., 1995; Kiang and Tsokos, 1998), before, during and after ozonotherapy. We are particularly interested in analysing the pattern of HO-1 (or HSP-32) because even a gentle exposure of blood to ozone is likely to release traces of haeme and its breakdown generates beneficial molecules, such as CO and bilirubin (Abraham et al., 1996), as well as free Fe²⁺ which, if not promptly chelated, may act as a pro-oxidant (Dong et al., 2000; Rytter and Tyrrell, 2000; Snyder and Baranano, 2001). On the whole, **HO-1 is becoming a most interesting enzyme** (Galbraith, 1999; Zuckerbraun and Billiar, 2003), involved in protecting the skin (Reeve and Tyrrell, 1999), in avoiding acute haeme toxicity and iron overload (Nath et al., 2000), in suppressing endothelial cell apoptosis (Brouard et al., 2000), in blocking the growth of vascular smooth muscle cells (Durante, 2003), in rejection of mouse to rat cardiac transplants (Sato et al., 2001) and in protecting heart, liver, kidneys and lungs against ischaemia/reperfusion and hyperoxia injury (Csonka et al., 1999; Amersi et al., 1999; Otterbein, 1999; Miyazono et al., 2002; Choi et al., 2003; Wagner et al., 2003).

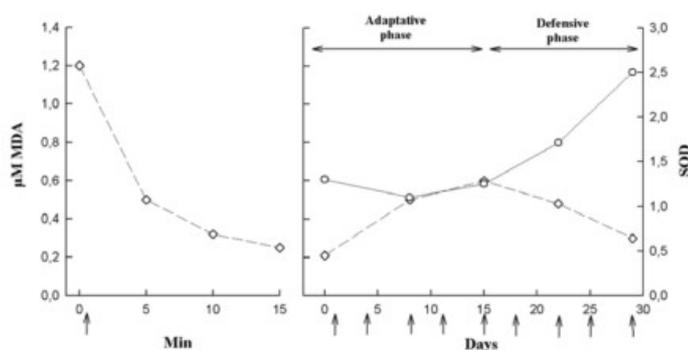


Figure 11. An AMRD patient's response to a single (left side) or intermittent (right side) infusion of ozonated AHT (300 g blood treated with an ozone dose of 21 mg per session). MDA, malonyldialdehyde (µ) and Mn-SOD (U/ml plasma) are reported on the ordinate. Arrows indicate the time of blood reinfusion.

Thus, there is already supporting evidence that the adaptation to COS can be realized with ozonotherapy. Before starting ozonotherapy, we

should at least once determine the TAS of each patient. If this is not possible and if the patient is in a critical condition (cachexia, anorexia, great pain, etc.), I feel it is necessary to give a daily well-balanced and reliable supplementation of antioxidants one week before ozonotherapy, calibrated at a correct level. Moreover, in the case of a demanding approach, such as EBOO performed in critical patients, we can start with short treatment periods (20 min only, followed by 30, 40, 50 and finally 60 minutes, corresponding to the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th treatment, respectively). **We regularly prescribe the following daily oral supplementation:**

0.5 g of vitamin C (morning). This dose saturates the body (Levine et al., 1996). I do not see any need of a megadose that may be only partly absorbed, may quench ozone activity, may act as an oxidant and, most likely, be rapidly eliminated with highly acidified urine. In critical patients this dosage can be doubled (Polidori et al., 2004).

0.6 g of NAC (either morning or evening) (Bridgeman et al., 1991; Hack et al., 1998) as the precursor of GSH. I would like to remind that exogenous (oral or/and IV) administration of GSH, with a few notable exceptions (hepatic poisoning etc.) is a biochemical and pharmacological nonsense. In particular situations this dosage has been increased four-fold. (Hack et al., 1998; Tepel et al., 2003).

an approved multivitamin complex (RD doses) including vitamin E, alpha lipoic acid and selenium;

a rich dietary intake of fresh fruit and vegetables.

This antioxidant regimen can be maintained throughout the therapy and will allow us to progressively increase the ozone dose without risk. **My belief is that, unless we are able to ACTIVELY increasing the intracellular antioxidant capacity, even if body fluids are flooded with exogenous antioxidants, there is no hope to rehabilitate the cell and to achieve a therapeutic result.**

I wish I could give a definitive answer whether ozone therapy can do as well or even better than the eleven treatments previously discussed and it is pointless to debate this issue unless we can compare them in a randomized clinical trial. This is certainly an impossible task for our means and orthodox medicine will never entertain it because **statins alone represent a colossal "business"**. For the time being and the sake of the patient, I can only suggest accepting orthodox therapy associated with the least invasive ozone therapy for obtaining the maximal effect with a minimal discomfort.

The final point D) regards the exciting possibility to improve the oxygenation of ischaemic tissues by promoting angiogenesis. It has been shown already that autologous bone marrow stem cells (BMSC) or/ and endothelial progenitor cells (EPC) can play a role in accelerating angiogenesis of the human myocardium thus improving the perfusion of the

infarct zone leading to regeneration (Strauer et al., 2001; Orlic et al., 2001; Schwartz and Curfman, 2002; Aicher et al., 2003).

First of all let us consider how conventional medicine has tried to solve this problem. Two main approaches have been used: The first consists in collecting autologous BMSC and transplanting them via intracoronary or transendocardial routes. The invasiveness of this method may limit its clinical application. The second exploits the release of SC in the circulation after administration of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). After collection of enriched haemopoietic stem cells (using CD34 as a marker of SC) from the circulation, these have been infused via intracoronary route. This method is fairly practical but there is a risk of in-stent restenosis (Kang

et al., 2004). Thus, although both approaches can improve myocardial perfusion, they don't seem ideal procedures.

Ozone therapy could be advantageous because it rapidly improves the oxygenation and the metabolism of ischaemic tissues and could itself mobilise endogenous SC, thus avoiding the need to collect and to transfuse cells. The hypothesis that ozonotherapy may enhance the release of SC from bone marrow was put forward some time ago (Bocci, 2002) for explaining the surprisingly long lasting remission in two of seven cardiopathic patients after EBOO's treatment, when the usual therapeutic effect lasts only a few months. It became obvious to imagine that a sort of myocardial repair could have occurred if BMSC have homed in the infarct zone and regenerated the necrotic myocardium but, regrettably, an appropriate evaluation could not be performed. It is also possible, although less likely, that *in situ* cardiomyocyte replication allowed replacement of the myocardial scar tissue. In a brilliant review, von Harsdorf et al., (2004) have discussed this possibility as the "newt" approach that has been clearly shown in amphibians.

Even if the location of SC remains elusive, it seems that every organ (liver, brain, skeletal muscle, skin and now even cancer) is gifted with these cells but the real trove seems to be the bone marrow that contains about 1 % of haematopoietic and some 0.05 % of mesenchymal stem cells (MSC). It has been demonstrated (Barakat et al., 2004) that in rats, after intraperitoneal injection of ozone at variable concentrations (4.0, 40.0 and 75.0 mcg/ml), an induction of neoangiogenesis can be achieved in both skeletal and cardiac muscle with the medium ozone concentration. **If this happens during prolonged ozone therapy, it remains undetermined, but it is one of the most exciting avenues of research.** After all, almost every day, we notice a far more rapid healing of cutaneous ulcers in patients with chronic limb ischaemia undergoing ozonotherapy, so why couldn't the skin reconstruction mirror the heart repair!

The idea that ozone therapy could mobilize BMSC is supported by sound biochemical data: four years ago, we demonstrated that LOPs present in human ozonized plasma induced NO synthase (NOs) in human endothelial

Is Ozone Really a "Wonder Drug"?

95

cells and we measured a significant release of NO and nitrosothiols (Valacchi and Bocci, 2000). These compounds are of fundamental importance in the physiology of the vascular bed because they enhance vasodilation and inhibit platelet-leukocyte aggregation-adhesion and muscle cell proliferation (Joyner and Dietz, 1997; Kashiba et al., 1999; Stamler, 2004). Aicher et al., (2003) have added the crucial finding that the induction of endothelial NOs is essential for neovascularization because NO activates matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) indispensable for SC mobilization.

In conclusion this process can be distinguished in four phases:

- i. **MOBILIZATION or RELEASE of BMSC, MSC and EPC.**
Reinfusion of ozonated blood represents an acute, precisely calculated stress able to stimulate the bone marrow by means of LOPs and possibly autacoids, growth factors and cytokines. ***The sudden homeostatic change in the bone marrow microenvironment caused by these messengers (particularly NO) may well be an effective way for enhancing the output of stem cells.***
- ii. **THE JOURNEY TO THE TARGET:** circulatory BMSC, MSC and EPC do not get lost in the vast expanse of the vascular bed and eventually **home in an injured site that likely is an ischaemic and/or an infarcted area.**
- iii. **HOMING** may be determined by chemoattractive mechanisms as a damaged tissue may release chemoattracting factors or express new receptors where SC can dock.
- iv. **INCORPORATION and TISSUE REPAIR**, given due time, can occur via proliferation and appropriate differentiation of SC, thanks to improved oxygenation and presence of growth factors in the microenvironment. If this is correct, **even a small number of SC can be**

eventually sufficient to reconstruct the infarcted zone. Although sufficient to regenerate the organs, except the liver, the present state of the art is encouraging for the heart and can also help to spare amputations of limbs in some patients. An astonishing result observed in one of our patients at the 4th stage of POAD after ozone therapy has led us to believe that only the new formation of an efficient circulatory network could have allowed the recovery from an apparently irreversible damage. However, **highly compromised patients with advanced dysmetabolic syndrome appear unable to recover.** There can be little doubts that, besides a correct timing and efficacy of the therapy, genetic, metabolic and neuro-endocrine factors play an important role in the final outcome because only a minority of patients have a positive response. Results obtained with prostanoids' infusion are inferior to ozone therapy suggesting that ozone deserves to be thoroughly examined. It will not be easy but we will try our best to investigate with refined instrumental analysis if this repair process really occurs in vasculopathic patients treated with ozone therapy. If ozonotherapy really offers an advantage over the more elaborate administration of staminal cells via special routes (Strauer and

Kornowsky, 2003), it ought to be seriously investigated because we could easily and inexpensively help a far larger number of critical patients.

A final remark regards the duration of an ozonetherapeutic treatment and if it allows to "cure" a disease. Around 80 A.D. Tacitus wrote "nature infirmitatis humanae tardiora sunt remedia quam mala" or, on the basis of the nature of human frailty, remedies work more slowly than illnesses. This remains true today for both orthodox medicine and ozonotherapy. With this complementary approach it takes some time to notice a real improvement and this depends very much on the state of the patient, age, type of disease, the quality of the treatment and also on the capacity of the ozonetherapist. Moreover ozonotherapy only rarely can "cure" a disease **but it can correct or block its progression and the benefit can often be conserved with a maintenance therapy.**

CONCLUSIONS: this chapter was written for outlining the number of potential benefits obtainable with ozonotherapy. There is a real possibility that, by combining the use of the best medical drugs (statin and hypertension inhibitors) with ozonotherapy, we can really defeat the infamous chronic oxidative stress (COS) with all its negative consequences. As slowly we move on and observe the validity of ozone therapy in new diseases, we are surprised of the breadth of action of this approach and its atotoxicity against the blackest predictions. It is regrettable that for lack of organization and resources (practically nothing in comparison to orthodox medicine!), basic and clinical researches progress at a snail's pace. Yet they allow putting forward new exciting scientific ideas that would indicate the ozone capability of restoring health, if we can prove their exactness.

Chapter 9

THE CLINICAL APPLICATION OF OZONETHERAPY

The reader may be eager to examine in which diseases ozonotherapy can be proficiently used and she/he will be amazed by the versatility of this complementary approach (Table 5). The fact that the medical applications are numerous exposes the ozonetherapist to medical derision because superficial observers or sarcastic sceptics consider ozonotherapy as the modern panacea. This is so because ozone, like oxygen, is a molecule able to act simultaneously on several blood components with different functions. The ozone messengers ROS and LOPs can act either locally or systemically in practically all cells of an organism. **In contrast to the dogma that “ozone is always toxic” three decades of clinical experience, although mostly acquired in private clinics in millions of patients, have shown that ozone can act as a disinfectant, an oxygen donor, an immunomodulator, a paradoxical inducer of antioxidant enzymes, a metabolic enhancer, an inducer of endothelial nitric oxide synthase and possibly an activator of stem cells with consequent neovascularization and tissue reconstruction**

Table 5. Ozone therapy can be used in the following medical specialities

Angiology	Gynaecology	Pneumology
Cardiology	Hepatology	Rheumatology
Cosmetology	Infectivology	Stomatology
Dentistry	Intensive therapy	Surgery
Dermatology	Neurology	Urology
Gastroenterology	Oncology	
Gerontology	Orthopaedics	

Figure 2 (Chapter 4) has tried to give a comprehensive idea of how ozonated blood cells and LOPs interact with a number of organs after the initial reaction of ozone with plasma components. One of the substantial differences between classical pharmacology and **ozonotherapy** is that this approach **generates a heterogeneous number of compounds, which, in**

submicromolar concentrations, can trigger a variety of functional activities, hence multiple therapeutic responses rarely obtainable with a single drug. We know that chronic diseases are the result of a number of dysfunctions and the use of a reductionist approach can be disadvantageous. Indeed atherosclerotic patients often complain that during the day they must remember to take six or seven drugs such as a statin, folic acid, antioxidants, an antiplatelet agent, an anticoagulant, an ACE-inhibitor etc., to keep the disease at bay. This example is mentioned not for disregarding conventional medicine but to point out a reality that presents some problems with compliance and eventual outcome. Actually statins produce pleiotropic effects thus resembling ozone because, by inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, an enzyme crucial to cholesterol and nonsteroidal isoprenoid compounds biosynthesis, they have antiatherosclerotic and surprising immunosuppressive effects (Mach, 2003; Vollmer et al., 2004; McCarey et al., 2004).

On the other hand also **ozonotherapy has drawbacks: ozone is a gas intrinsically toxic that cannot be breathed, cannot be stored and must be used with caution and competence.** Thus ozonotherapy can be performed only by physicians after an appropriate training in ozonotherapy using a precise ozone generator equipped with a well-calibrated photometer. It is disgraceful that it is also performed with unprecise ozonators by charlatans and speculators without a medical qualification and this very fact compromises the credibility of ozonotherapy in the medical field. Hopefully this drawback will be overcome when ozonotherapy will become part of official medicine and all public hospitals will have an appropriate service. In the future, with medical supervision and a suitable ozonator, it will be possible to do, at least in part, some automedication using either rectal insufflation or/and body exposure (BOEX). This will represent a big step ahead because chronic patients will treat themselves comfortably at home with the result of maintaining a good quality of life.

The main problem remains the scarcity of clinical trials and the difficulty of knowing and organizing reliable clinical results obtained by individual ozonotherapist. As a consequence, referees have been keen to suggest doing first animal studies. This suggestion is unrealistic because, beside rectal insufflation or intraperitoneal administration of gas (with obvious problems), laboratory animals are not suitable for examining the value of prolonged AHT. Moreover as millions of AHTs carried in humans have already proved their efficacy and atotoxicity, why should we waste time with animal models? Too often it has happened that, **even extremely successful results with human tumour transplanted in mice (see the clamour of “tumour infiltrating lymphocytes” and the media frenzy unleashed by the New York Times’ article reporting the antiangiogenic effect of “endostatin”) have not been reproduced in the clinical setting!**

While I admire some important and clear-cut results achieved with randomized clinical trials, all of us have to consider that behind such studies there are thousands of biochemists, immunologists, pharmacologists, clinical scientists, statisticians and, even more important, giant pharmaceutical industries providing huge fundings for the research. Even so, because of

always being in a hurry to sell the new drug, they commit mistakes and recently a statin had to be withdrawn because of deadly effects. Thus, it is unfair when referees disregard our almost “heroic” efforts to do a clinical study without a sponsor and no other professional help. **From the height of their chairs, they disdain to read or to have the referees’ comments regarding papers dealing with ozonotherapy, by solemnly declaring that “the topic is under-researched, the quality is very poor and the theme is not of wide interest to an international readership”.** Nothing could be more false than those statements because we address critical issues where official medicine fails to be satisfactory, such as chronic limb and heart ischaemia, ARMD and chronic cutaneous wounds and ulcers that never heal. While it is true that some ozonetherapists treat the trivial cellulite for earning a living, this topic is certainly irrelevant but it is unfair drawing negative conclusions on the whole approach.

Italian Health Authorities, well supported by conventional clinicians, who do not know anything about ozonotherapy, are also disdainful of our work: during the last 12 years they have done their best in rejecting our efforts by obstructing to perform ozonotherapy in public hospitals with the usual excuse that ozone is toxic or that is used badly owing to the lack of precise regulations. Thus, **not only there is no financial support but what is more indecent is that these supreme judges are full of prejudices and refuse to understand even the simplest concepts of this therapy.**

However I am not begging indulgence because any complementary approach must accept and undergo the regulations endorsed by conventional medicine and must clarify whether a treatment is really effective and atoxic. I will then describe the results so far achieved by either presenting either data of any available clinical trial, or a “best case series” or anecdotal, yet reliable results. It will be shown that in many diseases, conventional medicine is quite adequate and ozonotherapy does not necessarily represent the first choice treatment. Indeed the competent physician-ozonotherapist must know all the conventional “gold standard” therapies and use them. **Only when the best standard treatment is not satisfactory, the ozonotherapist may propose the option of ozonotherapy, only if he is sure of its efficacy.** It is also possible that in some diseases, ozonotherapy may complement the conventional treatment and accelerate the resolution of the disease.

I would also state that **the term “alternative medicine” must be rejected because ozonotherapy is still an experimental approach and cannot be antithetical but only complementary.** In spite of important

progresses, conventional medicine is still unable to provide a significant improvement in some diseases. Thus **it is ethically correct to take advantage of ozonotherapy when the best orthodox treatment has failed.**

In the next eighteen sections, the biological and clinical effects of oxygen-ozone therapy will be discussed and it will become apparent that this approach can be of critical importance in some diseases, useful if combined to orthodox medicine in others and, so far, useless in a few.

1. INFECTIOUS DISEASES (BACTERIAL, VIRAL, FUNGAL, PARASITIC)

There is no doubt that ozone can have an important therapeutic role in various types of infections because it generates ROS (O_2^* , OH^* , H_2O_2 , NO^* and $HOCl$), also produced by granulocytes and macrophages during an infectious process (Badwey and Karnowsky, 1980; Chanock et al., 1994; Anderson et al., 1997; Saran et al., 1999; Titheradge, 1999; Babior, 2000). Moreover, neutrophils have a wealth of antimicrobial proteins in their granules and release proinflammatory cytokines which, by exerting a variety of effects, cause tissue damage as well (Witko-Sarsat et al., 2000). Nieva and

Wentworth (2004) have entertained the possibility that ozone may be produced *in vivo* via the antibody-catalyzed water-oxidation pathway through a postulated dihydrogentrioxide (H_2O_3) intermediate. To our surprise, it appears that **Nature is able to generate gaseous and reactive molecules (CO, NO* and O₃), which, in trace amounts, may display critical physiological roles, while, during inflammation, excessive amounts cause a continuously damaging oxidative stress.** This reality strengthens my conviction that ozone, used in appropriate doses, can be therapeutically useful.

We observe that, owing to diffuse antibiotic-resistant bacteria, rich countries continue to use expensive and often ineffective antibiotics, while poor countries use ozone which is quite active and has not yet induced resistance. Ozone is profitably employed either as a gas mixture composed of oxygen and ozone, which must be well contained in an ozone-resistant bag and saturated with water vapour, or better as ozonated bidistilled water and oils (to be used only topically), for the treatment of war wounds, anaerobic infections, trophic ulcers and burns (Miroshin and Kontorshikova, 1995). Cellulitis, abscesses, anal fissures, decubitus (bed sores), fistulae, fungal diseases, furunculosis, gingivitis, inveterate osteomyelitis, peritonitis, sinusitis, stomatitis, vulvovaginitis and wound healing disturbances have been shown to improve rapidly because **ozonated solutions display a cleansing effect and act as a powerful disinfectant, which kills even antibiotic-resistant or anaerobic bacteria.** On the whole, ozonated

The Clinical Application of Ozone

101

solutions control the bleeding, improve the metabolism and reduce the infection (Payr, 1935; Aubourg, 1940; Rokitansky, 1982; Werkmeister, 1995; Shaschova et al., 1995; Filippi and Kirschner, 1995; Wasser, 1995a; Bulinin et al., 1995; Kudravcev et al., 1995; Kasumjan et al., 1995; Steinhart et al., 1999).

In poor countries, by sheer necessity, physicians have had to devise all sorts of ways to employ the gas, or more easily the ozonated water, to avoid environmental contamination. **In Western countries, we still need to create the mental attitude to profitably use ozone.** Yet, I am convinced that, once medical personnel realize the advantages, it will be put into general use, for the benefit of patients. Moreover, with the current increase in medical costs, ozonotherapy deserves attention because it reduces hospital assistance and is extremely cheap. Obviously we will need to explain how ozone works and show what ozone concentrations are appropriate for the particular infection or lesion. The scheme reported in Figure 4 (Chapter 5) shows that a concentration of 80 mcg/ml (as gas) can be used only during the first phase, in which there is pus, bacteria and necrotic tissue. The wound must be cleaned and exposed to the gas for only 10-15 min. Bidistilled water ozonated with 80 mcg/ml has an effective content of about 20 mcg/ml ozone and is far more practical for cleansing the wound and changing the compress throughout the day. Ozonated oil can be applied any time and certainly for the night. As the infection regresses, ozone concentrations must be lowered to 2-5 mcg/ml to avoid cytotoxicity and to activate local metabolism, cell proliferation and synthesis of cytokines (PDGF, bFGF, TGF α 1, EGF, KGF), so as to promote the synthesis of the intercellular matrix and the healing process (Beck et al., 1993; Pierce et al., 1995; Sporn and Roberts, 1993; Schmid et al., 1993; Slavin, 1996; Martin, 1997). Topical treatment is easy to perform because daily observation of the wound is a good guide; however, it helps to know that time, patience and compliance are good allies.

The problem is more complex in systemic infections (peritonitis, large abscesses, pleural empyema), possibly complicated with toxic and septic shock. In the United States, about half a million patients per year develop sepsis and mortality reports vary between 30 and 70 %. The pathophysiology of severe sepsis is highly complex and includes the activation of the innate immune system, a profound alteration of endothelial cell functions and of the haemostatic system with abnormal release of inflammatory mediators and

multiple organ failure (Cohen, 2002; Aird, 2003). Once again, very successful results from animal models of sepsis have not been translated into the clinical setting and the history of therapeutic interventions has been referred to as the “graveyard for pharmaceutical companies”. New approaches appear promising and particularly the benefits and risks of activated protein C (drotrecogin alfa) have been recently discussed (Warren et al., 2002; Riedemann et al., 2003). In the past, owing to the lack of an effective treatment, I repeatedly tried to evaluate if ozonotherapy performed

in the intensive therapy unit could be of any value (Section XV) but my proposals have been always rejected because, in the case of patient's death, the ozonotherapist is afraid to be considered responsible and penally pursued. There are good reasons for justifying the application of ozonotherapy: removal of purulent material and rapid washing with ozonated water can be useful, particularly combined with AHT which, during the acute phase, can be carried out 2-4 times a day at low ozone concentrations (20-25 mcg/ml per ml of blood). Ozonated AHT is intended to improve tissue perfusion, oxygenation and metabolism but not to increase production of pro-inflammatory cytokines, which are already superinduced by bacterial toxins. It is also clear that it cannot sterilize blood: although most pathogens suspended in water are sensitive to ozone, they become fairly resistant in plasma because of the protection exerted by endogenous antioxidants. Direct IV injection of gas, similar to the sterilization of drinking water in an aqueduct, is simply a mad idea and is proscribed.

In the case of septic ulcers and wounds, topical treatment must be coupled to AHTs because there is a synergism leading to more rapid healing. The problem of ulcers which never heal due to diabetes, atherosclerosis, old age and paralysis is one of the most distressing of our times and there are millions of patients suffering with only a faint of hope of solving it. The cost is huge as well and if medical authorities will endorse and develop ozonotherapy, they will assist to a real revolution in the medical treatment of this affection.

Chronic osteomyelitis, although less frequent, is a disease with severe complications. So far we have treated five patients, three women (age: 51, 81 and 83 old with cleft spine and paraplegia, uremia and uremia plus diabetes, respectively) and two men (39 and 63 old with either an initial dental abscess or multiple myeloma, respectively).

All of these cases had a fistula releasing a foul-smelling secretion, septic fever and two were cachectic and lethargic. They were treated for periods from 6 to 10 weeks with several wide spectrum antibiotics with no improvement. These patients were lucky because they were eventually treated with ozonotherapy as follows:

in a well-ventilated room, direct insufflation of 20 ml of gas (ozone concentration: 70 mcg/ml), via a polyethylene catheter deeply inserted into the fistula, was performed every 4-5 min for one hour, twice daily for the first 6 to 9 days, followed by instillation of ozonated olive oil, that remained all night long. During the first week the topical treatment was combined with one daily AHT (depending upon body weight, 200-300 ml of blood were ozonated with increasing ozone concentrations from 40 to 70 mcg/ml per ml of blood). Supportive therapy with antipyretics and antioxidants without any antibiotics was performed. On the average, after one week, the purulent secretion ceased and fever also receded. **The topical treatment continued once daily for 1 to 3 months and is believed to have been most**

important. During this period, AHT was performed three times weekly and was likely responsible for improving the general conditions. When the ozonated water was available, it was also used intermittently with the gas. The above schedule may appear approximate and is up to the judgement of the ozonetherapist to increase or decrease the frequency and intensity of the treatment that, in any case, must aim firstly, to eradicate the local infections supported by antibiotic-resistant bacteria and secondly, to stimulate the immune system.

We have had another two patients where we could evaluate **the validity and effectiveness of the combination of AHT and topical therapy.** The first case was a patient with a chronic (one year and two months) **empyema** developed after surgical resection of the left lung for a neoplasm. All the best orthodox medications proved to be of no avail and ozonotherapy was tried as the last resort. AHTs (225 ml of blood with 25 ml of sodium citrate 3.8 %, plus 225 ml of gas with increasing ozone concentrations from 20 up to 70 mcg/ml per ml of blood) were performed three times weekly for a month and then twice for the second month and seemed useful to reinvigorate the patient. However **the topical therapy was crucial in slowly eliminating the secretions:** firstly, via the fistula, by using a polypropylene catheter, we washed the pleural cavity with freshly prepared ozonated water (the initial ozone concentration was at 20 mcg/ml but it was progressively reduced down to 3-4 mcg/ml) and, after draining the water, we insufflated daily for two weeks some 800 ml of gas (oxygen-ozone) at progressively lower concentrations (from 60 mcg/ml down to 5 mcg/ml) every day for the first two weeks and then every other day. The pneumothorax was open via the fistula. Near the end of the second month, the patient was practically cured and topical application of ozonated oil enhanced the healing of the fistula.

The second striking result was achieved in a 67 year-old woman, who had undergone dialysis for several years. **The initial infection started with a bed sore** in the coccygeal area but, in spite of intensive conventional therapy, the infection spread to both legs **evolving towards a necrotizing fasciitis.** A dermatologist took care of the patient and, after a microbiological analysis, administered antibiotics as well as topical antibiotic therapy. However the patient progressively worsened with septic fever and a semicomatose state. After the relatives signed an informed consent, we could perform both parenteral (EBOO) and topical ozonotherapy. The latter was carried out by applying continuously compresses soaked with ozonated water during the day and ozonated oil at night time. Once again this therapeutic combination cured (Figure 12) the patient in about two months (Di Paolo et al., 2002).

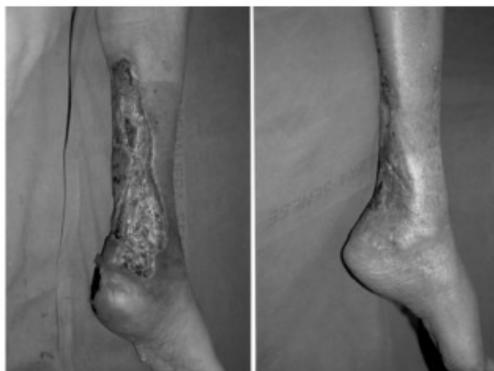


Figure 12. The amazing results obtained in one patient with necrotizing fasciitis treated with parenteral (EBOO) and topical (ozonized water and oil) treatments. Extensive necrotic lesions were present between the buttocks, on the legs and heels. B) before (left) and after (right) the treatments.



Another infection that recently has attracted great attention is maintained by **Helicobacter Pylori** (Hp). This is a gram negative, microaerophilic bacterium which, acquired in childhood, infects the stomach of about 50-80% of children and remains for life (Rowland, 2000). About 50 % of subjects may later on present ulcer disease, chronic gastritis and possibly gastric adenocarcinoma and gastric B cell lymphoma. Surprisingly Hp thrives in the acid environment of the stomach by activating its own

cytoplasmic urease which, by converting urea into carbon dioxide and ammonia, neutralizes the acidity of the gastric juice and allows the bacterium colonisation.

Official medicine has elaborated a good therapeutic approach aiming at eradicating the infection. The combination of two antibiotics chosen between clarithromycin, amoxicillin and metronidazole plus a protonic pump inhibitor (omeprazole) is markedly effective but, owing to poor compliance or bacterial resistance, only about 80% of patients are cured. Although the usefulness of drinking idoneous concentrations of ozonated water or/and a dilute solution of hydrogen peroxide is known, no serious study has been yet performed for this chronic infection. Hp bacilli are localized in the deep portion of the mucus gel layer and in between this layer and the apical surface of the gastric epithelial cells. Hp is known to be sensitive to ozone (Baker et al., 2002) and to the generated ROS and therefore, in case of

of previous experiments performed at the Cuban Center of Ozoneology on Cryptosporidiosis and Giardiasis. However, in order to create a hostile environment to Hp, we must be concerned with safety because the gastric mucosa contains normally a protective mucous layer that may be discontinuous in pathological states and allow an oxidative insult to the mucosa (Das et al., 1997). It may suffice to ingest on an empty stomach in the morning, 200-300 ml of freshly ozonated water (final ozone concentration should not exceed 10 mcg/ml) one hour before breakfast. The treatment can continue for four weeks before repeating the tests (Hahn et al., 2000) for evaluating the possible eradication of the infection. A serious disadvantage is the need of daily prepared ozonated water and the problem in poor countries, where Hp infection is widespread, may only be solved by developing an effective vaccine.

Fungal, parasitic and protozoan infections, more frequent in hot-humid countries, are seen less frequently in Europe, either as opportunistic infections or after a trip to the tropics. Chagas' disease (American trypanosomiasis) caused by *Trypanosoma cruzi* and African trypanosomiasis (sleeping sickness) caused by *Trypanosoma gambiense* and *T. rhodesiense* are almost forgotten infections affecting millions of African and Latin America people. Although only an effective vaccine may reduce the problem, I am wondering if ozone therapy could be of any use.

Among fungal infections, those that have been treated with ozone are onychomycosis (*tinea pedis* or athlete's foot) and *candidiasis*. As necessity is the mother of invention, scientists and physicians in Havana have used ozone successfully, showing that it is an effective low-cost antimycotic drug. In a controlled, randomized phase III trial (200 patients) treatment of *tinea pedis* with 1-2 drops of ozonated sunflower oil for six weeks led to a complete and stable cure in 75% of patients (the remaining showed marked improvement). Similarly, 81% patients of the group treated for the same

period with ketoconazole cream 2% twice a day were cured (Menendez et al., 2002). Using ozonated olive oil topically, we have achieved incredible results in a variety of chronic infections, particularly relevant in diabetics and invalid patients; in fact, we now believe that **this simple preparation is effective not only because it is a good disinfectant but because it is able to stimulate the healing process**. I would like to emphasize that, as soon as prejudices disappear and physicians become aware of this fact and try ozonated oil with good results, **it will become widely used worldwide with great satisfaction for the patient**.

Vaginal infections sustained by *Chlamidia*, *Candida* and *Trichomonas* have become frequent in young women and can be treated with systemic and topical antifungals. However, if they cannot be eradicated, vaginal washing with ozonated water and oil applied as a pessary have equal, if not superior, effectiveness.

Giardiasis is a parasitic infection caused by the protozoan *Giardia lamblia*, common in areas with poor sanitation and present even in the United States.

Cryptosporidiosis is also a diarrhoeal disease, caused by protozoa of the genus *Cryptosporidium*. Good drugs like metronidazole are effective but have some side effects. In Cuba, at first they used to drink ozonated water, at least four of five glasses per day on an empty stomach for repeated periods of 10 days separated by a 1 week interval. According to Sardina et al. (1991), up to 48% of patients became asymptomatic after the second cycle. Ingestion of ozonated oil seems more effective, but it is hard to swallow. An improved administration is represented by capsules (possibly gastro-resistant) filled with ozonated oil. A 10-day cycle "cured" 79% of children, while the remaining 21% showed a marked improvement of symptoms but still had cysts or trophozoites in the faeces (Menendez et al., 1995). No side effects were reported.

There is no need to report other studies because the therapeutic modality

is the same. However, **it is certainly worth keeping this approach in mind for use in poor countries of Africa, Asia and South America affected by several fungal and parasitic diseases.** Areas lacking electricity cannot produce ozone and ozonated water. **Thus the World Health Organization (WHO) ought to promote a standard and very economical production of ozonated oil (which keeps well) and distribute it where needed.** I am trying to promote this enterprise, although it may have little value unless we can reduce the rate of infection by improving sanitation in all directions.

Just a few words about **malaria**, which remains another scourge of our time, exacting a toll of more than 1 million deaths each year. Unfortunately, the anopheles mosquitoes have become resistant to insecticides but now it is hoped that the protozoan *Plasmodium falciparum* will remain sensitive to the artemisinin-based combination therapy. Almost 20 years ago, Dockrell and Playfair showed in mice that hydrogen peroxide is able to kill Plasmodium

yoelii. At the XV IOA Congress (London, September 10-15, 2001), Viebahn-Hansler et al. reported that parasite growth can be inhibited by ozone at a concentration of 80 mcg/ml after ozonation of a blood cell suspension. In contrast to the sarcastic opinion of many scientists that ozone is a panacea, I doubt that ozonotherapy would ever be useful because parasites are well protected by the plasma and cellular antioxidant system, as well as being hidden in the spleen and other sanctuaries. Moreover the treatment of blood with ozone is a demanding approach and would be difficult to organize in tropical countries for the treatment of millions of people. **One possible solution may be the use of the gluco-peroxide solution because it is reasonably simple to prepare and there is no need for electric power. However I feel pessimistic about wasting our meagre resources on diseases such as HIV and malaria for which the administration of oral drugs or a long-sought vaccine appear rational and could be more useful on a large scale.**

1.1 Viral infections.

It is likely that today there are a billion people affected by chronic viral infections and the potent disinfectant action of ozone comes to mind as a possible helpful solution. While most lipid-enveloped viruses in aqueous media are ozone-sensitive because ozone easily oxidizes glycoproteins and lipoproteins of the external envelope (Akey and Walton, 1985; Shinriki et al., 1988; Vaughn et al., 1990; Wells et al., 1991; Carpendale and Freeberg, 1991), **the virucidal activity becomes uncertain when viruses are in biological fluids or, even worse, when they are intracellular (hepatocytes, epithelia, CD4+ lymphocytes, monocytes, glial and neuronal cells) because, ironically, the potent antioxidant system protects viral integrity.** *This emphasizes once again the irrationality of direct IV injection of gas performed even today in countries lacking medical control.* Quacks exploit anguished patients and spread false and sensational news that this method cures patients and in this way they compromise the progress and acceptance of ozonotherapy.

In order to explore if ozonotherapy can be useful in viral diseases, since 1990 (Bocci and Paulesu, 1990) we examined the possibility that ozone may act in vivo. The following mechanisms may have some relevance:

a) **A prolonged ozonotherapeutic treatment appears able to induce an adaptation to COS**, hence a re-equilibration of the cellular redox state, which is a fundamental process for inhibition of HIV, HBV and HCV replication (De Maria et al., 1996, Romero et al., 1998, Akaike et al., 1998; Morisco et al., 2004). As an example, by means of some viral components, e.g. HIV-1 trans-activator of transcription (Tat protein), HIV is able to inhibit or downregulate the synthesis of antioxidant enzymes such as SOD

and GSH-Px. This induces an intracellular chronic oxidative stress (increase of $O_2^{\cdot -}$, OH^{\cdot}), which favours viral replication and, by accelerating cell death, enhances expansion of the disease (Ho, 1997). There are unequivocal experimental data (Westendorp et al., 1995; De Maria et al., 1996; Ranjbar and Holmes, 1996; Schwarz, 1996; Akaike et al., 1998; Larrea et al., 1998; Romero et al., 1998; Rubartelli et al., 1998) that fully agree with the fact that an excess of NAC, GSH and cystamine suppresses in vitro HIV replication (Roederer et al., 1990; Kalebic et al., 1991; Bergamini et al., 1994), while a GSH deficiency impairs survival (Herzenberg et al., 1997). The increased release of extracellular Tat, associated with circulating IFN γ , also suppresses immune cell activation and inhibits the production of C-C chemokines, leading to immune collapse (Zagury et al., 1998).

b) *The induction of cytokine synthesis, such as IFNs and ILs, in ozonated blood has been shown to be possible. Although ozone is a weak inducer, the reinfused lymphocytes and monocytes, by migrating through the lymphoid system, can activate other cells that, in time, will lead to a stimulation of the immune system.* This may represent an important process because it is known that an acute viral disease becomes chronic either because the virus is particularly virulent, or because the heterogenous viral population evolves rapidly and escapes immune control, or because the immune system becomes tolerant to viral antigens and becomes unable to counteract the infection. Moreover, besides the induction of HO-1, a very protective enzyme, the release of some heat shock proteins (HSP) such as HSP60, HSP70 and HSP90 is in order. These proteins are potent activators of the innate immune system, able to induce the synthesis of proinflammatory cytokines by the monocyte-macrophage system and the activation of antigen-presenting cells.

c) *Oxygen-ozone therapy certainly improves oxygenation and hepatic metabolism* and indeed we have always found that fibrinogen and prothrombin plasma levels tend to normalize in infected patients, suggesting an improvement of the hepatic protein synthesis. It has not yet been clarified whether ozonotherapy is able to enhance the release of hepatocyte growth factors or of TGF alpha, which may improve liver regeneration.

d) During blood ozonation ex vivo for the minor AHT, using ozone concentrations near 90 mcg/ml per ml of blood, *it may be feasible to induce the oxidation of free viral components*, which could represent an inactivated and immunogenic vaccine.

e) It is very likely that *ozonotherapy activates the psychosomatic system* thus allowing the release of the growth hormone, ACTH-cortisol and possibly neurotonic hormones and neurotransmitters. If we could demonstrate this point, we would clarify why so often infected patients report a feeling of euphoria and wellness during therapy. Obviously the disappearance of asthenia and depression, a reduction of the wasting syndrome, associated to the lack of side effects, represent positive results.

f) In the HIV infection, ozonotherapy may be able to correct hyperlipidemia and the acquired lipodystrophy that accompanies metabolic and cardiovascular complications (Kotler, 2003; Garg, 2004).

I will then make a few comments for each type of viral infection.

1.1.1 HIV-1 infection

Since 1993, owing to false claims by charlatans, the mass media have misinformed the public, boasting that ozonotherapy or hyperbaric oxygenation could cure HIV infection. The spreading of sensational news is a typical but reprehensible propensity of practitioners of complementary medicine including ozonotherapy. During the period 1991-1995, the epidemic was mounting, AZT monotherapy was hardly useful and only one study using ozonotherapy had been surprisingly accepted and published in AIDS (Garber et al., 1991). This work, poorly conceived, neither showed efficacy, nor toxicity. I leave to the reader to decide about its scientific validity because only 10 ml of infectious blood was treated with an unknown ozone concentration plus heat, plus irradiation with UV before being reinjected intramuscularly as a sort of minor autohaemotherapy.

In 1995 many patients refused AZT because more toxic than effective and solicited me to perform ozonotherapy mostly because news from Germany claimed excellent results with major AHT. Distinguished virologists and clinicians warned me that ozonotherapy, being an oxidative approach, could worsen the disease that by itself was inducing a hyperoxidative state. One hope, that in hindsight has proved to be correct, was ozonotherapy may slowly reverse the unbalance and normalize the redox state, thus limiting the viral replication. The trial accrued ten patients, went on for about 7 months and three patients underwent as many as 54 AHTs, receiving an overall ozone dose of 1080 mg evenly distributed in 16.2 L of blood (Bocci et al., 1998c).

Although the study analysed a limited number of patients, repeated measurements of relevant virological markers indicated that **ozonotherapy carried out with an accurate method (that, very unfortunately at that time used PVC bags for autotransfusion that released immunosuppressive plastic microparticles and phthalates)** neither improved nor worsened the dynamics of HIV-1 replication. CD4⁺ lymphocytes slightly increased (p=0.066) from 272±99 to 341±133. Therapy was stopped in one patient after two months because the viral load in plasma showed a marked increase. Plasma HIV-1 DNA remained stable (~57,000 copies/106 CD4) and HIV-1 RNA levels also remained practically unvaried, except in one case. Serum ð2-micro-globulin increased significantly, possibly as a result of ozonotherapy-mediated immunological enhancement. Analysis of the three long-term ozone-treated patients at week 24 confirmed sustained CD4 counts and a stable viral load. While in the lay press there

have been many undocumented claims that ozonotherapy is effective in HIV-1 infection, we could not document any substantial advantage (was this due to the use of PVC bags?) even though no patient reported side effects, haematology parameters remained stable and some patients reported a feeling of well-being and a decreased incidence of oral candidiasis and herpes labialis. In any event, against the most pessimistic predictions, ozonotherapy did not harm the patients and it is possible that the documented adaptation to COS countered the oxidative stress established by the virus.

Soberano and patients receive a significant increase of erythrocytic

Even in these days, I continue to ask myself if I was wrong in selecting the ozone concentration (~68 µg/ml per ml blood), or the schedule, or the use of PVC bags or what else? I also regret that I was unable to retrace these patients and see how they fared.

After the enlightening vision by Ho (1997) and the long overdue introduction of the far more rational highly active anti-retroviral therapy (HAART), the viral replication is usually so well inhibited that levels of free virus in plasma become undetectable in about two-thirds of patients and morbidity and mortality have markedly decreased. In spite of this great progress, it is not yet possible to eradicate the virus (Chun and Fauci, 1999), continuous HAART is toxic (Hruz et al., 2001), difficult to adhere and expensive (although it has the advantage of the selfadministration) and therefore official medicine has proposed to follow the “structured intermittent therapy” (Ruiz et al., 2001) with the possible SC administration of IL-2 for stimulating the lymphocyte proliferation and immune system recovery.

Thus a question often posed is:

does it make any sense today to think that ozonotherapy could help HIV patients? My answer remains: yes and no! No, if we want to substitute HAART with ozone. The former is in continuous evolution and frequently we receive even more potent and less toxic drugs, thus reducing treatment failures due to the induction of resistance or poor compliance (Lalezari et al., 2003). Despite the anecdotes I receive from quacks, I am convinced that ozone cannot match HAART in removing HIV from the plasma, when we know that blocking viral replication is a fundamental step.

However, ozonotherapy may be useful as a complementary therapy for the following reasons:

*a) Now, with the new option of BOEX (or at least RI), we have a practical, inexpensive and above all **non-invasive** approach (no venous puncture or risk of infection).*

b) Using a gradual increase of ozone concentrations (from low to medium: 20-40 mcg/ml), we may achieve:

b1) adaptation to COS, hence a re-equilibration of the cellular redox state, which is a fundamental process for inhibition of HIV replication.

b2) correction of hyperlipidemia and peripheral lipodystrophy.

b3) a correction of the wasting syndrome instead of administering recombinant GH and DHEA (Murphy and Longo, 2000).

b4) a feeling of euphoria, counteracting asthenia and depression.

The same objectives can be achieved using AHT but this approach is technically more complex, invasive, more expensive and objected by medical personnel. If we want to assess whether ozonotherapy has any value, we must conduct appropriate studies in collaboration with expert infectivologists but, **in order to satisfy the supreme interest of the patient, we must first use the best of official medicine possibly helped by ozonotherapy.**

1.1.2 Chronic Hepatitis B and C

Chronic HBV and HCV infections affect either 350 or 300 million people worldwide, respectively. The numbers vary in different countries and, as an example, Italy and Egypt have about 2 and 10 million patients, respectively. There is also a different geographic distribution of the known six HCV genotypes and more than 50 subtypes: in Europe and USA, genotype 1, is the most virulent and frequent while genotypes 2 and 3 have a low prevalence. Genotypes 4 and 5 are dominant in Africa and genotype 6 prevails in Asia. Genotype differences deeply influence the susceptibility to antiviral therapy (Hui et al., 2003; Zeuzem, 2004).

Chronic hepatitis diseases are less dramatic than HIV but are certainly

very serious ailments from a socio-economic point of view. Not all patients report an aggressive disease and the majority has a mild infection that can perdure for 20-30 years. Nonetheless sooner or later, depending upon sex, ethnicity, age, genotype, viral load, diet, alcoholism, obesity and quality of life, a number of patients develop liver cirrhosis, ascites, hepatocellular carcinoma and eventually end-stage liver disease. Moreover hepatitis may become complicated by cryoglobulinemia, vasculitis, membranoproliferative glomerulonephritis and arthritis (Johnson et al., 1994).

Is there any clinical evidence that ozonotherapy is useful in chronic hepatitis? Until recently we had only anecdotal and insignificant communications and a publication by Knock et al. (1987) who reported "more than satisfactory results" (?) in patients with chronic HBV infection treated with ozone via RI. In collaboration with Dr G. Amato, one of the most reliable Italian ozonotherapist, we carried out two pilot studies: the first one, in 1997, administered 40 AHTs, treated with an ozone concentration no higher than 40 mcg/ml per ml of blood to nine patients in five months. **It was a failure with no results, probably owing to the low ozone concentration and to use of PVC bags for autotransfusion.** The second trial in 14 patients started in 1999 and we used the atoxic glass bottles for the AHT and a constant ozone concentration of 70 mcg/ml per ml of blood.

Unfortunately the schedule, adjusted to the hospital possibilities, was unsuitable: three AHTs per week for three weeks followed by one AHT every month for one year. **All three hepatic enzymes (SGOT, SGPT and GGT) decreased progressively and were within the normal range ($p < 0.01$) after 12 months but the viral tests remained positive** (Amato et al., 2000). Although the results were encouraging, the schedule was poor and one monthly treatment appeared absolutely insufficient being aware that even a tight yearly schedule with IFN is partly effective. We realized that lack of funding and the impossibility of performing domiciliary treatments hampered the research.

Since the last seminar congress in Munich (May 23rd-25th 2003), **the outlook has changed thanks to the clinical trial performed by Prof. Nabil Mawsouf et al., (2004) in Egypt.** The study has included 60 patients (45 men and 15 women, age 34-65 years) with chronic HCV infection (genotype 4), treated with AHT and RI during the first two months three months weekly and then twice weekly during the following four months. Each AHT included 150 ml of blood and an equivalent volume of gas, of which the ozone concentration was correctly upgraded from 25 up to 60 mcg/ml per ml of blood. RI was performed with ozone concentrations from 20 up to 40 mcg/ml and gas volumes from 300 up to 350 ml. As I discussed before, **although the RI approach is very approximate, the association with AHT is meaningful and it may display a synergistic effect.**

Extensive tests performed after 8 and 24 weeks showed a highly significant decline of the viral load (up to 95%) and a marked correction of transaminases plasma levels. No side effects were reported and the preliminary conclusion was that ozonotherapy proved to be effective, inexpensive and safe. This is a first serious study but the Authors concluded that it will be necessary to follow up these patients and to programme a randomized double-blind placebo study lasting 12 months. By considering the complexity of the procedures and the need for a total compliance, I am wondering how ethical, although scientifically correct, the evaluation of the placebo (oxygen only) is. At this stage I am unable to evaluate how many of these 60 patients had a total and durable response for making a comparison with the actual gold standard.

Since the early 80s, IFN alpha has been considered the treatment of choice although up to the end of last century, its therapeutic activity was not impressive. Even after intensive (half-one year) therapy, up to 50% of patients showed a good clinical response, but about half of them, particularly those including genotypes 1 and 4, soon relapsed. Side effects, i.e., the

typical flu-like syndrome, were most frequent during the first month of therapy and elderly patients showed a worrisome depressive state (Bocci, 1988a; Musselman et al., 2001), occasionally leading to suicide. About 20% of patients refused to continue the therapy and those with thrombocytopenia, anaemia and liver fibrosis needed to be cautiously treated. The last

breakthrough has come with the more rational introduction of the combination: pegylated (Peg) IFN alpha 2a or 2b (1.5-2.5 mcg/Kg), plus ribavirin (0.8-1.2 g a day) for at least six months. Peg IFN alpha is a "retard" IFN with a very long half-life with the great advantage that the patient can do a self-injection once a week. Remarkably, the response rate is now up to 30-43 % after six months therapy for genotypes 1 and 4 and up to 62% for genotypes 2 and 3. However also the Peg IFN induces adverse effects similar to those with the unpegylated counterpart and ribavirin, an oral purine nucleoside analogue, occasionally induces haemolytic anemia (Zeuzem, 2004).

Owing to effective vaccination, **chronic HBV infection is becoming less frequent but the risk of developing cirrhosis and liver cancer remains high**. Orthodox medicine is providing new effective therapeutic strategies based on IFN, which has antiviral and immunomodulatory properties, and several nucleoside/nucleotide analogues, namely lamivudine, famcyclovir, adefovir dipivoxil, etc., which inhibit HBV polymerase. Vaccines and antisense oligonucleotides complete the armamentarium, which is promising particularly because it combines drugs with different mechanisms of action (Boni et al., 1998; Dianzani, 1999; Pianko and McHutchison, 1999). Usually an intensive, six months therapy elicits a positive response in about 40% of patients and this is a remarkable result.

Almost every day Italian patients call me and ask my advice. I always suggest going to the nearest hepatology centre and starting IFN therapy. Some patients are afraid of side effects and some say that they are intolerant or unresponsive to it. This digression has two purposes: the first is to inform the ozonetherapist of the state of the art, because **she/he has the duty to inform the patient thoroughly about IFN therapy**. The second is to point out that orthodox medicine receives plenty of funding from national agencies and multinational pharmaceutical industries, which are interested in developing drugs to recover their investment and making a profit. In comparison, ozonotherapy is like an ant to an elephant: no funding, no laboratories, no clinics and total disorganization. Moreover, there is another huge disadvantage: although IFN therapy is expensive, the National Health Service pays for the drug and the patient, once instructed, can do it easily at home and visit the hospital every three months for a check up. In contrast, except for the very empirical RI still doubtful on its own, the AHT has to be performed privately and the patient must bear the financial burden out of his own pocket. Moreover, medical personnel are hostile to both ozone and the handling of infected blood. Thus, **although ozonotherapy is relatively inexpensive we cannot evaluate the cost/benefit ratio because the benefits have not yet been definitively demonstrated**. In Italy it is not possible but there is a hope that other countries like Egypt can do further studies. **I still believe that we should clarify whether ozonotherapy has some merits**. This can only be done by randomized clinical trials, comparing

ozonotherapy against the orthodox gold standard. The evaluation of the oxygen alone will be important because the relevance of spontaneous as remissões devem ser esclarecidas, mas o aspecto ético é difícil de aceitar e, em qualquer caso, devemos assegurar que os pacientes sejam devidamente tratados em um segundo Estágio.

Os métodos mais adequados e práticos são 1) AHT sozinho ou combinado com RI e então poderíamos testar BOEX em pacientes com pobres acesso venoso. Entre as doenças crônicas da hepatite, podemos examinar hepatite C com genótipo de HCV definido, possivelmente sem qualquer anterior tratamento devido à recusa do IFN. Os pacientes devem ser de ambos os sexos, entre 30 e 50 anos. É necessário consentimento informado. O mais prático A programação parece duas vezes por semana (M e Th ou Tu e F) . **Um possível protocolo é o seguinte:**

225 ml de sangue em 3,8% de citrato de Na (25 ml) mais 225 ml de oxigênio sozinho ou oxigênio-ozônio. O uso de citrato em vez de heparina pode reduzir o ozônio eficácia, mas evita possíveis complicações por discoagulação e formação potencial de micrótrombos.

1ª semana: 20 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 4,50 mg por tratamento,

2ª semana: 30 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 6,75 mg por tratamento,

3ª semana: 40 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 9,00 mg por tratamento,

4ª semana: 50 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 11,25 mg por tratamento,

5ª semana: 60 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 13,50 mg por tratamento,

6ª semana: 70 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 15,75 mg por tratamento,

para continuar por 24 semanas (48 sessões), a menos que surja um problema. Nós deve sempre aplicar a estratégia de "começar baixo, ir devagar" para alcançar o adaptação ao estresse oxidativo agudo imposto pelo ozônio. Terapia pode ser continuou uma vez por semana durante o segundo semestre, dependendo dos resultados. Os horários possíveis para RI e BOEX foram indicados no parente Seções. Os pacientes devem tomar o suplemento diário usual antioxidante. A avaliação da eficácia terapêutica deve considerar o seguinte fim-pontos:

a) Liberação de RNA do VHC soro permanente, testada com o máximo sistema preciso. A carga viral deve ser avaliada antes do tratamento, após 3 e 6 meses de terapia e depois de mais 3 meses.

b) Normalização da bioquímica hepática (SGOT, SGPT, GGT, níveis de bilirrubina). Teste como em (a).

c) Resultados histológicos do fígado, sempre que possível antes e 3 meses depois de Curso de 6 meses. Se a biópsia hepática for recusada, um teste de substituição para A avaliação indireta da fibrose hepática pode ser utilizada. Além disso, além de todos os testes bioquímicos de rotina, TAS, TBARS e PTG devem ser medidos a cada 3 meses. De particular interesse é a avaliação do colesterol, LDL, HDL, albumina, fibrinogênio, protrombina e CRP.

O tratamento de cirrose hepática em pacientes com o vírus da hepatite C (VHC) tem o direito para ser tratado com ozônio após o primeiro semestre. Essa troca pode ser interessante demonstrar claramente o papel do ozônio. isto seria muito importante ter os resultados deste estudo e ficaria feliz para colaborar com qualquer pessoa interessada em conduzi-lo. **Se eles mostrarem que pelo menos 40% dos pacientes são bons respondedores, a ozonoterapia pode ser útil em pacientes que não toleram IFN, em pacientes idosos particularmente sensível aos efeitos psicóticos, nos pacientes com hepatite C com níveis normais de aminotransferase sérica, mas com viremia (Hirsch e Wright, 2000), em pacientes após transplante hepático e em pacientes que não pode pagar o custo do IFN.**

Como a melhor combinação convencional atual (Peg IFN-2a com ribavirina) é bom, mas não inteiramente satisfatório, poderia ser complementado com um tratamento AHT por semana, o que pode reduzir a gravidade de efeitos adversos e melhora a imunotivação.

Além disso, com base em nossa experiência mostrando claramente que um curto O curso da ozonoterapia não pode reduzir a carga viral, podemos testar um híbrido abordagem: em primeiro lugar, derrubar a carga viral com um curto (2 semanas) intensivo tratamento com IFN- α (Neumann et al., 1998) ou IFN- β (Ikeda et al., 2000) followed by AHT according to the schedule described above.

In conclusion I would like to thank Prof Mawsouf and Collaborators for their study showing, for the first time, a serious possibility of using ozonotherapy proficiently so that today we can say that ozonotherapy might be useful in complementing the orthodox therapy to achieve a favourable outcome. I would like to make a plea to all hepatologists to abandon absurd prejudices in order to intensify the research on behalf of too many patients waiting for an appropriate treatment.

1.1.3 Herpetic infections and *Herpes Zoster*

Herpes simplex viruses (HSV-1 and HSV-2, cold sore virus) cause human infections involving mucocutaneous surfaces, the CNS and possibly visceral organs in immunosuppressed patients. HSV-1 is mostly responsible for causing oral-facial herpes, but it can spread to give a herpetic eye infection that may lead to corneal blindness. HSV-2 is frequently responsible for lesions on the genitalia, and it recurs periodically. HSV infection of the finger (herpetic whitlow) usually represents a complication of oral or genital herpes.

Although these infections are usually limited, their frequent recurrence compromises the patient's quality of life (Arvin and Prober, 1997). Effective antiviral chemotherapy is prevalently based on systemic (oral and/or IV)

administration of nucleoside analogues: acyclovir, famcyclovir, and valacyclovir (Kimberlin and Rouse, 2004). Ganciclovir has been found particularly effective in inhibiting cytomegalovirus (CMV) replication before the development of CMV pneumonia and CMV retinitis in immunocompromised patients. (Crumpacker, 2004). Occasionally, owing to acyclovir-resistant strains, these drugs can be less effective.

Control of HSV infection may be achieved by a vaccine, which has been late in coming and has showed effectiveness only in women previously infected with HSV-1. A promising therapy for genital herpes is the local use of a gel containing an immune response modifier called resiquimod, which is able to stimulate antibody and cytokine production (Bishop et al., 2001).

Herpetic cheraatitis can be treated with ophthalmic IFN- α or IFN- β plus acyclovir.

Herpes zoster (HZ), or shingles or Saint Anthony's fire is a distressing disease affecting about 1% of the over-60 population. It is caused by the varicella-zoster virus, which remains in a quiescent state in the nerve root ganglia after recovery from chicken pox. The virus may be reactivated during an immunosuppressive state caused by ageing, chemotherapy,

chronic infections or use of steroids. It causes a unilateral dermatomal, vesicular rash associated with severe pain. The frequency of location is: trigeminal (16%), thoracic (50%), cervical (14%) and lumbar (12%) dermatomers. If the disease goes untreated, the pain can last for months and can be complicated by **post-herpetic neuralgia (PHN)**. This complication is rare in young and middle-age patients (30-50 years) but is frequent in elderly patients. PHN should be prevented by intensive therapy as early as possible. The sooner an appropriate treatment is started, the better. Unfortunately, the incidence of this complication increases with age and with immune depression. It seems that microinfusion of anaesthetics via the peridural route, initiated no later than 1 week from the appearance of the cutaneous exanthema, may reduce the incidence and minimize the pain. By blocking the axoplasmic transport, local anaesthetics can prevent diffusion of the HZ virus to neurones in the spinal cord, thus reducing neuronal death and the consequent allodynia and abnormal sensations. The anti-epileptic, gabapentin, is widely used, but is not always effective. Prophylaxis in patients over 60 and at risk has been partially accomplished by the administration of specific zoster immune globulin (ZIG) or by shingles vaccine (NIAID, Bethesda, USA, 1999). Antiviral chemotherapy is based on acyclovir, valacyclovir or, probably even better, famcyclovir with or without prednisolone (Wood et al., 1994), but they have little effect on the healing of skin lesions or pain. The use of corticosteroids is controversial: although they reduce inflammation, they inhibit healing and enhance immunosuppression, which is exactly what favours the virus. Administration of amitryptline (25 mg for 3 months) seems to reduce the pain (Dworkin, 1999). Taking antiviral drugs continuously can reduce or suppress herpetic

The Clinical Application of Ozone

117

infections, but it is expensive, may cause adverse effects and induce viral resistance.

This is what official medicine offers today, but it cannot necessarily satisfy all patients. Although this disease is not deadly, it is painful and can become serious in immunosuppressed patients. It appears that ozonotherapy can on its own be helpful or, it can beneficially complement orthodox treatments.

Mattassi et al., (1985) treated 20 patients, of which 11 presented herpes simplex and 9 had HZ. I believe the patients were treated with 5 to 12 IV injections (!) of oxygen-ozone. After a few injections, all patients overcame the infectious episode and only a few had a recurrence over several years. None of the patients had side effects. It was stated that results were incredibly rapid and that to be successful the therapy should be started as soon as the lesion appears. Dr. J. Delgado, of the Centre of Medical and Surgical Research in Havana, treated 15 patients suffering from HZ with daily IM infections of gas and topical applications of ozonated sunflower oil. He noted a marked improvement after a few days and all patients were cured after two weeks, without showing any relapse. He concluded that "the low cost, the easy availability and simple application made ozonotherapy the treatment of choice". Konrad, working in Sao Paulo (Brazil) has reported (1995, 2001) that AHT was effective in both herpetic infections and was able to minimize the complication of PHN evaluated in 55 patients. The work of Dr. G Amato in treating PHN patients performed at the Hospital "DeGironcoli" at Conegliano (Veneto) in Italy during the last decade is outstanding (Personal communication). Although this is an open study, it is praiseworthy and regards 180 patients (84 men and 96 women) between 40 and 85 years of age:

Age 40-50: 30 patients (16.7%).

Age 51-70: 60 patients (33.3%).

Age 71-80: 54 patients (30%).

Age 81-85: 36 patients (20%).

The location of HZ was as follows:

Ocular region: 18 patients.

Head, neck and arms: 30 patients.
 Thorax: 30 patients.
 Lumbar region: 48 patients.
 Limbs: 54 patients.

Unfortunately patients always arrived at the hospital with some delay when previous physicians felt unable to deal with the intense pain of acute HZ infection. Evaluation of pain was carried out with the visual analogue scale (VAS). On the basis of previous experience, Amato decided to abandon all conventional medication and examine ozonotherapy associated with the microinfusion of anaesthetics (usually 12 ml of marcaine at 0.25% daily) mostly via the epidural route to block the sympathetic system in

relation to the dermatome presenting the cutaneous rash. The concomitant use of two therapies or the lack of a control is open to criticism, but in the case of PHN it was done for ethical reasons in order to reduce the pain.

Amato proceeded systematically to perform:

- a) **AHT** (150 ml of blood collected in Na citrate and a total ozone dose of 10.5 mg or 70 mcg/ml) every day for 4 consecutive days and then every other day for 2 weeks (at least 10 treatments).
- b) **Local treatment using compresses moistened with ozonated water during the day and application of ozonated oil at night.** The topical treatment does alleviate the pain and enhance healing.
- c) **Sympathicolysis of the stellate ganglion or other ganglia at various levels.**

Owing to the fact that patients below 50 years rarely develop PHN, they underwent only ozonotherapy. Pain disappeared after 2-3 days (i.e. after 2-3 AHT) and the exanthema also improved very rapidly. Three patients (out of 30) developed PHN after 2 months and they were promptly treated with anaesthetics. However, in the subjects over 50 (150 patients), Amato believed it ethically correct to practise both therapies on a prophylactic basis, because they were at a real risk of developing PHN.

Anaesthetic treatment was performed daily for no more than 10 days at the level of the stellate ganglion and for no more than 20 days in other locations.

On average, after 3-4 days the pain disappeared in about 90% of patients and, although further treatment seemed unnecessary, it was continued for up to 20 days in order to prevent PHN later on. All patients were followed up for 2 to 5 years: of 99 patients older than 50 and treated as indicated above for the first week, only 12 developed mild PHN that was successfully treated with both therapies. Of the remaining 51 patients treated with a delay longer than one week, the percentage increased and was in relation to the delay. **In conclusion, it appears that the combination of ozonotherapy with anaesthetic intervention is most effective in preventing PHN in patients over 50. Remarkably, patients did not take any antiviral drug.**

In view of the difficulty of managing PHN, the results appear impressive. By sheer necessity, they lack controls (oxygen only) and, in this regard, I must report another surprising study. Olwin et al. (1997) found that **minor AHT (10 ml of blood NOT treated with oxygen-ozone or oxygen alone) was effective in eliminating clinical sequelae in 8 of 12 (66%) patients with thoracic HZ, in 9 of 9 (100%) patients with ophthalmic HZ and in 1 with lumbar-thigh HZ.** They claimed (data not presented) that IFN γ , IFN β and IL-4 levels were increased in the patients within 24 hours after the IM blood injection. They also mentioned that another 25 cases of herpes infections of various types yielded favourable results, noting that the rate of success depends on early intervention. A delay of 2-13 months between the first symptoms and treatment yields negative results. As this report

originates from reliable institutions (Rush Presbyterian St. Luke's Medical Center and Life Sciences Department, ITT Research Institute, Chicago, USA), the data ought to be reliable. If they are, they partly support Amato's data; yet they refute the value of oxygen-ozone. Moreover, ***if they are true, Health Authorities and official Medicine have the obligation to verify them***: irrespective of the skepticism toward ozone, it appears ridiculous to use expensive drugs when a few trivial injections of autologous blood into the patient's buttock could relieve awful pain in 2 to 8 days. However, authoritative scientists and clinicians obviously do not bother to believe, or to read, papers published in the Journal of Alternative and Complementary Medicine and prefer to administer antiviral drugs. I would like to remind that the minor AHT is an old medical practice (Maddox and Back, 1935; Hardwick, 1940; Martindale and Capper, 1952); even I performed it in 1953 when I was an intern in Clinical Medicine! My interpretation is that the minor AHT, without or better with ozone, act as a vaccine and I am convinced that the ozonation enhance the immunogenicity of virus particles.

In Chapter 6, the approaches of the so-called "major" and "minor" AHT have been extensively described. If venous access is lacking, we can use the option of RI or BOEX. **Minor AHT, without or with ozone, is an interesting immunoenhancer approach and it is easy, simple, inexpensive and rapid to perform.** Starting with a low dose and gradually increasing it, we can ozonize 5 ml blood (70-90 mcg/ml and upward) followed by IM injection three times a week, and then slow down as soon as the lesions are healed and the pain is gone. **Local treatment is also important and effective when combined with AHT.** It can be performed easily by applying and repeatedly changing a compress moistened with ozonated water and ozonated oil at night. Vaginal or rectal suppositories of ozonated oil can be employed in genital-anorectal herpes. We must try to start the treatment as soon as prodromic cutaneous-mucosal symptoms appear; the viral reactivation should be suppressed as soon as possible because it reduces the PHN complication. It appears necessary to alert all GPs to send HZ patients to the special PHN unit at the hospital as soon as they make the diagnosis.

CONCLUSIONS: Herpetic infections are painful, depressing diseases and particularly those due to HSV-I and HSV-II are recurrent. They cannot be underestimated because they procure a very poor quality of life. It appears that both herpetic infections and the fearful HZ with the possible combination of PHN can be treated reasonably well with either antiviral drugs or ozonotherapy. However, for the many patients, who suffer more or less frequently of these affections, this is an unsatisfactory information because they only want to know which is the most rapid and effective treatment. It would be a great advancement if we could programme a comparative study including three arms: antivirals, ozonotherapy and both. Such a huge study involves hundreds

of patients, many clinicians and great resources for various analyses and it is beyond our possibility. Only imaginative public-health leaders could undertake this endeavour but do they exist?

Meantime the solution that may yield the best and lasting result (if not the cure) can be obtained by COMBINING the orthodox antiviral agents with ozonated major plus minor autohaemotherapy and topical application of ozonated oil. Genital herpes is the infection that often causes severe psychological effects and the majority of patients feel devastated when they learn the diagnosis. This is the reason why I strongly recommend a combination therapy carried out for a prolonged period and likely to reduce recurrency and the risk of transmission.

1.1.4 Papillomavirus Infections (HPV)

HPV infects the epithelium of skin or mucous membranes and may produce warts, or benign and malignant neoplasias. Common warts (*Verrucae vulgaris and plana*) may be present in children, while plantar warts (*Verrucae plantaris*) are painful and fairly common in young adults. The incidence of venereal warts (*Condyloma acuminatum*) has risen, particularly in women, and represents a common sexually transmitted disease (Cannistra and Niloff, 1996). Viral genotypes 6 and 11 carry a low risk and may cause modest dysplasia of the uterine cervical epithelium, known as cervical intra-epithelial neoplasia (CIN I). Viral genotypes 16, 18, 31, 33 and 35 are more carcinogenic and can induce a CIN II or the more severe form, CIN III (Liaw et al., 1999). Laryngeal papillomas are typical of children and may produce life-threatening airway obstruction. Anogenital warts (venereal warts) can reach monstrous proportions and may be associated with cervical cancer.

Effective conventional therapies include cryosurgery, surgical excision and ablation with a laser. Topical treatments with antimetabolites and podophyllum preparations are scarcely resolutive because the virus is widespread in the basal cell layer and persists if the immune system is unable to destroy infected cells. The use of both IFNalpha and IFNbeta have been successful for laryngeal papillomatosis and partly useful (30-40% response) in preventing venereal HPV recurrences even after prolonged treatment (Friedman-Kien et al., 1988; Kirby et al., 1988; Weck et al., 1988; Bocci et al., 1990). Both the cost and the adverse effects of IFNs reduce the compliance. The fact that HPV infection is an important risk factor for carcinoma is well known and several HPV vaccines are undergoing trials. However, **ozonotherapy could be useful as a complementary therapy**. To the best of my knowledge, reliable data are still lacking, but it may be worthwhile evaluating a protocol in the hope of eradicating cervical-vaginal infections. Therapy should combine parenteral approaches, such as major or minor AHT, RI or BOEX, with local treatment. **After the basic surgical**

treatment, always important to remove the bulk of infected tissue, there are several possibilities: one is the intralesional injection of small volumes of O₂-O₃ (from 10 to 20 mcg/ml). The infiltrating injections of gas must be done slowly and with great care, possibly at the base of the wart; as reported for IFN beta, they are painful and the patient may get discouraged. Intravaginal insufflation of gas (concentration: 30-50 mcg/ml) for a few seconds is more acceptable, as noted during treatment of bacterial and fungal vaginitis. Instillation of ozonated water (final ozone concentration ~ 20 mcg/ml) for 5-10 min can be done at home and application of an ozonated oil pessary every night is practical and certainly far less expensive than an IFN beta gel. The application of an ozonated oil pessary before intercourse may prevent the transmission of sexually transmitted diseases.

The benefit of ozonotherapy remains to be ascertained, but there is no risk, no side effects and certainly a low cost. The possibility of minimizing viral shedding, thus reducing the potential of transmission to sexual partners is not a trivial advantage.

1.1.5 The common cold

This viral infection affects at least once a year the majority of the population. The well-known manifestations of the common cold, i.e. rhinorrhea, nasal congestion, lachrymation and sneezing, are often accompanied by sore throat, malaise and headache. Although the common cold resolves without sequelae in 4 to 9 days, it is a very bothersome infection. Normal individuals do not need particular treatment, but immunosuppressed patients are at risk of pulmonary infections and can be **prophylactically** treated with IFNs. Inhibitors of the viral binding to mucosal cells are not yet available but will be expensive and scarcely effective.

Enormous funds have been spent in the hope that a few applications of IFNs sprayed at the appearance of the first symptoms would abort the infection. As a matter of fact, the applications are always too late: in order to establish the antiviral state, the IFN should bind to the cell receptors a few hours before the viral invasion. The IFN approach has been a financial blunder because the local adverse effects of IFN are worse than the infection itself. Ozone as a gas is toxic for the nasal and respiratory mucosa and must not be used. However, in our lab, during the last five years we have prepared a lot of ozonated bidistilled water every day. It is ready after 5 min of bubbling ozone (concentration 80 mcg/ml) in water. The final ozone concentration is about 20 mcg/ml and, if it is stored in a glass bottle with a tight Teflon tap, it keeps for two days, even though the ozone concentration progressively decreases. If anyone thinks he has caught a cold, he/she can aspirate the ozonated water into the nostrils 3-4 times a day and can take the bottle home for further use. Water passes into the rhinopharynx and is

eliminated, but it is not harmful if swallowed. It also helps to gargle the ozonized water at the same time. Although nasal aspiration of ozonized water causes transient irritation (10-15 sec), it is unbelievable how rapidly the nasal congestion, sinus oedema and pharyngodynia disappear rapidly for 3-5 hours, after which it is necessary to repeat the procedure. Inhalation of ozonated oil helps for the night. The infection resolves in 3-4 days, but it is far more tolerable than if it went untreated. Whenever possible, a daily major AHT during the initial 3-4 days does alleviate the asthenia.

This approach is quite empirical and, by considering the instability of ozonated water, it is difficult to develop a practical system.

CONCLUSIONS: it can be said that ozone, in spite of its potent disinfectant activity in vitro, is NOT as active in vivo because pathogens are normally protected by the plasma and cellular antioxidants. This point must be emphasized to prevent the direct intravenous administration of gas into patients practised by quacks, which often leads to deadly oxygen embolism. Nevertheless ozone can be useful in infectious diseases by activating ancillary mechanisms. Luckily orthodox medicine has made available a number of antivirals, which, when used in COMBINATION, are effective (but not always curative) in rapidly clearing viruses from the plasma and cells. Unfortunately the hope to eradicate the HIV has not come true and, at this point, ozonotherapy can become useful because it is able to activate several biochemical and immunological pathways that eventually may further reduce the morbidity. This is a realistic vision that regretfully is not shared by orthodox infectivologists but it is hoped that the tendency of treating chronic and complex diseases with reductionist approaches will vanish when clinicians will become convinced of the effectiveness and atotoxicity

of ozonotherapy. What is at stake is not the validity of one or the other approach but the wellbeing of the patient!

2. ISCHAEMIC DISEASES (HIND-LIMB ISCHAEMIA, CEREBRAL AND HEART ISCHAEMIA, VENOUS STASIS)

After having tested ozonotherapy in a variety of diseases, **the best clinical results have been achieved in ischaemic diseases**. A partial obstruction of limb arteries due to atherosclerosis (Lusis, 2000) or diabetes, or Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) leads to a progressive reduction of blood flow to the feet. Lack of perfusion leads to tissue ischaemia and possibly, cell death. Any minor trauma, normally irrelevant, facilitates the formation of an ulcer, which will not heal because oxygen, nutrients and soluble mediators involved in the repair process are lacking.

Acute limb ischaemia, frequently caused by acute thrombotic occlusion of a pre-existing stenosis or by an embolus, requires immediate surgical or medical attention. Atherosclerosis, diabetes, smoking and a stressful life are factors responsible for an increase of chronic limb ischaemia, which represents a serious socio-economical burden. In Europe, on the basis of the Leriche Fointaine's classification we distinguish four stages,

- **stage I:** Feeling of cold or numbness in the foot and toes. Skin temperature is reduced. The foot is pale and frequently becomes cyanotic.
- **stage II:** Paresthesia and hypoesthesia, firstly localized and successively diffused to the whole foot. Hyporeflexia. This is the phase with incipient neurological defect. Intermittent claudication. Pain may cease with rest.
- **stage III:** Pain at rest with nocturnal exacerbation. Cyanosis becomes well evident in one or several toes, with an incipient trophic lesion or a frank ulcer. (Rate of amputation is ~ 15%).
- **stage IV:** Partial or total necrosis of one or several toes. Pain often becomes unbearable (Rate of amputation is ~ 50%).

The aims of orthodox therapies for vasculopathies are the following:

- a) Prevention of critical limb ischaemia.
- b) Reduction or disappearance of pain elicited by hypoxia or/and nociceptors's stimulation.
- c) Improvement of trophism with enhanced healing and of the quality of life, and
- d) Reduction of the amputation rate.

The angiologist has several, precise non-invasive techniques to objectively assess the severity of peripheral occlusive arterial disease (POAD). Extensive epidemiological studies have shown that these patients have practically the same relative risk of death from cardiovascular causes as do patients with a history of cerebrovascular or coronary disease. So far POAD has been the most amenable to be evaluated with ozonotherapy. The following parameters are being used for evaluating the therapeutic efficacy:

- 1) "**Claudication**" distance in meters.
- 2) Timing (seconds) for covering a certain distance.
- 3) An important predictive value is given by **the ankle-brachial index (ABI)**. It is assessed by using a 5- to 7- MHz handheld Doppler ultrasound stethoscope. The normal range of values is 0.91-1.30, which decreases to 0.90-0.41 in mild to moderate POAD and to below 0.40 in severe POAD. Patients with ABI below 0.40 are at high risk of a cardiovascular event and present an annual mortality of about 25%.
- 4) Toe systolic pressure lower than 30 mm Hg.
- 5) **Arterial stenosis** (as a percentage) at one or more levels.
- 6) **Conventional angiography**. This is a very useful test but it cannot

he repeated frequently and it is first necessary to evaluate the renal function.

7) By using a polarographic needle electrode, **it is possible to measure the pO₂ and the pH at the muscle level.**

8) Doppler waveform analysis and exercise Doppler stress testing.

9) **Thermometric evaluation**

10) **Clinical and photographic evaluation of trophic lesions** with measurements of the size and depth of the lesion.

Before entertaining ozone therapy, the patient must be evaluated for any possible revascularization and there are several operative procedures attempting to achieve the vessel desostruction or the recanalization by either a stenting or a bypass. However lumbar sympathectomy is no longer performed because it does not increase blood flow to the muscle. Spinal-cord stimulation also does not prevent amputation (Klomp et al., 1999). At the extreme, Taylor et al. (1999) have shown that distal venous arterialisation is a unique procedure with promising possibilities for salvage of critically ischaemic, inoperable limbs (stage IV). **Besides surgery, orthodox medicine offers several therapeutic options, including useful supportive measures**, such as quitting smoking, proper hypocaloric and antiatherosclerotic (with n-3PUFA) diet, exercise (Davies, 2000) **and pharmacological treatments as follows:**

1) **Vasodilators** must be able to improve collateral blood flow and avoid “stealing” blood away from underperfused muscle. **Pentoxifylline** may enhance oxygenation in ischaemic tissues by increasing blood flow to the microcirculation. It may improve blood rheology by decreasing blood viscosity and enhance erythrocyte flexibility. However, a recent double-blind RCT showed no significant difference in healing rates of pure venous ulcers between patients taking pentoxifylline and those taking placebo (Dale et al., 1999). In 1999, the FDA approved cilostazol, an inhibitor of phosphodiesterase type 3, which by increasing the concentration of cAMP causes vasodilatation and reduces claudication. **PGE₁ and a stable prostacyclin analogue (iloprost) have been infused in patients with critical leg ischemia** (Wigley et al., 1994). **These compounds, termed prostanoids**, can inhibit the synthesis of thromboxanes, improve the deformability of erythrocytes, reduce blood viscosity, inhibit the production and release of ROS, proteinases and leukotriene (LTB₄) from neutrophils, induce vasodilation for increased production of NO and increase fibrinolysis by activation of tissue plasminogen or/and urokinase. Moreover it seems that the increased consumption of glucose is accompanied by a reduced production of lactate and by a stimulated protein synthesis of the skeletal muscle. **Interestingly, ozonotherapy exerts similar mechanisms of action.** Although both cilostazol and iloprost improve POAD, they cause frequent headaches, palpitations and dizziness and should not be used with patients, who also have heart failure.

2) **Progression of atherosclerosis may be delayed** by treatment of hypercholesterolemia with statins (HMG-CoA reductase inhibitors, 40 mg

pro die) and fibrates (Spencer et al., 2004). These two drugs should not be used simultaneously because of the risk of fatal rhabdomyolysis (Lane and Phillips, 2003). **Platelet aggregation inhibitors** (aspirin, ticlopidine, clopidogrel), represent a therapeutic pillar while thrombolytic intervention does not really help POAD patients. **Propionyl levocarnitine** improves muscle metabolism and seems useful in improving the quality of life, but certainly does not solve the central problem. Needless to say, **diabetic patients must be kept under strict control the homocysteine serum concentration must be lowered and hypertension controlled with ACE inhibitors or Angiotensin II soluble receptors, beta-blockers and diuretics**, if necessary.

The prognosis of severe POAD patients is dim, with progressive deterioration that limits their ability to perform daily activities. These patients often complain the need to take 6-9 tablets daily and the compliance tends to be poor with time. Although the therapy tries to stabilize the progression of the disease, new approaches have been proposed for generating new vessels and correcting the ischaemia: **neoangiogenetic and growth factors therapy using VEGF, bFGF and HGF** injected either systemically or injected into the ischaemic areas have been tested with some improvement (Lederman et al., 2002). As these factors have a brief life-time, a more durable effect will be probably achieved with gene therapy hoping to eventually find an ideal vector (Laitinen et al., 1998). The latest biotechnological attempt is being performed with **steminal cells obtained mostly from the patient's bone marrow and perhaps from embryonic cells in the future** (Tateishi-Yuyama et al., 2002). An interesting possibility discussed in Chapter 8 is that ozone therapy may be able to mobilize BMSC and allows the neovascularization of the ischaemic limb provided that the patient is not too seriously compromised by the dysmetabolic syndrome (diabetes, uremia, advanced atherosclerosis, etc.)

It is not surprising that patients search for other treatments that may improve their condition. In the field of complementary medicine, several approaches such as acupuncture, homeopathy, herbal therapy, meditation and Chinese medicine have been tried with modest, placebo-like effects. **Oxygen-ozone therapy deserves attention even though orthodox angiologists regard it with scepticism.** My feeling is that patients must first follow the traditional multiform medical therapy and, if results are unsatisfactory, they can undergo ozonotherapy because the so far achieved results indicate a significant advantage. In this field until recently, the work by Rokitansky (1981, 1982), was revered as the best: he evaluated two groups of patients of which the first (232) were treated with the direct intra-arterial (IA) administration of oxygen-ozone into the femoral artery and a second group (140) received conventional vasodilation therapy. The most marked improvement was determined in chronic limb ischaemia, stage II, patients (80 % versus 43.8 %, respectively). The rate of amputation declined

from 15 to 10% for stage III and from 50 to 27% for patients, stage IV, treated with intra-arterial (IA) ozone plus topical bagging. Mattassi et al., made a step ahead when in 1987, they compared IA gas injection with the classical AHT and proved that the last method yielded better results without any local complication. A similar study with analogous results was published by Romero et al., in 1988. **The IA administration of gas is now proscribed**

because it is less effective and risky. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study was carried out by Kraft et al., (1998), who examined the effect of AHT on 17 patients with mild hypertension. Although the methodology was exemplary, they investigated the wrong disease and they could only show a transitory (about four months) decrease of the blood pressure that could have been easily achieved by conventional remedies, if not simply by a low-salt diet!

An interesting observation was made by Amato (2000) on the effect of AHT as a unique therapy for angina abdominis (AA). This is a rare, painful abdominal syndrome that manifests itself after a meal, probably owing to a localized transitory ischaemia of the gut. Surgical vascular correction normally solves the problem, but in the three elderly patients studied by Amato it was not feasible. A cycle of 10 AHTs (150 ml of blood treated with ozone: 20-40 mcg/ml per ml of blood) followed by maintenance therapy (one treatment every month) resolved the problem very well and patients, no longer afraid to have a meal, showed a marked improvement without any side effects. The oldest patient, a woman of 87 years, has undergone this therapy since 1994 proving, beyond any doubt, the atotoxicity of ozone.

Recently **important studies, analysed with modern techniques, have appeared clearly indicating that ozonotherapy can produce a significant improvement in blood flow and oxygenation in ischaemic tissues:** it appears that the more poorly oxygenated muscles benefited most from the therapy even though this result had been achieved after only two AHTs (Clavo et al., 2003). In comparison to the baseline, common carotid blood-flow was increased by 75% after the third AHT (Clavo et al., 2004). Giunta et al., (2001) treated 27 POAD's patients (clinical stage II and III) with ozonated AHT and detected an improvement of haemorheological parameters and an increased oxygen delivery to ischaemic tissues. Two papers by a Polish group have shown, in comparison to an oxygen-control group, the clinical efficacy of ozonated AHT in haemodialyzed patients with intermittent claudication, without any side effects (Tylicki et al., 2001; 2003; 2004; Biedunkiewicz et al., 2004). ***These results fully confirm the postulation that ozone, via ROS and LOPs, activates several biochemical pathways increasing the vascular flow in the ischaemic areas. Besides the vasodilation due to S-nitrosothiols and the enhanced oxygen delivery, release of growth factors (PDGF, TGF-beta and VEGF) from activated platelets greatly influences tissue regeneration.*** Anecdotal informations suggest that AHT can also be proficient in patients with Raynaud's disease

(Cooke et al., 1997), where infusion of iloprost has proved to be effective for short-term palliation (Block and Sequeira, 2001).

Once again I would like to emphasize the extraordinary efficacy of combining AHT with topical therapy (gas, or better, ozonated water and oil) to allow healing of severe decubitus or necrotic ulcers in the limbs. Regarding ulcers on limbs, irrespective of the aetiology (atherosclerosis, Buerger's disease, diabetes, Raynaud's phenomenon), they do heal, even in exceptional cases (Figure 13) described by De Monte et al. (2004). In the first, a woman was initially treated with a percutaneous chemical (phenol) lumbar sympathectomy, supplemented with a continuous infusion (0.5 ml/hour) of bupivacaine 0.15% via an epidural catheter; this treatment only controlled the pain. The second case was a man with painful bilateral leg ulcerations due to a vasculitis. A lumbar epidural catheter delivering 0.5 ml/hour of bupivacaine 0.20% and 0.125 mg/hour of morphine (3 mg/day) barely controlled the pain and the ulcers worsened. In both cases, healing was achieved by removing the catheters and performing AHT but, because topical therapy with ozonated oil was **not** performed, patients underwent an exceedingly high number of AHTs.

Figure 13. Ozonated AHT in a vasculitis patients before (1) and after (2) 70 treatments. Diabetic patient before (3) and after(4) 40 treatments. Both had a complete healing of the ulcerations



Owing to the high frequency of chronic limb ischemia, **I have been frequently asked which, between prostanoids (the orthodox gold standard) and ozonotherapy, is the treatment that I would select.** There is no doubt regarding the use of the basic conventional drugs (aspirin, statin, hypertension inhibitors etc.) but then, on the basis of my clinical experience, I prefer ozonotherapy. **Both procedures need a venipuncture** but prostanoids need to be infused for a long time, at least 12 hours at the time, against 15-20 min for the ozonated blood. **Prostanoids often procure side effects** such as pain, edema and erythema after an intra-arterial infusion of the limb. Upon intravenous infusion, patients often complain of cephalgia, hot flushes, nausea, vomiting, diarrhea, occasional hypotension, dyspnea and more rarely hyperthermia. **Ozonotherapy, not only is absolutely adverse effects-free, but the majority of patients feel euphoric and energetic in the next few days.** Moreover **ozonotherapy is today the only approach able to normalize a chronic oxidative stress due to ageing, atherosclerosis and diabetes.** A consistent therapeutic cycle (16-20 treatments) followed by two treatments monthly for years can indeed change a dim future. **The cost of prostanoids ranges among 1300-2000 Euro per year, while the cost of the disposable materials for 30 treatments is about 300 Euro.** While patients are always enthusiastic to repeat an ozonotherapy cycle, they are reticent with prostanoids.

Ulcers from venous stasis have been treated and they also heal rapidly with the combined treatment. However, phlebopathies have attracted less interest than arteriopathies and are often amenable to be surgically treated. If venous hypertension cannot be compensated by physiological mechanisms, it leads to increased permeability at the level of the microcirculation, lymphatic hypertension, oedema and possibly torpid ulcers. I can report only one investigation (Lo Prete, 2000) performed in patients with extended varicosity, which evaluated subjective parameters (phlebalgia, feeling of orthostatic weight or pain, formication and paresthesia), objective parameters (evening oedema, constant oedema, haemosiderinic dermatitis, fibrous hypodermatitis, eczema, skin ulcerations) and instrumental parameters (plethysmography in reflected light, videocapillaroscopy with optical probe and evaluation of circumference at the calf and at the ankle-malleolus). There were 15 patients (14 women and 1 man), from 20-60 years old, with marked varicosity complicated by chronic venous insufficiency.

Ozone therapy was performed by SC and perivenous injection of units 390 ml of gas (O₂ + O₃) at an ozone concentration of 8 mg/ml in 60 sites (9 ml per site). There were two treatments per week, repeated for 12 weeks (total 24 sessions).

There was a marked reduction of the peripheral venous stasis, likely due to improved microcirculation. The SC and perivenous administration of gas caused modest but transitory pain. No more than 5 ml per site ought to be injected. There are no other adverse effects. Simultaneous topical treatment

enhances the healing of torpid ulcers. The association with AHT may further improve the treatment.

As **ozone therapy is a valid approach** in treating vascular disorders of the limbs, there is little doubt that it could also be useful **for myocardial and cerebral ischaemia**, because it can: a) increase oxygen, glucose and ATP delivery by several mechanisms discussed in Chapters 4 and 8; b) enhance neangiogenesis **and possibly the implantation of BMSC**; c) induce the preconditioning phenomena by upregulating the expression of antioxidant enzymes, HO-1 and HSPs and d) trigger a neuro-humoral response for improving the quality of life.

Owing to the systemic nature of atherosclerosis, both the heart and CNS are at high risk in POAD's patients, and indeed there is a rather high incidence of myocardial infarction or ischaemic stroke in these patients. That is why **we are testing the validity of EBOO in end-stage cardiopathic patients when either transplantation or surgical revascularization is not feasible**. Our methodological studies (Bocci et al., 1999 b; 2001 c; Bocci and Di Paolo, 2004) and a preliminary study (Di Paolo et al., 2000) on several patients yielded results that, although encouraging, are regarded as anecdotal because angiocardigraphic examination could not be repeated after the treatment. We are still baffled by the prolonged improvement of two of these patients, which might have been caused by an effective cardiac neangiogenesis induced by ozone therapy. This project is still in progress and has been delayed by technical difficulties due to the need for perfecting the gas-exchanger and the ozone generator. For the time being, there are two studies to be regarded as simply indicative: the Russian trial was carried out in 39 patients with advanced coronary atherosclerosis. They underwent five daily infusions (for 20 days) of ozonated saline solution. I believe that ozonation was carried out at a very low ozone concentration (perhaps 2-3 mcg/ml), so that levels of HOCl were not too high and thus not too caustic! I must say that I am dead against this procedure. However, Zhulina et al. (1993) concluded that the treatment was effective because angina attacks decreased from an average of 6 to about 2 per day. There were no controls with either oxygenated saline or simple saline, which might have shown the relevance of a placebo effect. *Instead of using the ozonated saline, I would strongly suggest to infuse the "gluco-peroxide solution"*, which has a precise rationale and is atoxic. The second study was by Hernandez et al. (1995), who performed AHTs, five days per week for a total of 15 treatments, in 22 cardiopathic patients. They found a significant decrease in plasma cholesterol and LDL levels (we shall see if we can confirm this finding after EBOO) and an increase of erythrocytic GSH-Px and G-6PD, which is in line with the phenomenon of adaptation to COS paradoxically induced by ozone. While the increase of antioxidant enzymes is a good result, a possible advantage for the coronary circulation remains unclear.

Since 2002, **the great hope of modern medicine is to use either angiopoietins or gene therapy or stem cells to elicit therapeutic angiogenesis in patients with chronic myocardial ischaemia for correcting the progressive degeneration** (Patterson and Runge, 2000; Jackson et al., 2001). However, while these new approaches mature (Stamm et al., 2003; Tse et al., 2003; Murry et al., 2004), I do not see anything wrong in evaluating ozone therapy because it may also enhance the mobilisation of endogenous stem cells.

In about 80% of patients, **ischaemic stroke** results from atherothrombotic or thromboembolic processes. Stroke is a major public-health burden worldwide and can strike relatively young persons at the peak of their intellectual activity and, if not fatal, can be highly debilitating (Warlow et al., 2003). Fortunately, Handel and Pasteur, to cite a few, were able to make great contributions to music and science in spite of suffering a stroke. Modern medicine has developed prophylactic measures, previously discussed, able to reduce the risk of transient ischaemic attacks (TIAs) or of stroke in prone individuals by 20-30% (Gubitz and Sandercock, 2000). Moreover, anti-atherosclerotic drugs and, if necessary, carotid endarterectomy appear beneficial. In the case of an acute stroke, therapy must begin within the shortest possible time (from 0.5 to 2 hours) to reperfuse the ischaemic penumbra surrounding the core of a cerebral infarction. Time delays are predominantly in the pre-hospital phase and can be fatal or cause a permanent invalidity. **Hypoxia induces a cascade of metabolic disorders**, such as tissue acidosis, reduction of ATP levels, Ca²⁺ overload, activation of glutamate receptors, N-methyl-D-aspartate (NMDA) channel opening, release of ROS and proteinases, **leading to neuronal death** (Small et al., 1999; Rosenberg, 1999).

Since the 1990s, the lysis of the clot using recombinant tissue plasminogen activator (Tpa), with due caution to avoid cerebral haemorrhage, has been applied to shorten the time of reperfusion and reduce neuronal damage. Intravenous thrombolysis is a sort of endovascular surgery operated by the enzyme and is one of the remarkable discoveries of modern medicine. Six clinical studies performed in 300 hospitals of 18 countries and including 2775 patients have confirmed that the best results are obtained if the thrombolytic therapy is carried out as soon as possible (1-2 hours) from the stroke first symptoms (Lancet: **363**, 768-774, 2004).

With regard to ozone therapy, a preliminary study has been reported by Dr. G. Wasser, a German ozonetherapist, who has treated stroke patients privately, with all possible inherent disadvantages. He reported at the XII IOA Congress (Lille, 1995, b) that he had treated several patients some time after they suffered an acute stroke. In spite of this limitation, the use of AHT every day seems to have improved the outcome, in the sense that no patient died and they apparently recovered very rapidly. In Cuba, where there is a lack of Tpa, many hospital emergency units have ozone generators at hand

and patients with stroke are luckily treated as soon as possible with oxygen-ozone therapy. Consequently, in 1998, Rodriguez et al., (personal communication), by using multidimensional evaluation test, examined 150 patients before and after ozone therapy phase observing an astonishing improvement in 86% of the patients with, as expected, better results when treatments were performed in the early phase. Unfortunately these results do not get any credit in Western countries

At my University, I have found great disinterest; neurologists do not want to risk what they consider a conventional valid treatment (thrombolysis) for the uncertainty of ozonotherapy. This aptitude is quite correct because the patient's life is the most important issue. If a rapid and intensive ozonated autohaemotherapy would do BETTER than thrombolysis remains unknown and this dilemma will be probably answered in a poor country lacking the expensive drug. I believe that a controlled study using either Tpa or ozonotherapy, or **even better a combination of the two**, performed at the earliest possible time after a stroke, would be informative and could help to save lives, reduce the disability and hospital costs.

CONCLUSIONS: a combination of the basic orthodox medicine and a life-long prolongation of ozone therapy is potentially able to correct the chronic oxidative stress underlying the vascular disease and restore health in seriously ill-patients. This is due to the multiform and simultaneous effects elicited by ozone therapy, a virtue not shared by other approaches. Patients are very much interested to know which will be the best and simple course for taking full advantage of ozone therapy. Among the described approaches (Chapter 6): AHT, RI, BOEX and the "gluco-peroxide"infusion are the least invasive, well tolerated and absolutely atoxic in the long term. RI is the least expensive and the instructed patient can do it at home. In such a case, ozone concentrations may range from an initial 5 mcg up to 20 mcg/ml, increasing the gas volume progressively from 150 ml to 450 ml in 2 weeks. The other methods, depending upon the stage of the disease, require two cycles (of 14-20 treatments each) per year with at least one monthly treatment as maintenance in between. Chronic limb ischaemia is often accompanied by an ulcer that will never heal unless we normalize the delivery of oxygen and stimulate tissue regeneration. In this disease, ozone delivers its best messages and behaves really as a wonderful drug when the ozonetherapist combines the ozonated AHT with domiciliary topical therapy with ozonated oil. The local induction and release of growth factors in a sterile and revascularized tissue has a fundamental importance for the healing process. The disappointing clinical outcome from growth factor trials (Bennett et al., 2003) is due to the fact that exogenous hormones applied on an infected and ischaemic tissue are useless. Almost needless to say that the patient must continue

the basic conventional therapy that aims to block the progression of the disease.

3. RETINAL DEGENERATIVE DISORDERS

There are some degenerative disorders of the retina and optic nerve that are progressive and irreversible, for which no therapy has proven effective. These are:

- 1) Age-related macular degeneration (ARMD),
- 2) Degenerative myopia,
- 3) Retinal vascular disorders due to diabetes,
- 4) Retinal inherited-degenerative disorders of which retinitis pigmentosa is typical,
- 5) Ischaemic optic neuropathies and

6) Glaucoma.

In spite of the fact that most ophthalmologists are sceptical, since 1995, we have shown that ozonated AHT can improve the vision acuity, particularly for affections no. 1, 2 and 5. **Although it cannot normalize the eye sight or "cure" the disease, it offers the chance for improving the quality of life**

First of all it appears worth while to briefly remember the anatomical aspect of the retina to fully understand the physiopathology and the rationale of the therapy. The retina is a transparent membrane lining the interior of the eye able to receive and process the visual stimuli arriving from the external world. Its outer face is in contact with Bruch's membrane, which separates the vascular choroids from the retinal pigment epithelium (RPE), which represents both the histological and functional connection with the photoreceptors (rods and cones) situated in the outer layer. The neurosensorial retina is one of the most complex structures of the body because is separated into ten layers, of which the photoreceptors are located in the outer layer while the axons of the ganglion cells (second-order neurons) are placed on the inner layer to form the optic nerve. The RPE is vital to the integrity of the photoreceptors. It exerts crucial functions such as the daily phagocytosis of about 10% of the tips of the outer segments of the photoreceptors, the recycling of vitamin A and the transfer of oxygen and nutrients from the choroids to the photoreceptors and outer retina.

The central area of the retina is referred to as the *macula lutea* (about 2 mm in diameter) and in its centre is the *foveola*, an area of about 0.35 mm in diameter where the retina is very thin (about 130 µm) and avascular (Kimura et al., 2003). The *foveola* has the highest concentration of cones and is responsible for the visual acuity, i.e., for the detection of the finest details of any object. For its metabolic requirements, the *foveola* depends entirely on the choriocapillaris circulation because there are no retinal vessels and,

The Clinical Application of Ozone

133

among the various tissues of the body, it has a far higher consumption of oxygen than the liver, the kidney and the brain. Thus it becomes understandable that the lack of oxygen rapidly leads to peripheral and/or central loss of vision by degeneration of the neurosensorial cells (D'Amico, 1994). The neuronal degeneration triggered by the ischaemia leads to cell death by the simultaneous participation of several deleterious processes such as bursts of free radicals, generation of peroxynitrite, Ca²⁺-induced damage and glutamate toxicity. Seddon et al. (2004) have detected a good correlation between C-Reactive Protein (CRP) serum level and ARMD, implicating the role of inflammation in the pathogenesis of the disease. This is possible especially in patients who are obese, smoke and have been exposed to excessive light. On the other hand, ischaemia induces the production of an angiopoietin: the vascular endothelial growth factor (VEGF), which stimulates an imperfect neoangiogenesis, which is the formation of abnormal blood vessels growing from the choriocapillaris through the RPE. **Although this is the natural attempt to correct the hypoxia, it ends up in creating an abnormal vascular network that disrupts the delicate equilibrium between the RPE and the photoreceptors.** The simultaneous hyperpermeability favours leakage of plasma components responsible for the formation of an exudate (or even haemorrhage): this causes a serous retinal detachment able to definitively exclude the photoreceptors from the light stimuli. The complexity of the pathophysiological modifications does not exclude the possibility of defining new pharmacological approaches able to limite the neurotoxic injury. However these are not yet available and meantime oxygen-ozone therapy appears a workable treatment for the management of some ischaemic and neurodegenerative disorders.

An increasing percentage of the population is ageing and the maintenance of a good quality of life for elderly people imposes an ever increasing strain on the national health services. ARMD represents the main cause of irreversible visual loss in developed countries in people over 50 years of age

Blindness and low vision in the elderly. In: *Blindness and Low Vision in the Elderly*, 1988; pp. 1-10. Over the age of 60, the population is expected to increase during the next century, ARMD is becoming a serious public health problem. Owen et al., (2003) reported that in the United Kingdom there are 214000 partially sighted or blind patients, who, by the year 2011 will increase to 239000. In the USA, between 6 and 10 million Americans are blind from ARMD (Evans, 2001).

ARMD's aetiology remains uncertain, but could be due to a number of factors such as ageing (>55 years), genetic predisposition, smoking (Vingerling et al., 1996), excessive exposure to sunlight causing a photo-oxidative stress (Cruickshanks et al., 1993; Darzins et al., 1997), a blue iris, hyperopia, vascular diseases with hypertension and possibly a nutritional deficiency of zinc and antioxidants (lutein, zeaxanthin, etc.). Moreover in patients affected with the "dry" form the mutation of the ABCR protein

appears relevant. This is a transporter protein detected in the outer segment of rod cells that, upon mutation, may favour the accumulation of degraded material able to interfere with the retinal metabolism. These factors, to some extent, reduce choroidal perfusion, cause vascular and haemoreological abnormalities and chronic oxidative stress ultimately leading to death both retinal ganglion cells and photoreceptors.

Figure 14. Image of a normal ocular fundus (top) with the macula lutea at the centre. On the bottom, the ocular fundus of a dry form of an ARMD's patient shows a conspicuous number of drusen. (By courtesy of Dr.R.Smettan, Kornwesthein, Germany).

Two main forms of ARMD have been described:

-**"dry"** (non-exudative, atrophic) **form**, characterized by the presence of drusen (hard, soft, mixed) and areolar (geographic) atrophy of the retinal pigment epithelium (RPE). This form occurs in 80-95% of patients and the visual deterioration is slow and becomes serious in only 5-10% of cases, in relation to the location and the area of atrophy.

-**"wet"** (exudative-neovascular) **form**, characterized by choroidal neovascularization, detachment of the RPE and fibrovascular disciform

scarring. It is fairly rare (5-20% of patients), but is associated with poor visual prognosis owing to the loss of central vision in about 75% of cases.

The most frequent signs of ARMD are:

1) **disturbance of the RPE** which may appear disrupted into small areas of hypo- and hyperpigmentation (pigmentary changes) or may become absent, forming large areas of atrophy (areolar [geographic] atrophy). The RPE appears to normally release the pigment epithelium-derived growth factor (PEDF) that has antiangiogenic and antivasopermeability effects and probably allows the normal proliferation of the RPE (King and Suzuma, 2000; Chader, 2001; Rasmussen et al., 2001; Liu et al., 2004).

2) **drusen** These lesions are ophthalmoscopically visible as pale yellow spots that may occur individually or in clusters throughout the macula as well as in the retinal periphery. They consist of an accumulation of amorphous material (hard, soft or mixed) between the RPE and Bruch's membrane, resulting in a microscopic elevation of the RPE. Although their exact origin remains unknown, current theories favour the accumulation of oxidised lipids, polysaccharides, glycosaminoglycans, lipofuscin and other cellular debris derived from cells of the RPE that are compromised by age or other factors. Crabb et al., (2002) have hypothesized that OXIDATIVE INJURY contributes to the pathogenesis of ARMD and oxidized proteins may have an important role in drusen formation. Drusen can then perpetuate a state of inflammation and of chronic oxidative stress (Pauleikhoff et al., 1990). This concept is in line with other age-related diseases such as neurodegenerative diseases.

3) **choroidal neovascularization**. In response to ischemia, choroidal vessels proliferate across Bruch's membrane under the RPE and, frequently continue their extension into the subretinal space, thus disrupting the crucial anatomical and functional relationships. Neovascularization is most likely stimulated and mediated by angiopoietins, probably produced by endothelial cells under hypoxic conditions. Copious leakage from these new and abnormal vessels results in *exudative detachment of the RPE or haemorrhages*, which may be confined to the area under the RPE or may extend under the retina. The natural course of this process is fibrotic evolution, with formation of a *disciform scar*. An obvious therapeutic aim is either to suppress the secretion of VEGF with antiangiogenic compounds or to stimulate the synthesis of PEDF (Liu et al., 2004).

The most frequent symptoms of the macula's alterations are:

decreased visual acuity (loss of central vision, colour vision, ability to see fine details),

metamorphopsia (distortion of the shape of objects in view),

paracentral-central scotoma, that is a sort of a round black spot.

By examining Figure 15, the reader can rapidly determine if he/she suffers of any of these symptoms.

Loss of vision in ARMD is the result of photoreceptor death, occurring when RPE cells, with which they are associated, deteriorate and die. The loss of vision resulting from drusen and pigmentary changes (early stages of the disease) is highly variable: most patients are asymptomatic or experience only a small visual loss or metamorphopsia. With the progressive development of larger areas of atrophy of the RPE involving the *foveola* visual acuity decreases abruptly and relative or absolute scotomas appear within the central 10 degrees of the visual field. Sudden substantial loss of central vision, over a larger area and often at an earlier age, is generally the result of choroidal neovascularization, with serous or haemorrhagic detachment of the RPE. The natural clinical course of ARMD is progressive and the final visual acuity is usually < 20/200 (Piguet et al., 1992; Sarks et al., 1988; Klein et al., 1993, 1997).

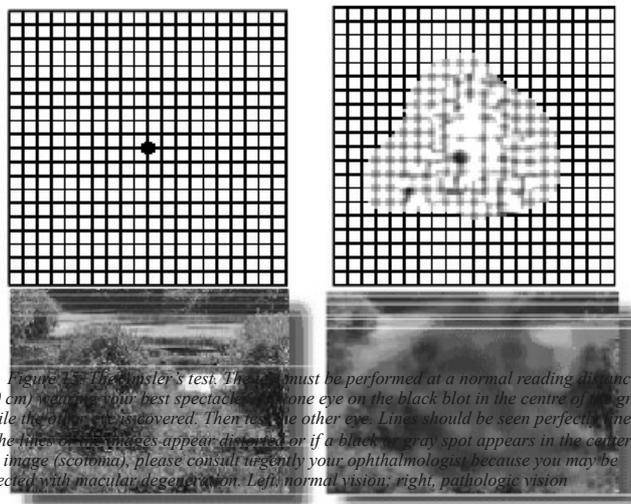


Figure 15. The Amsler's test. The test must be performed at a normal reading distance (30 cm) wearing your best spectacles. Cover one eye on the black blot in the centre of the grid while the other eye is covered. Then test the other eye. Lines should be seen perfectly lined up. If the lines or the images appear distorted or if a black or gray spot appears in the center of the image (scotoma), please consult urgently your ophthalmologist because you may be affected with macular degeneration. Left, normal vision; right, pathologic vision

Most potential therapies have been addressed to the “wet” form of ARMD in order to reduce the neovascularization: laser photocoagulation (Macular photocoagulation group, 1991; Figueroa et al., 1996) indicated only for selected patients with well defined extrafoveal and juxtafoveal

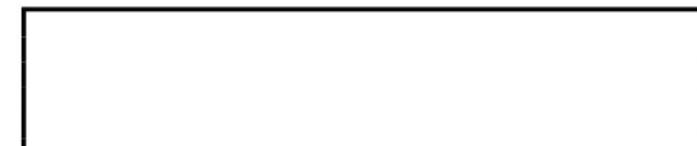
neovascular membranes, the more selective photodynamic therapy using verteporfin that can be applied to subfoveal membranes (Verteporfin Study Group, 2003; Chan et al., 2003), several medical approaches such as radiation therapy (Finger et al., 2003), antiangiogenic compounds such as IFN alpha2a (Fung 1991), endostatin and subretinal surgery, directed to remove the offending neovascular membrane. All these therapies aim to stop the natural course of the disease or at least to slow it down, but can't recover the lost visual acuity, and may have disturbing side-effects.

For the “dry” pre-angiogenic form of ARMD instead, there are no

useful therapies at all, and a few postulated treatments remain controversial. On the basis of the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease, the protective effect of several food supplements such as zinc (Newsome et al., 1988), antioxidants like vitamins A, C and E (Sperduto et al., 1990; Seddon et al., 1994; West et al., 1994;), the today popular antioxidant carotenoids like lutein and zeaxanthin (Chopdar et al., 2003; Krinsky et al., 2003) as well as statins (van Leeuwen et al., 2003) have been investigated, and, according to the results of the Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001), the only possibility for these patients to reduce the risk of progression of the disease, is the **continuous oral administration of antioxidants. Certainly these compounds do not harm but, although useful, do not improve vision.** In anaemic patients, administration of erythropoietin (EPO) may be beneficial because photoreceptors or retinal ganglion cells can degenerate in hypoxic conditions. This aspect, to my knowledge, has been not yet evaluated in a clinical trial.

Briefly we already know that ozonation of blood brings about several effects such as:

- x Improvement of blood rheology.
- x Improvement of the glycolytic pathway on erythrocytes.
- x Activation of the hexose-monophosphate shunt on erythrocytes with a possible increase levels of 2,3-DPG levels.
- x Increased oxygen availability and delivery to hypoxic tissues due to a shift to the right of HbO₂ dissociation curve.
- x Increased concentration of ATP levels on erythrocytes with possible microrelease at hypoxic sites.
- x Vasodilatation by increased release of nitric oxide or and prostacyclin.
- x Release of growth factors from platelets and cytokines from leukocytes.
- x Upregulation of the enzymatic antioxidant system and ozone tolerance.
- x Enhanced activity of HO-1 with release of CO and bilirubin.



The fascinating aspect of ozonotherapy is the ability of activating the cooperation of a number of defence mechanisms against ischaemic and neurotoxic injury, thus preventing cell death. Since 1995, owing to the lack of an orthodox therapy for the dry form of AMD, it was considered worthwhile to carry out an investigation in the Department of Ophthalmology and Neurosurgery of the University of Siena, using the classical method of AHT, in order to check the safety of the method and the clinical usefulness of this approach, comparing it with a control group. Within 6.5-7.5 weeks we evaluated the effect of a cycle of 12-13 ozonated AHT in 54 patients and of only oxygenated AHT (control) in 23 patients. In both the ozone therapy and control groups there was a slight prevalence of men with an age ranging from 63 to 81 years old. All of them presented the dry form, prevalently with soft, confluent drusen followed by the geographic atrophy form. Mean baseline visual acuity (logMar equivalents) was either 1.27±0.49 or 0.95±0.5 for the treated or control group, respectively. It must be emphasized that the type of treatment is the same except that blood was exposed only to oxygen. Orthodox medicine requires a control but today this appears unethical. Best corrected distance visual acuity (Snellen chart), and a complete biomicroscopic and ophthalmoscopic examination with intraocular pressure measured by applanation tonometry were recorded before the first treatment (baseline), after the last one (post-treatment) and then, when possible, every 3 months for up to 18 months; in addition, in order to check the safety of prolonged AHTs, general haematochemical parameters (blood cell counts, plasma proteins, plasma lipids, coagulation and fibrinolysis

tests) were recorded at the baseline time and after the end of the cycle of treatments.

With regard to optalmological results, change in visual acuity from baseline at each follow-up examination was the primary parameter used in order to verify the response, if any, to AHT, compared with the control group. Mean distance best corrected visual acuity (logMar equivalents) was significantly improved in the treatment group of dry ARMD's patients, while in the control group only a modest improvement in mean distance visual acuity was observed, which was not statistically significant.

In the treatment group we observed an improvement in visual acuity more than 2 ETDRS lines in 36 patients (66.6%), equal or less than 2 ETDRS lines in 18 patients (33.3%); in the control group an improvement in visual acuity more than 2 ETDRS lines was observed in 7 patients (30.4%), equal or less than 2 ETDRS lines in 16 patients (68.5%). These differences were statistically significant (chi-square).

In the treatment group, to our surprise, the improvement remained reasonably stable during the first semester, and then slowly declined, but after 18 months only a minimal visual improvement remained in comparison to the acuity values assessed at the start of the study (Figure 16). On the basis of erythrocyte life-time (4 months) and of the usual short-biochemical

The Clinical Application of Ozone

memory, we did not expect this result. In the control group after 6 months visual acuity had returned to the pre-treatment values and the natural course of dry AMD progressed, with its continuous and rapid visual loss.

A number of laboratory data reported in Table 6 show that AHT does not cause significant modifications of critical parameters measured just before and at the end of the treatment. Typical liver enzymes levels were also unmodified. In some of the patients we ascertained that there was no increased peroxidation. 2,3-DPG levels remained practically constant but they increased only in a few patients who had a basic low level. SOD levels slightly increased after the first 5 sessions and then returned to normal values. The slight increase of G6PDH was also not significant. These data need to be investigated in a far larger group of patients and during a prolonged therapy.



Figure 16. Visual Acuity changes from baseline observed during the trial

We have not observed any side effects either during or after the treatment. Actually most of the patients reported an improvement of their general conditions particularly in terms of increased stamina, appetite, mental concentration and memory. The compliance of patients was excellent and moreover they accepted and followed enthusiastically the maintenance treatment. The only noticeable problem is that a few patients had a poor venous access, and this occasionally required more than one venipuncture. If absolutely necessary, this problem is now solved by the infusion of the "gluco-peroxide" solution with a very small needle.

At the present time there is NO other effective medical therapy for the atrophic form of ARMD. Most of these patients, still being physically and mentally active, are very concerned about the lack of an effective treatment

and although there are new avenues of research, it will take time before they will be transferred to the pharmacist's shelf. On this basis **we feel that it is ethically correct to use ozone therapy not only because patients**

appreciate it but because this approach is based on precise biochemical reactions and is not toxic. We deeply regret that orthodox ophthalmologists, having been informed of this possibility and without knowing anything about ozone therapy, continue to be sceptic without any consideration for the patients.

Table 6. Laboratory tests carried out in 54 dry ARMD's patients before (pre) and after (post) 13-15 sessions of ozonated AHT.

	PRE	POST
<i>Blood cells</i>		
RBC (M/ μ l)	4.6 \pm 0.7	4.5 \pm 0.7
Hb (g/dl)	14.0 \pm 0.2	13.6 \pm 0.2
Hct (%)	41.7 \pm 0.6	40.6 \pm 0.7
MCV (fl)	91.0 \pm 0.8	91.4 \pm 0.8
MCH (pg)	30.5 \pm 0.3	30.7 \pm 0.3
MCHC (g/dl)	33.5 \pm 0.1	33.5 \pm 0.1
PLT (K/ μ l)	232.2 \pm 9.2	237.4 \pm 9.8
WBC (K/ μ l)	6.3 \pm 0.3	6.4 \pm 0.3
<i>Coagulation tests</i>		
Fibrinogen (mg/dl)	293.6 \pm 12.5	327.6 \pm 14.7
F.VIIIvV (%)	151.6 \pm 12.8	153.6 \pm 14.0
F.1+2 (nM/l)	1.42 \pm 0.14	1.15 \pm 0.11
AT III (%)	100.9 \pm 3.6	100.9 \pm 2.6
PT (%)	96.2 \pm 3.1	96.1 \pm 1.8
a PTT (sec)	31.7 \pm 0.7	30.3 \pm 0.6
TT (sec)	19.4 \pm 0.7	19.6 \pm 0.3
<i>Fibrinolysis tests</i>		
t-PA (ng/ml)(sec.)	11.2 \pm 0.8	10.4 \pm 0.9
PAI1 (IU/ml)	11.2 \pm 1.4	13.1 \pm 1.6
FM test (μ g/ml)	10.1 \pm 1.2	13.5 \pm 3.0
FDP (μ g/ml)	6.4 \pm 0.8	7.6 \pm 2.4
D dimer (ng/ml)	111.3 \pm 5.5	114.5 \pm 8.4
Lp (a) (mg/dl)	43.8 \pm 10.4	35.7 \pm 8.2
<i>Platelets tests</i>		
PF4 (IU/ml)	4.6 \pm 0.8	3.8 \pm 0.5
ü-TG (IU/ml)	27.1 \pm 2.0	29.2 \pm 2.9
<i>Plasma proteins</i>		
Proteinemia (g/dl)	6.8 \pm 0.4	6.9 \pm 0.5
Plasminogen (g/l)	0.12 \pm 0.4	0.12 \pm 0.6
Fibronectin (mg/dl)	43.3 \pm 1.5	45.4 \pm 2.2
<i>Plasma lipids</i>		
HDL (mgf/dl)	60.2 \pm 2.6	54.9 \pm 2.8
Cholesterol (mg/dl)	285.5 \pm 8.9	278.9 \pm 8.5
Triglycerides (mg/dl)	119.9 \pm 13.9	114.4 \pm 10.5

Results presented in Figure 16 suggest that, after a cycle of 14-16 treatments, therapy should not be discontinued for as long as one semester and actually should be continued all the time with a decreased frequency. At the moment we are evaluating whether a **maintenance therapy** of one monthly treatment is sufficient. It appears that the observed clinical effect is brought about when a volume of about 1.5 litres of blood has been treated with ozone but it reaches a plateau after exposure of about 3 litres of blood. Whether a different schedule (thrice weekly), larger volumes of blood, the use of heparin instead of CPD, a different ozone concentration, or a more prolonged treatment are able to improve the outcome, particularly in NON-responding patients, remains to be investigated. It will not be an easy task because it will involve a great number of patients and time that is beyond my personal possibilities.

It is reasonable to envisage that a beneficial effect at the choroidal-retinal circulatory network and photoreceptor level occurs only when a critical mass of blood, in spite of dilution and erythrocyte turnover, has undergone ozonation and has activated a number of factors. The oral, daily antioxidant supplementation assumed by our patients during the cycle, although in itself is unable to improve ARMD, ought to be continued lifetime, because in elderly people common micronutrient deficiencies cause mitochondrial decay with oxidant leakage leading to accelerated ageing and cell death (Ames, 2004). This interpretation is supported also by the lack of significant increase of plasma levels of peroxidation products that indicates lack of ozone toxicity. Although the majority of ARMD patients gain an improvement of 0.5-2 lines on the visual acuity chart, there is a considerable variability because ozonotherapy may activate the functional retinal reserve with different results depending on the individual morphological and functional changes undergone by the retina. **Nonetheless in almost blind patients, even a small gain cannot be disregarded because they report an improved quality of life and are less depressed.**

While we are also well aware of the possibility of a placebo effect, that Zajicek (1995) considered as the healing force of Nature, we feel that it cannot be important because some patients do not have any improvement and at the best, its duration is not consistent with the different slope of the curves of visual acuity changes during time in the treatment group compared to the control group (Figure 16).

Finally the total lack of side effects and the excellent compliance of all the patients need a comment. There is no doubt that ozone has a potential toxicity, but this theoretical drawback does not represent a problem as we are using well determined, precise and low ozone concentrations in relation to blood volume or, in other words, we are actuating a calculated and very transient oxidative stress not to be confused with the endogenous and chronic oxidative stress. The unusual feeling of well-being following AHT in the majority of patients is not necessarily associated with the improvement

of visual acuity and it may be due to a release of unidentified hormones and neurotransmitters.

One aspect that must be discussed is which, **among the following three**

types of treatment for ARMD: ozone therapy, hyperbaric oxygen therapy (HOT) and rheopheresis, is the most effective? This is a question occasionally posed by well-informed patients. The HOT does indeed increase oxygenation of blood and tissues but only during the usual two hours treatment and this does not procure any substantial advantage. Rheopheresis is used to remove, via the extracorporeal blood purification technique, substances like fibrinogen, cholesterol, alpha₂-macroglobulin and so forth that may contribute to the progression of ARMD. Obviously it does not correct the metabolic disorders that can be achieved with oral drugs and does little to increase oxygenation at the retinal level. Moreover it is more invasive because both arms must be cannulated with large needles (G17), each treatment takes almost two hours and is expensive. As a comparison, the classical ozone therapy is conceptually more rational and indeed far more effective, easy to perform, less costly and well accepted by patients.

Some 20% of ARMD (dry form) do not respond to the therapy probably because the retinal degeneration is no longer reversible and that is the reason why some patients have tried acupuncture with minimal or no advantage. Needless to say that the patient is free to further undergo any other therapy but I hope that he will receive objective advices.

For compassionate reasons and pressing request of the patients, we have tried to perform ozone therapy in a few cases of **ARMD (exudative form)**, but the advantage has been minimal and restricted only to peripheral vision so that it is imperative to exclude a hope of real improvement. Patients with subfoveal idiopathic choroidal neovascularization can now be treated with photodynamic therapy using verteporfin (Chan et al., 2003) and perhaps thereafter we could possibly implement an advantage with ozone therapy. However I have been unable to evaluate this approach owing to the scepticism of orthodox ophthalmologists. Although further investigations are necessary, **the possibility of blocking an excessive vascular permeability after an intravitrous injection of PEDF is a promising approach** (Rasmussen et al., 2001; Liu et al., 2004).

We have occasionally treated other **disorders of the retina and optic nerve**, for which there are no other options, with ozonotherapy. We have noted some unexpected improvement in patients with degenerative myopia and ischaemic optic neuropathies and therefore it seems correct to leave no stone unturned.

Retinitis pigmentosa is another dramatic disease due to multigenic and progressive disorders affecting men from a young age. In Italy there are 30-40.000 patients and because mutations are located in the X chromosome, it may be possible with careful analyses to reduce the number of defective newborns in the near future. In this pathology there is no circulatory defect

and therefore ozone therapy cannot help these patients and it would be dishonest to elicit even the faintest hope. Nonetheless, owing to parents' pressure, in a few young patients we have gratuitously performed an ozone therapy cycle. They reported a tenuous and transitory improvement and absolutely no side effects. At this stage the prospect of an effective therapy remains dim but, at least theoretically, gene therapy or the possibility of implanting normal staminal (embryonal) cells or a semiconductor microchip in the retina (Humayan, 2001) may offer a possible improvement. However all of these approaches, although fashionable in these days, will take some time to be accomplished. Unfortunately there are always disgraceful quacks around ready to exploit the good faith of these patients claiming great success with the most ridiculous implants of extravagant materials.

Although an evaluation of 10 patients with retinitis pigmentosa performed in Cuba may have been done with good intentions, it appears complicate and eventually useless. A multi-technique approach consisting of: a regimen of electrical stimulation, AHT and ocular surgery had not been validated by a distinguished ophthalmologist in Boston, when the American patients went back home. Actually it was suggested that, in comparison to an

excessive vitamin A supplementation that in my opinion can be toxic (Berson et al., 1996; Weleber, 1996). Thus, the problem of an effective therapy of retinitis pigmentosa remains open and I would like to make a plea for avoiding useless therapy and disappointment for the patients

I cannot omit to mention that Radu et al., (2003) have suggested the use of isotretinoin (13-cis-retinoic acid or Accutane), a drug in common use in acne (however known to cause birth defects), as a possible treatment for retinal or macular degeneration associated with lipofuscin accumulation. This therapy may be particularly useful in children with **recessive Stargardt's disease**, which is an inherited form of macular degeneration associated with an early accumulation of fluorescent lipofuscin pigments in the RPE. In this disease, the lipofuscin accumulates A2E, a conjugate of vitamin A aldehyde that cannot be degraded and causes a detergent-like effect on cell membranes with deadly results. There is no other treatment for delaying a rapid death of the RPE cells, hence of photoreceptors.

Finally **diabetic retinopathy** is one of the several ocular complications of both type 1 and type 2 diabetes and is a common cause of visual loss in the working age population (see also the dysmetabolic syndrome, Section VII). It is characterized by varying degrees of microaneurysms, haemorrhages, exudates, neovascularization and retinal thickening involving the macula or the peripheral retina or both (Frank, 2004). The earlier the treatment, the better is the outcome (Kohner, 2003). A strict control of diabetes and blood pressure can significantly reduce the progression of retinopathy. **Current and efficacious treatments are carried out with retinal laser photocoagulation and vitrectomy.** On the other hand, clinical

trials testing the potential efficacy of aldose reductase inhibitors, aspirin (Kohner, 2003b), aminoguanidine (for blocking the formation of advanced glycation end products, AGEs), and VEGF inhibitors have been disappointing (Kohner, 2003a). A trial evaluating PEDF gene therapy is in progress. A clinical study with ozone therapy has yet to be envisaged but there is a rational basis for using ozone therapy as a supportive treatment either with AHT or with self-administration of ozone via RI.

THE FOLLOWING ANNOTATION CAN BE USEFUL:

In September 2003, I faced the decision to either perform the infusion of the "gluco-peroxide" solution in ARMD (dry form) women with extremely poor venous access or leave them untreated. As it has been clarified in Chapter 6, this solution can be easily infused via a small needle (butterfly G25) in a small vein of the back of the hand. Always applying the concept of inducing tolerance to an acute and calculated oxidative stress, I followed the strategy of the "start low, go slow". Thus, I begin with a solution with a final hydrogen peroxide concentration of 0.03% (8.8 mM) that is slowly raised, by the 7th treatment up to 0.12% (35.2 mM). The 250 ml volume is infused in about 20 to 30 minutes with neither problems, nor side effects. In line with the theory that hydrogen peroxide is one of the most important ROS messengers, the therapeutic effect checked by the ophthalmologist in these patients by the end of the treatment is practically comparable to the one achieved by the AHT. This result will be reported in details in the near future (Bocci et al., manuscript in preparation). **One limitation is that the "glucoperoxide" solution CANNOT be used in diabetics but nevertheless other patients with a difficult venous access can be helped.**

CONCLUSIONS: it seems to us that, although ozone therapy is a fairly unknown and boycotted (by orthodox ophthalmologists) complementary medical approach, it should not be viewed with scepticism and, with the limitations objectively discussed above, deserves to be applied in suitable patients. Even though they regain only a fraction of their original visual acuity, when there is NO OTHER USEFUL TREATMENT, patients are greatly appreciative as demonstrated by an excellent compliance along the years.

4. NEURODEGENERATIVE DISEASES

The hypothetical aetiology and pathogenesis of neurodegenerative disorders such as Parkinson', Menkes', Alzheimer' and Wilson's disease, senile and vascular dementias, amyotrophic lateral sclerosis, optic nerve dysfunction, primary open angle glaucoma, neurosensorial bilateral hypoacusia and maculopathies have been extensively discussed and, although they have distinct characteristics, **have in common the feature of**

chronic oxidative stress (Ames et al., 1993; Yu, 1994, Cohen et al., 1994; Jenner, 1994; Bondy, 1995; Carlsson et al., 1995; Jaeschke, 1995; Pardo et al., 1995; Yoritaka et al., 1996; Simonian and Coyle, 1996; Back, 1998; Halliwell, 2001; Rowland and Schneider, 2001; Perry et al., 2002; Steece-Collier et al., 2002; Butterfield and Lauderback, 2002). These are distressing diseases whether they are affecting young people at the height of their physical performance or great minds that, in a few years, sink into oblivion.

The physiological process of ageing is endowed, luckily to a lesser extent, with similar biochemical abnormalities and this fact compels us to understand the mechanisms and put into action innovative ideas to delay both ageing and neurodegeneration. Indeed the progressive prolongation of the human life-span is accompanied by an increase of neurodegenerative diseases: the lifetime risk of Alzheimer's disease has been estimated to be about 13% among the Europeans so that, with some approximation, one in ten women, who live to 80 and one in seven men, who live to 76 will develop the disease. There is good evidence that **the combination of genetic predisposition, familiarity, life-long oxidative damage, an excessive or poorly balanced diet, exposure to transition metal ions, alcohol and tobacco smoke intoxication, lack of physical exercise and diabetes plays a role in accelerating cell degeneration**. Thus, although the primum movens remains unknown, **once it is switched on, it is perpetuated or enhanced by a deranged reduction-oxidation homeostasis**.

The pathophysiology is quite variable: in some cases, there is a chronic inflammation, possibly started by the deposition of advanced glycation end products (AGE) with the release of ROS, LOPs (4-hydroxy-2,3-trans-nonenal) and pro-inflammatory cytokines; in other cases, we can observe a biochemical defect such as low GSH content (Ault and Lawrence, 2003), or a decrease of antioxidant enzymes (GSH-Pxs, SOD, catalase) associated with improper metal binding; in other cases, there is an excessive release of anion superoxide and NO, hence of cytotoxic ONOO and nitrotyrosine (Dedon and Tannenbaum, 2004), or of noradrenaline from presynaptic terminals or of glutamate with Ca²⁺ influx and activation of protein kinases, phospholipases, etc. (Pardo et al., 1995; Nakao et al., 1995; Ceballos-Picot et al., 1996a; Markesbery 1997; Aeijmelaeus et al., 1997; Sagara et al., 1998; Floyd 1999; Li et al., 1999; Perry et al., 2002; Rotilio et., 2000 ; Rotilio, 2001; Reisberg et al., 2003).

Ozonetherapists must be aware of the intense research activity trying to find drugs able to delay or block the neuronal degeneration and death: the usual hydrophilic and lipophilic antioxidants taken in appropriate amounts via os are not harmful but are modestly effective (McCall and Frei, 1999; Engelhart et al., 2002), because only a small percentage reaches the CNS. Metal chelators may help by reducing free transition metals and OH^x formation, but one must pay attention not to exceed with chelation therapy. Moreover, several inhibitors of the reuptake of dopamine, of NO^x synthesis

and of ionotropic receptors to block glutamate neurotoxicity are being tested (Reisberg et al., 2003).

The more biologically oriented approaches are attempting to use neurotrophic factors or to transplant dopaminergic foetal cells or stem cells into selected areas (Weber and Butcher, 2001). At least in theory, embryonic stem cells, if compatible with the recipient, in the presence of appropriate growth factors (?) could be coaxed into producing a line of cells needed to repair or substitute dying dopamine-rich neurons. Among neurodegenerative diseases, Parkinson's disease is the ideal one, because the degeneration is fairly restricted to particular areas of dopaminergic neurons (Lang and Lozano, 1998 a, b). If the ethical problem will be overcome, it will take considerable time to practically achieve therapeutic cloning because, in order to avoid rejection, we must transfer the nucleus of one of the patient's own epithelial cell into a human egg, whose nucleus has been removed and then, after idoneous signals, revert the patient's genome to its embryonic state. A simpler solution has been proposed by Mezey et al., (2003). They have demonstrated that a few SC present in bone marrow transplants from human male donors into cancer-irradiated women could be detected, *post-mortem* in the hippocampus and cerebral cortex of the recipients. Although this result confirms a previous one in mice, the already small number of "new" neurons in humans is 10-25 fold less than that observed in rodents. Moreover we don't know if irradiation of the CNS may have facilitated the migration and homing of BMSC into the brain. In spite of these caveats, this interesting result encourages pursuing this avenue of research that will avoid ethical and rejection problems and could acquire an enormous practical importance. Obviously **the critical problem is how we can activate a large migration of BMSC towards the CNS for substituting dead or dying neurons** and I am more concerned in accomplishing this first step rather than the successive one of differentiating SC into efficient neurons. I like to hypothesize that repeated "therapeutic shocks" induced by ozonated HAT (via LOPs) are able to stimulate the BMSC release because the transitory and acute oxidative stresses disturb the homeostasis in the bone marrow environment **POSSIBLY ANERGIC** in patients with neurodegeneration. Has orthodox medicine a better option? As I am not aware of any other possibility, I would insist in performing ozone therapy in patients with neurodegenerative diseases and recent strokes. The chance of achieving some benefit has been evaluated in Chapter 8.

The pharmacological therapy is certainly useful (levodopa is still an effective therapy after three decades!) but only for a limited time and it does not arrest progression of the disease. The combination of several experimental therapies promises to improve the present limitations, but we are still fighting a virtually lost war because neurodegenerative diseases are projected to surpass even cancer as the second cause of death by the year 2040 (Lilienfeld and Perl, 1993).

At first glance, it seems irrational to propose a treatment envisaged as a “therapeutic shock” for neurodegenerative diseases, based on a series of brief and calculated oxidative stress. However, **this approach, in combination with pharmacological therapy, may exert a paradoxical effect and reverse or stabilize an otherwise irreversible situation.** The idea is that a gradual escalation of the ozone dose (from 10 to 30-40 mcg/ml per ml of blood) may be able to enhance the cerebral blood flow (Clavo et al., 2004), improve the metabolism and correct the chronic oxidative stress. In practical terms, by gradually receiving trace amounts of LOPs, neuronal cells under constant oxidative stress may reactivate the depressed synthesis of antioxidant enzymes, which is the crucial key to normalize the redox state and avoid cell death. Moreover the local induction of haeme oxygenase-1 would play a critical role in further reducing oxidative damage. It is perhaps useful to remember that this enzyme would cause the local release of CO and bilirubin that acts as a potent antioxidant of peroxynitrite (Minetti et al., 1998).

Today there is no other pharmacological approach able to achieve this objective, which instead can be realized, without any biotechnological complexity, simply by ozonating blood for a few minutes. Obviously the sooner we start the ozone therapy the better, because there is no hope of reviving dead neurons. **It remains hypothetical if some particular LOPs, by reaching in trace amounts the substantia nigra region of the brain, are able to stimulate some dormant staminal cells and induce their differentiation.** Besides Mezey’s results, this is another possibility even simpler than the one involving BMSC. If this would be the case, ozone therapy will simply realize the modern dream and avoid cell cloning. More than ever, I persist in my opinion that, if neurodegeneration is not due to an irreversible genetic defect (like amyotrophic lateral sclerosis, ALS, or Lou Gehrig’s disease, for example), judicious administration of ozone can be helpful. While I am aware, and I repeat to everyone, that ozone is intrinsically toxic and must be used with care, I do not see any risk in evaluating this problem with either AHT or the “gluco-peroxide” infusion, or BOEX, or simply, at home, with daily RI. At the worst, even if we will not obtain a positive result, patients will not be harmed and probably they will feel better.

If, in our countries, the dogma on ozone toxicity will persist and Health Authorities will continue to neglect this problem, it will be difficult to make any progress. Fortunately Cuban physicians have performed one study: it was a double blind RCT on 60 patients affected by senile dementias: group A (30 patients) was treated with O₂-O₃ by daily RI (50 mcg/ml) for 21 days and group B with oxygen only. Although I am not enthusiastic of the administration route (RI), this is a pioneering study to be taken into account. Using several psychometric tests (mental condition, capacity for self-administered medication and evaluation of daily activities), it demonstrated

that 73-90% of ozone-treated patients showed marked improvement without any adverse effect (Rodriguez et al., 1993). Therefore, if ozonotherapy is really useful, we continue to deny a possibility to many patients.

If we can perform a study, it will be important not only to evaluate the therapeutic effects but also to clarify the mechanisms of action. Rodriguez et al., (1993) and Clavo et al., (2004) have already demonstrated that ozonotherapy can simultaneously improve blood flow and oxygen supply to hypoxic tissue. It is then possible to envisage an increase of the aerobic glycolysis in hypofunctional cells, which by resuming normal metabolism might restore the normal ATP content and GSH/GSSG ratio. LOPs generated during lipoperoxidation of plasma or absorbed from the rectal mucosa (RI) or the skin (BOEX) will be diluted in the plasma pool and trace

neurodegeneration and upregulate the cellular synthesis of antioxidant enzymes, which is the crucial step to readjust the impaired cell redox system. An increased release of either dopamine or/and neuronal growth hormones and the activation of resident stem cells remain speculative, but they are not too far-fetched ideas.

The possibility that Alzheimer's disease, associated with a deposition of insoluble E-amyloid aggregates, reflects an NO[•]/superoxide imbalance has been entertained by Thomas et al. (1996). The therapeutic implication is that a prevalence of NO[•] over superoxide is advantageous and may inhibit aggregation. This may be achieved by the administration of exogenous SOD mimetics and/or antioxidants but, interestingly, ozonated AHT could correct the imbalance by inducing SOD and the production of NO[•] at the same time. Two cautionary annotations appear to be in order: the first is that functional recovery may be achieved only in initial or not too advanced patients, and secondly an optimal AHT schedule has not yet been worked out, although it appears reasonable to start with a low ozone concentration (10-20 mcg/ml) and slowly raise it (in 3-4 weeks) to 35-40 mcg/ml per ml of blood, two-three times weekly. For RI, I would suggest beginning with a dose as low as 5 mcg/ml and slowly upgrade to a maximum of 25 mcg/ml and a volume of 600 ml gas, five times weekly. In this case, I think that the concentration (50 mcg/ml) used constantly by Rodriguez et al. (1993) is excessive and frequently causes intestinal cramps. If an improvement really occurs, it may be necessary to continue the treatment at home biweekly for life.

It must be explained and understood that **one cycle of ozonotherapy cannot solve the problem: all cells have a more or less long biochemical memory and must be stimulated by LOPs at short intervals.** Our study on ARMD has been very instructive in this sense and WE MUST BE HONEST WITH PATIENTS CLARIFYING THAT OZONE THERAPY CAN BE REALLY HELPFUL, IN THE SENSE THAT IT MAY BE ABLE TO REACTIVATE MANY BIOLOGICAL FUNCTIONS GONE ASTRAY,

BUT IT CANNOT "CURE" THE DISEASE AND, AT THE BEST, CAN BLOCK ITS PROGRESSION. **It is therefore essential to undergo a MAINTENANCE THERAPY.** Patients with neurodegenerative diseases undergoing ozonotherapy must receive oral antioxidant supplementation because they are frequently undernourished and may have a low antioxidant capacity. Although there is a general consensus regarding the administration of antioxidants, daily doses vary among Authors (Morena et al., 2000; Peng et al., 2000; Halliwell, 2001; Engelhart et al., 2002; Polidori et al., 2004) but the suggested dosage (Chapter 8) is believed to be quite sufficient. The therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function has been evaluated by Curtis-Prior et al., (1999) but this topic remain controversial.

CONCLUSIONS: Neurodegenerative disorders affect about 50 million people in the world and have a terrific and increasingly negative social-economic impact on families and society. While a better understanding of degenerative events may allow devising medical therapies able to slow down the demise of critical populations of neurons, we should not disregard the corroborant effect of ozone therapy particularly in the early stage of the disease. If ozone therapy is endowed with the capacity of mobilizing BMSC or activating dormant SC in the brain, we may be able to drastically change a gloomy prognosis. At the least patients have only to gain a better quality of life by associating useful medical therapies to ozone therapy.

5. AUTOIMMUNE DISEASES. CAN OZONE THERAPY DO BETTER THAN ANTIBODIES TO TNF

ALPHA?

The most relevant autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA), Sjogren's syndrome, vasculitis, multiple sclerosis (MS), Crohn's disease, psoriasis, systemic lupus erythematosus and type 1 diabetes affect about 5% of the population in Western countries.

The aetiology of these diseases remains uncertain but genetic susceptibility, unclarified viral or/and bacterial infections, age and sex are playing a role. On the other hand, during the last 25 years, considerable progresses have been made on the pathogenetic mechanisms, which, with a strong prevalence in women and with different locations, present a remarkable similarity suggesting that the primary cause switches on a number of identical offensive mechanisms. Different tissues (articular, gut mucosa, myelin, skin, etc.) become infiltrated by macrophages, neutrophils and cytotoxic T lymphocytes (CTL), which are responsible for an abnormal release of ROS and proinflammatory cytokines (IL-1E, IL-2, IL-8, IL-12, IL-

15, IL-18, TNFD, IFNJ), while inhibitory cytokines (IL-10, IL-11, TGFE1) are largely suppressed (Kuruvilla et al., 1991; Brandes et al., 1991; Taga et al., 1993; Akdis et al., 1998; Letterio and Roberts, 1998; McInnes and Liew, 1998; Pizarro et al., 1999; Perdue, 1999; Dinarello, 1999; Herrmann et al., 2000). This is a most interesting aspect to keep in mind for developing a therapeutic approach because the basic concept is to deplete or eliminate offensive cells and re-establish the equilibrium. I must inform the reader that between those immune cells producing either pro-inflammatory cytokines or inhibitory (or immunosuppressive) cytokines, a competition may arise from time to time although normally there is a physiological balance that aims to maintain a healthy condition. The Chinese concept of the yin-yang, or of the darkness opposing the light, is well suited here to explain that the immune system, throughout life, must be ready to respond more positively or more negatively in such a way to neutralize noxious stimuli and ripristinate homeostasis, i.e. equilibrium, as soon as possible. Unfortunately, **in autoimmune diseases, the generation of autoreactive cells and the release of pro-inflammatory mediators will cause tissue injury, swelling and pain.**

Mossman and Sad (1996) have been the first to show that CD4⁺ lymphocytes (helper T cells), depending upon the type of a stimulus can undergo a profound shift towards either the pro-inflammatory Th1-phenotype (generally producing IL-1, IL-2, IL-18, IFNJ, TNFD) or the immunosuppressive Th2-phenotype (producing IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 and TGFE1).

A schematic representation is shown in Figure 17, although Nature is far more complex than our mind and often some CD4⁺ T cells cannot be grouped into either a Th1 or Th2 subset (Th3?) because they exhibit a heterogeneous pattern of cytokines. Nevertheless, pathological immune responses at least partly support the pattern of cytokine production linked with the Th1 or Th2 predominant immune state. Th1-type responses are associated with inflammation and defense reactions, including cytolytic reactions, while Th2-type responses are characterized by antibody-mediated immunity. It must be kept in mind that the interaction between the two types of responses is reciprocal and thus Th1-type cytokines are inhibitory to Th2-type responses and vice versa. As an example, IL-4 can inhibit IL-12 production, while IL-4, IL-10 and IL-13 antagonise the macrophage-activating properties of IFNJ and IL-2.

Thus the main therapeutic aim is to reverse and normalise the T-helper type1/T-helper type2 imbalance.

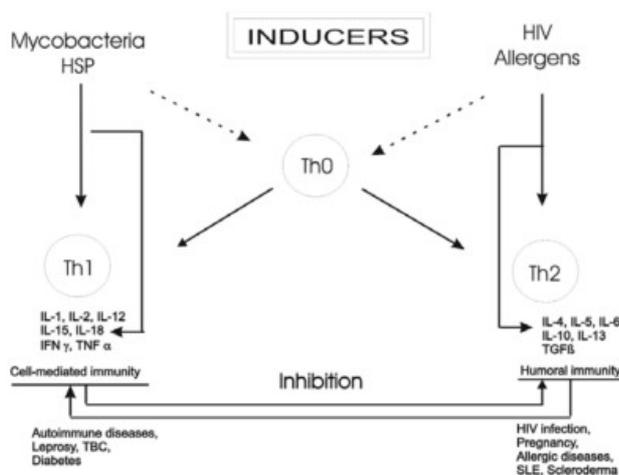


Figure 17. A schematic representation of the immunological equilibrium between CD4⁺ T lymphocytes with a Th1 or Th2 phenotype. The former release proinflammatory cytokines while the latter release immunosuppressive cytokines: There is a reciprocal inhibition and it would be interesting to investigate if ozone therapy can re-equilibrate a dysimmune state.

Besides cytokines, the activation of enzymes, such as phospholipase A₂ (PLA₂), metalloproteinases (collagenases, elastases), cathepsins B and D, and plasminogen activators causes the release of compounds leading to cell death and disintegration of the intercellular matrix and/or myelin, thus perpetuating and aggravating a negative involution. Local release of substance P, calcitonin gene related peptide, bradykinin, leukotrienes, LTB₄ (a potent chemotactic and hyperpermeabilizing factor), PGE₂, PGD₂, PGI₂ (vasodilators), TxA₂, and F₂-isoprostanes (both vasoconstrictors) wreak further havoc and elicit oedema and pain (Cracowski et al., 2000). Interestingly, these eicosanoids (2-series PGs and 4-series LTs) derive from arachidonic acid, (AA, 20:4n-6), while 5-series LTs and 3-series PGs, deriving from 5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3) and from 4, 7, 10, 13, 16, 19 docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3), are far less proinflammatory but are practically absent (Purasiri et al., 1997). EPA and DHA well known as fish oils, competitively inhibit the conversion of AA to PGs, thus exerting useful inhibitory effects on inflammation and inappropriate immune responses (Calder, 1998; Mori et al., 2003). That is why a diet rich in n-3 PUFAs has been advocated for the treatment of various chronic inflammatory conditions typical of autoimmune diseases (Belluzzi et al., 1996).

Throughout the years, with the progressive understanding of pathogenetic mechanisms, orthodox medicine has striven hard to offer the most effective therapy. Yet, only recently, it has achieved good results not free of adverse effects and unforeseen complications. Nonetheless, the ozonetherapist has the duty to present the following options extensively described by Hanauer and Dassopoulos (2001). For a didactic purpose I will first enumerate the basic, conventional treatments:

A) Inflammatory Bowel Disease (Crohn's disease and ulcerative colitis) are chronic inflammatory disorders at first probably initiated by a breakdown in the regulation of the mucosal immune responses to enteric antigens and bacteria complicated by ischaemic, thrombotic and inflammatory events (Ardizzone and Bianchi Porro, 2002; Hatoum et al., 2003). The wide number of conventional therapeutic approaches reflects our difficulty of controlling different pathogenetic mechanisms:

- 1) Sulphasalazine (5-aminosalicylic acid or 5-ASA) 2-4 g/die, is administered orally or/and topically in the form a slow release preparation.
- 2) Corticosteroids, among which budesonide is a new compound with high mucosal potency (enema formulation) and low systemic activity. I mention these two compounds because they are specific inhibitors of NF κ B, which allows the synthesis of IL-1E and TNFD (Auphan et al., 1995; Wahl et al., 1998).
- 3) Antibiotics, such as metronidazole and ciprofloxacin, used alone or in combination. In comparison with placebo, rifamixin did not show any benefit (Gionchetti et al., 1999).
- 4) Immunomodulatory drugs: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus (FK 506), thalidomide. They have different mechanisms of action, but substantially inhibit the production of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, TNF D). Probably statins will prove to be useful!
- 5) Immunosuppressive cytokines to inhibit the Th1-type >> Th2-type excessive response. IL-10 and IL-11 seem to suppress effector functions and Th1-type cytokine production (Taga et al., 1993; Akdis and Blaser, 2001). A few trials have shown the safety and tolerance, but the ultimate efficacy remains unknown. An interesting possibility, so far evaluated in mouse colitis, is the increased release of IL-10 into the gut lumen by genetically engineered bacteria. IL-10 may be absorbed via a paracellular route and may downregulate T cell activation in the submucosa (Steidler et al., 2000). In mice, Lee and Chau (2002) have demonstrated that IL-10 induces the expression of the wonderful enzyme HO-1, well known for reducing the chronic oxidative stress. TGFE1 may also be efficacious but has not yet been tested. The usefulness of IFND remains equivocal.
- 6) Manipulation of the normal gut flora for achieving oral tolerance. If the responsible autoantigens can be identified, their oral administration could

induce an immune tolerance and represent a rational treatment. It seems important to readjust the gut microflora because it continuously interacts with enterocytes and with the mucosal-associated lymphoid system. There are promising, yet unsubstantiated, results after administration of competitive bacteria such as: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* against pathogenic bacteria. This

may be more appropriate as a means of restoring the dominant environment and intermittent hydrocolon therapy. A correct ecological environment may also be restored by microflora administered via enema.

7) Dietetic support. As previously mentioned, a diet enriched with n-3 PUFAs present in fish oil generates (via cyclooxygenase and lipoxygenase) 3-series PGs and 5-series LTs, which are anti-inflammatory and may re-equilibrate the Th1-Th2 pattern (Hodgson, 1996; Mori et al., 2003). N-3 PUFAs can easily be taken in capsules (Belluzzi et al., 1996) or emulsified with milk. Although this approach is probably not sufficient to solve the problem, it is recommended because it is also useful for preventing atherosclerosis and can be continued for life.

8) Administration of growth hormone (SC route) for four months (Slonim et al., 2000). The optimal dose, schedule and duration of response remain to be defined.

9) The seemingly useful effect of cigarette smoking in ulcerative colitis (but not in Crohn's disease) is very intriguing and, despite some encouraging results with transdermal or rectal nicotine administration, its effective therapeutic role remains uncertain.

10) Modulation of vagus nerve activity: the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway may provide a therapeutic advantage for inflammatory diseases. This interesting idea, discussed by Tracey (2002), possibly assessable by implanting a pacemaker-like device, is supported by the clinical finding that nicotine administration reduces the severity of ulcerative colitis.

11) Hyperbaric oxygen therapy has been described as useful in severe or refractory perineal Crohn's disease. Noyer and Brandt, (1999) reported 16 complete responses over 22 patients.

B) The following conventional therapies of rheumatoid arthritis (RA) aims to relieve pain, reduce and possibly resolve the chronic inflammation causing degeneration of cartilage and the erosion of juxta-articular bone. The excessive local release of TNF alpha seems the major culprit (Feldmann and Maini, 2001):

1) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Besides the old aspirin, they include ibuprofen, indomethacin, naproxen, sulindac, etc. They are all associated with at least gastric irritation. Coated tablets or other administration routes can limit a potential damage. The latest-generation

cyclooxygenase II inhibitors seem to be fairly effective and have less adverse effects (Fitzgerald and Patrono, 2001).

2) Glucocorticoid therapy. It has been widely used and is effective but its prolonged use involves serious side effects.

3) Immunosuppressive therapy. Azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate at an intermittent low-dose may be useful, but attention must be given to adverse effects.

4) Disease-modifying drugs, such as D-penicillamine, sulfasalazine, gold compounds, are partly useful, but there is minimal evidence that they delay bone erosion or allow real healing.

5) A statin can mediate modest but beneficial anti-inflammatory effects and reduce cardiovascular morbidity (McCarey et al., 2004).

C) Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorders that affects 1 to 2% of people. Although the disease may not be as crippling as Crohn's disease and rheumatoid arthritis, it often causes physical and mental disabilities. Psoriasis is characterized by the infiltration of the skin by activated T cells and an exceptional proliferation of keratinocytes. Here it is discussed with the previous diseases because the concentration of TNF alpha, very high in psoriatic lesions, suggests an important pathogenic role (Bonifati and Ameglio, 1999).

Conventional treatments depend on the type, location and extent of the lesions:

1) Topical glucocorticoids are more effective when used in conjunction with a keratolytic agent. Corticosteroids and cyclosporine A have been used systemically.

2) Ultraviolet A (UV-A) light combined to either oral or topical psoralens is very effective but the potential toxicity limit its use. A similar attention must be paid when using methotrexate or the synthetic retinoid etretinate, which is a potent teratogen.

Conventional treatments of the just described diseases have been scarcely effective and accompanied by relevant side effects. **In the '80s, the pathologic role of IL-1 and TNF alpha became evident and, among several ideas, one was to reduce or eliminate T cell-dependent autoimmune diseases by using either monoclonal antibodies to T cell surface molecules, such as CD3, CD4, CD25 and CD52 or IL 2-diphtheria-toxin fusion protein.** Although they dampen the progression of the disease, they were all associated with long-term T cell depletion. Then, at the annual IFN meetings, I remember that Dr. M. Feldmann was the first to pioneer, among several theoretical possibilities, the use of TNF inhibitors. It has taken considerable time to pass from the laboratory bench to the bed side but **now biotechnology has allowed the preparation of several complex proteins, all aiming at reducing inflammations in the different pathological sites.** Today the following products are available:

1) **INFLIXIMAB** is a humanized, mouse-derived monoclonal IgG1 antibody against TNF (Maini et al., 1999; Present et al., 1999; Feldmann and Maini, 2001; Hanauer et al., 2002; Baert et al., 2003; Sands et al., 2004). It has been used in patients with Crohn's disease and RA. The antibody, administered during a 2-hours infusion, remains in the intravascular pool with an average half-life of 9.5 days. Therapy is repeated usually every two months and it is frequently combined with methotrexate for improving the response and reducing formation of autoantibodies to Infliximab.

2) **ETANERCEPT** is a recombinant human soluble fusion protein of TNF-Type II receptor with human IgG1. It antagonizes the effects of endogenous TNF by competitively inhibiting its interaction with cell-surface receptors. (Lovell et al., 2000; Leonardi et al., 2003). It has been used in patients with psoriasis and RA. This biological response modifier (BRM) is self-administered via SC twice weekly but some patients do not like this route because of pain and irritation at the site of injection.

On the basis that not only T cells but also macrophages, antigen-presenting cells (dendritic cells) and B cells have a role in the disease process, complex molecules have been constructed which can either block intercellular adhesion or prevent the delivery of the second costimulatory signal required for optimal activation of T cells:

1) **NATULIZUMAB** is a humanized monoclonal antibody against alpha4 -beta1 integrin. In other words, it is an alpha-4 integrin antagonist able to inhibit leukocyte adhesion (Ghosh et al., 2003; Miller et al., 2003). It has been used with patients with multiple sclerosis and Crohn's disease.

2) **EFALIZUMAB** is again a T cell modulator. The humanized monoclonal IgG1 antibody against leukocyte-function-associated antigen type 1 (LFA-1) is able to inhibit the binding of T lymphocytes to the adhesion molecule 1 (ICAM-1) present on the surface of endothelial cells (Lebwohl et al., 2003). It has been used in patients with psoriasis.

3) **FUSION PROTEIN CTLA4Ig**. It is constructed by genetically fusing the external domain of human CTLA4 to the heavy-chain constant region of human IgG1. By blocking the second costimulatory CD28 signal on T cells, CTLA4Ig prevents the binding of CD80 and CD86 molecules present on antigen-presenting cells so that T cells become poorly responsive or undergo apoptosis (Kremer et al., 2003). Interestingly, the above binding on APC appears to lead to the production of indoleamine-2,3-dioxygenase, which is associated with down-regulation of the inflammatory responses of

T cells, macrophages and dendritic cells (Mellor and Munn, 1999). It has been used for the treatment of RA.

4) ANAKINRA. It is the human recombinant antagonist of the IL-1 receptor and neutralizes the biological activity of both IL-1 β and IL-18. It is administered daily via SC in a dose of 100 mg associated to methotrexate in patients non-responding to Infliximab. The combined administration of

Etanercept and Anakinra yields neutropenia with a high risk of infections and no improvement.

Very impressive, double-blind clinical trials have been performed in thousands of patients involving huge numbers of scientists, clinicians, analysts, statisticians etc. Biotechnological firms, during the last 10-15 years, must have invested billions of dollars before these products were approved by the FDA and could be sold on the market. The actual cost of a treatment per patient is about \$12,000. The diversity of the therapeutic approaches does not necessarily mean that one antibody works better than another. **All of these biologic agents are either meant to block noxious molecules or/and stop the signals starting a chronic inflammation.**

Besides reducing the influx of cells into the inflamed tissues, they appear to down-regulate the successive production of TNF alpha, IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF, ROS, proinflammatory prostaglandins and to reduce the blood levels of matrix metalloproteinases and C-reactive protein. The frequency and route of administration vary between intermittent intravenous infusions or weekly SC injections. Some antibodies need to be combined with a concomitant corticosteroids therapy for reducing formation of neutralizing autoantibodies. With some variations, **these therapies have yielded remarkable improvements in 60-70% of seriously-ill patients and official medicine considers these results as a breakthrough.** Why some patients do not respond remains unclear but it is possible that using a combined therapy using simultaneously an IL-1beta receptor antagonist may improve the outcome. Although unlikely, it remains to be seen if a prolonged (2-3 years) treatment with these inhibitors is capable of turning off these diseases all together. If so, it will be a great success. **What about safety?** The rate of adverse events is high but rarely is life-threatening (anaphylactic reaction) and it appears acceptable in comparison to the tangible clinical benefit. Anybody interested in this subject can read the exhaustive review published by Reimold (2003).

An important concern regards the possibility that patients may develop in a few years' time either cancer, or serious infections (tuberculosis), or a lupus-like syndrome (Keane et al., 2001). This has already happened in a few patients and, by causing immunosuppression, it could be expected (Bell and Kamm, 2000; Sartor, 2000; Day, 2002; Emery and Buch, 2002; Fiocchi, 2004). I am personally fairly optimistic because the main idea of these blocking therapies is to reduce the level of noxious molecules locally, where they are released in excessive concentrations. If this reasoning is correct, **we should refrain to increase the inhibitory dosage, thus leaving intact crucial protective functions in other sites.** Only time will give the definitive answer but we must restrain the enthusiasm and exercise the utmost care of not harming our patients. PRIMUM NON NOCERE!

MULTIPLE SCLEROSIS (MS).

I am discussing this disease separately from the previous ones because the treatment of choice is performed with a different compound. This is a tragic disease because it very often disables young adults just when they are about to show their merit. MS is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS), probably triggered at first by a viral infection. All physicians know that MS is a T cell-mediated autoimmune disease directed against CNS myelin or oligodendrocytes causing demyelination and axonal damage responsible for later permanent disability: it can either relapse (relapsing-remitting MS) or be very aggressive (progressive MS). Good reviews of the topic are available (Rudick et al., 1997; Karp et al., 2000; Polman and Uitdehaag, 2000; Keegan and Noseworthy, 2002; Revel, 2003).

Orthodox medical therapy is based on:

1) Corticosteroids (Milligan et al., 1986).

2) Immunosuppressive drugs, namely azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide and cyclosporine. All of these drugs can cause immunosuppression to different degrees and may cause serious adverse effects. Quite interestingly, a preliminary report has suggested that simvastatin, acting as an immunosuppressive drug, may have therapeutic activity (Vollmer et al., 2004).

3) Experimental biologicals: IV immune globulins are now rarely used. Copolymer 1 (COP) or glatiramer acetate is a mixture of synthetic polypeptides composed of four amino acids (Duda et al., 2000; Kipnis et al., 2000; Neuhaus et al., 2000; Karandikar et al., 2002; Boneschi et al., 2003;) induces a shift from a Th-1 to a Th-2 cytokine profile in COP-treated patients and seems to inhibit antigen-specific T cells.

4) In a placebo-controlled trial, treatment with **Natalizumab** led to fewer inflammatory brain lesions and fewer relapses over a six-month period in patients with r-r MS (Miller et al., 2003).

5) The present treatment of choice (for r-rMS) has been made possible by advances in biotechnology (Revel, 2004), that have allowed the production of **IFN ϵ -1a** in mammalian CHO. This IFN has a glycosylation similar to the natural fibroblast IFN. The second type, defined **IFN ϵ -1b** produced in bacterial cells, is a mutein because it has one cysteine replaced with serine to maintain structural stability. It lacks also the N-terminal methionine, is not glycosylated and is about 10-14 fold less potent than IFN ϵ -1a. For these reasons, a higher mass of IFN protein must be injected, that may be responsible for an increased immunogenicity and possibly reduced therapeutic activity (Antonelli et al., 1998; Sorensen et al., 2003). However, Durelli et al. (2002) have shown that this is not the case and actually the mutein was more effective after two years treatment.

Despite their biochemical difference, both forms of IFN ϵ (approved by US and European regulatory authorities) have a useful clinical effect,

exacerbations (Arnason, 1993; Rudick et al., 1997; Polman and Uitdehaag, 2000; Filippini et al., 2003; Miller, 2003; Revel, 2004). IFNEs are fairly well tolerated. Unfortunately, owing to striking pharmacokinetic and pharmacodynamic differences (Bocci, 1981b; 1987b; 1988a; 1990a), IFN β 2a, which could be therapeutically useful and is inexpensive, causes adverse events that negatively affect the already poor quality of life of these patients (Nortvedt et al., 1999). However, owing to the improved toxic profile of pegylated IFN β , it would be interesting to evaluate its efficacy.

We clarified that IFNEs are preferentially absorbed via the lymphatic system and, by hardly appearing in the plasma, elicit only minor side effects (Bocci et al., 1988). These IFNs are now in wide use and, in order to minimize long-term disability, the therapy should commence as soon as possible after diagnosis. Oral administration of IFN β -1a was found ineffective (Polman et al., 2003). The progressive form of MS is far less responsive to this therapy.

Problems such as the optimal dose and schedule, the appearance of neutralising antibodies (mostly to IFNE-1b) that may jeopardize efficacy, a possible relapse when stopping therapy and the considerable cost, provide a glimmer of hope that a serious RCT based on ozonotherapy may be meaningful. In the case of MS, nothing serious has been done and my attempt to interest three neurologists was in vain because, as expected, they were well sponsored by firms producing IFNE. Two ozonetherapists (one in Turin and another in Milan) reported to me that they had achieved "good results" treating MS and RA patients with AHT combined with either magnetotherapy or chelation therapy so that cannot be taken into consideration.

There has been one trial performed at Cuba's Institute of Rheumatology in 1988 on 17 RA patients treated with IM injections of oxygen-ozone (total dose of ozone: 700 mcg) for 8 weeks combined with NSAID. Apparently about 25% of ozone-treated patients scored 25% better than controls but this type of study does not clarify if ozonotherapy may be useful.

However two preliminary reports were published by D'Ambrosio (2002) on Crohn's disease and ulcerative colitis treated by rectally administered oxygen-ozone. 24 women and 6 men, with average disease duration of 2.5 years, were enrolled. The standard therapy for both diseases consisted of rectal insufflations of a gas mixture at a dose of 300-400 ml at each session, initially, for reducing diarrhoea and haemostatic purposes, at high concentration (60 mcg/ml!), subsequently reduced in the course of treatment. Patients underwent a total of 30 sessions with an initial frequency of two treatments weekly followed by one every two weeks. Outcome was decidedly positive (stable normalization at endoscopy) in 50% of patients and moderately useful in 37% while 4 patients got worse. It has appeared useful

The Clinical Application of Ozone

159

to perform a therapeutic cycle every 6-8 months. Although I do not agree either on the ozone dosages, or the schedule, this study appears encouraging.

This first open study stimulates the question: can ozone therapy be of any use in autoimmune diseases? Should we use it in combination with conventional approaches or can it be efficacious on its own? Among other complementary approaches, I believe that ozone therapy is the only one with meaningful rational bases. If it is true that hyperbaric oxygen therapy improves perineal Crohn's disease (Noyer and Brandt, 1999), OZONE THERAPY COULD BE EVEN MORE USEFUL!

In autoimmune diseases (pattern: Th1 >> Th2), ozonation of blood with low-medium ozone concentrations (20-40 mcg/ml) may upregulate cytokines produced by Th1 cells and accelerate the progression of the disease, while high concentrations (40-80 or more, mcg/ml of gas per ml of blood), by producing a high concentration of toxic LOPs, may kill proliferating autoreactive cells, leading to a quiescent phase. Moreover the decreased production of proinflammatory cytokines may favour the release of IL-10 and

TGF beta. In other words, low- medium doses of ozone can enhance the progression of the disease while high doses may down-regulate the inflammatory process. Certainly, even empirical but trustworthy results by private ozonetherapists would have been helpful. Unfortunately, most ozonetherapists neither possess a reliable generator nor precisely check the ozone concentration and the blood/gas volume ratio. Moreover, there is still extreme confusion about the blood volume and the system for ozonation: some ozonetherapists use small glass bottles and only 50-100 ml of blood, others, like me, use 500 ml glass bottles and collect between 150 and 250 ml of blood, while some even use the hyperbaric system, for which we have no laboratory data. Others insist on using toxic PVC bags of different volumes in spite of their toxicity and prohibition by the Italian Ministry of Health. During the last five years, I have tried to no avail to correct this anarchical situation that hinders any progress.

At least, as a working hypothesis, we must try to have a few basic ideas and standard conditions. Let us first consider the crucial parameters:

- 1) The target is represented by CD4⁺ lymphocytes present mainly as actively proliferating Th1 phenotypes. Although it may not be completely true, a fair assumption is that these cells are somewhat sustaining the ongoing disease and a possible approach is to suppress the secretion of Th1-type cytokines (with cytolytic and ROS enhancing activity).
- 2) **The volume of blood** appears critical for three reasons:
 - a) The number of present and active lymphocytes during the ozonation process, because they will be directly affected (via H₂O₂ and very short half-life ROS);
 - b) The volume of plasma, because it contains all the substrates undergoing direct peroxidation that will generate long

half-life LOPs. These compounds (4-HNE, MDA, isoprostanes, possibly acrolein, etc.) act immediately on proliferating lymphocytes and will also bind to circulating lymphocytes after blood reinfusion into the donor. Activated cells are more likely to be inhibited than resting cells.

- c) The ozone concentration (mcg/ml per ml of blood), which can be divided into:
 - x low (10-30 mcg/ml)
 - x medium (30-50 mcg/ml)
 - x high (50-80 mcg/ml)
 - x very high (80-120 mcg/ml).

Depending on the capacity of the plasma antioxidant system, the formation of ROS and LOPs, although not proportional to the ozone concentration, increases with the ozone dose. The consequence is that the final amounts of these compounds, which are supposed to act as cytotoxic drugs, depend upon the volume of plasma and ozone dose.

Therefore, a low ozone dose may hardly affect the lymphocytes present in the blood during ozonation and, owing to minimal LOPs formation, also may not affect circulating cells. Conversely, a high ozone dose may prevalently deplete Th1-type lymphocytes (via reinfused LOPs), thus slowing down the disease. While it would be naive to think that LOPs will selectively inhibit Th1-type lymphocytes, they might preferentially bind and inhibit these cells because they are in an activated state. Needless to say, the same reasoning can be used for allergic diseases with a pattern Th2 >> Th1.

It must be emphasized that this is only a working hypothesis and much remains to be learned before making definitive recommendations. Moreover, as it has been discussed in Chapters 4 and 8, we strongly advise the ozonetherapist to apply the “up-dosing” system.

In other words, in order to induce ozone tolerance, the “start low, go slow” strategy appears most reasonable. The following is a schematic

example of a possible schedule for ozonetherapists performing ozonated AHT in 500 ml glass bottles:

The Clinical Application of Ozone

161

Time (weeks)	Treatment Number	volume (ml)	Blood	Ozone concentration (µg/ml)	Total ozone Dose (mg)
1st	1	270	270	50	13.5
	2	270	270	50	13.5
	3	270	270	50	13.5
	4	270	270	60	16.2
2nd	5	270	270	60	16.2
	6	225	225	70	15.7
	7	225	225	80	18.0
3rd	8	225	225	80	18.0
	9	225	225	80	18.0

and so on for at least 26 treatments (8 weeks), unless unforeseeable side effects appear. During the next four months ozone therapy can be continued at high ozone concentration, at least twice weekly (32 sessions).

If the patient has a difficult venous access and is not a diabetic, we can infuse the "gluco-peroxide" solution starting with an hydrogen peroxide concentration of 0.03%, three times weekly, slowly (within three weeks) upgrading the concentration up to the maximum of 0.15%. If the patient improves and does not report adverse effects, we can continue the treatment for six months.

In order to maintain a sufficient antioxidant capacity, the patient must take a daily dose of antioxidants (Chapter 8) and it is then possible to increase the ozone concentration to 90 mcg/ml. Using either AHT or the "gluco-peroxide" solution or BOEX, we may be able to dump autoreactive cells. A simultaneous immunological investigation in the treated patients should aim at clarifying if ozonotherapy induces anergy of the cytotoxic T lymphocytes.

The RI approach, ASSOCIATED with the parenteral ones (AHT and BOEX), may be helpful in inducing immunosuppression in the gut (see Chapter 6). In one patient with Crohn's disease we have successfully administered medium-strength ozonated olive oil (2 g daily in the morning, before breakfast) enclosed in four gastroresistant capsules. Beside gas insufflation, it is also advisable to make a small clisma (50 ml) of mildly ozonated olive oil once a week. RI may also inhibit the bacterial flora that is partly responsible for Crohn's disease. Ozonotherapy can be potentiated by a simultaneous administration of probiotics and fish oil (2 g daily) easily ingested when enclosed in gastroresistant capsules. Fistulae and abscesses in As doenças de Crohn podem ser tratadas com insuflação de ozônio ou óleo ozonizado.

Como e por que a ozonoterapia pode ser benéfica?

a) Sabemos que a terapia prolongada com ozônio induz indução generalizada de HO-1 e enzimas antioxidantes, que é extremamente importante para corrigindo o estresse oxidativo crônico. Hoje, paradoxalmente, apenas o ozônio A terapia pode fortalecer a adaptação ao estresse contínuo. Se for bem-sucedido

inibindo o clone de linfócitos citotóxicos, reduziu a produção de pró-células citocinas inflamatórias podem facilitar a produção de IL-10, IL-11, TGF E e talvez o antagonista do receptor IL-1 (IL-1 Ra), que será um prodigioso resultado.

b) Além disso, a terapia com ozônio pode inibir progressivamente a liberação de enzimas inflamatórias, metaloproteinases etc., com uma diminuição progressiva dos níveis plasmáticos de PAF, LTB₄, PGE₂, TxA₂ e isoprostanos. O crônico O processo inflamatório pode ser desligado lentamente somente se pudermos realizar 6 meses de terapia.

c) O "choque terapêutico" induzido pela retirada e reinfusão de sangue ozonizado (AHT) ou a solução "gluco-peróxido" ou por BOEX ou RI induz uma mudança homeostática transitória que, particularmente em doentes graves pacientes, resulta em uma liberação hormonal súbita (possivelmente incluindo cortisol) Isso explica o sentimento de bem-estar. **Esta resposta positiva nunca foi acompanhado de qualquer dos efeitos adversos observados em cerca de 90% dos Pacientes tratados com anticorpos inibitórios.**

Finalmente, vou colocar os leitores a questão mais relevante.

Quem apoiará essas pesquisas? Quem pagará o pessoal médico e o enorme custo dos endoscópicos, radiológicos, histológicos, bioquímicos, exames imunológicos e clínicos? Em média, um teste que envolve 100 pacientes pode custar cerca de US \$ 600.000! (Emanuel et al., 2003). Não somos apoiados por empresa farmacêutica e / ou biotecnológica porque a ozonoterapia não produzir lucros. No entanto, se com nossa boa vontade podemos provar o validade da terapia de ozônio, os Serviços Nacionais de Saúde de todos os países, particularmente aqueles com poucos recursos podem se interessar. Até agora, com base na minha experiência pessoal, tanto o Serviço Nacional de Saúde da Itália como também como a Organização Mundial da Saúde em Geneve, provaram ser tendenciosas e não irá apoiar esta pesquisa.

6. TERAPIA DE OZONO NO CANCRO

Embora alguns tipos de câncer hematológico estejam sendo tratados com sucesso, os cânceres sólidos comuns, que são a grande maioria, continua a ser um problema para a humanidade (Bailar III e Gornik, 1997). Devido para diagnósticos anteriores e alguns avanços terapêuticos, pela primeira vez em Países da Europa Ocidental, a mortalidade total por câncer foi moderada reduzido para ambos os sexos no período 1990-1994 (Levi et al., 1999). Contudo, devido ao prolongamento da vida útil, os números de mortalidade geral de câncer (na Itália cerca de 160 mil e nos EUA cerca de 520 mil em 1993) são ainda dramático. Além disso, no mesmo período, a mortalidade por câncer ainda era aumentando nos países da Europa Oriental. Isso provavelmente não mudará porque uma melhoria altamente desejável de compostos quimioterapêuticos, então

muito pouco específico e tóxico, pode vir muito devagar. A busca de drogas seletivas são implacáveis e alguns novos medicamentos como o mesilato de imatinib (um inibidor selectivo de tirosina quinase), um anticorpo monoclonal (trastuzumab) contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFr) e outro (bevacizumab) para câncer colorretal metastático (Mayer, 2004) aparecem como um avançar até que as células cancerosas multem e se tornem resistentes (Gorre et al., 2001). Uma campanha apropriada de prevenção do câncer, visando o início detecção e uso de uma dieta adequada, rica em fibras e antioxidantes (Dreher e Junod, 1996; Bailar III e Garnick, 1997; Kramer e Klausner, 1997), podem ajudar até certo ponto. No entanto, em geral, fumar não é diminuindo e mudou-se em parte de homens para mulheres e para o Terceiro Mundo países. Um relatório da OMS prevê que as taxas mundiais de câncer podem duplicar até 2020, a menos que tomemos medidas rigorosas para promover uma dieta, cessação do tabagismo e melhor acesso à imunização viral (Eaton, 2003).

Os pilares da terapia são a primeira cirurgia e depois a radioterapia e quimioterapia. A terapia hormonal possui algumas aplicações mais específicas e Desde 1891, o sonho de Paul Ehrlich (a famosa bala mágica!) era fazer imunoterapia efetiva. Pelo menos teoricamente, a imunoterapia visa especificamente na destruição de células neoplásicas, mas, infelizmente, essas células são pouco imunogênicos e diabólicos para evadir ou suprimir a sistema imunológico. Apesar de abordagens numerosas e teoricamente brilhantes, nenhum alcançou resultados tangíveis (Rosenberg et al., 1987; Rosenberg, 2001; Bocci, 1985a, b; 1987b, 1990, a, b; 1991a, b; Reddy et al., 1997; Ernst, 1997; Motzer et al., 2001).

A terapia genética imunológica funciona bem em tumores experimentais de murídeos, mas até agora tem sido decepcionante em pacientes (Anderson, 1992; Bubenick, 1996; Roth e Cristiano, 1997; Parmiani et al., 2000). **O maior obstáculo para a terapia de câncer com sucesso é uma compreensão completa dos vários mecanismos utilizados pelas células tumorais para evadir o ataque imune.** Apesar de um raciocínio significativo, o último desapontamento foi o anti-terapia angiogênica (Carmeliet e Jain, 2000): funciona muito bem em ratos (O'Reilly et al., 1997; Boehm et al., 1997; Perletti et al., 2000), mas não, como nós esperava, em tumores humanos, mesmo que **inibidores angiogênicos** (Oehler e Bicknell, 2000; Daly et al., 2003; Yang et al., 2003; Eskens, 2004;) **COMBINADOS com outras drogas ainda podem desempenhar um papel importante.** Portanto, Depois de toda a propaganda intempestiva e prejudicial dos meios de comunicação de massa, não é surpreendente que pacientes desesperados estão sempre à procura de outras possibilidades, particularmente no vasto campo das práticas médicas complementares (Cassileth e Chapman, 1996; Burstein et al., 1999), tais como dieta, nutrição e mudanças de estilo de vida, toque terapêutico (Rosa et al., 1998), controle mente-corpo (Flach e Seachrist, 1994; Sheldon, 2004) e medicina antroposófica com base no uso de lectinas de visco (Bocci, 1993b; Ernst, 2001; Steuer-Vogt et al., 2001).

Em junho de 1995, os Institutos Nacionais de Saúde (NIH, Bethesda, MD, EUA) incluiu o uso de agentes oxidantes (ozônio, peróxido de hidrogênio) em classe 5, entre quelação e terapias metabólicas, tratamento celular e anti-agentes oxidantes. Vale ressaltar que o peróxido de hidrogênio foi avaliado como agente anti-neoplásico por Zanvil Cohn na Rockefeller University (Nathan et al., 1979, a, b; Nathan e Cohn, 1981). Outro estudo foi realizado por Sasaki et al. (1967). Conforme relatado no Capítulo 6, Seção II, o A infusão da solução "gluco-peróxido" está se tornando útil e prática e será incluído no protocolo sugerido para o tratamento do câncer.

Em um estágio anterior, o ozônio foi testado em câncer por Varro (1966, 1974 e

1983) e Zabel (1960). Assim, embora a ozonoterapia seja mais de 40 anos antigo, foi realizado em algumas clínicas privadas na Europa Central, mas para vários motivos, não totalmente corretos, nunca foi aceito pelo oficial Medicina e atualmente é desprezado na França, Inglaterra, EUA e apenas tolerado na Itália.

A ozonoterapia é útil no câncer? Varro (1983) afirmou que, depois submetido a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, a maioria dos seus privados pacientes com câncer se beneficiaram da ozonoterapia, como sua qualidade de vida melhoraram e sobreviveram por um longo período. No entanto, essas declarações não foram validadas por dados estatísticos e não têm valor científico. tem outros relatórios anedóticos de auto-hemoterapia maior ou menor que tenham Efeitos benéficos: por exemplo, Beyerle (1996) tratou câncer de próstata com Resultados "fenomenais" (?). Para outros tipos de câncer (garganta, ovário, cólon e mama), ele comenta:

"Estamos vendo pacientes que foram acamados há dois anos e enviados lar para morrer. Eles estão se tornando ambulatoriais. O seu nível de energia está chegando acima. Eles estão ganhando peso. E vemos essas fraturas espontâneas na A espinha desaparece gradualmente. A força está retornando à musculatura. Não há dor na coluna".

Não está claro por que o Dr. Beyerle não informou os dados em uma revisão por pares revista médica, porque, como apresentado, eles são inúteis. Seus comentários foram realmente gravados por um jornalista (Null, 1996) durante uma entrevista publicado na Penthouse, que certamente não é uma revista científica. Kief (1993a), em sua clínica em Ludwigshafen (Alemanha), usou Auto-Imunoterapia homóloga (AHIT) para tratar uma variedade de doenças malignas. AHIT foi administrado diariamente por um período de quatro meses e ele afirmou é isso:

"Econômico, orientado individualmente, não tem efeitos colaterais, diminui a dor em 70% de todos os casos e aumenta a qualidade de vida e vitalidade em aproximadamente 90% dos pacientes com câncer".

O que AHIT realmente era permaneceu um mistério (aparentemente uma mistura de sangue do paciente e urina tratados com ozônio!) e, ao melhor dos meus conhecimento, as autoridades de saúde alemãs agora proibiram seu uso.

Em conclusão, hoje não há evidências sérias de que a ozonoterapia possa ser benéfico para pacientes com câncer porque:

- x Ensaios clínicos randomizados e duplamente cegos não foram realizaram-se** como deveriam ter sido feitos (Ernst and Resch, 1996).
- x Não está claro se os efeitos biológicos e / ou clínicos, se houver, são devido ao oxigênio ou ao ozônio ou a ambos, ou simplesmente à transfusão de sangue.**
- x A relevância do efeito placebo é desconhecida.**
- x Muitas vezes a ozonoterapia é realizada em conjunto com outras terapias convencionais ou naturais**, de modo que qualquer resultado permaneça questionável.

Apesar destas conclusões negativas, vale a pena discutir o característica biológica peculiar do ambiente tumoral em relação à efeitos da terapia de ozônio porque podemos tentar esta abordagem apenas se houver uma fundamentação sólida.

A hipoxia tumoral é um mecanismo bem reconhecido para a resistência de células neoplásicas para medicamentos anticancerígenos e radioterapia. O trabalho de Warburg no A década de 1920 demonstrou que, mesmo na hipoxia, as células cancerosas se convertem intensamente glicose para ácido láctico, mas a menos que estejam em anoxia seu pH intracelular permanece neutro (pH 7,0-7,2) enquanto o pH é ligeiramente ácido (6,8) no fluido intersticial. **A hipoxia tumoral também é um fator relevante que melhora neoangiogênese, desdiferenciação e metástase** (Bush et al., 1978;

Coleman, 1988; Gatenby et al., 1988; Vaupel e Hockel; 2000; Hockel e Vaupel, 2001; Brahim-Horn et al., 2001; Harris, 2002; Fyles et al., 2002; Subarsky e Hill, 2003). **Os tumores primários e metastáticos prosperam áreas onde a média de pO_2 é inferior aos tecidos normais e o hospedeiro parece incapaz de montar uma reação para o restabelecimento fisiológico níveis.** Uma vascularização anárquica geralmente implica vasos anômalos com fluxo sanguíneo variável, aumento da permeabilidade, edema, hipercoagulabilidade, progressão metastática e, portanto, prognóstico ruim (Brizel et al., 1996; Hockel et al., 1996; Young et al., 1988; Denko e Giaccia, 2001; Subarsky e Hill, 2003; Helczynska et al., 2003; Denko e Giaccia, 2001).

Em condições fisiológicas, ao nível do mar, a pO_2 no espaço alveolar (O_2 igual a 14%) é equivalente a 100 mm Hg (1 atmosfera = 760 mm Hg = 101,3 Pa) e o pO_2 do sangue arterial é de cerca de 98 mm Hg, a hemoglobina é totalmente saturada para $Hb \cdot O_2$ e existe cerca de 0,3 ml / dL de oxigênio solubilizado dentro do plasma. Dependendo do seu metabolismo, tecidos (retina > rim > fígado > coração > cérebro, etc.) extrato de quantidades variáveis de sangue de oxigênio (em média cerca de 25%, ou seja, 5 ml de oxigênio / sangue DL), de modo que o sangue venoso tem um pO_2 de cerca de 40 mm Hg, com oxihemoglobina empobrecida

em média, apenas uma molécula de oxigênio. Assim, a quantidade de oxigênio fisicamente dissolvido no plasma é extremamente insuficiente para o Requisitos dos tecidos e os 5 ml de oxigênio / dL normalmente necessários. O sangue deriva da desoxigenação da oxihemoglobina. O ponto crucial é que, por razões mencionadas abaixo, os eritrócitos dos pacientes neoplásicos são incapazes de fornecer mais oxigênio para o tecido tumoral hipóxico.

Embora entre diferentes tumores e na verdade dentro do mesmo tumor, há uma marcada heterogeneidade em termos de fornecimento de oxigênio (Coleman, 1988; Gatenby et al., 1988; Young et al., 1988; Brizel et al., 1996; Hockel et al., 1996; Vaupel e Hockel, 2000; Helczynska et al., 2003; Brizel et al., 1996; Denko e Giaccia, 2001), **há um general Consciência de que os tecidos neoplásicos preferem uma solução hipóxica e micro-meio Ambiente.** Isso parece devido a uma combinação de um leito vascular aberrante, microvasos com vazamento, pressão de fluido intersticial elevada, falta de linfática e fluxo sanguíneo reduzido. **Em comparação com os tecidos normais, a média pO_2 nos tumores é inferior a 1/4 (40-45 versus 2-10 mm Hg).** Para o normal tecido, hipóxia representa uma desvantagem metabólica consistente, enquanto que observações experimentais levaram à conclusão de que a hipóxia é vantajosa para crescimento e expansão de células neoplásicas (Gatenby et al., 1988; Young et al., 1988; Brizel et al., 1996; Vaupel e Hockel; 2000; Harris, 2002; Helczynska et al., 2003). Expressão exagerada do fator induzível por hipóxia, HIF-1- β foi detectado na maioria dos tipos de tumores em comparação com o respectivos tecidos normais (Ryan e Johnson, 1998; Carmeliet et al., 1998; Zhong et al., 1999; Semenza, 2001, 2003).

O HIF-1 é um heterodímero que consiste no fator de resposta hipóxica HIF-1- β e o translocador nuclear do receptor aril-hidrocarboneto expressado de forma estável (ARNT) ou HIF-1- α (Semenza, 2001; 2003; Huang e Bunn, 2003). A disponibilidade do HIF-1 é determinada pelo HIF-1- β , que é regulado no nível de proteína de uma forma sensível ao oxigênio: **sob hipóxia, HIF-1- β a proteína é estável, transloca para o núcleo e, após a ligação ao HIF-1- α , ativa a transcrição genética de VEGF, eritropoietina e glicolítica enzimas que permitem a adaptação das células neoplásicas à hipóxia. Em contraste, Durante a normoxia, HIF-1- β se liga ao tumor Von Hippel-Lindau proteína supressora, sendo esse um dos componentes da multiproteína biquitina-E3-ligase complexo, alvos HIF-1- β para proteólise proteossomal.** Assim, o estabelecimento de normoxia em tumores humanos deve inibir A superexpressão de HIF-1- β , aumenta a sua degradação e pode limitar o tumor progressão e metástase.

Como foi mencionado, **para bloquear a evolução maligna de tumores, uma das abordagens mais estudadas é inibir a angiogênese**

(Fosetti et al., 2003). Este processo é claramente estimulado pela hipoxia, (Carmeliet et al., 1998; Ryan e Johnson, 1998; Zhong et al., 1999; Brahimi-Horn et al., 2001; Denko e Giaccia, 2001; Harris, 2002; Subarsky e Hill, 2003; Semenza, 2003; Huang e Bunn, 2003; Falm, 2004), **mas um**

A correção direta do estado hipóxico parece mais direta método para bloquear a progressão do câncer . Se esta postulação estiver correta, uma novela A abordagem para restaurar constantemente a normoxia em tecidos hipóxicos pode ser proposto.

Mas será viável corrigir constantemente hipoxia em pacientes com câncer? Será possível induzir uma restauração constante da normoxia em tumores hipóxicos?

Durante o século passado, **foram propostas várias estratégias** para aumentando a oxigenação de tumores. O mais óbvio era **respirar puro oxigênio**, mas por sua toxicidade, isso só pode ser feito por períodos curtos com apenas um aumento transitório de pO_2 arterial (Thomson et al., 2002). **A respiração carbônica** sozinha ou em combinação com outras terapias é Prático e útil em altitudes elevadas, mas não é resolutivo para neoplásicos pacientes (Inch et al., 1970; Siemann et al., 1977; Rubin et al., 1979; Song et al., 1987; Falk et al., 1992; Griffin et al., 1996; Bernier et al., 2000; Imray et al., 2003;). **A oxigenoterapia hiperbárica** é um procedimento pelo qual quase O oxigênio médico puro é inspirado em uma câmara à prova de ar em cerca de Atmosferas por duas horas (Dische et al., 1983; Bergo e Tyssebotn, 1999; Cianci, 2004). Durante este período, o oxigênio solubilizado no plasma aumenta até 5 ml / dL e torna-se praticamente suficiente para satisfazer o tecido requisitos para que praticamente nenhuma molécula de oxigênio seja liberada por oxihemoglobina. Nessa situação, os tecidos neoplásicos podem se tornar temporariamente normoxic, mas apenas se a vasoconstrição de órgãos não ocorrer (Bergofsky e Bertun, 1966).

Pacientes com câncer são muitas vezes anêmicos e recentemente, para melhorar eficácia terapêutica e fadiga, a **eritropoietina recombinante** é usava (Marrades et al., 1996; Littlewood et al., 2001), embora, mais recentemente, Henke et al., (2003) advertiram que não melhora o câncer controle ou sobrevivência. Obviamente **transfusão de sangue ou oxigênio artificial os transportadores** podem ser usados (Song et al., 1987; Teicher e Rose, 1984) que eles não aumentam excessivamente a viscosidade do sangue e, mais uma vez, eles Corrigir os microambientes hipoxicos temporariamente. **Drogas vasoativas** (Horsman et al., 1989; Song et al., 1992; Siemann et al, 1994; Honess et al., 1995; Bernier et al., 2000) e **hipertermia leve** (Dewey et al., 1977; Valdagni e Amichetti, 1994; Overgaard et al., 1995; Griffin et al., 1996; Song et al., 1996; 1997) também podem ser de alguma ajuda. Embora todos estes as abordagens têm algum mérito, elas não resolvem o problema constantemente corrigindo a hipoxia do tumor.

É então possível melhorar constantemente a liberação de oxigênio no tumor ambiente por ozonotherapy? Deixe-nos ver o que o ozônio é capaz de fazer!

Como qualquer outro gás, o ozônio dissolve-se na água do plasma e imediatamente desaparece reagindo com compostos orgânicos (hidrossolúveis e antioxidantes lipofílicos, ácidos gordos insaturados, etc.) gerando um número de mensageiros que atuam em vários componentes do sangue e procuram antecipadamente (por

ROS) e efeitos biológicos tardios (por LOPs). Enquanto estávamos avaliando o intervalo da janela terapêutica, descobrimos que a concentração de ozônio deve atingir um limite crítico para ser efetivo, pois, de outra forma, ele resulta apenas em um efeito placebo. Um efeito inicial é devido a um aumento súbito de hidrogênio peróxido que altera uma série de caminhos bioquímicos em eritrócitos, leucócitos, plaquetas e células endoteliais (Bocci, 2002; Stone e Collins, 2002). Os efeitos tardios são devidos a uma série de LOPs com uma meia-vida longe mais do que ROS. Após a reinfusão no sangue no doador que começa 5-10 minutos após ozonização no sangue, as LOPs sofrerão diluição extensiva, catabolismo e excreção. Ao mesmo tempo, alguns dos LOPs ativarão endotélias e células parenquimatosas de vários órgãos, entre os quais a medula óssea é particularmente relevante (Figura 2). LOPs também podem se ligar a células neoplásicas.

Sabe-se que todos os dias cerca de 0,8% do pool de eritrócitos, um fracção correspondente a cerca de 40 ml de sangue incluindo 2×10^{11} (Bocci, 1981a) erythrocytes velhos de quatro meses, é ocupado por erythrocytheretic órgãos. Um cronograma intensivo previsto para pacientes com câncer inclui três sessões principais de AHTs semanalmente (incluindo 810 ml de sangue) por seis meses permitindo a ozonização de cerca de 20 l de sangue, um volume muito provável suficiente para corrigir o estado hipóxico. Assim, **desde a primeira sessão, O ozônio causa duas modificações importantes, das quais o primeiro acontece *ex vivo* e o segundo *in vivo*.**

O primeiro ocorre na garrafa de vidro enquanto o ozônio se dissolve na água de plasma e gera peróxido de hidrogênio e lipoperoxetos que se comportam como segundos mensageiros: quase instantaneamente, eles entram nos eritrócitos e ativar uma série de caminhos bioquímicos. Estes ROS são quase reduziu imediatamente (H_2O_2 para água e ROO^{\cdot} para hidroperóxido) principalmente em as despesas da GSH.

Enquanto a GSH-Rd utiliza a coenzima NADPH para reciclar o GSSG nível original de GSH, o NADP oxidado é reduzido após a ativação de a via da fosfato de pentose, da qual G6PD é a principal enzima. portanto A glicólise é acelerada com o conseqüente aumento dos níveis de ATP. Além disso, os eritrócitos reinfundidos, por um breve período, aumentam a entrega de oxigênio em tecidos isquêmicos devido a uma mudança para a direita do oxigênio-curva de dissociação da hemoglobina devido quer a uma ligeira diminuição de pH intracelular (efeito Bohr) ou / e um aumento dos níveis de 2,3-DPG.

O segundo e eu acredito, modificações mais importantes ocorrem no medula óssea quando quantidades submicromolares de LOPs presentes na O sangue reinfundido atinge vários órgãos, dentre os quais a medula óssea, onde eles podem influenciar a diferenciação da linhagem eritoblástica. Isto é enfatizou que cada AHT representa um oxidativo calculado, muito transitório enfatizamos que, ao ativar o mecanismo adaptativo, resulta na geração de eritrócitos com características bioquímicas melhoradas. Estes "**supergifted eritrócitos**", como os chamamos, devido a um maior conteúdo de 2,3-DPG e enzimas antioxidantes, durante a vida, tornam-se capazes de entregar mais

a concentração de ozônio eo cronograma é que, após alguns tratamentos iniciais, um A coorte de "eritrócitos supergastados" entrará na circulação todos os dias e implacavelmente substituirá velhos eritrócitos gerados antes da terapia. Isso significa que, durante a ozonoterapia prolongada, a população de eritrócitos incluirá não apenas células com diferentes idades, mas, o mais importante, eritrócitos com diferentes capacidades bioquímicas e funcionais. Em quatro pacientes com ARMD, após um ciclo curto de quatorze tratamentos AHT (cerca de 3.8 l de sangue foi ozonizado durante sete semanas), separação gradiente-gradiente de erythrocytes velhos e jovens (Micheli et al., 1985) mostrou uma marcada aumento da G6PD na fração eritrocítica jovem gerada durante a curso de ozonoterapia (Micheli et al., Em preparação). Outros relevantes alterações bioquímicas, como a ativação da glicólise com ATP aumentado e Os níveis de 2,3-DPG, particularmente em pacientes com níveis basais baixos, foram medido em eritrócitos no final do ciclo. Além disso, enquanto a A atividade enzimática não é modificada pelo procedimento de ozonização. Aumenta significativamente in vivo após um ciclo terapêutico: descobrimos que GSH-Px, GSH-Rd, GSH-Tr e SOD aumentam 210, 147, 164 e 141%, respectivamente, confirmando amplamente os dados anteriores relatados por Hernandez et al. (1995).

Esse ozônio pode induzir a liberação de eritrócitos com melhorias atividades funcionais não são surpreendentes porque o fenômeno da adaptação ao estresse oxidativo crônico (De Maio, 1999; Jolly e Morimoto, 2000) definido também por pré-condicionamento oxidativo (Kilme et al., 1996; Bocci, 1996a; 1996b; León et al., 1998; Barber et al., 1999; Borrego et al., 2004) ou "Hormesis" (Goldman, 1996; Calabrese, 2002), implica que o repetido Os tratamentos induzem a síntese de várias proteínas de estresse oxidativo entre que HO-1 (ou proteína de estresse por calor-32), uma das enzimas mais protetoras, é um exemplo prototípico (Zuckerbraun e Billiar, 2003). Curiosamente, isso acontece em todos os organismos de plantas para humanos, e também foi simplesmente denominada "tolerância ao ozônio" (Sharma e Davis, 1997; Burkey e Eason, 2002; Bocci, 1999a). **Nosso estresse terapêutico calculado sobre o sangue ex vivo deve ser claramente distinto do tempo de vida, endógeno, oxidativo estresse devido ao oxigênio porque, embora pareça um paradoxo, a ozonoterapia pode reforçar as defesas antioxidantes.**

Com base na melhora clínica do ARMD e membro crônico doentes de isquemia (Mattassi et al., 1987; Romero Valdés et al., 1993; Tylicki et al., 2001; Giunta et al., 2001; Clavo et al., 2003) após apenas dois meses terapia, é provável que terapia de três a quatro meses possa trazer um normal oxigenação dos tecidos neoplásicos. Esta possibilidade é suportada por muito recentes achados experimentais que indicaram que, após a ozonoterapia,

a oxigenação aumenta particularmente nos tumores mais hipóxicos (Clavo et al., 2004a, b).

Os tratamentos precisam ser mantidos continuamente, mas isso não é um problema dado o excelente atendimento do paciente mostrado em outros doenças (Bocci, 2002). ROS e LOPs não só aumentam o desenvolvimento eritrocítico funções (Bocci et al., 1998a), mas ativam leucócitos (Paulesu et al., 1991; Bocci et al., 1993; 1994; 1998b), plaquetas (Bocci et al., 1999; Valacchi e Bocci, 1999) e células endoteliais (Valacchi e Bocci, 2000). este A ativação multidirecional e simultânea leva a uma maior liberação de NÃO, adenosina (Rixsen et al., 2003), autacoids e contribuem para melhorar vascularização tecidual (Jia et al., 1996). Na verdade LOPs, interagindo com o endotélio, reforçam a formação de NO e NO-tiol, o que irá aumentar o fornecimento de oxigênio, melhorando a microcirculação do tumor. HO-1 aumentará a degradação de haeme produzindo um nível mais alto de bilirrubina, um potente antioxidante lipofílico (Minetti et al., 1998) e CO (Snyder e Baranano, 2001; Dore, 2002; Bak et al., 2002; Lee e Chau, 2002; Zuckerbraun e Billiar, 2003). HO-1 indiretamente reduz a constrição vascular porque suprime a expressão gênica da endotelina-I e inibe a proliferação de células musculares lisas (Morita e Kourembanas, 1995; Duckers et al.,

2001). É certo que os vestígios de CO cooperam com NO em favor de vascular relaxamento (Bak et al., 2002).

A reinfusão de sangue ozonizado não significa infusão intravenosa de gás que é proibido desde 1984 (Jacobs, 1982), porque o oxigênio pode causar uma embolia mortal. Por outro lado, o ozônio reage instantaneamente e desaparece; no entanto, o ozônio pode ser considerado um bioregulador pleiotrópico porque gera uma cascata de reação de vários compostos responsáveis por uma variedade de efeitos biológicos.

O resultado que o ozônio poderia inibir de forma direta e seletiva neoplásicas crescimento de células (Sweet et al., 1980) é absolutamente irrelevante in vivo, a menos que o ozônio é injetado diretamente em um nódulo neoplásico, que é um evento raro. Hepático as metástases poderiam ser embolizadas com pequenos volumes de ozônio via hepática artéria. No entanto, além da normalização da hipoxia, a **ozonoterapia pode**

exibir outros efeitos biológicos interessantes que podem melhorar a resultado terapêutico. Em primeiro lugar, os LOPs reinfundidos são heterogêneos, mas eles incluem aldeídos citotóxicos tais como malonyldialdeído e 4-hidroxi-2,3-alkenais (Esterbauer et al., 1991). Esses compostos sofrem diluição e são parcialmente excretados e parcialmente catabolizados por enzimas como GSH-Transferase e aldeído-desidrogenases. Além disso, LOPs podem ser absorvido por células neoplásicas e pode sofrer apoptose. Se isso acontecer, A ozonoterapia atuará como um adjuvante quimioterápico, embora tenha sido mostrou que as células tumorais mal diferenciadas e que proliferam rapidamente, em uma mão produz grandes quantidades de peróxido de hidrogênio (Szatrowski e Nathan, 1991) e, por outro lado, têm um alto nível de antioxidantes, particularmente ácido ascórbico (Agus et al., 1999) e enzimas antioxidantes,

particularmente SOD e GSH-Px (Kumaraguruparan et al., 2002; Kinnula e Crapo, 2004) provavelmente porque eles parecem estar em um estado de melhoria oxidação (Kondo et al., 1999). Estes novos resultados são difíceis de conciliar com hipoxia e indicam o nível de complexidade e capacidade disfarçada de células malignas!

Em uma série de papéis antigos (Bocci et al., 1993a; 1993b; 1994; 1998b; Paulesu et al., 1991), mostramos o ozônio, através da ação transitória de peróxido de hidrogênio, atua como um indutor suave de citocinas em leucócitos e portanto, linfócitos e monócitos iniciados, liberando citoquinas em microambientes linfáticos, pode provocar lentamente uma ativação concertada do sistema imunológico geralmente suprimido pelo crescimento tumoral. Isto é uma possibilidade interessante porque uma citocina endógena e equilibrada A produção é conceitualmente mais eficaz e livre de toxinas do que a exógena. administração de uma única citocina (Bocci, 1988; 1998c).

Finalmente, depois de realizar milhões de AHTs durante as últimas três décadas, podemos assegurar que a ozonoterapia não procure efeitos adversos, mas melhora a qualidade de vida da maioria dos pacientes. o mecanismos que produzem o estado de bem-estar e euforia ainda não são experimentalmente claro, mas uma liberação hormonal complexa de CRH, ACTH, cortisol, DHEA, hormônio do crescimento, endorfinas e transmissores neurotônicos é provável que a modificação ocorra durante o "choque terapêutico" devido à reinfusão de sangue ozonizado (Bocci, 2002).

Em conclusão, temos alguns argumentos racionais que incentivam o uso de ozonoterapia em câncer:

- a) **Possível melhora da circulação sanguínea e entrega de oxigênio aos tecidos isquêmicos e neoplásicos.**
- b) **Melhoria do metabolismo geral.**
- c) **Corrija o estresse oxidativo crônico aumentando a sistema antioxidante. Possível melhora do redox celular potencial.**
- d) **Induzir uma ativação suave do sistema imunológico e**
- e) **Procure um estado de bem-estar em pacientes ativando o neuro-sistema endócrino.**

Existem agora *três questões que precisam ser respondidas:*

2) Em que estágio da doença a ozonoterapia seria melhor utilizada?

3) Qual é o esquema terapêutico mais adequado?

Existe um consenso total de que, sempre que possível, o tumor primário deve ser removido cirurgicamente (ou irradiado) porque grande carga tumoral ou / e metástases extensas induzem caxexia e um estado anérgico (Tisdale, 2002; Argiles et al., 2003). No entanto, uma ablação e cura completas são raras porque disseminação hematogênica de células tumorais de mama na medula óssea ocorre em um estágio inicial da malignidade (Riethmuller et al., 1999; Pantel et al., 1999). Assim, podemos presumir isso, mesmo depois de uma operação bem sucedida

(nódulos linfáticos negativos), o paciente, pior, pode ter uma disseminação de 1000-10,000 células neoplásicas que, após superar a imunodepressão de anestesia e cirurgia, podem permanecer adormecidos ou eliminados através da vigilância do sistema imunológico. Existem vários convencionais compostos imunomoduladores, mas certamente **a aplicação de A ozonoterapia parece ideal para pacientes com o chamado mínimo doença residual.**

Se as metástases estão presentes, o problema é muito mais complexo e A quimioterapia é amplamente utilizada com resultados mistos: frequentemente a primeira linha combinações podem ser úteis e limpar uma boa dose de células neoplásicas. **Outros ciclos, mesmo que intensivos, podem ou não ser úteis por causa de resistência celular progressiva à quimioterapia.** Além disso, os **efeitos colaterais e A toxicidade difusa empobrece a qualidade de vida (QoL). Os pacientes se tornam deprimido, anêmico, neutropênico, anoréxico e quase invariavelmente, eles relatar fadiga.** Por fim, esta grave complicação está recebendo devido atenção (Gutstein, 2001; Servaes et al., 2002; Stasi et al., 2003).

A terapia com ozônio pode ser útil por si só ou pode ser mais útil do que Quimioterapia e radioterapia em câncer metastático? Podemos combinar o tratamentos? Qual é o melhor momento para realizar a terapia de ozônio durante O curso da doença?

A maioria dessas perguntas permanece sem uma resposta hoje porque A ozonoterapia foi totalmente ignorada pela oncologia convencional, particularmente por quimioterápicos. Não posso evitar comentar que drogas quimioterápicas são economicamente gratificantes para muitas pessoas enquanto O ozônio não é. Isso é muito insatisfatório, principalmente porque, apesar de um pequeno progresso, a taxa de mortalidade continua alta e os avanços resolutivos não são ainda à vista. Porque eu sinto que essa é uma das questões mais importantes, eu acabaram de discutir razões hipotéticas para prosseguir a avaliação de ozonoterapia, não como um procedimento capaz de curar a neoplasia, mas sim como um significa diminuir a velocidade ou, possivelmente, estabilizar sua progressão, ou pelo menos para melhorar a qualidade de vida particularmente em pacientes idosos mais suscetíveis à Efeitos colaterais sérios de quimioterapia com altas doses.

Por fim, em outubro de 2003, em uma clínica de caridade, conseguimos iniciar um estudo aberto aplicando ozonoterapia ao câncer resistente a quimioterapia pacientes e fizemos algumas observações. Três pacientes, que tinham sofreu quimioterapia de alta dose e prolongada (1,5-2 anos), com uma Karnofsky status de desempenho em 20-30 %, apesar de um excelente conformidade, continuou a mostrar progressão da doença e morreu em 3-4 semanas. Quatro pacientes, também com metástase difusa (geralmente fígado e pulmão), inicial ascite, edema, anemia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia com Status de Karnofsky em 40-50%, depois 48-53 tratamentos, relatou um melhoria da qualidade de vida, mas a varredura mostrou progressão tumoral. A experiência até agora alcançada usando concentrações de ozônio de baixo teor médio sugere que os pacientes com câncer colorretal, na fase pré-terminal do

doença, não pode ser recuperada, mas ainda não está claro se já tivessem atingido o ponto de não retorno ou, se uma ozonoterapia mais agressiva puder ser capaz de parar a progressão. **Resultou claro que os paliativos quimioterapia realizada por 1-2 anos, não só não impediu um grande expansão tumoral, mas funções vitais marcadamente deprimidas.** *Alguns os oncologistas parecem mais preocupados em seguir um protocolo do que o paciente e esquecer o comandamento de Hyppocrates "nihil nocere". Prof Cesare Maltoni costumava dizer que "é mais importante dar uma boa vida ao dia em vez de dias horríveis para a vida".*

Assim, uma conclusão preliminar é que para embarcar um pré-terminal, chemo-paciente resistente em ozonoterapia parece incorreto porque parece improvável para modificar e reverter um produto biológico profundamente intoxicado e anérgico sistema. Isso é difícil de admitir porque pacientes, literalmente esgotados por quimioterapia prolongada e inútil, está deprimida e ansiosa para encontrar uma melhor tratamento. Esta situação é crítica porque um paciente desesperado pode cair uma presa de um charlatão e não devemos esquecer que vários complementares As abordagens não são nem eficazes, nem seguras (Ernst, 2003).

No momento, o momento mais adequado para a realização de ozonoterapia parece ser:

a) **Após uma cirurgia bem sucedida em pacientes com o mínimo residual doença.**

b) **Em combinação com quimioterapia de primeira linha ou radioterapia em pacientes inoperáveis e tratados cirurgicamente.** Lá não são contra-indicações e, na verdade, a melhoria da oxigenação tecidual pode potencializar a quimioterapia e a radioterapia.

c) Além disso, a **ozonoterapia pode reduzir seus efeitos colaterais típicos e levam a uma melhor tolerância e resultado.** Um aspecto interessante é que Jordan et al., (2002), no hospital Christie em Manchester (Reino Unido), tem já usou um inadequado (essa é a minha opinião) método de ozônio administração para melhorar a cura e aliviar a dor em graves reações cutâneas de radioterapia. Seria útil usar nossa metodologia para melhorando este tratamento no futuro próximo.

Obviamente, alguns tratamentos são praticamente inúteis e, **se quisermos mudar radicalmente a população eritrocítica, ou, induzir uma "terapia choque", programamos um ciclo intensivo de pelo menos seis meses seguido por uma terapia de manutenção para preservar o benefício como nós temos observado em pacientes com ARMD.** O esquema é o seguinte:

1) Dependendo do peso corporal, através de uma agulha de borboleta G-19, coletamos não mais de 250 ml de sangue em uma garrafa de vidro de 500 ml, sob vácuo, tendo previamente adicionado 25 ml de citrato de sódio, 3,8%, na proporção usual 1: 9 (citrato: sangue). Misture suavemente durante a coleta de sangue.

2) Em seguida, insuflamos na garrafa 250 ml de gás (O₂ + O₃). o a concentração de ozônio é progressivamente aumentada de 20 a 90 mcg / ml de gás por ml de sangue, em passos de 5 mcg / ml para cada sessão. A concentração máxima

é alcançado após 15 sessões no final da 5ª semana. (TRÊS SESSÕES SEMANAL em M., W. e F., ou T., Th. E S.).

3) A garrafa é suavemente (para evitar a formação de espuma com danos nos eritrócitos) girou por aproximadamente 10 minutos para garantir a oxigenação completa do sangue e ozonação.

4) Durante este intervalo, 250 ml da "solução de gluco-peróxido" são infundido. A concentração inicial de peróxido de hidrogénio de 0,03% (8,8 mM) é aumentado progressivamente até 0,15% (44,0 mM) em quatro etapas.

5) Ao usar o conjunto de infusão de sangue idoneo (com filtro), preenchido com solução salina, o sangue ozonizado é reinfundido no doador dentro de 15 a 20 minutos, sempre usando o mesmo acesso venoso.

6) Os 4-5 ml finais de sangue são aspirados em um syringe de 10 ml, apenas Preenchido com 5 ml de gás (concentração de ozônio: 90-95 mcg / ml). A seringa é agitado vigorosamente por um minuto e o sangue espumado é injetado no doador, alternativamente, no glúteo ou em dois locais subcutâneos. este procedimento definido menor AHT (Capítulo 6) é destinado a atuar como uma autovacuna e um potente indutor de HO-1.

7) A insuflação retal de oxigênio-ozônio pode ser um complemento tratamento somente se o paciente concordar em fazê-lo. Apenas um paciente nosso fez isso mas não sabemos se foi útil. Esperamos avaliar em breve o BOEX procedimento porque não há necessidade de punção venosa e simultaneamente, embora transitório, a hipertermia pode ser benéfica (Alexander, 2003).

8) Pacientes, particularmente aqueles com falta de ar, usando equipamentos de oxigênio em casa, são aconselhados a sofrer intermitentes (1 hora, três vezes) oxigenoterapia todos os dias. Embora a maioria dos trabalhos tenha sido feito em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o uso de O oxigênio é certamente útil para a falta de ar em câncer avançado (Booth e Wade, 2003).

9) Os pacientes devem tomar todos os dias a dose sugerida de antioxidantes (Capítulo 8).

10) Os controles hematológicos, de varredura e clínicos devem ser programados em pelo menos a cada três meses durante e pós-terapia.

A sessão é completada em uma hora e já realizamos quase 300 sessões sem qualquer problema com a exceção para substituir em Dois pacientes, o acesso braquial com um central. Os pacientes nunca relatou quaisquer efeitos adversos e a maioria notou menos fadiga. Na nossa clínica de caridade, o paciente reembolsa apenas o custo do material descartável (15 euros).

CONCLUSÕES: nos últimos anos, fiz um esforço para explicar que a terapia com ozônio, desencadeando diferentes mecanismos de ação, pode seja capaz de criar um ambiente hostil às células cancerígenas (Bocci, 1988c). Esta é uma nova linha de pensamento afirmando que a malignidade celular pode ser domesticado através do uso de um modificador biológico multiforme. O raciocínio

da abordagem, um possível momento de aplicação, sozinho em pacientes com doença residual mínima ou em combinação com ortodoxos tratamentos e o esquema terapêutico já utilizado foram descrito em detalhes.

7. A SÍNDROME DISMETABÓLICA E OZONETERAPIA

A síndrome dismetabolica inclui várias anormalidades metabólicas de Qual a resistência à insulina é uma das principais características. Renal crônica O fracasso (CRF) será discutido na Seção IX, mas o dano crônico Estresse da hemodiálise, levando inevitavelmente a aterosclerose acelerada

também pode levar a esta síndrome.

Se pelo menos três das seguintes cinco características diagnósticas estiverem presentes (Wilson e Grundy, 2003 a, b), podemos fazer o diagnóstico do dismetabólico síndrome:

- 1) Adiposidade abdominal (cintura > 88 cm em mulheres, > 102 cm em homens).
- 2) HDL-Colesterol: <50mg / dL em mulheres, <40mg / dL em homens.
- 3) Triglicerídeos, jejum, > 150 mg / dL (1,69 mmol / L)
- 4) Pressão arterial: > 130/85 mm Hg.
- 5) glicose em jejum > 110 mg / dL (> 6,1 mmol / L).

Diabetes é uma doença causada por muito pouco da hormona insulina (tipo 1 diabetes ou diabetes insulino-dependente que afeta sobre 10% de crianças), ou um mau uso da insulina do organismo (diabetes tipo 2 ou insulina não insulina) diabetes dependente, afetando prevalentemente os pacientes de meia-idade e alguns adolescentes obesos). Nos países ocidentais, essa patologia afeta quase 6% dos a população, metade dos quais não está identificada e, no entanto, a O custo anual de cuidados excedeu US \$ 92 bilhões em 1999 (American Diabetes Associação. Diabetes, Estatísticas vitais de 1996). Está se tornando uma espécie de epidemia (Rocchini, 2002), e a OMS projetou uma série de 350 milhões em 2025. É triste que o número de pessoas famintas ou Desnutrido é maior do que o superdotado.

Esta situação torna a doença uma das piores, se considerarmos a o sofrimento humano e o fardo socioeconômico. Nos EUA, diabético os pacientes representam 27% do orçamento médico federal e o que é pior é que há um milhão de pacientes diabéticos que sofrem de membros crônicos isquemia com úlceras no pé diabético. Essas úlceras não têm tendência a curar e na verdade pode deteriorar-se para que os diabéticos representem entre 50 e 70% do valor anual amputações não-traumáticas (Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA). Ficha de informação sobre o Diabetes Nacional. Centros de Controle e Prevenção de Doenças,

Centro Nacional de Prevenção de Doenças Crônicas e Promoção da Saúde, 1 de novembro de 1997).

A hiperglicemia (HG), presente em ambos os tipos de diabetes, causa uma variedade de distúrbios bioquímicos que levam a um dano vascular difuso responsável por várias manifestações patológicas. Existe um fervor de estudos que visam primeiro bloquear ou abrandar o início da diabetes tipo 1, Em segundo lugar, identificar os fatores ambientais e genéticos que causam o tipo 2 diabetes e, em terceiro lugar, sugerir possíveis formas de prevenção ou adiamento de complicações incapacitantes (Rosen et al., 2001; Diabetes Grupo de Pesquisa do Programa de Prevenção, 2002). O problema crucial da diabetes é a hiperglicemia devido à incapacidade de vários sistemas de controle para manter um nível normal de plasma glicêmico.

Uma questão relevante é: as complicações diabéticas podem ser prevenidas ou atrasado pela normalização da hiperglicemia? Isso pode ser alcançado pelo menos em parte se um controle meticuloso da hiperglicemia for mantido com um dieta, fármacos antidiabéticos orais (Inzucchi, 2002; Holmboe, 2002; Bell, 2004, a), ou administração de insulina (Pickup et al., 2002), associada ao exercício diário e um estilo de vida correto. No entanto, devido a fatores genéticos e apesar de um controle sério, são encontradas complicações mesmo em pacientes com transição e ligeira hiperglicemia. Ao longo dos anos, as seguintes complicações pode desenvolver-se com diferentes intensidades e localização. Circulatório as anormalidades são o denominador comum (Resnick e Howard, 2002) e estão presentes sob a forma de doenças microvasculares:

x **A retinopatia diabética (com catarata incipiente e glaucoma) é uma principal causa de cegueira em cerca de 85% dos pacientes.** Um controle muito rigoroso de diabetes pode reduzir a incidência e a progressão da retinopatia (Kohner, 2003, a; Frank, 2004).

x **A nefropatia diabética é uma das principais causas de deficiência, a necessidade**

para diálise e morte prematura.

x **A polineuropatia periférica diabética é uma das principais causas de morbidade** (dor e impotência).

x **Aterosclerose acelerada frequentemente se manifesta com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral eclusão vascular complicada com úlceras necróticas (o pé diabético) levando à amputação** (Jeffcoate e Harding, 2003).

x **Lipodistrofia** aparentemente devido à ineficaz atividade leptina ou / e dismetabolismo de ácidos graxos (Petersen et al., 2002; Unger, 2002; Minokoshi et al., 2002).

Existe um amplo consenso de que **o denominador comum é representado por um estresse oxidativo crônico devido à prevalência de ROS em oposição a um esgotamento de antioxidantes**. O oxidativo endógeno O estresse é intracelular e implacavelmente causa degeneração celular e morte. Além da necessidade de corrigir a hiperglicemia, *parece importante*

A Aplicação Clínica de Ozônio

177

ajustar o desequilíbrio constante entre oxidantes e antioxidantes e embora a administração de antioxidantes seja útil, não é suficiente restaurar a homeostase celular.

O QUE SABEMOS SOBRE OS MECANISMOS DE DANO INDUZIDO POR HIPERGILCEMIA?

Durante a última década, os seguintes mecanismos moleculares foram envolvido em dano vascular mediado pela glicose:

x **Aumento da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs)**
A hiperglicemia intracelular é o evento iniciador na formação de intra- e AGEs extracelulares: AGEs, absorvidos pelos receptores celulares, estimulam a síntese de citocinas pró-inflamatórias e proteínas da matriz.

x **Aumento do fluxo da via de poliol.** Ativação da aldose redutase leva a uma maior conversão de glicose para sorbitol.

x **Ativação de isoformas de proteína quinasa C.** Intracelular
A hiperglicemia aumenta a quantidade de diacilglicerol em células vasculares de diabéticos.

x **Aumento do fluxo da via da hexosamina.** Excesso de intracelular a glicose é encaminhada para a via da hexosamina levando ao aumento produção de factor de crescimento transformante $\alpha 1$ e ativador de plasminogênio inibidor-1.

Estes quatro mecanismos foram rigorosamente analisados por Brownlee (2001). Curiosamente, de maneiras diferentes, induzem a superprodução de anião superóxido (O_2^-) pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e deve-se dizer que, desde 1991, Baynes postulou que a alteração no diabético os pacientes podem depender do aumento do estresse oxidativo. Oeste (2000) tem propôs um esquema que indica claramente a interação entre hiperglicemia e a produção melhorada de espécies reativas de oxigênio, como o superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilo acompanhados de um esgotamento de compostos antioxidantes e enzimas.

Um nível aumentado de xantina oxidase no nível endotelial (Parques e Granger, 1983; Houston et al., 1999) **aumenta a liberação local de anião superóxido** que, ao reagir rapidamente com o óxido nítrico, de um lado diminui o relaxamento vascular (aumenta a agregação plaquetária!) e, na outro permite a formação do anião peroxinitrito (Stamler et al., 1992; Stamler, 2004; Kokura et al., 2002). Já sabemos que o **peroxinitrito o anião é altamente tóxico** e inativa várias enzimas cruciais para células corretas Sinalização (Mallozzi et al., 1997; Evans et al.2002).

O equilíbrio desequilibrado entre espécies reativas de oxigênio e antioxidantes, particularmente uma glutatona / glutatona oxidada reduzida relação, geralmente precede a hipertensão arterial em diabetes. Outro círculo vicioso pode Comece quando AGEs ligados à membrana dos eritrócitos estimulam a produção de lipoperoxídeos e adesão ao endotélio. Este processo, por sua vez, favorece a migração transendotelial de monócitos com consequência

exacerbação do estresse oxidativo (Zoukourian et al., 1996; Rattan et al., 1997). Para interromper essa involução, há uma necessidade constante de elaborando intervenções terapêuticas eficazes.

TERAPIAS ORTODOXAS PARA A SÍNDROME METABÓLICA

Em primeiro lugar, os pacientes devem ser submetidos a controles de rotina para seguir o curso de a doença, tais como testes diários para o nível de glicose no sangue (dedo prick) e a cada trimestre, a medida da hemoglobina glicada A1 c. Isto é um bom marcador para revelar o nível médio de glicose no sangue ao longo do tempo. Além disso, eles devem verificar o peso corporal, pressão arterial, colesterol, triglicerídeos, biomarcadores típicos (níveis de peptídeo reativo C, aldose redutase atividade e fructololisina), níveis de proteína C-reativa e assim por diante.

Como é claro que a **hiperglicemia representa um fator de risco contínuo** As modalidades para melhorar o controle glicêmico são necessárias e diferem para diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. Um baixo consumo de gordura e uma baixa e equilibrada dieta (1200-1500 Kcal) é eficaz na redução do peso e pode reverter a insulina resistência em pacientes com diabetes tipo 2. Um estilo de vida espartano é útil, mas A conformidade a longo prazo geralmente é pobre e, conseqüentemente, a tendência predominante é adotar uma abordagem farmacológica que possa reduzir a carga de morbidade e mortalidade por hiperglicemia. Bell (2004, a) sugeriu uma terapia oral triple flexível para diabetes tipo 2 com a possível adição de insulina, se necessário. Infelizmente, apenas alguns pacientes entendem o importância de um controle contínuo e rigoroso da glicemia.

Como reequilibrar o potencial redox continua a ser um problema aberto.

Uma abordagem óbvia é a administração ao longo da vida de um equilíbrio multi-dieta antioxidante que forneceu resultados controversos. No entanto, enquanto lá não há dúvida de que isso seja útil em várias condições relacionadas ao estresse oxidativo, há provas controversas de que pode ser um remédio definitivo (Bridgeman et al., 1991; Levine et al., 1996; 1998; Ting et al., 1996; Packer et al., 1997; Hack et al., 1998; Halliwell, 1999 a, b; McCall e Frei, 1999; Polidori et al., 2001; 2004 ; Asplund, 2002; Wiernsperger, 2003). Razões para A explicação desse problema foi enumerada e discutida no Capítulo 8. Assim, uma suplementação oral apropriada, embora não prejudicial, pode não ser suficiente para bloquear as complicações da diabetes. **Isso se torna compreensível tendo em conta que a maior parte do dano celular é devido a uma produção intracelular excessiva de oxidantes remanescentes por um conteúdo de GSH anormalmente baixo e enzima prejudicada função realizada por várias enzimas** (superóxido dismutase; GSH peroxidase; Redutase de GSH; catalase; glucose-6-fosfato desidrogenase), geralmente atuando de forma cooperativa. Além disso, pelo menos dois dos principais enzimas degradantes 4-HNE, nomeadamente GSH-S-transferase e aldeído Desidrogenase encontrada reduzida em microsomas de fígado e mitocôndrias de ratos diabéticos (Traverso et al., 2002). Deve ser enfatizado que mesmo um nível normal de antioxidantes no plasma é incapaz de diminuir a estresse oxidativo intracelular que é um processo contínuo que leva a um

dano difuso e, eventualmente, morte celular. Além disso, sobrecarga de ferro em pacientes diabéticos com doenças hemolíticas, embora tratados de forma útil com A terapia de quelação (Olivieri e Brittenham, 1997) só pode ser oxidante Estresse pior (Loebstein et al., 1998). Finalmente, **uma vez iniciado, endógeno O estresse oxidativo é longo tempo de vida e não pode ser comparado a um extremamente transitório e calculado o estresse oxidativo ocorrendo durante terapia de ozônio.**

PODE A TERAPIA DE OXIGÊNIO-OZONO REALIZAR A OXIDATIVA STRESS E ESTABILIZAR A SÍNDROME DISMETABÓLICA?

Antes de mais, **gostaria de enfatizar que a terapia de ozônio proposta não se destina a substituir o regime de tratamento ortodoxo para diabetes e para minimizar a morbidade cardiovascular.** Da mesma forma, todos os mudanças de estilo de vida sugeridas na última década, como uma redução congruente da ingestão de alimentos, incluindo a compostação de gorduras saturadas, aumento da absorção de óleo de peixe (Mori et al., 2003), fibras e antioxidantes mais pelo menos 30 min de A atividade física continua sendo de importância crucial. No entanto, na minha opinião, **todos disso**, por mais que seja, **não é suficiente porque é incapaz de diminuir o estresse oxidativo crônico e estabilizar-se ou inverter a doença.**

No capítulo 8, todas as estratégias possíveis hoje conhecidas para reduzir O estresse oxidativo tem sido discutido e surgiu com cuidado Terapia com ozônio, PARADOXICAMENTE, induz uma adaptação única resposta capaz de reduzir o estresse oxidativo endógeno.

Para a síndrome dismetabólica, proponho o tratamento usual de AHT com base em expor brevemente um volume do sangue do paciente (no máximo 225 ml mais 25 ml de citrato de Na a 3,8%) para um volume igual da mistura gasosa (98% O₂ e 2% O₃) com uma concentração de ozônio de baixa-média para ser devagar aumentou de 20 a 40 mcg / ml de gás por ml de sangue (0,42-0,83 mM) três vezes por semana no primeiro mês, duas vezes por semana para o segundo e terceiro meses seguidos por uma terapia de manutenção de pelo menos um AHT mensalmente. **Infelizmente, pacientes diabéticos com acesso venoso fraco não podem sofrer a infusão da solução "gluco-peroxide"**, mas poderia sofrer BOEX em doses de ozônio sem graça a uma temperatura moderada. Alguns pacientes podem preferir insuflação auto-rectal em casa também com doses de ozônio dias alternados.

Que vestígios de ROS, particularmente peróxido de hidrogênio, podem atuar como mensageiros fisiológicos não é mais surpreendente, porque agora está claro que eles são capazes de ativar múltiplos caminhos bioquímicos e imunológicos nas células sanguíneas (Capítulo 4). Além disso, quando o sangue ozonizado é reinfundido em O doador ou LOPs são absorvidos da pele ou da mucosa colorretal, o endotélio no primeiro e, em seguida, vários órgãos interagem com esses compostos. A interação leva a uma reativação de vários processos biológicos que se combinam para melhorar o estresse oxidativo crônico, induzindo um up-

regulação de enzimas antioxidantes, como SOD, GSH peroxidase, GSH redutase, GSH transferase, bem como glucose-6-fosfato desidrogenase.

Além disso, o fenômeno da adaptação ao estresse oxidativo crônico implica que os tratamentos de ozônio repetidos induzem a síntese de oxidativos proteínas de estresse, das quais HO-I é um exemplo prototípico. Este prodigioso a enzima produzirá um maior nível de bilirrubina (um lipofílico igualmente potente antioxidante como β -tocoferol) e CO. A enzima reduz indiretamente

constrição vascular porque suprime a expressão gênica de endotelina-1 e inibe a proliferação de células musculares lisas (Morita e Kourembanas, 1995; Duckers et al., 2001). Sabe-se que o óxido nítrico, cuja liberação é reforçada pela terapia com ozônio (Valacchi e Bocci, 2000), é o vasodilatador e inibidor fisiológico mais importante de agregação de plaquetas e leucócitos e adesão ao endotélio e certamente os vestígios de CO cooperam com NO para melhorar o relaxamento vascular.

Embora alguns dos NO liberados sejam imediatamente eliminados pelo Fe hemograma da hemoglobina, alguns são convertidos em compostos mais estáveis tais como S-nitrosohaemoglobina e uma variedade de S-nitrosothióis (Jia et al., 1996; AlSa'doni e Ferro; 2000; Rafikova et al., 2002; Rassaf et al., 2002), que pode relaxar e aumentar o fluxo de sangue em vasos distantes do local de origem. No entanto, no diabetes, o endotélio gera mais aniões superóxido, o que neutraliza as atividades funcionais do NO e causa vasoconstrição vascular, bem como a ativação plaquetária e, portanto, é pelo menos em parte responsável pelo dano microvascular. A produção excessiva de aniões superóxido e a consequente falta de equilíbrio do fisiológico O equilíbrio entre NO e superóxido não é apenas devido à dismetabólica consequências da hiperglicemia (Oeste, 2000), mas também a um aumento quantidade de xantina oxidase ligada a células endoteliais (Houston et al., 1999). Este fenômeno não ocorre apenas em diabetes, mas em várias patologias tais como hepatite crônica, isquemia-reperfusão e anemia hemolítica (Tan et al., 1993; Sarnesto et al., 1996). Não há dúvida de que uma constante aumento de superóxido, portanto, de peróxido de hidrogênio e possivelmente hidroxila radicais, prejudica as funções vasculares e instaura uma oxidação crônica estresse. Além disso, o superóxido não só consome alguns dos NO mas converte em peroxinitrito responsável pela oxidação de proteínas e lipídios que bem, explique a lesão tecidual progressiva (Beal, 2002). Também a ativação de granulócitos, via mieloperoxidase, produz ácido hipocloroso que é outro composto oxidante potente que introduz grupos carbonilo em proteínas (Levine, 2002). O dano pode ser estendido para o restante ù células no pâncreas ou pode alterar os receptores de insulina nos tecidos alvo. Portanto, Um dos escopos para a terapia proposta é interromper esse involutivo ciclo de eventos renormalizando o equilíbrio de óxido nítrico / superóxido em o nível endotelial, que eventualmente deve restaurar o fluxo sanguíneo normal e desacelerar o estado inflamatório sutil que perpetua o processo. Assim, a **ozonoterapia não só melhora a fisiologia da circulação,**

bem determinado, mas possivelmente melhora a secreção de insulina e / ou pode diminuir a resistência à ação da insulina. Em outras palavras, o ozônio A terapia pode transformar um "vicioso" em um círculo "virtuoso".

EVIDÊNCIA EXPERIMENTAL E CLÍNICA QUE
A OZONETERAPIA É ÚTIL NA DIABETES

Um documento que tratava da ozonoterapia revelou que a estreptozotocinatos diabéticos tratados 10 vezes em duas semanas com oxigênio-ozônio (com um concentração de ozônio de 50 mcg / ml) através de insuflação retal mostrou, em comparação com controles, hiperglicemia reduzida e biomarcadores (aldose reductase e fructolissina) relacionadas à diabetes (Al-Dalain et al., 2001). Em simultâneo, os hidroperóxidos totais e os níveis de malondialdeído não diferiram do grupo de controle e, além disso, a adaptação ao tratamento com ozônio foi mostrado por um aumento significativo na fração solúvel do pâncreas homogeneizados de GSH, superóxido dismutase e catalase. Considerando que a insuflação rectal de ozônio, em comparação com o método AHT, é uma abordagem bastante empírica e foi realizada por um curto período de tempo, esses resultados são quase bom demais para ser verdade! É lamentável que a avaliação da AHT abordagem não é tecnicamente viável no rato, mas, no entanto, o retal insuflação de gás, se realmente funciona, tem a vantagem de não ser invasivo, simples e barato. Nesta fase, evidências clínicas de que A ozonoterapia é útil várias vezes por ozonoterápicos, incluindo eu mesmo, mas um ensaio clínico controlado ainda precisa ser realizado.

A isquemia dos membros crônicos é frequentemente acompanhada de diabetes tipo 2 e estes pacientes foram tratados vaticosamente com AHT. A necessidade de reduzir a dose de insulina, sugerindo uma secreção de insulina melhorada ou / ou uma Aumento da sensibilidade do receptor, tornou-se uma observação comum. Contudo parece urgente organizar um ensaio clínico apropriado para avaliar seja um ciclo inicial, incluindo 28 tratamentos durante três meses (como anteriormente mencionado) pode modificar parâmetros críticos, incluindo glicêmico e níveis de peptídeos C-reativos, glicosilação não enzimática, aldose redutase atividade, AGEs e o equilíbrio antioxidante-prooxidante. Devido ao preciso estaquiometria do AHT, preferimos essa abordagem, em vez da insuflação retal. A estratégia adotada "começar baixo, ir devagar" aparece mais idôneas para induzir a tolerância ao ozônio e o reequilíbrio do redox sistema. Tendo em mente que a ozonoterapia pode modificar os níveis de glicemia, uma O controle estrito é imperativo e, obviamente, seria muito interessante siga por vários meses.

É quase desnecessário dizer que se a ozonoterapia melhorar o diabético condição, deve ser continuada por um período indefinido. No ARMD e isquemia de membros crônicos observamos que após o ciclo inicial, pelo menos um tratamento AHT por mês parece suficiente para manter a clínica melhoria. Além disso, pode valer a pena avaliar em um conjunto de pacientes se a insuflação retal de ozônio merecer consideração. Isto é porque pacientes interessados devidamente instruídos e rotineiramente verificados, podem fazer auto-

administração por longos períodos, como é frequentemente realizado por infecções por HIV pacientes.

CONCLUSÕES. A síndrome dismetabólica é reconhecida como uma da doença mais grave nos países ocidentais causada por uma série de alterações metabólicas como diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, aterosclerose, disfunção renal com o denominador comum representado por um estresse oxidativo crônico. Embora a medicina ortodoxa tem várias drogas boas para bloquear a progressão do diabetes e aterosclerose, continua a ignorar a capacidade da terapia com ozônio que é capaz de melhorar: a) circulação sanguínea e entrega de oxigênio para tecidos isquêmicos; b) corrige o estresse oxidativo crônico por upregulating o sistema antioxidante; c) induz, sem efeitos colaterais, um estado de bem-estar e euforia e d) podem melhorar a secreção de insulina ou a sua eficácia. Pacientes diabéticos, particularmente aqueles com úlceras no pé, são crítico e hoje eles ainda têm um prognóstico sombrio. Isto é porque eles precisam de uma terapia multiforme com o objetivo de eliminar a infecção, a isquemia periférica e neuropatia. Embora ainda não tenhamos certeza sobre a correção da desinsulinemia, testemunhamos dramáticos melhorias em pacientes prontos para amputação executando AHT e aplicação tópica, diária, de óleo ozonizado. Embora certamente não estejamos ignorando a importância dos antidiabéticos, estatinas, agentes anti-hipertensivos e assim por diante, julgamos deplorável ignorar o benefício de uma terapia combinada de ozônio.

8. É UMA DOENÇA HAEMATOLÓGICA TRATAMENTO COM TERAPIA DE OZONO?

As doenças malignas hematológicas em crianças são tratadas com notável sucesso pela medicina ortodoxa e duvido que a terapia com ozônio seja útil. Após o fracasso do IFN, a leucemia mielóide crônica, em adultos, é agora tratado com uma nova droga: mesilato de imatinib, que é uma tirosina seletiva inibidor de quinase capaz de parar a proliferação de células tumorais. A molecular terapia "é um novo avanço, e espera-se que a possibilidade de adicionar simultaneamente, fármacos similares vão contrariar a tendência das células neoplásicas para se tornar resistente.

Existem duas doenças: anemia falciforme (SCA) e beta talassemia

maior (TM), que estão levando a deficiência de sangue de oxigênio acompanhado por outras manifestações graves em que a aplicação da terapia com ozônio poderia ser útil. Pacientes com síndrome de TM podem sobreviver se receberem sangue regular infusão de transfusão e desferrioxamina ou transplante de medula óssea de um doador adequado. **Entre as anemias hemolíticas, SCA e TM são as anemias crônicas hereditárias mais relevantes e comuns devido a**

síntese de cadeia de globina alterada ou prejudicada. A β -globina alterada A biossíntese leva a uma série de problemas, como a eritropoiese ineficaz, degradação acelerada dos eritrócitos, sobrecarga de ferro, hipoxia tecidual, comprometimento crescimento e uma sobrevida reduzida. Além da prevenção e sempre que possível transplante de medula óssea ou terapia genética, a terapia ortodoxa é modestamente eficaz. Recentemente ficou claro que os radicais livres de oxigênio e lesão do tecido peroxidativo acompanha a anemia e representa uma complicação inevitável que acelera as anormalidades de vários órgãos (Livrea et al., 1996; Angelucci et al., 1997; 2000; Cighetti et al., 2002). É Existe alguma possibilidade adicional de corrigir o estresse oxidativo crônico que do dia a dia estabelece uma involução negativa? Melhorando a quelação terapia e um suplemento de antioxidantes (Asplund, 2002), pode ser útil, mas eles são incapazes de diminuir o estresse oxidativo crônico.

Estou certo de que o leitor pensa imediatamente que o ozônio, embora fortemente oxidante, se cuidadosamente administrado, pode, paradoxalmente, induzir uma resposta adaptativa capaz de reduzir a oxidação excessiva.

Embora os hematologistas tenham se recusado repetidamente a avaliar essa abordagem por conta própria ou em combinação com terapias convencionais, gostaria examinar a validade de vários mecanismos que representam uma base racional para avaliar a eficácia da terapia com ozônio.

Anemia falciforme (SCA) ou drepanocitose é uma genética comum doença entre a população negra devido a um distúrbio autossômico recessivo envolvendo uma única substituição de aminoácidos na subunidade beta de um peculiar hemoglobina, denominada hemoglobina S (HbS) para distingui-la da hemoglobina A adulta normal (HbA). Vernon Ingram em 1954 fez o descoberta memorável de que a **HbS contém valina em vez de glutamato em A posição 6 da cadeia β** e Linus Pauling, em 1949, já mostravam que HbS tem um ponto isoeletrico de 7,09 (oxyHb) e 6,91 (desoxiHb) em comparação com Hb normal (6,87 e 6,68, respectivamente).

Pacientes com SCA são homocigotos para o gene anormal e até 35% de eritrócitos são falciformes, enquanto indivíduos heterocigóticos normalmente não são sintomático e 1% apenas dos eritrócitos podem ficar falciforme. Pacientes homocigotos SC geralmente têm menos de 20% de HbF, 3% de HbA2 e 70-80% de HbS. **Sickling ocorre quando os eritrócitos, passando pela circulação capilar (o pO₂ diminui de 98 para cerca de 40), liberam oxigênio para os tecidos.** O processo de desoxigenação provoca uma mudança rápida da estrutura terciária de HbS com a formação de um intracelular precipitado consistindo de fibras de 21,5 nm de espessura. Curiosamente, a HbF inibe a polimerização de HbS para que os eritrócitos com um alto teor de HbF sejam um pouco protegido contra falhas.

Consequentemente, o eritrócito falciforme torna-se rígido e deformado e ao obstruir a circulação provoca isquemia e infarto.

As crises oclusivas do vaso devido a uma armadilha física ou aumento da adesão de Os eritrócitos falciformados para o endotélio vascular ocorrem em vários órgãos

e pode ser doloroso, particularmente aqueles sucessivos à necrose da medula óssea. A hemólise aumentada é acompanhada por hemocromatose, anemia e uma doença inflamatória crônica. Na verdade, há uma ativação de macrófagos, aumento de leucócitos com liberação de citocinas e consequentemente, uma alteração da adesão celular em relação aos monócitos e neutrófilos (Muller, 2002). Embora qualquer órgão possa estar envolvido, comprometimento da doença cardiopulmonar, renal hepática, esquelética, ocular e As funções neurológicas são mais comuns (Prengler et al., 2002).

Assim, SCA é uma doença grave e apenas 2% de cerca de 120.000 afetados Os bebês nascidos na África sobrevivem até a idade de cinco anos. A medicina convencional faz praticamente nada para ajudar pacientes em países pobres. Em teoria, africano Os americanos podem sofrer transplante de medula óssea, mas isso raramente realizado e acompanhado de mortalidade significativa (Hoppe e Walters, 2001). No futuro, a terapia genética pode se tornar útil (Pawliuk et al., 2001). A administração de uma droga oral pode ser prática, mas até à data, entre agentes de melhora potencial como a hidroxiureia (HU), cianato, metilprednisolona (Steinberg, 1999) e Polaxamer 188 (Orringer et al., 2001), apenas o primeiro é amplamente utilizado.

HU aumenta a porcentagem de HbF, reduz a HbS e a taxa de doloroso crise, mas a droga é um tanto tóxica, mutagênica e possivelmente imunossupressora (Steinberg, 1999). Clotrimazol, um Ca^{2+} específico inibidor do canal K^+ ativado, pode reduzir a desidratação deletéria de eritrócitos falciformes, mas continua a ser validado (Brugnara et al., 1996). Do mesmo modo, o uso de anticorpos contra integrinas adesivas, embora possa O trabalho como estratégia anti-oclusiva continua a ser testado (Kaul et al, 2000). As crises dolorosas podem ser tratadas com analgésico, hidratação e oxigênio administração (Steinberg, 1999). Um suplemento oral diário de ácido fólico é um pouco útil e as transfusões de sangue devem ser usadas com moderação para evitar isoimunização, hepatite e sobrecarga de ferro.

TM é uma das talassemias que varia de pequenos eritrócitos anormalidades de uma doença que ameaça a vida devido a grandes diferenças na síntese das cadeias globinas. Em contraste com o SCA anteriormente discutido, **As cadeias β de pacientes com TM possuem uma estrutura normal, mas são frequentemente quase indetectável.** A frequência de genes para TM é de cerca de 0,1 na Sicília e outras ilhas do Mediterrâneo, mas a doença também está presente na Ásia e África. Dois pais heterozigotos (traço β -talassemia) estatisticamente gerar uma em cada quatro crianças no estado homozigótico com β talassemia maior (TM) ou anemia de Cooley. **Os eritrócitos contêm um excesso de α cadeias e praticamente pouca ou nenhuma cadeia β** (Scott et al., 1993). Devido a diminuição da solubilidade, as cadeias α gratuitas formam agregados insolúveis dentro da precursores de eritrócitos na medula óssea. O resultado é extenso destruição erêmica intramedular e, em qualquer caso, uma curta vida útil da eritrócitos circulantes. Esses defeitos causam anemia grave, periférica hemólise, liberação de ferro livre, haemosiderose, comprometimento do crescimento, anormal

A hematopoiesis é inútil. Pacientes com TM, que são capazes de upregulate a produção da cadeia α têm um curso clínico menos grave porque as cadeias α combinam com as cadeias β gratuitas para formar a hemoglobina fetal estável (HbF) que, no entanto, é incapaz de executar a entrega de oxigênio conforme solicitado em vida normal.

Para prevenir a TM, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal são essenciais, mas nem sempre suficientes. Os pacientes podem ser apoiados com diariamente suplemento de ácido fólico e, para manter pelo menos um nível de 9 g Hb / dL, a terapia de transfusão de doadores normais é necessária, mas isso, no longo prazo implica alloimunização, risco de infecções virais e inevitavelmente sobrecarga de ferro fatal. Infusões constantes de desferrioxamina, bem como a flebotomia é eficaz (Angelucci et al., 1997), enquanto o valor da oral A administração de deferiprona continua incerta (Pippard e Weatherall,

2000). Assim, **em alguns pacientes, um excesso de Fe^{2+} melhora a formação de espécies radicais não suficientemente neutralizadas pelo sistema antioxidante** O transplante de medula óssea, embora com algum risco, seja capaz de modificar o prognóstico, mas não pode ser aplicado em grande escala. Curiosamente, tem descobriu-se que a proteína estabilizadora de alfa-hemoglobina atua como um chaperone e bloqueia os efeitos deletérios da precipitação Hb livre. Se o falta ou uma mutação de AHSP em TM prova ser realmente prejudicial, gene A terapia pode ajudar esses pacientes para o futuro.

A terapia com oxigênio-ozônio pode ser útil e por quê?

Já dispomos de alguns dados clínicos fornecidos por Centro Nacional de Pesquisa Científica em Havana. Médicos cubanos realizou um ensaio clínico randomizado em 55 pacientes com SCA (30 e 25 controles). Uma mistura de gás composta por cerca de 97% de oxigênio e 3% O ozônio foi administrado diariamente (5 dias por semana) durante 3 semanas em 30 pacientes através da via retal por insuflação. O grupo de controle recebeu apenas analgésicos, vasodilatadores e infusão salina IV. O grupo tratado com ozônio exibiu um aumento na pO_2 arterial e reduziu significativamente (em cerca de 50%) frequência e gravidade das crises dolorosas. Não foram registrados efeitos colaterais (Gomez et al., 1995).

Avanços básicos recentes e resultados clínicos alcançados em As vasculopatias que usam esta terapia parecem muito encorajadas (Capítulo 9, Seção II) e eles tentam testá-lo em hemoglobinopatias.

~~Deixe-me examinar os prós e contras de um ciclo de tratamento baseado no poço~~ procedimento padronizado da autolomoterapia ozonizada usando 225 ml sangue (+25 ml de citrato de Na β , 8%) e 225 ml de gás com baixo ozônio concentração (começando com 10 mcg / ml por ml de sangue e escalando lentamente até 30 mcg / ml). A transfusão autóloga é bastante segura e o uso de as concentrações de ozônio não causam qualquer dano ao normal ou eritrócitos patológicos e, na verdade, o aumento da hemólise permanece insignificante ($\pm 0,2\%$). Isso ocorre porque a atividade oxidante está esgotada quando

O ozônio é solubilizado na água plasmática e reage instantaneamente com um variedade de biomoléculas, nomeadamente PUFA, antioxidantes hidrossolúveis gerando ROS, principalmente peróxido de hidrogênio e uma variedade de LOPs.

Com base em nossa hipótese de trabalho, ROS e LOPs são o ozônio mensageiros capazes de ativar múltiplos produtos bioquímicos e imunológicos Caminhos nas células do sangue Além disso, após a reinfusão do sangue no doador, o endotélio no primeiro e, em seguida, células parenquimatosas interagem com LOPs. Nós agora tem uma boa evidência de que um curso prolongado de AHT é capaz de reativar um número de processos biológicos que, simultaneamente ou sucessivamente, combinam-se para melhorar a fisiologia da circulação e para reduzir a estresse oxidativo. Escusado será dizer que **a terapia com ozônio não pode modificar a genética irregularidades**. No entanto, mostramos que, devido à regulação positiva de enzimas antioxidantes coadjuvadas por G6PD, os eritrócitos recém formados são mais resistente ao estresse oxidativo e mais ou menos rapidamente dependendo de o cronograma terapêutico, se tornam uma grande proporção de células circulantes. Embora qualquer AHT represente um pequeno estresse oxidativo, isso é bastante

transitório, calculado e prontamente corrigido, pelo sistema antioxidante. O tratamento é interpretado como um choque terapêutico que ocorre vivo durante a exposição ao sangue ao ozônio e transmitida ao doador durante o sangue reinfusão. **Deve ficar claro que, sem estresse, nenhum efeito biológico segue.** A síntese de proteína de estresse oxidativo (OSP), particularmente de HO-1 ou HSP-32, é um exemplo claro. HO-1 aumentará a quebra de haeme, portanto produzirá um nível mais alto de bilirrubina (um poderoso antioxidante lipofílico) e CO (Morita e Kourembanas, 1995). Mostrou-se que HO-1 A expressão reduz a constrição vascular porque suprime o gene expressão de endotelina-1 e inibe a proliferação de músculo liso células (Duckers et al., 2001).

Nós demonstramos que as células endoteliais humanas estão em contato com plasma ozonizado, portanto, LOPs, aumentam a liberação de NO (Valacchi e Bocci, 2000). Este composto, após ligação ao receptor em liso células musculares ativam a guanilato ciclase, de modo que um aumento do nível cíclico guanosina monofosfato (cGMP) causa relaxamento e, portanto, vasodilatação. Sabe-se que o NO inibe a agregação de plaquetas e leucócitos e adesão e, certamente, coopera com CO para melhorar o relaxamento vascular. Embora a semi-vida intravascular de NO seja aproximadamente importante caminhos bioquímicos que descrevem **a formação de S-nitrosohaemoglobina e S-nitrosothióis foram descritos** (Jia et al., 1996; Rafikova et al., 2002; Rassaf et al., 2002; Zhang e Hogg, 2004; Stamler, 2004; Gladwin et al., 2004) **para relaxar e aumentar o fluxo sanguíneo em vasos isquêmicos Tecidos distantes do local de origem.** A possibilidade de um aumento A vasodilatação não pode ser subestimada porque em SCA, a vaso-oclusão é não só causada por eritrócitos falciforme, mas é facilitada pela vasoconstrição e obstrução devido à adesão de plaquetas e leucócitos ao

A Aplicação Clínica de Ozônio

187

endotélio. Um estado inflamatório sutil com liberação de pró-inflamatório citocinas e ativação plaquetária agravam ainda mais o processo.

Um relatório inicial mostrou que baixas concentrações de NO aumentariam Afinidade de oxigênio HbS quando pacientes com SCA inalaram NO a 80 ppm no ar (Head et al., 1997). Esta seria uma abordagem terapêutica útil, mas dados recentes (Gladwin et al., 1999; Hrinchenko et al., 2000) esclareceram que o deslocamento esquerdo induzido em P50 correlaciona-se com um aumento inaceitável de formação de metoemoglobina. Outro mecanismo que foi perseguido é o possibilidade de que um alto nível plasmático de arginina possa aumentar a produção de NO (Enwonwu, 1989; Morris et al., 2000). Curiosamente o metabolismo de HU em ratos (Jiang et al., 1997) e em pacientes com SCA aumenta a liberação de NO, e quantidades detectáveis de nitrosil hemoglobina (Glover et al., 1999). Assim HU a eficácia pode ser devida não só à capacidade de estimular a produção de HbF, mas também para induzir vasodilatação e diminuir a ativação plaquetária.

No entanto, o papel importante do NO pode ser comprometido por um excesso Liberação de aniões superóxido: em condições fisiológicas, o endotélio produz quantidades mínimas de 1-10 μM de NO e 1 nM de superóxido, mas NÃO é rapidamente eliminado por eritrócitos (na verdade o ferro II haeme de Hb) que explica sua meia-vida curta. **Embora o anião superóxido seja funcional atividades (vasoconstrição, ativação de plaquetas, etc.), exatamente o oposto de NÃO, em condições normais, existe uma espécie de equilíbrio.** No entanto, em circunstâncias patológicas, como hepatite crônica, isquemia-reperfusão e hemoglobinopatias severas, o fígado, que é o repositório principal de xantina desidrogenase (XDH) permite a sua conversão em xantina oxidase (XO) e à sua liberação na circulação (Parks and Granger, 1983; Tan et al., 1993; Sarnesto et al., 1996; Houston et al., 1999). **Quando um excesso de XO liga-se às células endoteliais, a consequente geração excessiva de superóxido e peróxido de hidrogênio prejudicam a função vascular e instaurar um estresse oxidativo crônico (Aslan et al., 2001).** Além disso, anião superóxido aumenta o consumo de NO e a formação de peroxinitrito (ONOO), uma proteína ingerente mortal e oxidação lipídica, assim estendendo lesões nos tecidos. Não se esqueça que em SCA, eritrócitos falciforme

já estão gerando grandes quantidades de ROS e LOPs. **Claramente, o A produção de NO / superóxido desequilibrada contribui grandemente para a dano vascular difuso e uma involução progressiva de SCA.**

Apesar da terapia de quelação e flebotomia, os pacientes com TM apresentam um estresse oxidativo progressivo gerado pelo desequilíbrio entre I e ù cadeias e piorou pela sobrecarga hepática e cardíaca de ferro.

CONCLUSÕES: a ozonoterapia de vida é viável como nós temos mostrado na degeneração macular relacionada à idade, na isquemia de membros crônicos e na angina de abdômen. Após um ciclo inicial, incluindo 24 tratamentos em três meses (duas vezes por semana), o efeito terapêutico pode ser provavelmente mantido com três tratamentos por mês. Upregulation af enzimas antioxidantes e 2,3-difosfoglicerato é provável que ocorra

durante os primeiros dois meses, enquanto a melhoria reológica (diminuição de A pressão arterial é a norma) devido ao NO / O reequilíbrio do superóxido pode pegue dois a três meses.

A ozonização do sangue do paciente deve ser cuidadosamente realizada, em primeiro lugar avaliando a capacidade antioxidante para empregar o melhor concentração de ozônio. A estratégia usual "começa baixa, vai devagar" é a mais idoneo para induzir a tolerância ao ozônio e o reequilíbrio do redox sistema. Essa abordagem provavelmente diminuirá a frequência de alotransfusão, a gravidade das crises vaso-oclusivas dolorosas na SCA e irá melhorar o metabolismo e a qualidade de vida. Terapia de quelação com desferrioxamina deve ser continuado regularmente e, para potencializar a capacidade antioxidante do plasma, devemos prescrever o diário oral habitual suplementação antioxidante uma semana antes de iniciar a terapia. As hemoglobinopatias são muitas vezes complicadas pela hepatite C crônica infecção e, embora a combinação de interferão alfa e A ribavirina é eficaz (Li et al., 2002), pode ser reforçada pela AHT ozonizado.

O tratamento proposto pelos médicos cubanos de insuflação de ozônio via via rectal foi avaliada no coelho (Bocci et al., 2000) mas em comparação com a estequiometria da AHT, é muito aproximado. No entanto, é ainda mais barato e acessível à auto-administração. E se A ozonoterapia pode ser comprovada como útil nas hemoglobinopatias, A avaliação da rota do RI é justificada também porque o paciente, uma vez devidamente instruído, pode fazê-lo em casa. Uma desvantagem da ozonoterapia é que a falta de eletricidade e o oxigênio médico podem impedir o ozônio produção de terapia SCA em partes remotas da África. O mesmo Problema para o tratamento da malária e infecções por HIV.

Para superar essas dificuldades, uma opção promissora é a infusão do "Solução de glucoperoxide" com peróxido de hidrogênio concentrações no intervalo de baixa média (0,03-0,09%).

9. A TERAPIA DE OZONE PODE LIGAR PROGRESSO DE ESTRESSE OXIDATIVO EM RENAL DOENÇAS E HEMODIALISIS?

Não há dúvida de que o **glomerulo-infecioso ou auto-imune nefrite, bem como os estágios finais da insuficiência renal associados a A hemodiálise é caracterizada, em uma extensão diferente, por um desequilíbrio entre mecanismos pró e antioxidantes.** Já há três décadas, Lindner et al. (1974) observaram uma progressão mais rápida da aterosclerose em hemodiálise de manutenção prolongada. Hoje existe uma cornucópia de relatos que ligam a inflamação (daí, estresse oxidativo crônico) por insuficiência renal

Doenças e hemodiálise (Knudsen et al., 1989; Ceballos-Picot et al., 1996, b., Hasselwander and Young, 1998; Witko-Sarsat et al., 1998; morena et al., 2000, Rousseau et al., 2000). Os nefrologistas têm várias drogas na sua mas infelizmente, alguns pacientes progridem para insuficiência renal provavelmente porque não conseguimos corrigir o círculo vicioso iniciado e perpetuado por um sistema redox perturbado. Além disso, o rim não tem a capacidade regenerativa do fígado e esta é uma das razões para explicar porque muitas vezes Nephropaties falta um tratamento e progresso específicos implacavelmente para doença renal em estágio final "(Ruggenenti et al., 2001). Acredito que outro motivo importante é que a **medicina ortodoxa ainda não tem validade estratégia para reduzir o estresse oxidativo em doenças renais e a natureza não é sempre benevolente**. Até agora, ainda não foi reconhecido que a terapia com ozônio, não só pode corrigir um estresse oxidativo crônico, mas também estimular recursos capazes de suportar uma recuperação natural.

Gostaria, então, de sugerir a combinação de tratamentos convencionais com terapia de ozônio em qualquer nefropatia inicial para prevenir o risco de progressão para uma doença crônica. Isso pode ser facilmente alcançado por um bi-semanalmente, auto-simoterapia ozonizada suave ou pela infusão diária do Solução de "glucoperoxide" ou pelo RI como último recurso. Pelo menos em cisplatina-nefrotoxicidade induzida em ratos, mostrou-se que o ozônio intrarectal A terapia impediu e corrigiu o desequilíbrio antioxidante renal causado por este agente quimioterapêutico tóxico (Borrego et al., 2004; Gonzalez et al., 2004). Anteriormente Zamora et al. (comunicação pessoal) mostraram ratas que o pré-condicionamento oxidativo, conseguido por via intraperitoneal ou retal administração de ozônio, inibe a liberação de TNF alfa durante endotóxico choque. Embora eu admita que os resultados experimentais em ratos nem sempre podem ser duplicados em pacientes, devemos reconhecer **o poder paradoxal de ozônio na indução rápida da regulação defensiva do antioxidante enzimas**. Seria errado aceitar o conceito de inevitável irreversibilidade de nefropaties principalmente porque não temos idéia do efeitos farmacológicos do sangue ozonizado na circulação renal metabolismo e possível liberação de nefropoietina. Se a proposta combinação terapêutica produzirá resultados positivos, poderemos poupar mais tarde, a miséria de muitos pacientes e o custo da hemodiálise.

No entanto, se o paciente já está sendo submetido a hemodiálise, pode um poço programa construído de terapia com ozônio melhora a qualidade de vida, reduz morbidade e possivelmente retardar a mortalidade? Por várias razões, hemodiálise Os pacientes sofrem síndrome dismetabólica (este capítulo, seção VII) culminando em complicações vasculares, neuropatias, infecções crônicas, diabetes e assim por diante, que são mantidos e piorados pelo crônico estresse oxidativo.

Nos últimos dois anos, um grupo polonês já apresentou resultados importantes que demonstram que AHT ozonizado, em pacientes POAD em hemodiálise de manutenção, normaliza o perfil lipídico e o vaso vascular

metabolismo para melhorar a capacidade de caminhar e sinais clínicos de isquemia são significativamente atenuados. Além disso, nenhum sinal de toxicidade, conforme avaliado por examinando vários parâmetros bioquímicos e até mesmo atividade assassina natural, tornou-se aparente (Tylicki et al., 2003; 2004; Biedunkiewicz et al., 2004). Na Unidade de Nefrologia do Hospital de Siena, prof. N. Di Paolo e eu também tivemos a oportunidade de realizar a terapia com ozônio, com a técnica EBOO, em pacientes muito críticos, um dos quais foi afetado por fascite necrotizante (Figura 12). Os resultados foram bons ou excelentes e novamente sem nenhum efeitos adversos (Di Paolo et al., 2000; 2003).

Qual pode ser o ozônio mais adequado, menos traumático e prático procedimento de terapia a ser aplicado durante períodos muito prolongados em hemodiálise pacientes? A preservação cuidadosa dos acessos vasculares é uma questão de vida ou morte mas a AHT, ou a infusão de "glucoperoxide", ou EBOO não estão adicionando um estresse supérfluo. Estamos planejando avaliar um protocolo que se aplica em paralelamente um filtro de diálise e um permutador de gás, que é um oxigenador especial resistente ao ozônio e biocompatível. A fim de alcançar um sangue ideal oxigenação e ozonização, superamos vários problemas descritos no Capítulo 6. Como hoje temos um pequeno, mas altamente eficiente trocador de gás exigindo um volume de iniciação mínimo, isso pode ser preenchido com solução salina e permanecem em stand-by durante todo o período de diálise. Todo mundo sabe disso Este é um período crítico devido à hemoreactividade da membrana filtrante, presença de vestígios de contaminantes, liberação de pró-oxidantes piorada por perda importante de antioxidantes filtráveis (Morena et al., 1998). Assim, meu A opinião pessoal é que, **imediatamente após a diálise**, temos **primeiro a infundir uma Bolus de ácido ascórbico (1,0 g) para reconstituir um antioxidante suficiente capacidade** em um assunto que já está tomando o suplemento diário de antioxidantes, particularmente incluindo duas doses (0,6 g cada) de NAC (Tepel et al., 2003). **Então, após cinco minutos, podemos abrir a linha de ozonizador e permitir uma breve ozonização no sangue.** Se o fluxo sanguíneo for de cerca de 250 ml, um período **dez min** irá ozonizar cerca de 2,5 L de sangue. A concentração de ozônio será muito baixo, provavelmente em torno de 0.3-0.5 mcg / ml, bem dentro da faixa terapêutica que deve ser determinado com precisão com vários critérios para vários pacientes. **O tratamento, realizado uma vez por semana, pode ser suficiente para corrigir a síndrome dismetabólica, sem desconforto para o paciente.** Em comparação com o clássico HAT, ou o Solução "glucoperoxide", o EBOO é certamente mais caro e teremos que avaliar o custo-benefício e a falta total de efeitos colaterais. Como costume mencionar, como alternativa, o paciente pode fazer um RI de baixa dose em casa como uma automedicação

CONCLUSÕES : a descoberta de que as nephropaties são progressivamente piorado por um estado de estresse oxidativo ainda não controlável pelos ortodoxos A medicina me obriga a aconselhar fortemente a aplicação da terapia com ozônio quer no estágio agudo, crônico e terminal da doença. eu espero que Os nefrologistas endossarão essa ideia e testarão essa nova abordagem. O Real possibilidade de controlar o estado hiperoxidativo e induzir um sentimento

de bem-estar são vantagens eloquentes e encorajadoras. O estudo do gene e a biologia das células-tronco é mais importante e provavelmente produzirá incríveis inovações terapêuticas, mas, de maneira realista, os órgãos de substituição em crescimento são ainda está muito longe (Soares, 2004). Como o transplante renal ainda é incapaz para satisfazer a necessidade global, o que é errado na tentativa de ajudar os pacientes com terapia de ozônio? Eu honestamente não posso justificar o ostracismo de orthox medicamentos e a negligência das autoridades de saúde em desconsiderar a ajuda benéfica desta abordagem. Eu permaneço fiel ao conceito de que Apenas a combinação de tratamentos é a melhor maneira de corrigir a Alterações multiformes típicas das doenças crônicas.

10. DOENÇAS DERMATOLÓGICAS E OZONES TERAPIA

A minha primeira experiência com auto-simoterapia ozonizada aconteceu no Instituto de Dermatologia da Universidade porque, em 1988, eles queriam avaliar a terapia com ozônio na psoríase, com base em grandes sucessos reivindicados por um dermatologista privado. Foi uma falha, mas, em retrospectiva, foi útil porque percebi quão mal foi realizado com duvidoso e também baixas concentrações de ozônio (provavelmente menos de 5 mcg / ml). Surpreendentemente, depois cerca de dez tratamentos, um paciente apresentou melhora extraordinária, outro foi um pouco melhor e três pacientes permaneceram os mesmos. Eles tentaram para publicar um documento, mas foi rejeitado porque não havia controles com oxigenoterapia. Assim, minha primeira experiência clínica foi desconcertante e, Embora tenha ouvido várias outras anedotas de resultados esplêndidos, permaneço duvidoso e suponho que o efeito placebo possa ser responsável por melhorias ocasionais. Desde então, grandes passos foram feitos em compreendendo os distúrbios imunológicos que ocorrem na **psoríase** e Dois estudos (relatados na seção V, doenças autoimunes) mostraram que administração de modificadores de resposta biológica, nomeadamente de dois anticorpos: o primeiro contra TNF-alfa (etanercept) e o segundo contra um leucócito-antígeno1 associado a função, LFA-1 (efalizumab) renderam um notável melhora (embora não definitiva) na maioria dos pacientes (Kupper, 2003). Modalidades de terapia anteriores que empregam ciclosporina e O metotrexato tem efeitos tóxicos limitantes da dose e, da mesma forma, ainda não o temos. saber se anticorpos não naturais, que perturbam a homeostase imunológica, irá obter efeitos adversos com o uso prolongado. Nesta base, ainda vejo uma motivo válido para explorar o efeito da terapia com ozônio, desde que Estudar é significativo e seriamente realizado. Repito a sugestão dada antes para doenças auto-imunes, onde o clone de citotóxico autoreativo as células devem ser suprimidas. Um ciclo de seis meses de terapia incluirá em pelo menos dois AHT principais por semana com concentrações de ozônio progressivamente

atualizando de 30 mcg / ml até 80 mcg / ml, em cinco semanas (uma semana passo de 10 mcg / ml). **Seria muito interessante avaliar o quasi-exposição total ao corpo (BOEX), não apenas em pacientes com insuficiência venosa acessa, mas em todos os pacientes, porque esse método combina o sistema sistêmico efeito direto sobre a pele psoriática.** Ocasionalmente, alguns pacientes relataram uma melhora marcada após uma aplicação casual de ozonizados óleo nas áreas psoriáticas.

Eczema e dermatite atópica (AD) são os outros dois angustiantes doenças que foram tratadas por dermatologistas russos e um alemão ozoneterapist. Foi afirmado que uma terapia prolongada, usando AHT em adultos e insuflação rectal de ozônio em crianças, forneceu "bom"? resultados mas dados não foram publicados. De um ponto imunológico de **A interessante característica de AD é um desequilíbrio Th1 / Th2** (Campbell et al., 1999) com uma produção reduzida de IFN J e uma liberação elevada de IL-4 e IL-5, o que favorece a produção de IgE e a eosinofilia, um típico desordem da diátese atópica (Beltrani, 1999; Leung, 1999). Profilático medidas como evitar irritantes, alimentos alérgicos (ovos, soja, amendoim, etc.), o contato com ácaros da casa-pó ou outros aeroalérgenos, são úteis, mas **Os principais pilares da terapia foram corticosteróides tópicos, que parece ser ainda seguro e eficaz a médio prazo, desde que seja preciso As diretrizes são seguidas** (Atherton, 2003). **Em formas severas, fototerapia, A ciclosporina A e a azatioprina parecem ser efetivas, mas com algumas efeitos colaterais** (Ridikoff e Lebwohl, 1998; Hanifin e Tofte, 1999). Recentemente, dois novos medicamentos imunossuppressores utilizados em órgãos sólidos transplante: **usaram-se pomadas de tacrolimus e pimecrolimus e parecem ter a vantagem de ausência de nefrotoxicidade e não**

causar atrofia da pele, pelo menos no curto período (Fleischer Jr., 1999; Williams, 2002). A falta de dados válidos, só posso adivinhar isso precisamente. A terapia com ozônio pode ser útil e devemos testar progressivamente a efeito da maior AHT aumentando as concentrações de ozônio de 20 mcg / ml até 40 mcg / ml para reajustar o equilíbrio Th1 / Th2. Sempre que possível, devemos usar a heparina como um anticoagulante porque aumenta a liberação do IFN gama. Também para AD, o procedimento BOEX, combinando sistemas e tratamento cutâneo, pode ser uma abordagem ideal.

CONCLUSÕES: Existem bases racionais para o entretenimento. Aplicação da ozonoterapia em doenças dermatológicas, como a psoríase e dermatite atópica. No entanto, a medicina ortodoxa, graças ao colossal sucesso das empresas comerciais, disponibilizou novas drogas interessantes, que são eficazes, mas não totalmente desprovidos de riscos. Esta é uma razão para os dermatologistas para obstruir a avaliação da ozonoterapia com a consequente dificuldade de recrutar pacientes para estudos clínicos. Além disso, os pacientes com estas doenças são muitas vezes muito angustiados e compreensivelmente ansiosos para receber o tratamento mais efetivo imediatamente. Ozonotherapy pode render algum benefício a um ritmo lento e

Os pacientes aceitarão isso somente se, pelo menos no período inicial, forem ajudados com os medicamentos tópicos comprovados. Por outro lado, o uso de água ozonizada e óleo para feridas e feridas cronicamente infectadas resultam em resultados maravilhosos e a medicina oficial terá, mais cedo ou mais tarde, reconhecer o valor do ozônio nessas afecções dermatológicas, que preocupam tanto os diabéticos e os idosos.

11. TERAPIA DE OZONO EM DOENÇAS PULMONARES

Esta seção é dedicada à memória do Dr. Maria Trusso

Ozonotherapy ainda não foi testado em doenças pulmonares, provavelmente porque todos sabem que o ar respirável contaminado com ozônio é tóxico para o sistema respiratório (Kelly et al., 1995; McConnell et al., 2002). Este diariamente a observação contribuiu grandemente para estabelecer o dogma de que "o ozônio é sempre tóxico e não deve ser usado em medicina". No entanto, quase episódio irrelevante que ocorreu há cerca de quatro anos sugeriu-me que isso O fato nos induziu em erro.

Entre os nossos numerosos pacientes com ARMD tratados com AHT ozonizado, um, com enfisema, nos disse que, após cerca de catorze sessões, sua dispnéia foi aliviada e ele pode caminhar até o terceiro andar do apartamento com pouco esforço. Senti que ele havia nos dado uma boa dica e o levei ao Unidade de Pneumologia onde o especialista, Dr. Maria Trusso, ficou confuso com o resultado. Na verdade, no início, ela imaginava que o tratamento para ARMD era com base na respiração do ozônio e na proposta de continuar esse tipo de tratamento parecia louco por ela. Depois de explicar que simplesmente ozonamos e reinfundimos o sangue do paciente, ela se interessou e perguntou corretamente como o ozônio O sangue pode melhorar a função pulmonar e a oxigenação. Como estávamos tratando muitos pacientes com ARMD, buscamos outros casos. Encontramos outros dois pacientes, um homem com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e uma mulher enfisematosa, que após dois ciclos de terapia notou uma melhoria no desempenho das atividades diárias. Esta resposta foi subjetivo e poderia ter sido devido a um efeito placebo, mas nos encorajou para fazer um protocolo. Embora tenha suscitado um forte ceticismo, o protocolo foi preparado, submetido ao Comitê de Ética e, após revisão, aprovado depois de cerca de sete meses. Infelizmente, a saúde do Dr. Trusso deteriorado (ela teve um tumor de mama metastático) e ela morreu em breve depois, deixando quatro crianças pequenas praticamente sozinhas. Perdemos muito Mulher agradável, enérgica, que depois de aceitar a ideia tornou-se muito entusiasmado por experimentar esta terapia incomum. O teste clínico foi cancelado, mas eu permaneceu com a ideia de que, por várias razões boas, **a terapia com ozônio poderia**

seja útil nas seguintes doenças: enfisema, DPOC, idiopática

fibrose pulmonar (IPF), síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), e asma. Vou explicar o porquê:

Em primeiro lugar, a ozonoterapia melhora a oxigenação do sangue em isquemia áreas. Este não é um efeito direto porque, embora reinfugemos sangue hiperoxigenado (pO_2 aumenta até 400-500 mmHg), a taxa de infusão é tão pequeno (cerca de 15 ml por minuto, em comparação com um débito cardíaco de cerca de 5 L) que o pO_2 de sangue venoso atingindo os pulmões não é modificado. No entanto, a **ozonoterapia promove o fornecimento de oxigênio, especialmente em Os tecidos isquêmicos** e, portanto, as condições metabólicas melhoram, embora descobrimentos, como a diminuição da viscosidade do sangue e aumento dos níveis de 2,3-DPG em eritrócitos, não foram definitivamente demonstrados.

A **segunda** possibilidade realista é que os **LOPs**, presentes em um pouco ozonizado sangue, atuar no endotélio e **melhorar a liberação de prostaciclina, NO e IL-8**, enquanto a liberação de endotelina-1 está deprimida (Bocci et al., 1999c; Valacchi e Bocci, 2000). Sabe-se que a liberação de NO e NOthiols representa o mecanismo fisiológico para vasodilatação (Barnes e Liew, 1995; Warren e Higenbottam, 1996; Jindal e Dellinger, 2000; Zhang e Hogg, 2004; Gladwin et al., 1999; 2004; Stamler, 2004) e contrasta a liberação do anião superóxido, que causa vasoconstrição e implanta influências negativas sobre plaquetas e células endoteliais.

A **terceira, vantagens extremamente importantes e paradoxais é a adaptação aos estresses oxidativos pequenos, calculados e terapêuticos induzida pelos tratamentos com ozônio**. Eu já mencionei a regulação positiva de enzimas antioxidantes intracelulares e o aumento da expressão de HO-1, um enzima altamente protetora. Gostaria de lembrar que, com alguns drogas convencionais (Capítulo 8), **a terapia com ozônio é hoje o único abordagem capaz, quando não é muito tarde, reequilibrar o redox alterado sistema**

A **quarta** vantagem é a **estimulação suave, mas contínua da sistema imunológico**, que, ao reforçar a defesa inata e adquirida sistema, pode conter infecções pulmonares agudas e crônicas.

A **quinta** vantagem é a **melhoria freqüente da cenesthesia** devido a uma estimulação neuro-endócrina abrangente relatada pela maioria dos pacientes.

Todas essas doenças representam a terceira causa de morte que, devido à morbidade e mortalidade, é uma das piores socioeconômicas problemas. Este pode ser o **sexto motivo** para seriamente implementando terapia de ozônio em combinação com ortodoxos efetivos terapias.

Por razões de brevidade, não posso discutir a etiologia e fisiopatologia da ARDS, DPOC, IPF, enfisema e asma, que, para um de forma diferente, são caracterizados por inflamação e oxidativo crônico estresse. Esses processos são demonstrados por um aumento de ROS e isoprostanos (Morrow et al., 1995; Morrow e Roberts, 1997; Basu, 2004),

ativação de NF-KB com aumento da síntese de IL-1, TNF- D , IL-4, IL-6, IL-8, e inativação (por dano oxidativo) de D 1-antitripsina e leucoproteínase inibidores, incapazes de neutralizar a elastase, catepsinas e matrizes metaloproteinases (Smith et al., 1997; Barnes, 2000; Gross e Hunninghake, 2001; Kamp, 2003; Langen et al., 2003). Curiosamente, Maestrelli et al., (2003) demonstraram que em pacientes com DPOC grave comparados aos fumantes de controle o nível de HO-1 diminui nos macrófagos alveolares. A terapia com ozônio poderia corrigir esta deficiência.

O IPF e a asma também foram caracterizados por disimunidade, com um padrão de citocinas Th1> Th2 prevalente em IPF (Keane e Strieter, 2002) e um padrão semelhante a Th2> Th1 na asma (Robinson et al., 1993; O'Byrne et al., 2004). No que diz respeito à asma, **graças aos cientistas biomédicos cubanos, temos já demonstram que a terapia com ozônio é efetiva nesta doença** (Hernandez et al., 2003). Eles trataram 113 pacientes com ozônio AHT ou RI. Particularmente usando AHT (concentração de ozônio a 40 mcg / ml), após a conclusão de um ciclo de 15 tratamentos, eles mediram significativamente redução dos níveis de IgE e HLA-DR e um aumento líquido da GSH, bem como de GSH-Px e GSH-T. **Insuflação rectal de ozônio** (10 mg por sessão), em um grupo de pacientes, **foi encontrado menos efetivo**, embora a dose de ozônio e o número de sessões (20) foi maior do que o número de tratamentos AHT. Esta diferença reforça minha convicção de que, sempre que possível, devemos usar a auto-modalidade clássica.

Administração de IFN-gama-1b em pacientes com IPF, não respondendo a terapia com corticosteróides, durante 58 semanas foi praticamente ineficaz (Raghu et al., 2004). IFN gama, uma Th1, citoquina antifibrogênica, foi destinado a regular a expressão do TGF-beta-1, um aumento de citocinas fibrose (Roberts et al., 1986), mas alguém se pergunta se, para saciar inflamação e estresse oxidativo, não teria sido melhor administrar anticorpos para TGF-beta1? Este ensaio clínico exemplifica a dificuldade de tratando uma doença com uma patogênese complexa e obscura. Sob estas circunstâncias, também é difícil prever as doses ideais de ozônio e horários para a realização da terapia com ozônio.

No entanto, vou tentar dar as seguintes orientações cautelosas:

ASTHMA : AHT principal (de 20 a 40 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), sempre que possível usando heparina. Um ciclo em dois meses.

IPF : AHT principal (de 20 até 80 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), utilizando Na citrato.

Um ciclo dentro de seis meses.

DPOC e EMPHYSEMA: AHT principal (de 20 a 40 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), utilizando citrato de Na. Além disso, parece útil realizar AHT menor via via IM para estimular a expressão de HO-1. Um ciclo dentro de seis meses. Se o doente possui um ozonizador, ele pode fazer um tratamento leve domiciliar. RI todos os dias.

ARDS : AHT principal (de 10 a 20 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), usando citrato de Na. Esta é uma situação de emergência e podemos realizar até quatro AHTs diariamente, até serem necessários.

Exceto ARDS, é prático executar dois AHTs por semana (M e Th ou

Tres tratamentos mensais, seguidos de um período de repouso de um mês. Se o primeiro ciclo for benéfico, a terapia pode ser mantida com o acesso venoso é difícil, o AHT pode ser substituído pelo "gluco-peróxido" infusão (por 0,03 até um máximo de 0,2% de peróxido de hidrogênio). Alternativamente, o RI pode ser realizado pelo menos quatro vezes por semana para o mesmo período que começa com pequenos volumes de gás e baixas concentrações de ozônio (3-5 mcg / ml), escalando lentamente tanto o volume (450-600 ml) e ozônio concentração (15-20 mcg / m). O sistema da exposição total ao corpo em a temperatura fisiológica é vantajosa e apreciada pelo paciente, mas, infelizmente, não é freqüentemente disponível.

É quase inútil repetir que os pacientes devem ser ortodoxos terapia ao mesmo tempo. Ozonotherapy não é um tratamento supérfluo e é destinado a complementar e melhorar a terapia normal, que, por si só, é muitas vezes insuficiente. O caso do enfisema é típico. Além de reabilitação com treinamento físico, medidas anti-tabagismo e domiciliação oxigenoterapia, novos broncodilatadores e antibióticos apropriados podem controlar exacerbações agudas. Após uma longa incubação (1957), remoção cirúrgica do a maioria das partes enfisematosas do pulmão atingiu a maioridade; quando a operação é bem sucedido, os resultados a curto prazo são bastante bons, com uma melhoria acentuada de a qualidade de vida (Hillerdal 1997; Barnes, 2000). No entanto, alguns dos os pacientes não se beneficiam da cirurgia e o valor e a relação custo-eficácia de A cirurgia de redução de volume permanece incerta a longo prazo (Fishman et al., 2003). Além disso, despesas médicas para tratar DPOC, associadas a invalidez, representam um importante encargo econômico e social para a saúde Autoridades e sociedade em geral. Eu acredito que estes são suficientemente bons razões para justificar uma experimentação séria e abrangente com ozonoterapia.

Devo passar **algumas palavras para o respiratório agudo grave coronavírus associado à síndrome (SARS-CoV)**, no entanto, espero que, pode não reaparecer. Apenas no caso, além **do uso bem-programado do IFN-beta** (Cinatl et al., 2003), **administrado via IM e ainda melhor via aerossol**, nós poderia aproveitar a terapia de ozônio com o esquema e o cronograma sugerido para ARDS

CONCLUSÕES: Revisei um bom estudo clínico, significativo suposições e algumas dicas anedóticas para justificar o uso de ozônio terapia em asma, DPOC, IPF, SDRA e enfisema. É sentida que A terapia com ozônio pode atuar como um adjuvante sinérgico quando combinado com terapia ortodoxa. A aceitação desta proposta implicará redução dos custos médicos e sociais, mas, acima de tudo, uma vida melhor e mais longa para muitos pacientes. É inacreditável e lamentável que o médico

O estabelecimento e as Autoridades Mundiais da Saúde permanecem céticos e fazem não ajuda a avaliar a aplicação da terapia com ozônio.

12. OS PROBLEMAS DE TINNITUS E SUDDEN PERDA DE AUDIÊNCIA (SHL). É TERAPIA DE OZONO DE QUALQUER SOCORRO?

O zumbido (percepção auditiva fantasma) é um médico mal compreendido Problema que afeta cerca de 40 milhões de americanos (freqüentemente homens, 65 par74 anos de idade) com 12 milhões são gravemente afetados. Soa, descrito como zumbido, zumbido, sibilante e zumbido, foi relatado para seja unilateral ou similar em ambos os ouvidos. O zumbido pode ser causado por otologic (dano coclear), neurológico, vascular (possivelmente com sangue turbulento fluxo), infeccioso, relacionado à drogas aspirinas e citotóxicas), e espasmos musculares. Se a perda de silêncio for permanente, é provável que cause deficiência auditiva grave (Lockwood et al., 2002).

A incidência de SHL é de pelo menos 20 casos por 100.000 habitantes por ano e é causada por uma perturbação da microcirculação coclear, ou uma matriz de

infecções virais, possivelmente complicadas por um processo autoimune. Um tour Universidade, De Capua et al., (2001) determinaram que alguns pacientes podem sofrer uma súbita perda de audição idiopática devido a hipoplasia ou inativação das artérias comunicantes posteriores na ausência de vasos cerebrovasculares patologias avaliadas pelo Doppler transcraniano.

A variedade de abordagens terapêuticas reflete o incerto e variável etiologia e patogênese de SHL e zumbido. Na postulação de um transtorno auto-imune, a administração de metotrexato não foi mais efetiva do que o placebo e menos eficaz do que a terapia com prednisona (Harris et al., 2003). Quando se suspeitava de uma causa vascular, fibronogênio e aférese de LDL parecia melhorar modestamente a percepção da fala dois dias após a tratamento (Suckfull, 2002). Eu critiquei o uso da aférese por simplesmente e melhorando modestamente os parâmetros hemorrágicos no ARMD pacientes, porque esta é uma técnica complexa, invasiva e dispendiosa quando Resultados similares ou melhores podem ser obtidos pelo uso de drogas orais (estatinas, etc). Além disso, como se pode esperar, a redução do nível de fibrinogênio é transitório.

O tratamento para o zumbido incluiu antidepressivos tricíclicos, o que melhorou o sintoma em 67% dos pacientes que tomaram nortriptilina (Dobie et al 1993). Muitos pacientes tentaram terapias complementares: o Ginkgo biloba parece obter uma melhoria, mas uma conclusão firme sobre a eficácia não foi alcançado (Soholm et al., 1998). Seis ensaios clínicos randomizados de acupuntura não demonstrou qualquer eficácia.

Por que tentamos a terapia com ozônio e foi útil?

Na postulação de um defeito vascular com conseqüente isquemia na ouvido interno, o otorrinolaringologista, Dott. De Capua já havia observado a ineficácia da oxigenoterapia hiperbárica. No entanto, com base no nosso resultados positivos em pacientes com ARMD e terminal POAD, ele perguntou ao Prof. N. Di Paolo e eu avaliaremos a terapia com ozônio e realizamos o EBOO tratamento em paciente (um homem de 28 anos) com SHL. Durante o anterior Três semanas, o paciente sofreu terapia com antibióticos e corticosteróides para nenhum proveito. Surpreendentemente, na manhã seguinte ao primeiro tratamento EBOO, um exame clínico e instrumental revelou uma recuperação quase completa! Este primeiro resultado nos estimulou a avaliar mais onze pacientes, quatro de que relatou zumbido também. Para nossa consternação, os resultados foram decepcionantes e percebemos isso, apenas se o SHL fosse muito recente, poderíamos notar um pouco mas melhora errática, enquanto, se o SHL se tornara crônico, houve sem vantagem. Estes resultados estão em desacordo com o que continuamente observar em ARMD (forma atrofica), certamente devido a isquemia e hipoxia de os receptores visuais, com o tratamento simples de AHT. Além disso, é preciso Sabe que a remissão espontânea da audição é estimada em cerca de 65%! (Mattox e Simmons, 1977). Na clínica de caridade, onde, gratuitamente, eu realizar terapia de ozônio duas vezes por semana, tive a oportunidade de tratar três pacientes idosos com zumbido. Dois receberam o AHT regular e um preferiu o RI. Ambas as abordagens não melhoraram os sintomas nem durante ou após a suspensão da terapia.

CONCLUSÕES: Familiaridade (daí, fatores genéticos), idade e sexo e um número extremamente variável de causas são responsáveis pelo zumbido e SHL. Se os defeitos vasculares fossem predominantes, deveríamos ter notado uma melhora em pelo menos alguns pacientes. No entanto, é possível que, Uma vez que os sintomas apareceram, as lesões já são irreversíveis ou não pode ser modificado por terapia de ozônio. A meu conhecimento, o ozônio A terapia não havia sido avaliada anteriormente nestas patologias e eu serei grato de trocar informações com alguém mais experiente

13. O EFORO PARADOXICO DO OZONO EM DOENÇAS ORTOPÉDICAS. O PROBLEMA DE BACK-

DOR.

Acredito que na década de 70, o Dr. Alexander Balkanyi em Zurique foi o primeiro ter a idéia de injetar pequenos volumes de ozônio em pacientes afetados por tendinite e dor miofascial. Após ele, vários ozonoterapeutas (Riva Sanseverino, 1989; Verga, 1989; Siemsen, 1995) começaram a tratar agudas e poliartrite crônica (osteoartrite do quadril, joelho, articulações interfalângicas, articulação sacroilíaca, etc.), epicondilite e síndrome do túnel do carpo com infecção intra-Insuflação articular ou peri-articular de pequenos volumes de O₂-O₃ (5-10 ml em

um ou três locais com concentrações de ozônio de 5 a 15 mcg / ml) com muito resultados encorajadores. Na doença de Morton (neuroma), até seis infiltrações de O gás (4 ml a cada 20 mcg / ml produziu um grande alívio da dor. revisão informativa, Siemsen (1995) informou que a aplicação de ozônio médico nas doenças dolorosas agudas e crônicas das articulações é um método complementar de tratamento para obter alívio rápido da dor, descongestionamento, desaparecimento de edema, redução da temperatura local e maior mobilidade. Se realizado por um cirurgião ortopedista especialista, o tratamento não é arriscado e causa apenas dor local transitória que desaparece em 5-10 min sem nenhum outro adverso efeito.

A fisiopatologia destas doenças é complexa e caracterizada por a destruição suavizada e até mesmo do cartilagem articular, com aumento degradação da matriz devido a colagenase e proteoglicanas. As enzimas podem ser segregados por condrócitos e monócitos ativados, que liberam IL-1 e TNF D . A síntese de PGs aumenta várias vezes e existe uma tentar manter uma matriz biomecânica adequada. Em contraste com a RA (Seção V), o pannus não se desenvolve. A dor articular pode ser agravada por sinovite concomitante.

A terapia medicamentosa é sintomática, com o objetivo de reduzir a dor e a incapacidade. Os inibidores da ciclooxigenase I estão em grande uso, com possivelmente algum lado efeitos, e estão sendo substituídos, com menos sucesso, com inibidores do ciclo II. A injeção local de glucocorticóides em uma determinada articulação pode ser realizada não mais de duas vezes por ano.

Como a medicina convencional não fornece uma "cura", a pesquisa dos pacientes para terapias complementares. **Com base na fisiopatologia,**

A ozonoterapia deve ser o último tratamento a realizar, porque o ozônio (um oxidante potente) injetado no espaço sinovial deve provocar mais inflamação ou degeneração. Portanto, é INCRÍVEL que, após uma inicial mas dor tolerável, o ozônio produz um grande alívio por um longo tempo. **Por enquanto, inúmeros pacientes foram tratados e, embora controles apropriados com o oxigênio sozinho foram avaliados apenas em um ensaio, não podemos duvidar os resultados.** Obviamente, o ozônio não é um medicamento "milagroso" e devemos tentar entenda como o ozônio atua. Este é outro paradoxo do ozônio!

Em várias ocasiões, pedi aos cirurgiões ortopédicos que colaborassem conosco porque acho que seria interessante examinar o fluido sinovial antes e depois da ozonoterapia. Até agora, isso também não foi possível. porque a maioria dos pacientes são tratados de forma privada ou porque é difícil de colecionar amostras. Assim, eu só posso avançar algumas especulações.

Uma vez que o ozônio dissolve no fluido sinovial, como de costume, reage com biomoléculas (antioxidantes, PUFA, proteínas), gera ROS e LOPs responsável por:

a) Possível inativação e inibição da liberação de proteolítico enzimas e citocinas pró-inflamatórias.

b) Estimulação da proliferação de condrócitos (provavelmente via H_2O_2) e fibroblastos, com maior síntese de matriz e possivelmente de articular cartilagem. **Indução da síntese de enzimas antioxidantes (SOD, GSH-Px e catalase) pode ser um evento crucial como resposta adaptativa ao COS e ao ozônio**. Essa é a razão pela qual eu começaria a infiltrar o ozônio em baixa doses.

c) A liberação de bradicinina e síntese de PGs inflamatórias é provavelmente inibiu, com reabsorção de edema e alívio da dor.

d) Uma liberação aumentada de receptor solúvel de IL-1 ou de outros soluços solúveis receptores e antagonistas capazes de neutralizar citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1, IL-8, IL-12, IL-15 e TNF.

e) Por outro lado, **a liberação de citocinas imunossupressoras, como TGF- E 1 e IL-10, podem inibir a inflamação**. Entre vários crescimento fatores, TGF E 1 é interessante porque modula a expressão de integrinas e estimula a síntese de proteínas da matriz, como colágeno e glicosaminoglicanos (Trippel, 1995; Qi e Scully, 1997; Grimaud et al., 2002). Se for esse o caso, o longo período de remissão pode ser explicado.

Estas são apenas idéias hipotéticas, que devem ser verificadas examinando o fluido sinovial e os fragmentos biópticos para esclarecer estes realmente paradoxais efeitos de ozônio. **O ozônio nunca deixa de nos surpreender!**

A dor lombar é um sintoma muito perturbador que **pode afetar**, pelo menos para um pouco, **até cerca de 80% da população mundial**. Felizmente, na maioria casos, terapias físicas (exercício, manipulação de terapia ortodoxa, etc.) como bem como uma série de terapias complementares podem resolver o problema (Cherkin et al., 1998; Samanta e Beardsley, 1999). Se hérnia de disco (protrusão do núcleo pulposo através do anel fibroso) está presente e causa dores consideráveis, deve ser removido com o menos invasivo procedimento. **Contudo, a inflamação, em vez da compressão, parece ser a causa de dor** porque, usando Ressonância Magnética Nuclear (RMN), um Uma avaliação extensiva mostrou que 76% das pessoas aparentemente normais têm hérnias sem sintoma.

Até o Década de 1970, a típica operação ortopédica removeu a compressão, mas muitas vezes desestabilizou a estabilidade mecânica e funcional de a coluna vertebral. Assim, foi substituído por mini-invasivo intervenções. Essa tendência foi iniciada pela chemonucleólise, introduzida por Smith em 1969. No entanto, a injeção intradiscal de quimopapana e colagenase, potentes enzimas capazes de digerir os componentes do núcleo pulposus, foi abandonado devido ao risco ocasional de alergia reações e o custo exorbitante das enzimas puras. Posteriormente, Onik et al. (1987) introduziu o conceito alternativo de aspirar o degenerado disco, incluindo parte da hérnia de material, reduzindo assim o anormal pressionar e aliviar a compressão da raiz do nervo. Esta técnica ainda está em

use com uma taxa de sucesso de cerca de 75% (Bocchi et al., 1998). Há outras variantes deste tipo de abordagem, sendo a mais recente a nucleoplastia.

Dentoferrari, Verga, um ozonoterapeuta privado, observou alívio da dor após infiltrando pontos de gatilho em mialgias com oxigênio-ozônio e propôs uma técnica indireta injetando o gás nos pontos localizáveis em o músculo paravertebral (locus dolendi) correspondente ao metamer do hérnia de disco. Esta abordagem é agora amplamente utilizada por muitos ozonoterápicos na Itália e pode ser definido como a abordagem indireta, ou como eu chamo: "Acupuntura química" (Bocci, 1998a).

O "modelo chymopapain" provavelmente inspirou um neurocirurgião, Jucopilla et al. (1995), para testar se a **injeção intradiscal de ozônio** seria nucleolítico e benéfico. **Isso pode ser definido como o intradiscal direto injeção de ozônio.** Mais recentemente, outra variante indireta foi introduzido pela injeção peridural de ozônio em correspondência com a lesão (Figura 18). Isso é realizado por anestesiologistas e, a menos que seja cuidadosamente realizado com pequenos volumes (1-3 ml de gás) pode causar efeitos colaterais, dos quais o mais freqüente é dor de cabeça. O uso de ozônio para tratar a dor nas costas A síndrome agora é amplamente utilizada na Itália, enquanto está se tornando usada no exterior. Como é um tratamento minimamente invasivo com um custo insignificante e um lado raro efeitos, vale a pena tentar antes da intervenção cirúrgica. Em nossa Universidade, em com base no nosso protocolo, mais de 100 pacientes foram tratados e cerca de 80% mostraram uma melhoria marcada (Bocchi et al., 2000). Assim, existem tantas como três abordagens técnicas, que são exemplificadas na Figura 18.

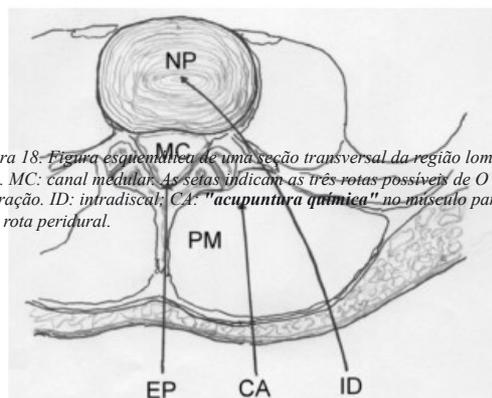


Figura 18- Figura esquemática de uma seção transversal da região lombar: NP: núcleo pulposus. MC: canal medular. As setas indicam as três rotas possíveis de O₃ -O₂ administração. ID: intradiscal; CA: "acupuntura química" no músculo paravertebral; PM. EP: rota peridural.

A Abordagem Direta

A abordagem direta é realizada sob controle radioscópico: a agulha é inserido no centro do espaço intersomático patológico pouco antes de direto Insuflação da mistura de gases (Figura 18). Um especialista pode fazê-lo em cerca de 10 min. Após um período de 10 a 15 minutos, o paciente pode se levantar e muitas vezes ele / ela é surpreendido pelo desaparecimento da dor, como ocorre após a nucleoplastia. E se necessário, o aplicativo pode ser repetido uma segunda vez antes de mudar o abordagem.

Foram obtidos bons resultados após intradiscal ou intraforaminal injeção de um volume variável (3-15 ml) de gás a uma junta de concentração de 27-30 mcg / ml. Vários milhares de pacientes foram tratados, com uma taxa de sucesso de 54-86% (Jucopilla et al., 2000; Bonetti et al., 2001; Fabris et al., 2001; Petralia et al., 2001; Alexandre et al., 2002). Um extenso estudo tinha sido realizado em 600 pacientes, que não responderam ao conservador

gestão (Andreula et al., 2003): 70,3% da primeira metade dos pacientes, tratado apenas com ozônio, mostrou um bom resultado. Isso foi ainda melhorado (78,3%) nos restantes 300 pacientes, combinando o tratamento com ozônio com um injeção periganglionar de corticosteróide e anestésico. Infelizmente controles (oxigênio ou oxigênio-corticosteróide-anestésico sozinhos) não foram avaliados, provavelmente, por razões éticas. No entanto, de um ponto científico de vista, será importante realizar um estudo randomizado para avaliar o papel da agulha, oxigênio e assim por diante, que provavelmente são relevantes.

Ainda não está claro como o ozônio atua. Uma possibilidade real, anteriormente discutido extensamente (Bocci 1998a, 1999), é que o ozônio se dissolve no água intersticial e reage imediatamente, gerando uma cascata de ROS, entre os quais H_2O_2 e possivelmente o radical hidroxilo, que é mais reativa. O radical hidroxilo pode reagir com carboidratos e aminoácidos composição de proteoglicanos e colágeno tipo I e II, principais componentes de o núcleo de pulpos degenerado, levando à sua ruptura (McCord, 1974; Curran et al., 1984; Hawkins e Davies, 1996; Bocci et al., 2001b; Leonardi et al., 2001). Estes estudos, bem como aqueles realizados em humanos sangue, foram realizadas usando a Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) técnica de captura de rotação (Ueno et al., 1998; Bocci et al., 2001b). Conseqüentemente, a reabsorção de produtos hidrolíticos e água pode levar a contração progressiva e desaparecimento da hérnia de material. Reduzido A irritação mecânica diminui a sensibilidade dos axônios nervosos, mas Os nociceptores também são excitados por substâncias algeicas endógenas liberadas durante isquemia perineural ou inflamação neural presente na coluna vertebral gânglios e raízes neurais (Willis, 1995). Assim, **mais do que o mecânico compressão como primum movens, é a reação inflamatória que sofre dor crônica ao liberar PLA2, várias proteinases e citocinas.** A liberação contínua de ROS, PGE_2 , serotonina, bradicinina, catepsinas, IL-1, IL-6, substância P e TNF alfa causam edema, possivelmente desmielinização e aumento da excitabilidade dos nociceptores (Campos, 1986).

A Aplicação Clínica de Ozônio

203

Na verdade, observou-se que, na ausência de inflamação, mesmo um grande A hérnia pode ser indolor. Além disso, a hérnia pode permanecer após uma operação (como visto radiograficamente), mas a dor desaparece uma vez que a inflamação a desordem desaparece. Curiosamente, as injeções peridurais do anti-metilprednisolona inflamatória melhora transitoriamente a dor das pernas e sensoriais déficits em pacientes com ciática devido a uma hérnia de disco (Carette et al., 1997). Mas ainda mais interessante é a observação de que uma infusão intravenosa de INFLIXIMAB (um anticorpo contra TNF alfa) produziu um fluxo muito rápido e melhora dramática na dor nas pernas entre pacientes com ciática grave (Karppinen et al., 2003).

A Tabela 7 pretende resumir o complexo processo de reparação induzido por ozônio utilizado em substituição ou em combinação com remédios ortodoxos.

Tabela 7. Dor lombar: remédios convencionais versus ozônio.

Então , **como o ozônio atua?** Estamos novamente de frente para o paradoxo do ozônio: embora radicais hidroxilo podem degradar o material degenerado e reduzir a pressão, ele muitas vezes exerce uma "ação anti-inflamatória" rápida, particularmente porque apenas uma Alguns ml de gás podem ser introduzidos dentro do núcleo pulposo e a maioria dos a gás invade o espaço intraforaminal. **Isso pode significar que o ozônio rapidamente bloqueia reações inflamatórias e estimula a restitutio ad integrum.**

O que é ainda mais surpreendente é que essa mudança permanece estável (ao contrário corticosteróides) e não coincide necessariamente com o desaparecimento de a hérnia de material. Na verdade, os controles de CAT ou RMN em 612 pacientes, 5 meses após o tratamento, mostrou que a hérnia desapareceu em 226 (37%), foi

reduzido em 251 (41%) e não foi modificado em 135 (22%). Depois de mais 5 meses, os controles CAT / RMN foram realizados novamente em 200 (de 251) pacientes em a qual a hérnia foi reduzida: uma nova redução e melhora foi observada de 40 pacientes (22%). Em 120 pacientes (de 135) em quem a hérnia era não modificado, houve uma melhoria em 11,6% (14 de 120) (Alexandre et al., 2000).

Assim, o efeito do ozônio é implantado em fases sucessivas: existe uma mudança rápida inicial, provavelmente com o desaparecimento de edema e melhoria das condições circulatórias e metabólicas, seguida de estase e, em seguida, uma nova melhoria possivelmente devido à liberação de TGF E 1 e bFGF (Silver e Glasgold, 1995; Trippel, 1995), favorecendo a reorganização do núcleo residual pulposo com fibrose incipiente.

Até agora, as tentativas de examinar as mudanças histopatológicas foram inconclusivo.

Alguns problemas foram relatados. Em pacientes jovens, muitas vezes é muito é difícil introduzir mais de 1-2 ml de gás dentro do núcleo pulposo, então que o gás é liberado para o espaço intraforaminal. Eu estive pensando se, nesses casos, uma aspiração preliminar do núcleo seguido pelo gás A introdução pode melhorar o resultado. Aparentemente, o intraforaminal A administração de gás produz bons resultados mesmo no caso de hérnias escleróticas (Fabris et al., 2001). Os efeitos secundários são muito raros: um paciente teve um transiente lipotímia e um relatado por Alexandre et al. (1999) apresentaram amaurose fugax (cegueira bilateral que se inverteu após cerca de 24 horas) após cervical discólise em um jovem atleta.

A Abordagem Indireta, ou "Acupuntura Química"

Uso dos músculos paravertebrais como uma via para a infiltração de $O_2 - O_3$ é mostrado na Figura 19 (tirado de Tabaracci, 2001).

Esta abordagem, que é tecnicamente simples, tornou-se muito popular em Itália. De fato, alguns médicos pensam que podem se tornar ozonoterápicos durante a noite e começa a injetar um paciente com uma dose excessiva de ozônio, o que pode matá-lo devido a uma complexa sobre-reação neurovegetativa (devido a uma reação vaso-vagal). Isso aconteceu pelo menos uma vez e é por isso que é importante ter diretrizes e regras precisas para a prática de ozonoterapia.

Na realidade, é uma abordagem fácil consistindo em um ou vários (até quatro) injeções de 5-10 ml de gás por local (Figura 18). A concentração de ozônio, normalmente, não deve exceder 20 mcg / ml porque é doloroso. No início, é sábio para testar a reatividade do paciente com uma injeção de solução salina estéril e depois começar com 10 mcg / ml de ozônio. A injeção deve ser feita muito lentamente na pontos de gatilho correspondentes aos metamers da hérnia de disco. o O comprimento da agulha varia (de G22 a G25) dependendo do paciente obesidade. Geralmente, duas injeções simétricas (dose total de 10-20 ml de gás com mais 200-400 mcg de ozônio) repetidos duas vezes por semana durante cerca de 5-6 semanas (10-12 sessões) são suficientes; Caso contrário, o paciente não responde a isso

abordagem. Este ponto permanece controverso porque alguns ozonoterapeutas Continue tratando até 30 sessões. Tenho notado que **a dor em primeiro provocado com uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml tende a diminuir devido a uma elevação progressiva do limiar da dor.** Nesse caso, eu aumentar lentamente a concentração de ozônio até 35 mcg / ml. **Parece que A estimulação de nociceptores, portanto, de uma dor tolerável e transitória é um requisito essencial para alcançar o efeito terapêutico final** De fato, costumo lembrar ao paciente: "**sem dor, sem ganho**".



Figura 19. As cristas ilíacas são palpadas e a linha transiaca está determinada a identificar o processo espinhoso L4, os espaços interespinhosos são identificados selecionando o espaço correspondente à hérnia de disco. Aproximadamente 2 cm são calculados bilateralmente para o processo espinhoso (acima). Uma vez que a agulha é inserida através da fascia, a aspiração é realizada enquanto segura a agulha ainda. Devemos ter certeza de que não passamos uma veia. Então um 10- A concentração de 20 mcg / ml de uma mistura de oxigênio-ozônio é injetada muito lentamente até um máximo de 10 ml por infiltração. A aspiração é repetida durante a infiltração (abaixo) (Tabaracci, 2001).

Repito que a injeção de O_2-O_3 provoca uma dor afiada durante alguns minutos e a injeção deve ser feita muito devagar para evitar qualquer risco de embolia. E se Nós agimos com cuidado, podemos evitar sérios efeitos adversos, como hipotensão, bradicardia, midríase, transpiração intensa e parada cardíaca (reflexo vasovagal). **Qualquer ozonoterapeuta grave deve estar preparado para isso emergência** (Cummins, 1994) , o que é muito raro, mas pode acontecer . **Um bem**

A experiência com suporte vital básico pode salvar o pacientee a ozonoterapistas!

Os resultados de uma série de estudos variam um pouco (Cinnella e Brayda-Bruno, 2001), mas podem ser resumidos como: cerca de 40% otimizado, 35-40% melhoria marcada, 15-25% mínimo ou nenhum resultado. Gionovich et al. (2001) comparou três abordagens:

- A) Injeção paravertebral de O₂ -O₃ 75% boa resposta
- B) Injeções peridural com desâmetasona: 55% boa resposta
- C) Injeção paravertebral de buvipicaína 0,25%: 70% boa resposta

O termo "acupuntura química" foi cunhado (Bocci, 1998a) porque nós deve esclarecer o papel da agulha, oxigênio e ozônio. Foi proposto para compare esse procedimento com um controle de lista de espera, dois controles de placebo (um com oxigênio sozinho e outro sem qualquer gás) e um padrão-controle de tratamento. Gionovich et al. mostrei que, como esperado, até mesmo um anestésico tem algum efeito. Devido a um inesperado, não intencional uso incorreto do gerador médico (fornecendo somente oxigênio médico), nós agora pode dar uma resposta razoável à incerteza acima mencionada. Torri et al. (1999) trataram um grupo de 66 pacientes com ozônio e um grupo de 30 pacientes com oxigênio sozinhos. Curiosamente, respostas excelentes ou boas foram observado em 86% dos pacientes de ambos os grupos, mas o grupo de ozônio mostrou uma Melhoria estatisticamente significativa de alguns parâmetros clínicos. este sugere que a agulha e o oxigênio juntos já tenham um papel terapêutico, que é potencializado pela adição de ozônio.

Então a questão é: como o ozônio injetou trabalho intramuscular? o gás infiltra-se no músculo e depois de 24 horas algumas bolhas de gás (residual oxigênio!) movem-se para o canal vertebral (como visto radiologicamente). isso foi postulou que o ozônio atingirá o site da hérnia e lise-o. Esta é uma idéia insustentável: **o ozônio é muito solúvel e dissolve-se rapidamente na água intersticial do músculo** e, dentro de 20-40 segundos, irá gerar um gradiente de ROS e LOPs capazes de inibir fibras amilíndricas (C-nociceptores), que são capazes de provocar a elevação do limiar da dor e uma resposta antalgica através do sistema antinociceptivo descendente (Figura 20). Como ocorre durante a acupuntura (Ceccherelli et al., 1995), a introdução de A agulha, reforçada pela pressão do gás, induz forte inibição de nociceptores, talvez um atordoamento prolongado devido a ROS e LOPs. Isto é Sabe-se que uma estimulação algal da pele e dos músculos pode reduzir a dor através do mecanismo de controle inibidor nocivo difuso (DNIC). Isso é porque a agulha + ROS-LOPs + pressão de oxigênio pode ser traduzida em um acupuntura química.

Este mecanismo é provavelmente correto porque concentrações de ozônio muito baixas (3-10 mcg / ml) ou pequenos volumes de gás (1-2 ml) são ineficazes, enquanto que muito alto concentrações ou volumes excessivos de gás podem causar lipotimia. Não está claro se a pré-infiltração com um anestésico reduz o efeito do ozônio, mas Provavelmente.

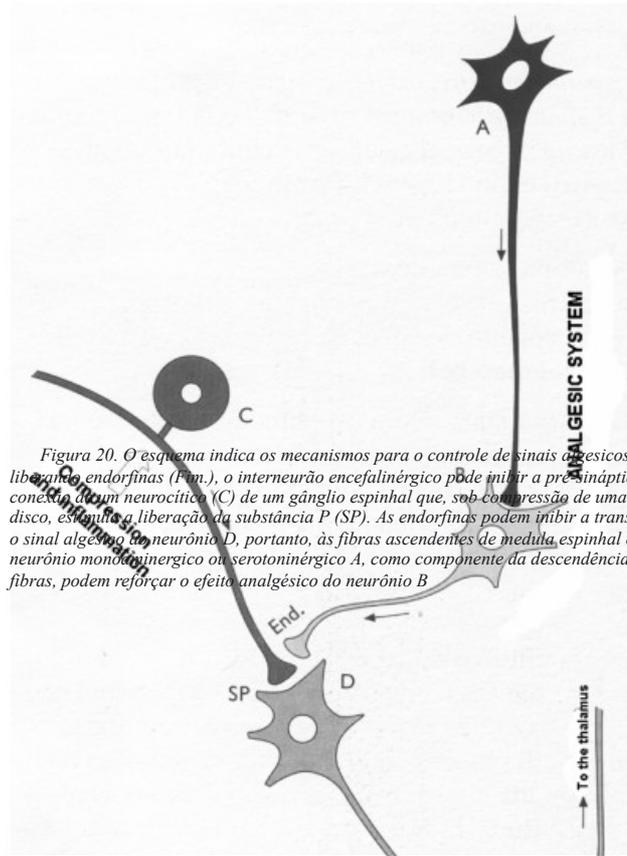


Figura 20. O esquema indica os mecanismos para o controle de sinais algêsticos. De liberação de endorfinas (End.), o interneurônio encefalinérgico pode inibir a pré-sináptica conexão de um neurocitio (C) de um gânglio espinal que, sob compressão de uma hérnia disco, estimula a liberação da substância P (SP). As endorfinas podem inibir a transmissão de o sinal algêstico do neurônio D, portanto, às fibras ascendentes de medula espinal e talâmicas. O neurônio monoaminérgico ou serotoninérgico A, como componente da descendência antinociceptiva fibras, podem reforçar o efeito analgésico do neurônio B.

Em conclusão, os mecanismos prováveis que desempenham um papel são os seguintes:

a) **Liberação de endorfinas** bloqueia a transmissão do sinal nocivo para o tálamo e o córtex.

b) Hipostimulação (**elevação do limiar de ativação**) ligada a degeneração oxidativa de C-nociceptores. ROS e LOPs podem agir como capsaicina.

c) **Ativação do sistema antinociceptivo descendente.**

d) Estimulação psicogênica simultânea do analgésico central sistema induzido pela injeção de gás (**elicitación de um efeito placebo**).

e) **A oxigenação e analgesia localizadas são mais importantes porque permitem o relaxamento muscular e a vasodilatação, reativação do metabolismo muscular**, favorecendo a oxidação do lactato, neutralização da acidose, aumento da síntese de ATP, recaptação de Ca^{2+} e reabsorção de edema.

CONCLUSÕES: Ao reativar os mecanismos de defesa natural, a **O uso de oxigênio-ozônio resolve surpreendentemente um problema doloroso. Com um base conceitual, esse resultado não era esperado principalmente porque sabemos que o ozônio é um gás muito reativo e potencialmente ofensivo. PARADOXICAMENTE, pode provocar efeitos benéficos. Ainda temos que ir um pouco antes de compreender plenamente a sua versatilidade e capacidade, quando adequadamente usado, para exibir efeitos biológicos úteis. Esses resultados devem estimular um reflexo inteligente dos opositores mais obstinados da Uso de ozônio na medicina. Seria errado e simplista acreditar**

que o ozônio resolveu definitivamente, o problema da dor de costas e de fato novas abordagens, ainda menos invasivas e arriscadas, são continuamente propostas.

Porque o ozônio não pode estar sempre disponível, preparei um protocolo propondo avaliar o efeito local (nos músculos paravertebrais) de um Solução de peróxido de hidrogênio diluído em uma solução de glicose a 5%. Nós podemos ser capazes de verificar se este composto básico, um mensageiro de ozônio, atua sobre nociceptores e evoca a resposta analgésica. Samanta e Beardsley (1999) se perguntou qual foi a melhor maneira de tratar a dor lombar, mas eles não mencionou a terapia com ozônio. Se os cirurgiões ortopédicos lerem isso reserve e tente esta abordagem, eles podem produzir novos e interessantes resultados úteis para a ciência e sobretudo para pacientes

14. UMA OPERAÇÃO TERAPÊUTICA PARA CRÔNICA SÍNDROME DE FATIGUE (CFS) E FIBROMYALGIA

Ambas as doenças são doenças frustrantes caracterizadas por uma série de sinais e sintomas entre os quais fadiga grave e síndrome gripal

A Aplicação Clínica de Ozônio

209

predomina e destrói profundamente os pacientes (Natelson, 2001; Wessely, 2001).

O CFS também foi chamado de síndrome de mononucleose crônica, crônica Vírus de Epstein Barr (EBV), encefalite miálgica e pós-viral síndrome sugerindo que a causa inicial da doença era considerada uma infecção viral (Swartz, 1988; Cope et al., 1994). Apesar do facto de Mais de 4.000 artigos foram publicados no CFS (Joyce et al., 1998), é a etiologia e a fisiopatologia permanecem ambíguas, mas não podem ser excluídas que o CFS é primeiro acionado por uma infecção viral ou bacteriana indefinida capaz de induzem uma infecção crônica com uma desregulação imunológica concomitante (Caligiuri et al., 1987; Landay et al., 1991; Konstatinov et al., 1996; Komaroff e Buchwald., 1998). Curiosamente, De Meirleir et al., (2000) confirmou o achado de Suhadolnik e al (1997) de um nível aumentado de 2-5 A sintetase em linfócitos de pacientes com CFS. Esta enzima é uma excelente biomarcador de uma síntese de interferão subjacente (IFN) e IFN representa a citocina prototípica causando síndrome gripal (Bocci, 1988, a).

No entanto, não podemos dizer se uma infecção primária também é responsável para o distúrbio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) caracterizada por cortisol circulante baixo, secreção desregulada de neurotransmissores (serotonina, opióides, arginina vasopressina) e crescimento hormônio (Parker et al., 2001). Embora o último distúrbio seja controverso (Allain et al., 1997; Cleare et al., 2000), deve ser mantido em mente porque o hormônio do crescimento regula a síntese hepática e a liberação de somatomedina C, que é um mediador da homeostase muscular possivelmente implicado na dor muscular. Este aspecto pode ser conectado ao músculo alterações detectadas em pacientes com LCR (Fulle et al., 2000) caracterizados por disfunção mitocondrial e dano oxidativo documentado por aumento do nível de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina em DNA nuclear e malonilaldeído em sobrenadantes de homogeneizados musculares. Relevante descobertas colaterais têm sido uma diminuição da entrega de oxigênio para músculos e uma menor taxa de resíntese de fosfato de creatinina após alta intensidade Exercício em pacientes com CFS em comparação com indivíduos saudáveis (Natelson., 1999). Finalmente Georgiades et al., (2003) enfatizaram o papel de alguns mecanismos do SNC se desviaram na patogênese do CFS, particularmente o papel da 5-hidroxitriptamina e dos sistemas dopaminérgicos.

A **fibromialgia** tem uma etiologia obscura e também é conhecida como a Síndrome de Atlas (variedade nal ou periférica). Na Itália, é considerado um doença que causa consideráveis problemas sócio-econômicos, uma vez que afeta cerca de

seis milhões de pessoas, predominantemente mulheres entre 25 e 60 anos. A desordem é caracterizada por dor musculoesquelética, rigidez, fadiga, exaustão e associação freqüente com dor de cabeça, irrepreensível sono, síndrome do intestino irritável e dismenorréia. Moldofsky et al., (1975) demonstrou que uma perturbação do estágio 4 do sono não REM caracterizada por A intrusão de ondas alfa no ritmo delta pode desempenhar um papel na

desenvolvimento de fibromialgia. A secreção pulsátil do hormônio do crescimento intimamente relacionado ao pulso pode, portanto, prejudicar-se consequente diminuição da liberação de somatomedina C e dano muscular (Fulle et al., 2000).

Em relação às várias hipóteses patogênicas, o seguinte tratamentos ortodoxos foram testados:

Antivirais (aciclovir, IFN alfa, imunoglobulina G), **antidepressivos** (fluoxetina, amitriptilina, extrato de hipericum), **fármacos anti-inflamatórios** (um variedade de ciclo-oxigenase 1 inibidores, corticosteróides) e **metabólicas drogas** (vitamina B12, pidolato de magnésio, coenzima Q10, carnitina, Nicotinamida adenina dinucleótido). Eles provaram ser mal eficazes e alguns deles exercem efeitos adversos (Reid et al., 2000).

Descanso prolongado semelhante ao processo de descontaminação ocorrido durante envelhecimento (Degens, 1998) **é ineficaz ou prejudicial**. Pelo contrário, **classificado terapia de exercício, GET**, (Powell et al., 2001) e **comportamental cognitivo terapia, CBT**, (Prins et al., 2001) **administrada por terapeutas especializados parece ser uma intervenção eficaz para pacientes com CFS**. Prescrito O tratamento de exercícios aeróbicos graduados foi encontrado efetivo e amplamente disponível na fibromialgia (Richards e Scott, 2002).

Um grupo de trabalho criado em 1998 para analisar a gestão do CFS publicou um relatório em 2001 (Relatório do Grupo de Trabalho, 2001) e tem alcançou um consenso bastante grande sobre os efeitos benéficos do GET e CBT. Entretanto, Clark et al., (2002) apontaram que "*nenhuma das reabilitações as abordagens se destinam a ser curativas, não foi encontrada nenhuma abordagem benéfico para todos, e todos podem ser contaminados pela má prática por terapeutas falta de compreensão adequada da desordem*". Além disso, o relatório aprovou uma abordagem adicional conhecida como "**estimulação**" que consiste em atividade de equilíbrio e descanso.

Esse estado de incerteza não ajuda os pacientes e me obriga a propor aqui **ozonoterapia**, porque, com poucos meios, tem sido silenciosamente realizada nos últimos anos, **produzindo um grande, muitas vezes definitivo, melhoria na maioria dos pacientes**. Pelo menos em teoria, a ozonoterapia pode corrigir as deficiências mais relevantes porque:

- a) **melhora a circulação sanguínea e a entrega de oxigênio para isquêmica tecidos**
- b) **corrige a disimunidade devido a uma possível infecção primária,**
- c) **corrige o estresse oxidativo crônico endógeno por upregulating o sistema antioxidante.**
- d) **induz uma liberação de hormônios e neurotransmissores (provavelmente um aumento da serotonina).**
- e) **induz um estado de bem-estar e euforia sem efeitos adversos.**

Devo descrever alguns ensaios abertos em que os pacientes foram comparados aos sem tratamento. O diagnóstico de CFS foi feito com base no definição da doença feita pelos Centros para o Controle de Doenças dos EUA e

Prevenção (Fukuda et al., 1994). Isso inclui a manifestação de vários sintomas físicos, como fadiga grave nos últimos seis meses e em pelo menos quatro dos seguintes sintomas: 1) dor de garganta, febre, dor muscular, dor multi-articular, dores de cabeça freqüentes, sono irreparável, memória prejudicada e mal-estar pós-esforço. O critério britânico (Sharpe et al., 1991) que insiste na presença de fadiga mental, também foi levado em consideração.

Em 1988, no hospital de Conegliano Veneto, um ozonoterapeuta privado tratou seis pacientes diagnosticados com CFS. AHT foi realizado duas vezes por semana para 8 semanas e este médico me assegurou que quatro pacientes apresentaram uma "Melhoria notável". Ele não pode dar informações sobre o seguimento, acima.

No hospital de Siena (Departamento de Reumatologia), o Dr. Cosentino tratou apenas um paciente com CSF que realizou 14 AHTs, mas o paciente relatou apenas um leve melhoria.

Nosso estudo (Borrelli e Bocci, 2002) incluiu três pacientes com CFS (um homem: 47 anos e duas mulheres: 51 e 55 anos). Nossos pacientes relataram fadiga, fraqueza muscular, distúrbios do sono e dois freqüentes dores de cabeça. A pressão sobre os locais de concurso geralmente suscita considerável dor transitória. Todos esses pacientes suspenderam os tratamentos médicos para pelo menos três meses. Dois pacientes com transtornos depressivos antidepressivos e outros medicamentos foram excluídos. Antes da ozonoterapia, Os pacientes foram informados de que o tratamento era experimental, mas tinha um base racional e não produziu efeitos tóxicos. Todos os pacientes assinaram um Formulário de consentimento informado (Ernst and Cohen, 2001). A terapia consistiu em dois AHTs semanalmente, mas decidimos que seria errado predeterminar um cronograma fixo. Assim, sofreram 28, 32 e 40 tratamentos iniciais (durante 3,5, 4 e 5 meses, respectivamente), seguido de três meses de descanso.

Antes de iniciar a terapia, testamos a capacidade total de antioxidantes (TAS) do plasma do paciente (Re et al., 1999; Ghiselli et al., 2000). Níveis variou dentro dos níveis normais (1,3-1,8 mM). Ocasionalmente, testamos o TAS nível após a ozonação *ex vivo* e descobrimos que diminuiu mais do que 15%. Os níveis de peroxidação (TBARS) mal aumentaram com um ozônio concentração de 20 mcg / ml, mas aumentaram significativamente com uma concentração de ozônio de 40 mcg / ml indicando uma ozonização eficaz no sangue. A hemólise sempre permaneceu em níveis insignificantes (0,1-0,4%).

A fraqueza do nosso trabalho se deve ao número muito limitado de pacientes. No entanto, o cumprimento foi excelente porque, **como os pacientes lentamente melhoraram, eles estavam entusiasmados por continuar a terapia.** Nestes três Pacientes com CFS, a maioria dos sintomas diminuiu acentuadamente após 3,5, 3,8 e 4 meses, respectivamente, de terapia contínua. Todos eles foram e sentiram praticamente normal seis meses após o tratamento inicial. Nenhum efeito colateral foi relataram e todos experimentaram um sentimento de energia renovada e euforia.

pontos de gatilho (concentração de ozônio: 5-10 mcg / ml) e realização de um ciclo de AHT com cerca de 150 ml de sangue e uma dose total de ozônio de 4,5 mg (30 mcg / ml). Ele é um ozonoterapeuta privado e não pode fazer um controle, mas ele afirmou alcançar remissão total em cerca de 60% dos pacientes e melhora parcial em 15%.

Um RCT foi realizado (1998-2000) no Departamento de Reumatologia da nossa Universidade em 40 mulheres (30-50 anos) diagnosticadas como tendo fibromialgia com base nos critérios ACR. O escopo do estudo foi avaliar o efeito de **A) AHT com O₂-O₃** (20 pacientes, com ozônio concentrações de 20 a 40 mcg / ml, duas vezes por semana para um total de 16 tratamentos), **B) AHT com oxigênio sozinho** (10 pacientes como controles) e **C) AHT simples sem gás** (10 pacientes como outro controle). De várias Os pontos finais padrão foram testados antes do tratamento, após 8 semanas e 1 mês Depois disso.

Os pacientes do grupo C não mostraram melhorias e estão agora abaixo tratamento de ozônio.

Três pacientes do grupo B (30%) apresentaram boa melhora.

Sete pacientes do grupo A (35%) apresentaram excelente melhora, enquanto um (5%) apresentou boa melhora. Cosentino et al. (2000) concluiu que a ozonoterapia possui validade terapêutica e sem efeitos colaterais

Dr. E. Borrelli e I (2002) avaliaram cinco pacientes fibromiálgicos. Quatro mostrou uma melhora definitiva após seis meses, enquanto que uma mulher tinha acesso venoso muito fraco e queixou-se de extravasamento de sangue. Depois de quatro tratamentos, ela estava insatisfeita e abandonada. Sugerimos tentar retal insuflação de ozônio, mas não aceitou. O problema da dificuldade venosa A punção é rara, mas é real e agora podemos propor a opção de quase total exposição corporal ao ozônio que não é invasivo e bastante prático. Durante o sessão terapêutica, cuidamos de falar com o paciente e explicar as várias efeitos biológicos resultantes da interação do sangue com o ozônio. O máximo de Os pacientes apreciam a conversa e acreditamos que isso faz parte do tratamento.

Nossos quatro pacientes fibromiálgicos receberam entre 24 e 36 tratamentos dependendo da resposta à terapia. Como Loconte (2000) anteriormente relatado, foi realizada infiltração cuidadosa de 5 ml de gás (O₃ concentrações: 5-15 mcg / ml) em alguns dos locais de concurso e pontos de gatilho, alternativamente. A infiltração de ozônio em ambos os pontos de concurso e desencadeante de fibromialgia Os músculos merecem um comentário. Embora eles causem um transitório (3-5 minutos) dor, eles geralmente provocam um efeito analgésico difuso após 5-8 infiltrações.

Todos os pacientes ao longo da terapia foram aconselhados a complementar seus dieta diária com vitamina C (0,5 mg), n-acetil-cisteína (0,6 mg) e um comprimidos multivitamínicos (doses RD) incluindo vitamina E, selênio e alfa-ácido lipoico.

CONCLUSÕES: cuidados médicos ortodoxos (antidepressivos, corticosteróides, imunoterapia e medicamentos metabólicos) raramente benéfico e com alguns efeitos colaterais nos pacientes com CFS. Embora GET e CBT parecem representar uma intervenção efetiva para CFS, eles fazem não resolva inteiramente o problema. Fomos estimulados na avaliação ozonoterapia porque, em outras patologias, a maioria dos pacientes tem relatou um sentimento de bem-estar e euforia. Esse resultado é interessante e só podemos especular que os motivos desses efeitos positivos são, pelo menos em parte, devido a uma restauração funcional de hormonas e funções do neurotransmissor. Além disso, a ozonoterapia pode interromper a círculo vicioso devido a um estresse oxidativo crônico e músculo perturbado metabolismo. Os resultados clínicos até agora obtidos parecem justificar o uso de ozônio porque é capaz de ativar simultaneamente vários metabólicos Caminhos desviados nestas patologias frustrantes. Isso também explica Por que a TCC, que certamente envolve o sistema psico-neuro-humano, é de alguma forma mais eficaz do que usar drogas convencionais. Nossos dados precisam para ser expandido e comparado com um grupo de pacientes tratados com

CBT. O uso de um placebo (autotransusão simples ou apenas oxigenado, sangue) seria interessante, mas esses pacientes estão severamente angustiados e a randomização parece não é ética.

Algumas observações devem ser mantidas em mente para o futuro. Nosso cronograma e o volume de sangue exposto a O₂ pode não ter sido otimizado porque a melhoria clínica progrediu lentamente. Enquanto estamos insistindo na validade da estratégia "comece baixo, vá devagar", nós pode ter sido muito cauteloso. A programação de dois tratamentos por semana parece válido e bem aceito pelos pacientes, mas, enquanto devemos começar com um volume de sangue de 225 ml e uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml, durante um período de quatro semanas, devemos escalar o volume de sangue para o máximo de 270 ml e uma concentração de ozônio de 40 mcg / ml. Isso também parecia claro que *a priori* não podemos consertar vários tratamentos (digamos 12 ou 16 para ser realizado em 1,5 ou 2 meses) porque, compreensivelmente, Cada paciente responde de maneira diferente à terapia. No nosso caso, entre Pacientes com CFS, observamos um respondedor lento, um médio e um rápido. Consequentemente, *devemos ajustar o ciclo e a terapia de manutenção ao paciente único e não a um esquema fixo e sem sentido.* Este é um aspecto Isso deve ser estendido a outras patologias!

No caso da fibromialgia, nossas estatísticas são muito escassas comparadas para aqueles relatados por Loconte (2000) e Cosentino et al., (2000). o Este grupo determinou uma resposta completa em cerca de 40% dos pacientes enquanto Loconte afirmou obter remissão total em 60% dos pacientes. Dentro nosso caso, quatro pacientes (80%) tiveram uma resposta excelente e isso é mais provavelmente devido ao nosso horário de tratamento mais longo. A infiltração direta de os locais de concurso e os pontos de gatilho podem ser comparados com o "produto químico acupuntura" realizada nos músculos paravertebrais para o problema

de dor nas costas e é interpretado para ativar o sistema anti-nociceptivo via o complexo neuronal analgésico descendente. Pode ser interessante avaliar a infiltração local de um pequeno volume de sangue ozônio que pode levar a uma normalização completa dos nociceptores.

15. TERAPIA DE OZONO EM EMERGÊNCIA SITUAÇÕES, ANTES DA TRANSPLANTE E CIRURGIA ELETIVA.

Existem várias circunstâncias quando **o uso da terapia com ozônio combinados com terapias convencionais podem melhorar o prognóstico.** eu nunca consegui convencer o médico chefe de medicina de cuidados intensivos em Siena hospital da potencial utilidade do HAT ozonizado realizado a baixa concentrações (15-25 mcg / ml de sangue) em pacientes gravemente doentes com caninos permanentemente canulados ou periféricos. Ele tem sido principalmente preocupado com o aspecto jurídico do uso de um não-validado e um pouco terapia controversa em pacientes de alto risco. Quando visitei hospitais russos, Foi-me dito que eles não se preocupam com isso e usam ozonoterapia para desinfetar feridas traumáticas e de guerra, queimaduras, lesões por radiação e cirurgia abdominal após o estômago ou perfurações intestinais. Desinfecção com ozônio A água bidistilada e a aplicação de óleo ozonizado foram mais útil em queimaduras. É lamentável que eles usem abundantemente solução salina ozonizada em vez de sangue ozonizado para tratamento sistêmico. Sobre este ponto, nossas opiniões são muito divergentes. Não posso concordar com a afirmação de que a solução salina ozonizada é tão eficaz como o sangue, porque, em primeiro lugar, contém hipoclorito de sódio e Em segundo lugar, porque o sangue é muito mais eficaz

Traumas graves, queimaduras e peritonite levam mais ou menos rapidamente a alterações sistêmicas e falência de vários órgãos, particularmente da cardiopulmonar (ARDS), coagulante (DIC) e sistemas renais. Por causa de uma série adversa de alterações metabólicas, essas alterações **frequentemente causa a morte do paciente.** Assim, usando todos os mais convencionais convencionais

terapias de apoio combinadas com uma terapia suave de oxigênio-ozônio (um AHT a cada 3-4 horas ao longo do dia), eu "sinto" que podemos salvar algumas vidas. Dos dois milhões de casos de infecção nosocomial que ocorrem a cada ano no EUA cerca de metade estão associados a dispositivos residenciais e a mortalidade é alta entre pacientes com implantes cardiovasculares, particularmente coração protético válvulas e enxertos aórticos (Darouiche, 2004). Na seção I, eu mencionei já que essas infecções são freqüentemente apoiadas por bactérias resistentes aos antibióticos e / ou pela fraca penetração de antibióticos na área infectada. além da papel fundamental da cirurgia e do tratamento médico, ambos parentais AHT ozonizado e a ozonização localizada com qualquer gás (se possível) ou com água fortemente ozonizada pode ser útil para alcançar um melhor resultado.

A Aplicação Clínica de Ozônio

215

Infelizmente, ainda não existe a perspectiva de que a terapia de ozônio possa representar um suporte válido!

O segundo tópico é menos trágico, mas não menos grave. Muitas vezes me perguntei se **um paciente cardíaco aguardar um transplante de coração pode aumentar resistência a infecções e à imunossupressão (inevitavelmente ligada para anestesia profunda e cirurgia) se ele pudesse sofrer três AHTs por semana (com baixas concentrações de ozônio: 20 a 40 mcg / ml) durante pelo menos duas semanas antes do transplante.** Esta estratégia é óbvia demais e pode induzir uma espécie de pré-condicionamento isquêmico ou, usar linguagem compreensível para a maioria das pessoas, a adaptação ao estresse oxidativo crônico, que está presente nesses pacientes críticos. Durante o transplante cardíaco, todos órgãos (particularmente o SNC, a retina e os rins) sofrem uma branda síndrome de isquemia-reperusão, que em casos de desafortunado pode ter terrível consequências, mesmo que a operação seja tecnicamente perfeita. Assim, **profilaxia ozonoterapia, com pouco esforço e despesa, pode melhorar o resultado reduzindo o risco de infecções e reduzindo a hospitalização.**

O ponto final que vale a pena perseguir envolve **a operação agendada para Aplicação de próteses, particularmente implantes articulares.** Em particular, como precaução, cirurgia coxo-femoral requer a coleta de 1 ou 2 padrão unidades de sangue do paciente. Discutir este problema com vários cirurgiões ortopedistas, descobri que eles estão interessados em avaliar se realizando pelo menos quatro AHTs ozonizados (ozônio a baixas concentrações) durante as duas semanas antes da operação e depois todos os dias imediatamente depois disso 4-5 dias (usando os pré-depósitos também) reduziria o complicações através da melhoria da cura e do humor do paciente. Eu apresentei um protocolo para o nosso Comitê Ético, que foi aprovado. No entanto, a menos que Nós temos financiamentos adequados, o julgamento não pode começar porque o ortopedista Os cirurgiões não têm pessoal de apoio suficiente.

CONCLUSÕES: É frustrante ter idéias que não podem ser implementado devido a incompetência, ceticismo, falta de fundos e possivelmente uma acusação. No interesse supremo do paciente, Saúde As autoridades devem tentar melhorar a situação, mas permanecem emaranhados em problemas econômicos e políticos.

16. OZONOTERÁFICA NA ODONTOLOGIA E ESTOMATOLOGIA

Apesar do dogma de que "o ozônio é sempre tóxico", um novo desenvolvimento despertou um grande interesse. A cavidade oral normalmente hospeda cerca de 20 g de bactérias comensais, que são bem controladas pelo MALT. Contudo, eles podem se tornar patogênicos e são principalmente responsáveis pela decomposição dentária. Como relatado na Introdução, o Dr. E. Fisch (1899-1966) é considerado o primeiro

dentista para usar o ozônio em sua prática e ter mostrado ao Dr. E. Payr (1871-1946) a potente atividade desinfetante do ozônio. Após várias discussões com dentistas, tornou-se claro para mim que eles têm um vasto armamento para combater infecções bucais e dentárias (Inaba et al., 1996; Dogan e Calt, 2001). No entanto, desde 1995 na Alemanha, Filippi e Kirschner usaram água ozonizada sob pressão, como spray, durante o tratamento odontológico e operações cirúrgicas. Obviamente, é preciso um gerador de ozônio e um reservatório de água destilada para preparar água ozonizada ao longo do dia, mas isso não é um problema. Dr. Filippi está entusiasmado com esta velha e nova possibilidade e muitas vezes me perguntou por que a água ozonizada funciona tão bem. O jato de água remove todo o material purulento e desinfecta a área. O ozônio provavelmente ativa a circulação local e pode estimular a produção do costume citocinas, promovendo o processo de cicatrização. Na verdade, Filippi, no 15º Mundo Congresso (IOA, 2001), informou que a aplicação de água ozonizada no A cavidade oral acelerou significativamente a cicatrização de feridas em comparação com o placebo tratamento. Embora seja proibido o uso direto do gás, porque é preciso nunca respire ozônio, uma nova invenção recente contornou o problema. A aplicação do ozônio como bom desinfetante em Odontologia não é surpreendente, Mas esta é uma nova abordagem. Em uma série de trabalhos, o grupo do Prof. E. Lynch (Baysan et al., 2000, Baysan A. e Lynch E., "Gestão de caries radicais usando um novo sistema de entrega de ozônio in vivo ", submetido para publicação) mostrou que as lesões cariosas da raiz primária (PRCLs) podem ser tratadas com sucesso com um novo sistema de entrega de ozônio capaz de evitar qualquer risco tóxico. O sistema inclui uma fonte de ozônio e uma peça de mão dentária com um silício removível copo para expor a lesão do dente ao gás. A evasão do ozônio é evitada por um copo bem ajustado, incluindo uma aresta elástica para selar a borda do copo contra a área selecionada do dente. A lesão do dente é exposta a ozônio por um período de 10 a 20 segundos para uma espécie de "furacão" de ozônio com base em um ~~boa~~ concentração de ozônio (cerca de 4 mcg / ml) e um fluxo de gás de cerca de 600 ml / min. Este tratamento parece ser suficiente para matar todos os microorganismos presentes no PRCL e ninguém já duvidou da potência bactericida do ozônio. Particularmente importante é a desnaturação de proteínas e a morte de lactobacilos que, ao atuar normalmente em glicose, produz ácido lático favorecendo odontologia desmineralização. **A superfície dentária esterilizada com ozônio pode ser rápida (cerca de uma hora) remineralizada pelo fosfato de cálcio presente em saliva, tornando-se difícil e resistente a ataques bacterianos adicionais pelo menos, três meses.** Sugestões anteriores usando hipoclorito de sódio não parece tão eficaz como o ozônio (Inaba et al., 1996; Dogan and Calt, 2001), De acordo com o grupo Lynch, cerca de 80% dos PRCLs podem ser bem-sucedidos tratado pelo uso rápido, simples, barato e indolor do ozônio na raiz lesões cariosas da dentina como alternativa ao convencional e doloroso Gerenciamento de "perfuração e enchimento" de PRCLs. Para o melhor do meu conhecimento, Esta técnica usa ar e sem oxigênio médico para produzir ozônio. Se eu sou correto, eu me pergunto o quão relevante o papel dos NOx gerados com o ozônio

é. Esta possível contaminação impõe um cuidado extremo para evitar a respiração esta mistura gasosa. Ouvi dizer que um novo dispositivo, usando apenas médicos O oxigênio irá fornecer ozônio humidificado em maior concentração e, portanto, será mais eficaz.

Esta técnica também estimulou o interesse dos estomatologistas. De fato, cerca de uma em cada cinco pessoas (frequente em crianças e mulheres), ou cerca de dez milhões de adultos no relatório do Reino Unido anualmente a incidência de pequenas, feridas dolorosas na língua, lábios e bochechas. Úlceras aftosas ou, genericamente, feridas frias têm várias etiologias e tendem a curar espontaneamente em 8-10 dias; ainda não há um bom remédio para curá-los e prevenir a recorrência. **Posso prever um grande interesse em desenvolver ozônio terapia com água ozonizada e aplicação tópica de óleo ozonizado.** Desde 1995, este tratamento revelou-se muito útil para tratar herpético lesões devidas ao vírus da herpes do tipo I e II (secção I sobre infecções herpéticas). Além disso, para evitar recorrências, o ozonoterapêutico não pode NEGLIGIR o uso de drogas muito eficazes (Acyclovir, Valacyclovir e Famciclovir), particularmente para episódios recorrentes ou terapia supressiva (Corey et al., 2004; Crumpacker, 2004; Kimberlin e Rouse, 2004). **Se o O paciente recusa esses medicamentos, podemos propor o uso da terapia com ozônio: um ciclo de AHT ozonizado menor, presumivelmente atuando como uma auto-vacina é Muito eficaz e, por isso, recomendo vivamente combinar a terapia parenteral e tópica.** Na verdade, a infecção herpética não se deve a uma problema local simples, mas é devido a um recrudescimento do vírus existente infecção facilitada pela depressão imune causada pelo envelhecimento, drogas tóxicas e vários tipos de estresse. A aplicação de gás (apenas oxigênio e ozônio) parece ser mais problemático para o risco de toxicidade e deve ser usado com o maior cuidado. Uma possibilidade é usar um pequeno copo de silicone de vedação no área de lesão e insuflar o gás por alguns minutos, seguido do a sucção do gás residual. **No entanto, a aplicação de óleo ozonizado aparece a proposição mais prática e é rapidamente resolutivo, logo que como o paciente observa os típicos sintomas prodrômicos**

CONCLUSÕES: novamente, o ozônio nos surpreendeu mais uma vez com a sua Novas aplicações úteis em Odontologia e Estomatologia. O obstinado os oponentes da terapia com ozônio devem considerar que esse gás controverso pode ser aplicado de forma inteligente e proficiente, sem obter nenhum lado efeito. No entanto, no caso de uma infecção herpética, a conscientização O ozonoterapêutico não pode enganar o paciente com a promessa de que um simples A insuflação de gás será a "cura", mas ele deve sugerir a combinação do tratamento ortodoxo com o ozônio tópico e tópico terapia.

17. OZONETERAPIA EM COSMETOLOGIA

Ironicamente, embora a ozonoterapia seja eventualmente aceita e usada em patologias importantes, na Itália, até recentemente era mais conhecido por sua Aplicação em cosmetologia. Isto é devido à visão miope de alguns ozonoterápicos, que causaram que essa abordagem fosse desacreditada. Esta tendência foi favorecido durante a última década pela abertura contínua de novos centros de beleza, fazendo grandes lucros. É triste pensar que, enquanto todos os dias no mundo, 600 milhões de pessoas estão famintas, no chamado desenvolvimento países estão gastando uma enorme quantidade de dinheiro para atrasar o envelhecimento da pele ou mascara pequenas imperfeições. Desde janeiro de 2002, o uso do ozônio na beleza

centros foi corretamente proibido porque foi realizado por técnicos sem qualificação médica. Inadequado e excessivo
A injeção subcutânea de gás é muito perigosa!

Existem dois problemas que afligem principalmente as mulheres que exigem a atenção da maioria dos ozonoterápicos: uma é a **obesidade** cada vez maior e, particularmente por razões estéticas, **lipomatose localizada**; o segundo é **paniculite crônica**. O primeiro problema pode ser facilmente evitado, na maioria dos casos, com uma dieta adequada e estilo de vida saudável. No entanto, múltipla lipomatose simétrica é uma doença real, encontrada principalmente em homens. Isto é caracterizada pela formação de lipomas múltiplos, principalmente presentes no nuca no pescoço (colar de Madelung) e na supraclavicular, deltóide e regiões abdominais. No entanto, a maioria das mulheres se preocupa com camadas localizadas de Gordo em torno da pelve e nas coxas (Venus steatopygic). Esse excesso de gordura pode agora ser removida em centros médicos estéticos por várias técnicas: cirurgia, mas com mais frequência lipoaspiração, carboxiterapia e ozonoterapia.

Não há dúvida de que o ozônio atua de forma eficiente como um agente lipolítico porque Assim que o ozônio dissolver-se na água intersticial, os lipídios são preferenciais substrato e são divididos em vários derivativos, tais como lipoperoxidos, hidroperóxidos e LOPs de pequeno peso molecular.

A metodologia é simples: injeções de 2-4 ml O₃ (ozônio) as concentrações variam de 2-3 até um máximo de 5-6 mcg / ml) por local (abdome, coxas, quadris e áreas de glúteo) são realizadas subcutaneamente em as várias áreas como um mosaico, uma vez por semana. Cinco e oito sessões são geralmente suficiente para dissolver de forma acentuada e homogênea a gordura excessiva. Usando uma seringa descartável resistente a ozônio (polipropileno, siliconado) de 50 ml, a O gás pode ser aplicado em 10-25 sites de cada vez. As agulhas práticas são as 26-27 G x 12 mm. Durante cada sessão, **não mais de 100 ou 150 ml** (20-50 sites)

pode ser injetado muito devagar e com extremo cuidado para evitar o risco de embolia. Os efeitos secundários podem incluir uma leve sensação de queimação transitória em o local da injeção e equimoses ocasionais. Após o tratamento, o paciente deve descansar por cerca de 20 minutos e uma massagem suave, possivelmente com óleo ligeiramente ozonizado, pode aliviar a possível dor. Na Itália, aparentemente após

recebendo um volume de gás excessivo (até 600 ml!) administrado via SC injeções, três mulheres morreram durante os últimos cinco anos. Esses episódios têm foi uma reação para a terapia com ozônio e agradeço que Prof. Cuccurullo, presidente do Comitê Nacional de Saúde, escreveu que essas mortes causado por negligência ou incompetência e não por ozônio. De fato A embolia é eventualmente causada pelo oxigênio.

A dose total de ozônio varia entre 200-2000 mcg / ml e não provoca qualquer toxicidade e pode dar uma sensação de bem-estar. No entanto, esse aspecto não foi avaliado. Nós tratamos com sucesso duas doenças masculinas de Madelung pacientes usando a abordagem EBOO (Di Paolo et al., 2000). Ao discutir o terapia para infecção pelo HIV, mencionei que uma complicação durante HAART (devida para inibidores da protease) é o aparecimento da lipodistrofia, de modo que existe uma razão racional de usar ozonoterapia, além de HAART.

Existem diversos tipos de paniculite patológica. Eu diria que o O menos patológico é o tipo crônico, que hoje preocupa tantas mulheres que desejam permanecer sexualmente desejáveis. A etiopatogênese continua fatores pouco claros, hereditários, uma dieta rica em gordura excessiva, uma vida sedentária e fumar combinam para produzir uma aparência cutânea feia (como uma casca de laranja) nas coxas, quadris e glúteos. Pode começar como um distúrbios microvasculares que induzem lentamente uma fibrosclerótica desigual processo, com edema intercelular, ectase venosa freqüente, ocasional micro-hemorragias e lipócitos anormais. Pode ser definido como um panamicula edematoso-fibro-esclerótica (OFSP), de acordo com Agostini e Agostini (1994). A pele não é mais suave e o paciente pode denunciar ligeira dor durante a palpação. É uma situação patológica que, embora não seja grave, constrange os pacientes por sua aparência feia.

A ozonoterapia é realizada com injeções de SG de 20-40 de 2-5-4-0 ml de gás cada um, respectivamente, para um volume total de gás de 150 ml uma vez por semana durante 5-8 semanas. **É preciso ter em mente que os volumes de gás excedem 20 ml representam um risco.** Dependendo do estágio da paniculite, o ozônio A concentração foi diferenciada como: tipo resistente: 2 mcg / ml; Tipo suave: 1,5-2,6 mcg / ml; tipo edematoso: 3-4 mcg / ml. No entanto, a delicadeza de esses detalhes são supérfluos, porque duvido seriamente que os cosmetologistas tem geradores de ozônio tão precisos para selecionar essas concentrações. O máximo de Eles usam geradores portáteis de uma empresa que produz qualidade muito baixa Aparelhos; Falta um controle fotométrico e, mesmo quando novo, produz concentrações de ozônio muito imprecisas. Todos os anos no nosso curso em ozonoterapia, vários ozonoterapistas vêm com seus geradores portáteis para verifique a concentração real com base no método iodométrico. Felizmente, sempre encontramos concentrações de ozônio muito mais baixas do que o esperado: 1-2 em vez de 20 e 17-19 em vez de 70 mcg / ml! Eu sempre lhes contai uma história verdadeira: vários anos atrás, depois de uma palestra na qual eu havia apontado o sério problema de falta de confiabilidade de geradores de ozônio, um famoso ozonoterápico que trabalha em Milão parecia muito preocupado. De uma forma muito reservada, ele me perguntou o que poderia

seja o motivo pelo qual, durante o último ano, ele injetou o gás como de costume em muitos mulheres, mas sem sucesso. Então perguntei-lhe: quando você verificou o último seu instrumento? Ele disse: eu nunca verifiquei! Isso significa simplesmente, eu respondeu que seu gerador não produz mais ozônio e você injete apenas oxigênio ou ar. Ele agradeceu muito profusamente dizendo que eu tinha salvou seu trabalho apenas a tempo.

Muitas vezes eu disse que a ozonoterapia é irritada por vários problemas: o O controle sério e a manutenção de geradores é crucial e, somente recentemente, após várias advertências, alguns ozonoterapistas se tornaram ciente disso. As autoridades de saúde não entendem e se preocupam com isso problema também. Além disso, geradores de baixa qualidade passam facilmente corrosão e, se o ar se misturar com oxigênio, eles podem produzir um produto muito tóxico mistura contendo NOx.

Voltando ao tratamento, **insisto que as injeções de gás devem ser feitas muito lentamente com pouca pressão, tendo o cuidado de não estar dentro de uma veia para evite a embolização.**

Sempre por razões estéticas, pequenas telangiectasias superficiais podem ser Esclerótica primeiro bloqueando o fluxo sanguíneo e depois injetando lentamente 1-3 ml de gás (com alta concentração de ozônio: 80 mcg / ml), permanecendo imóvel durante 30-60 seg. Uma bandagem compressiva deve ser deixada por um dia. Quase inútil adicione, para o tratamento tópico dessas características inestéticas, há muitos Produtos preparados como gel ou creme contendo óleo ozonizado ou outro substâncias, que são bastante eficazes e bastante caras.

CONCLUSÃO: a terapia de paniculite com terapia com ozônio foi popular na Itália, mas, devido a recentes mortes, os pacientes preferem agora outros se aproxima. Continua imperativo que o ozonoterápico verifique periodicamente, seu gerador de ozônio e evita a injeção de grandes volumes de gás.

18. MAIO OZONE REPRESENTA A ELIXIA DA VIDA?

Eu pensei melhor terminar este capítulo com uma seção alegre discutindo se o ozônio pode se qualificar como o elixir da vida. Dentfta **Fonte de Juventude** ", Lucas Cranach pintou um cenário famoso (1546, Museus Estaduais Berlim), onde pessoas paralisadas e idosas, depois de chegarem a uma piscina, poderiam banhar-se e nadar em uma água mágica, o que lhes permitiu chegar ao lado oposto jovem, rejuvenescido e pronto para iniciar um novo ciclo de vida (Figura 21). **o O antigo sonho de superar o processo de envelhecimento e prolongar a vida é hoje mais real do que nunca, porque as pessoas bem-ahuecidas, acreditando que a O poder do dinheiro é infinito, espero comprar mais tempo para a nossa vida terrestre.**

Todos sabem que a expectativa de vida na Europa aumentou ao longo de
 no século passado, de uma média de 47 a cerca de 78. O advento das vacinas,

A Aplicação Clínica de Ozônio

221

antibióticos, medicamentos contra a aterosclerose, vitaminas, com baixo teor de gordura e baixo teor de
 cálcio em antioxidantes, regime de exercício físico moderado e
 evitar o tabagismo e beber foram os principais fatores em
 alargando a vida útil e melhorando a qualidade de vida.



Figura 21. Nesta linda pintura, Lucas Cranach sonhou como a humanidade poderia
 superar o processo de envelhecimento tomando banho em "The Fountain of Youth (1546, State Museums
 Berlin).

Houve um conhecimento crescente do processo de envelhecimento
 (Harman, 1956; Youngman et al., 1992; Ames et al., 1993; Beckman and
 Ames, 1998; Cadenas e Davies, 2000; Hamilton et al., 2001; Ames, 2004),
 e tomamos consciência de que **o estresse oxidativo crônico, a formação de
 substâncias finais avançadas de glicosilação (AGES), encurtamento de telômeros,
 exposição crônica a poluentes, estilo de vida estressante, fisiológico
 O declínio dos hormônios circulantes e as defesas imunológicas são todos
 fatores que, em diferentes níveis, desempenham um papel no fim da vida** (Sohal et al.,
 2002; Sastre et al., 2003).

Durante as últimas três décadas, a teoria de que o declínio hormonal pode ser um
 A causa importante do envelhecimento se acumulou, com a postulação de que
 a substituição hormonal pode resultar em rejuvenescimento de idosos frágeis ou doentes
 pessoas (Seeman e Robbins, 1994). Assim, numerosos hormônios foram
 proposto e variável: o **estrogênio**, que produz numerosos benefícios
 em mulheres pós-menopausa (Grady et al., 1992; Peterson, 1998); **crescimento
 hormônio** (Rudman et al., 1990); **dehidroepiandrosterona (DHEA)** e
 DHEA-sulfato, uma espécie de esteróide-mãe (Bilger, 1995; Baulieu e Robel,

1998); **melatonina** (Reiter, 1991) e, por último, mas não menos importante, a **testosterona** para deficiência de andrógenos (Morley e Perry III, 2000) em homens envelhecidos.

Muitas experiências foram conduzidas em roedores, frequentemente usando muito altas doses de hormônios. No entanto, ainda não está claro se os resultados obtidos nestes modelos não-primatas podem ser extrapolados para seres humanos, também porque os roedores geralmente têm um padrão hormonal diferente do homem. Vários estudos em humanos mostraram ações benéficas de alguns hormônios: prevenção da osteoporose, melhora da memória e do HDL / LDL proporção devido ao estrogênio; Aumento da energia e do desejo sexual durante a testosterona Terapia de reposição; uma aparente melhora das atividades mentais após DHEA, promovido o papel de um neurosteróide. No entanto, a melhora da qualidade de vida não é uma constatação consistente e muitas questões permanecem para ser explorado, principalmente porque **a terapia de longo prazo pode estar associada a efeitos adversos graves**. Outro problema é que, para alcançar o golpe resultados, clínicos entusiasmados tendem a administrar doses farmacológicas de um hormônio único, possivelmente perturbando o equilíbrio fisiológico com consequências imprevisíveis. Além disso, não está claro o que é o método ideal de substituição hormonal, embora **parcelas de liberação lenta e os cremes são provavelmente melhores do que a administração oral ou a injeção**. Sem minimizar a importância desta abordagem, devo concluir que ainda não atingimos o estágio de um equilíbrio e otimizado Terapia exógena, que é conceitualmente difícil de se individualizar.

A justificativa deste prólogo pode ser encontrada na seguinte questão: is existe alguma possibilidade de induzir uma liberação harmoniosa e útil de hormônios e como isso pode ser alcançado?

Ao longo do livro, **relatei que a maioria dos pacientes relatava um sensação de euforia e sensação de bem-estar após a ozonoterapia**. É isto simplesmente devido à fé neste tratamento médico (o poder da mente!), em outro palavras o poder do efeito placebo (Benson e Friedman, 1996), ou são o mensageiros gerados realmente capazes de modificar a secreção e permitir uma Liberação ordenada de vários hormônios? Se ao menos tivéssemos dinheiro suficiente para pagar dez voluntários e testes, poderíamos ter respondido esta pergunta há muito tempo atrás; na verdade, não seria muito difícil avaliar, antes e depois do ozônio auto-hemoterapia, o padrão hormonal completo e o ciclo no plasma ao longo do dia. Este estudo seria muito esclarecedor e poderia ajudar a compreender por que o paciente se sente melhor após a terapia com ozônio e identificar o melhor hora do dia para executá-lo.

Nos últimos dois anos, consegui examinar um pouco específico Questionário distribuído aos homens ARMD na faixa de 67 a 78 anos. Eu poderia calcular que 47% dos pacientes mais jovens (67-73 anos) relataram uma melhora do desejo sexual e desempenho durante e imediatamente após passando por um ciclo de 15 tratamentos de AHTs ozonizados. Este resultado está na linha com observação prévia em alguns pacientes vasculopáticos pré-terminais, que nos informou que, depois de alguns tratamentos EBOO, eles notaram um retorno do início

ereção do pênis matinal. Isso pode ser devido a oxigenação melhorada ou / e secreção DHEA melhorada e é certamente preferível à moda vasodilatadores farmacológicos.

Outra coisa que sempre me perplexo é por que e como ozonoterapia alivia a dor. Isto é devido a uma liberação de cortisol ou é ozonoterapia capaz de

aumentar os efeitos de alguns neurotransmissores endógenos, como a serotonina e dopamina, semelhante aos efeitos das endorfinas observadas após intensa exercício físico (Viru e Tendzegolskis, 1995).

Foi postulado (Capítulo 4) que a ozonoterapia pode paradoxalmente fortalecer as defesas antioxidantes contra um controle transitório e controlado. estresse oxidativo. Temos agora uma boa evidência de que esta hipótese é correta. A possibilidade emocionante é que, ao realizar dois ciclos breves (6-8 tratamentos por ciclo) de ozonoterapia a cada ano (em torno de março e Outubro), podemos atrasar o envelhecimento. Em tais casos, baixas doses de ozônio deve ser usado tanto para ozônio - AHT (15-30 mcg / ml) ou RI (5-15 mcg / ml) ou BOEX (0,2-1 mcg / ml). Um ciclo de infusões do "gluco-solução de peróxido" em concentrações de 0,03-0,09% a cada semestre também pode ser uma opção útil. Embora eu permaneça incerto se o RI pode substituir perfeitamente AHT ozonizado em pacientes com isquemia de membros crônicos, admito (com base em minha própria experiência) que também pacientes submetidos ao retal freqüente Insuflações relatam um sentimento de euforia e um aumento de resistência. **Está bem Sabe-se que o intestino possui um extenso sistema neuronal (nosso segundo cérebro!) liberando a maior parte da serotonina e é possível que o retal Insuflação de ozônio aumenta sua liberação**

O envelhecimento é um processo multifatorial e, conseqüentemente, a administração de um único hormônio, embora temporariamente benéfico, é improvável que seja útil a longo prazo. Longevidade, e ainda melhor "longevidade livre de deficiência e dependência funcional", como Hayflick (2000) escreveu, **pode ser mais racionalmente alcançado pela repetição anual de um gentil, ainda paradoxal, tratamento como a ozonoterapia, que provavelmente pode ser simultaneamente reative várias funções, como defesas antioxidantes, células T funções mediadas, a rede de reparação de enzimas, uma liberação balanceada de transmissores hormonais e neuro-transmissores, com o inerente benefícios de mais energia, humor e memória melhorados, prevenção de câncer e aterosclerose e retenção de atividade sexual. Contudo, Para eu afirmar que o ozônio representará a eterna "fonte da juventude"** (como foi estimulado pela melatonina) e que prolongará a vida por alguns 15-20 anos para ter uma década extra de uma vida boa e produtiva ser necessário ter adquirido evidências clínicas em pelo menos 10.000 pessoas.

Enquanto desejo a todos terem uma vida longa e feliz, também estou pensando que a Terra já possui 6 bilhões de pessoas e é muito melhor Dê espaço e oportunidade a jovens POBRES EMPRESARIALES UM POUCO do que manter muitos centenários quase mumificados.

CONCLUSÕES: Durante as últimas três décadas, a sociedade afluenta tentou freneticamente permanecer bonito e preservar uma boa saúde para mais tempo. Curiosamente, em algumas aldeias, quase isoladas nas zonas rurais áreas do globo, clones de centenários foram descritos na literatura médica (Mecocci et al., 2000). Em primeiro lugar, essas pessoas podem agradecer seus genes e, certamente, uma vida impassível associada a um moderado, se não limitado, fazer dieta. Afinal, foi bem demonstrado que ratos, mantiveram a vida em baixa ingestão calórica, vivem mais do que os controles alimentados por *libitunio* A avaliação do perfil metabólico de 18 homens e mulheres que estava em restrição calórica auto-imposta por 3 a 15 anos é verdadeiramente notável: mostrou efeitos benéficos significativos sobre os principais fatores de risco de aterosclerose e uma diminuição da inflamação (Fontana et al., 2004). Yu (1996) também sublinharam a relevância de uma dieta restrição para reduzir o estresse oxidativo e prolongar a vida útil.

Além dos genes, que no momento não podem ser modificados com segurança ou substituído, hoje podemos hoje tentar prolongar a nossa vida com um dieta moderada e bem equilibrada, um exercício físico diário, uma vida útil correta, estilo, complementar (mas não excessivo) antioxidantes e, quando necessárias, boas drogas para preservar a eficiência do sistema cardiovascular sistema. A prevenção é a chave do sucesso. Administração exógena de

Os hormônios podem certamente produzir um período ilusório de juventude, mas, por um longo tempo, pode ter um efeito boomerang. Eu ousaria dizer isso para as pessoas observando de perto as regras da prevenção, a terapia com ozônio pode ser útil porque o ozônio detém vários requisitos fundamentais para mantendo ativa ou revitalizando funções fisiológicas críticas

CONCLUSÕES GERAIS PARA O CAPÍTULO 9

Os resultados clínicos até agora disponíveis foram discutidos objetivamente mostrando que a ozonoterapia é muitas vezes mais útil do que a ortodoxa tratamentos em uma primeira categoria de doenças, tais como:

- 1) Osteomielite, empiema pleural, abscessos com fistulas infectadas feridas, feridas na cama, úlceras crônicas, pé diabético e queimaduras.
- 2) Doenças isquêmicas avançadas (isquemia dos membros posteriores e coração isquemia).
- 3) Degeneração macular relacionada com a idade (forma atrofica).
- 4) Doenças ortopédicas e osteoartrose localizada.
- 5) síndrome de fadiga crônica e fibromialgia.
- 6) Odontologia em relação às lesões cáries da raiz primária, particularmente em crianças.
- 7) Estomatologia para infecções crônicas ou recorrentes na cavidade bucal. Para essas patologias, o ozônio é um verdadeiro "maravilhoso" medicamento. Em uma segunda categoria de doenças, incluindo:
 - 1) Doenças infecciosas agudas e crônicas, particularmente devido a bactérias antibióticas ou quimiorresistentes, vírus e fungos (hepatite,

infecções herpéticas e herpes zoster, infecções por papilomavírus, onicomicose e candidíase, giardíase e criptosporidiose) e

- 2) Fadiga relacionada ao câncer, terapia de ozônio, associada aos ortodoxos tratamentos, acelera e melhora o resultado.

Existe uma TERCEIRA categoria de doenças graves, tais como:

- 1) Doenças autoimunes (esclerose múltipla, artrite reumatóide, Doença de Crohn, psoríase).
- 2) demências senil.
- 3) Doenças pulmonares (enfisema, asma, obstrução crônica doença pulmonar, fibrose pulmonar idiopática e respiratória aguda síndrome de dificuldade).
- 4) Doenças da pele (psoríase e dermatite atópica).
- 5) câncer de metata.
- 6) Sepsis grave e disfunção de múltiplos órgãos, onde a combinação de tratamentos ortodoxos e ozonoterapia, em pelo menos em bases teóricas, pode ser útil, mas a evidência clínica é em falta. Seja a terapia com ozônio com as vantagens de baixo custo e não efeitos adversos, podem ser equivalentes à eficácia dos atuais convencionais os tratamentos ainda precisam ser explorados. Sou duvidoso, no entanto, como e quando poderemos realizar essas investigações em pé situação de desinteresse total das autoridades de saúde, falta de patrocinadores e o poder irresistível das indústrias farmacêuticas, que só estão interessados em perseguir seus objetivos. Ironicamente, é possível que países menos desenvolvidos com orçamentos mínimos possam ter interesse em realizar ensaios experimentais que podem nos dar preciosos informações sobre a utilidade da ozonoterapia.

Preciso mencionar uma QUARTA categoria de doenças como a retinite pigmentosa, perda súbita da audição e zumbido, onde a terapia com ozônio tem não produziu resultados terapêuticos.

A próxima tabela apresenta diretrizes provisórias sobre o ozônio concentrações dentro da janela terapêutica para serem usadas em diferentes patologias com o clássico AHT ozonizado, duas vezes por semana. Ozônio as concentrações são melhoradas lentamente não mais de 5 mcg / ml de cada vez, para alcançar a adaptação ao COS em 2-3 semanas.

	PROPOZICÃO inicial	CONDIÇÕES 3 final	CONCENTRAÇÕES
Doenças infecciosas	20-25		70
Doenças vasculares	20		40
Doenças degenerativas	20		30-40
Doenças respiratórias	10		30-40
Doenças autoimunes	50		80
Tumores metastáticos	25		70-90

A partir do exame da mesa, surgem dois fatos: em primeiro lugar, a idéia "Mais é melhor" nem sempre é apropriado para o ozônio e é a concentração deve ser calibrada em relação ao efector e ao alvo células; Em segundo lugar, a necessidade de uma maior experimentação com controles para gerar dados clínicos definitivos.

Os ensaios clínicos exigem empresas que exigem uma concertação esforço da medicina oficial e das autoridades governamentais. Saúde Nacional Autoridades, que sempre reclamam dos custos crescentes de assistência médica, poderia ter uma vantagem econômica se a ozonoterapia foi generalizado e organizado de forma sistemática em todos os públicos hospitais. Embora eu não tenha dados rígidos para apoiar minha afirmação, eu sou convencido de que o benefício da terapia com ozônio supera o seu custo, particularmente para a primeira categoria de doenças acima mencionada. Em um hospital público, por exemplo, dez enfermeiros, sob a supervisão de um Os ozonoterápicos poderiam facilmente realizar a terapia em cerca de 15 pacientes por hora. Como as coisas são hoje, é deprimente perceber que o ozônio A terapia não será aplicada nos hospitais públicos nos próximos anos, portanto, privando muitos pacientes da possibilidade de restaurar sua saúde.

Capítulo 10

O DILEMAMA ENTRE HIPERBÁRICO TERAPIA DE OXIGÊNIO (QUENTE) E OZONO TERAPIA.

HOT é mais conhecido do que a terapia com ozônio porque é considerado um abordagem ortodoxa e é amplamente utilizada nos EUA. Isso explica por que muitos Os médicos e os leigos muitas vezes me perguntam se a terapia com ozônio é uma espécie de calor.

O último é um procedimento médico pelo qual 100% de oxigênio médico (Kindwall, 1993; Tibbles e Edelsberg, 1996; Leach et al., 1998; Cianci, 2004) é entregue em 2-3 vezes (geralmente 2.6) a pressão atmosférica (1 atmosfera = 760 mmHg) ao nível do mar. Em condições fisiológicas, neste nível com ar normal, a pO_2 no espaço alveolar (O_2 : 14%) é equivalente a 100 mmHg e o pO_2 do sangue arterial é de cerca de 98 mmHg; Hb está totalmente saturado para Hb O_2 e há cerca de 0,3 ml por decilitro de O_2 solubilizados em o plasma. Os tecidos no extracto de resto a partir de sangue de uma média de 25% de O_2 (isto é, 5-6 ml de O_2 / dl), de modo que o sangue venoso tem uma pO_2 de cerca de 40 mmHg e Hb O_2 , depois de ter libertado, pelo menos, uma molécula de O_2 , torna-se Hb O_6 . portanto a quantidade de O_2 fisicamente dissolvido no plasma é grosseiramente insuficiente Para os requisitos dos tecidos e os 5.5 ml necessários de oxigênio derivam da desoxigenação de Hb O_2 . **Na câmara hiperbárica, administrando 100% de O_2 a 3 atmosferas, o O_2 solubilizados no plasma é de tanto quanto seis ml / dL e o Hb está totalmente saturado com oxigênio.** Nessa situação, o Dissolveu-se O_2 conteúdo é suficiente para satisfazer os requisitos e celulares Hb O_2 dificilmente libera oxigênio.

Descompressão rápida (dizer de 4-5 para 1-2 atmosferas) causa doença de descompressão devido ao nitrogênio dissolvido em água plasmática, que de repente forma bolhas de gás inerte que causam embolia disseminada. O mergulhador pode ser salvo se colocado rapidamente na câmara hiperbárica, porque durante a descompressão o nitrogênio é substituído pelo oxigênio e expirou lentamente enquanto O_2 oxigênio é metabolizado pelos tecidos.

O envenenamento de monóxido de carbono (CO) é uma causa de morte em todo o mundo (Ernst e Zibrak, 1998) devido ao fato de que CO se liga a Hb com uma afinidade 240 vezes a do oxigênio. Na presença de CO, a oxihemoglobina A curva de dissociação se desloca para a esquerda e muda para uma forma mais hiperbólica,

com o resultado de liberação de oxigênio no nível do tecido, onde o CO também se liga à mioglobina.

A câmara hiperbárica pode salvar o sujeito intoxicado por entregando oxigênio dissolvido no plasma para tecidos anóxicos e por acelerando a dissociação de COHb : sua meia-vida diminui de aproximadamente 300 min enquanto respira ar, a cerca de 20 minutos com 100% hiperbárico oxigênio. Além disso, HOT permite a dissociação do CO do citocromo C oxidase, melhorando assim o estado da energia celular. **O imediato A administração de oxigênio normobarico a um paciente intoxicado por CO é certamente útil, porque a semi-vida do CO-Hb é apenas cerca de 60 min e A oxigenação dos tecidos é melhorada, mas não é tão eficaz quanto a QUENTE.**

Em raras ocasiões, o **choque hemorrágico pode causar anemia intensiva**, incapaz de satisfazer as exigências metabólicas dos tecidos: se o sangue adequado não for disponível ou a transfusão de sangue não é permitida por motivos religiosos, **HOT pode compensar temporariamente a falta de eritrócitos**. Estes três exemplos são suficientes para ilustrar **a importância única de HOT**.

Os efeitos adversos são raros e em parte devido à toxicidade típica do oxigênio (óptica sintomas em cerca de 20% dos pacientes), o que pode ser prevenido por administração de antioxidantes e redução do período de hiperoxia (DuBois, 1962). Além **do alto custo de instalação de uma instalação HOT, o oxigênio apresenta um risco de incêndio**. Na verdade, na última década, devido a incompetência e negligência, houve duas explosões trágicas na Itália: um em Nápoles em uma câmara de um único lugar e outro em Milão em um multi-coloque a câmara com várias mortes. Esses acidentes nunca devem ocorrer, como a câmara deve ser regularmente preenchida com ar inerte. Em comparação, o **oxigênio-A terapia com ozônio não apresenta riscos, a não ser que um ozonoterapeuta injeta diretamente o gás IV, um procedimento que é proibido**. Além disso, **o custo do material para a ozonoterapia é quase insignificante**.

Existem diferenças fundamentais entre o calor e a ozonoterapia. Embora a massa da mistura de gás seja representada por 95-99% de oxigênio, A ozonoterapia não visa oxigenar o sangue diretamente. Na verdade, com todos os procedimentos (AHT, EBOO, BOEX e RI), o arterial pO₂ dificilmente aumenta na Vivo. No entanto, **se o ozônio é usado corretamente, tem muitas virtudes**: desinfetante e atividades imunomoduladoras (liberação de citoquinas), aumento da entrega de oxigênio ao tecido hipóxico por meio de vasodilatação (NO^x, CO) e possivelmente um deslocamento da curva de dissociação de HbO₂ para a direita (o pO₂ venoso pode cair para 20 mmHg), liberação de fatores de crescimento₂ (PDGF, TGF- E 1, etc.), aumentando assim cura de tecidos, possivelmente liberação hormonal devido a uma homeostática repentina alterar e / ou um efeito placebo e, o mais importante, um generalizado Melhoria metabólica com o aprimoramento da defesa antioxidante.

Outra diferença significativa é que **a ozonoterapia induz a longo prazo, mudanças metabólicas duradouras e interconectadas, enquanto os efeitos de HOT, devido principalmente a uma hiperconcentração transitória de oxigênio, são de menor duração**. Curiosamente, o aumento do dano do DNA foi detectado

imediatamente no final do primeiro HOT, enquanto nenhum efeito foi encontrado um dia mais tarde (Dennog et al., 1996). Eles também sugeriram que HOT, sob o mesmo condições, podem aumentar as defesas antioxidantes. Esta sugestão é agora apoiado por dados experimentais interessantes (Kim et al., 2001). Cianci (2004) forneceu provas de que HOT, ou seja, o oxigênio favorece a replicação celular *in vitro* e cura de feridas *in vivo*. A descoberta de dano de base oxidativo significativo Após o primeiro tratamento HOT reforça a minha convicção de que a ozonoterapia deve sempre começar com uma dose muito baixa seguida de um aumento gradual para minimizar qualquer possível dano.

Uma comparação objetiva da eficácia terapêutica de HOT versus A ozonoterapia não é possível, principalmente devido a RCT válidos de ozonoterapia são poucas e pequenas, enquanto existem muitas publicações relacionadas com HOT. No entanto, apesar de 64 desordens diferentes parecerem ser melhorou com HOT, na maioria deles a evidência que justifica seu uso clínico

foi insuficiente. (Kindwall, 1993). Há apenas um documento comparando parâmetros reológicos (mas não eficácia clínica) entre HOT e ozonoterapia: Verrazzo et al. (1995) alegaram que apenas a última abordagem causou um aumento significativo da filtrabilidade de eritrócitos e uma diminuição de viscosidade do sangue. Com base nos nossos dados, esses resultados precisam ser confirmados. Na Tabela 9, tento resumir as doenças para as quais HOT ou A ozonoterapia é utilizada e para expressar uma opinião, com base em Experimente e não em dados rígidos, sobre qual das duas abordagens parece mais benéfico.

Tabela 8. Doenças para as quais são utilizadas HOT e ozonoterapia.

	OZONOTERAPIA QUENTE	
1) Embolia de gás arterial	+++	---
2) Doença de decompressão	+++	---
3) Envenenamento grave por CO e inalação de fumaça	+++	---
4) Anemia grave de perda de sangue	+++	---
5) Mionecrose Clostridial (gangrena de gás)	+++	++
6) Enxertos de pele comprometidos e abas	+	+++
7) Prevenção da osteo-radionecrose	+	+++
8) Dano de radiação	+	+++
9) Osteomielite Refractária	+	+++
10) fascite necrotizante	+	+++
11) lesão isquêmica traumática	+	+++
12) Queimaduras térmicas	+	+++
13) Úlceras crônicas e falha na cicatrização de feridas	+	+++
14) Esclerose múltipla	---	+?
15) Síndrome da fadiga crônica	+	++
16) HIV-AIDS	+?	+
17) Senilidade	+	++

Legenda: + pouco, ++ modesto, +++ boa atividade, --- sem atividade

Pode parecer que eu favorece a ozonoterapia e a razão é que, em alguns afecções, ozonoterapia é muito eficaz. Na maioria dos casos, podemos aplicar ambos

administração parenteral, sob a forma de AHT, EBOO, BOEX e RI, e aplicação tópica, seja como uma mistura de gás (empacotamento e dinamismo insuflação) ou água e óleo ozonizados. **A combinação favorece um efeito sinérgico incrível, que atua em vários alvos.** Na verdade, isso explica a eficácia da ozonoterapia, onde existem vários componentes em trabalho simultaneamente (infecção, inflamação, necrose celular, isquemia, dismetabolismo, deterioração da cicatrização, etc.). Várias dessas afecções foram discutido no capítulo anterior (Seções I e VII).

Bevers et al. (1995) propuseram HOT (20 sessões a 100% de O₂ a 3 bares para 90 min) para pacientes com hematúria induzida por radiação grave. Dr. R. Dall'Aglio informou-me de ter resolvido este problema com apenas três Aplicações intravasais de gás ozônio (uma vez por semana!).

HOT foi proposto para pacientes com AIDS (Bocci, 1987a) e um estudo posterior mostrou uma melhoria transitória da qualidade de vida ("Terapia de oxigênio hiperbárico para o tratamento da fadiga debilitante" Associado ao HIV / AIDS ", Janac, vol. 4 (3), julho-setembro de 1993). **Lá não há dúvida de que HOT possui uma lógica precisa e única em afecções não. 1 a 5. Em todas as outras doenças, o uso de HOT não é bem suportado e o risco de transferir o paciente, que muitas vezes vive longe do site da câmara, desencoraja seu uso.**

O objetivo deste capítulo foi esclarecer que a ozonoterapia é muito versátil, prático, barato, sem efeitos colaterais e bastante benéfico em várias afecções. Gostaria de acreditar que os médicos ortodoxos, em vez disso do que ser tendenciosa contra a ozonoterapia, simplesmente não sabe disso, nem como fazer a terapia.

CONCLUSÕES: o leitor pode achar útil o objetivo comparação entre OHT e ozonoterapia. Na minha opinião, ambos as abordagens são importantes e basicamente usam o oxigênio como elemento vital para manter a vida e ativar a cicatrização de feridas. No entanto, enquanto HOT usa oxigênio sob pressão, a terapia com ozônio usa ozônio como composto

capaz de gerar mensageiros cruciais para ativar vários fatores biológicos funções. Este fato DEEPLY diferencia suas aplicações práticas e, para maximizar a sua utilidade, seja a terapia com QUENTE ou ozônio devem ser usados em seus campos específicos.

Capítulo 11

O FUTURO PROMETOR DO OZONO TERAPIA EM MEDICINA.

Neste capítulo final, vou tentar ponderar sobre o futuro da terapia com ozônio. A potente atividade desinfetante do ozônio contra a bactéria anaeróbica foi utilizado durante a Primeira Guerra Mundial, mas, durante as próximas seis décadas, não houve progresso, que só veio graças a alguns clínicos, que adivinharam utilidade. Um grande avanço veio com o trabalho do Dr. H. Wolff (1927-1980) e um cirurgião austríaco, Dr. O. Rokitsky, que, de forma empírica maneira, mostrou a eficácia da auto-modalidade ozonizada para evitar amputação de membros em pacientes com isquemia de membros crônicos. No entanto, a falta de pesquisa básica e ensaios clínicos randomizados terapia de ozônio relegada no campo de medicina complementar com poucas e nebulosas ideias de como O ozônio poderia agir.

Entretanto, três aspectos negativos surgiram: **o primeiro foi o general consciência de que o ozônio é um oxidante forte e um gás tóxico para o respiratório nunca respirar.**

A segunda foi a relevância dos radicais livres como determinantes de envelhecimento e de várias doenças humanas e o conhecimento de que o ozônio é um gerador mestre de radicais livres. Ainda hoje, isso continua sendo fácil objeção levantada por cientistas e médicos, que não conhecem o progresso que foi feito na bioquímica e farmacologia da terapia com ozônio.

O terceiro problema surgiu com a disseminação da infecção por HIV e AIDS devido à falta de um controle terapêutico apropriado até 1996, quando, por muito tempo, Por último, os virologistas entenderam a necessidade de atacar simultaneamente o vírus com um combinação de diferentes drogas (o HAART). No início dos anos 90, charlatões Em todo o mundo, começou a injetar a mistura de gases oxigênio-ozônio diretamente em a corrente sanguínea, crendo ingenuamente para desinfetar sangue, como água suja fluindo em um aqueduto. O que é pior é que eles exploraram o desesperado pacientes e alegou "curar" a infecção que esconde o efeito deletério de a embolia pulmonar e possivelmente de algumas mortes. Foi fácil e correto para a medicina ortodoxa para condenar a terapia de ozônio e estes Os erros imperdoáveis quase ingeriram a terapia com ozônio. No entanto, em Cuba, devido ao embargo e falta de medicamentos, por necessidade absoluta, uma

Um grupo de médicos empreendedores começou a usar o ozônio de forma significativa em várias doenças confirmando que o ozônio poderia ser medicamento útil.

Por pura serendipidade, em 1988, iniciamos nosso projeto e tentamos Desvendar os mecanismos de ação quando o ozônio dissolver-se no sangue, na esperança de explicar a controvérsia entre os muitos adversários e os poucos proponentes da terapia com ozônio. Não foi um trabalho fácil, mas começamos para ver uma luz fraca no final do túnel. Nós estávamos e estamos bem cientes de a toxicidade intrínseca do ozônio: qualquer composto químico pode ser um medicamento ou um toxina e percebemos a importância de diferenciar a dose terapêutica do tóxico . **Hoje, constatamos claramente que o ozônio**

DISCOLHA RÁPIDAMENTE na água do plasma e dos fluidos biológicos, REALIZA IMEDIATAMENTE COM BIOMOLECULAS, GERENCIAS MENSAGEIROS CRUCIANOS E DESAPARECIMENTOS. Sabemos que o

A cascata de sinalização de ozônio-ROS-LOPs ainda não é definitiva e alguns aspectos continua a ser elucidado, mas é claro que, entre complementares abordagens, **a terapia com ozônio emergiu como a que está bem explicável com clássico bioquímico fisiológico e conhecimento farmacológico.** Depois de uns quinze anos, sinto-me confuso e idéias erradas foram dissipadas e **este livro apresenta o real primeiro quadro abrangente para a compreensão e recomendação do ozônio terapia**

Desde 1992, queríamos começar as investigações clínicas e percebemos como o ceticismo e a desconfiança contra a ozonoterapia foram difundidos no mundo acadêmico. A FDA, por várias razões boas, teve que proibir o uso de ozônio nos EUA. No entanto, uma das razões foi e ainda é baseada no dogma de que **"o ozônio é sempre tóxico e não deve ser usado em medicina"**. *Esta é uma ideia absurda e anticientífica e hoje temos um milhão razões para dizer que está totalmente errado.* É decepcionante que alguns Os cientistas americanos influentes ainda acreditam que está correto. A FDA A decisão influenciou negativamente as autoridades de saúde de outros países e esse fato não é surpreendente porque hoje apenas alguns superdesenhados Os países têm uma influência dominante (e não necessariamente sempre positiva) sobre os recursos médicos mundiais.

Ainda tenho que responder a questão do futuro da terapia com ozônio em remédio. Tão lenta que avançamos e exploramos essa abordagem em novas doenças, estamos surpresos ao notar a amplitude de ação do ozônio e a falta de toxicidade contra a previsão mais negra. Infelizmente, falta de recursos e de uma organização internacional eficiente impedem um rápido progresso de e pesquisas clínicas. No entanto, a descoberta de que, paradoxalmente, o ozônio A terapia pode induzir uma adaptação ao estresse oxidativo crônico upregulating o sistema antioxidante, e favorecem a liberação de oxidativo as proteínas do estresse e provavelmente as células estaminais sugerem que o ozônio exerce atividades multiformes e tem a capacidade de restaurar a saúde reativando funções biológicas destruídas.

No que se refere à atividade terapêutica (resumido de forma concisa no conclusões gerais do Capítulo 9), é uma questão complexa e há diferenças relevantes dependendo do tipo de patologia. Na verdade, contra o comentário sarcástico de que a terapia com ozônio é uma *panacéia*, temos evidências claras que para várias doenças, a terapia com ozônio representa apenas uma abordagem útil, que deve ser combinado com a terapia convencional para alcançar o melhor resultados. Além disso, como era esperado, **a terapia com ozônio não conseguiu produzir um resultar em retinite pigmentosa, zumbido e perda auditiva súbita.**

Esta é uma boa oportunidade de fazer um apelo para exercer o máximo objetividade e honestidade: o competente ozonoterapêutico deve apresentar todos possíveis opções para o paciente, que tem o direito de escolher o tratamento quando ele / ela está totalmente informado sobre os prós e contras de ambos convencionais e tratamentos ortodoxos. Sheldon (2004) informou que a Holanda, uma nação liberal e democrática, repreenderá seis profissionais de Medicina complementar depois que os inspetores de saúde do governo severamente criticou os tratamentos oferecidos à brilhante atriz Sylvia Millicam, que morreu de câncer de mama. Aparentemente, embora o atendimento integral estivesse disponível, ele parece que Sylvia foi seqüestrada para receber eletroacupuntura, cura de fê, terapia de sal e cura psíquica em vez de uma terapia mais apropriada que pode ter obtido uma cura ou uma sobrevivência prolongada. A terapia com ozônio foi no passado já difamou com o rótulo de charlatões perigosos e hoje não queremos merecer esse rótulo.

Por outro lado, a terapia com ozônio é extremamente válida, muitas vezes mais do que tratamentos ortodoxos, em doenças isquêmicas vasculares (causado por aterosclerose, diabetes, uremia, tabagismo, etc., e para curar feridas crônicas, feridas na cama, úlceras crônicas (o pé diabético), queimadura lesões, fistulas intratáveis e uma série de pele, boca, vaginal e infecções retais. A terapia com ozônio é o único tratamento que pode restaurar alguma acuidade visual em pacientes com a forma atrófica de idade relacionada degeneração macular. Para todas essas afecções, o ozônio é um real Droga "maravilha" e é ainda mais maravilhosa porque livre de adversidades efeitos e realmente capazes de gerar um sentimento de bem-estar e euforia. Ironicamente, a maior porcentagem de pacientes com essas doenças vive em países que obstruem a terapia de ozônio.

Estou absolutamente convencido de que **a combinação de ozônio parenteral Terapia realizada, quando necessário, com a tópica (ozonizada água e óleo), no devido tempo, marcará uma revolução médica.** Resta difícil de prever quando acontecerá porque o ritmo de nossa pesquisa, em A comparação com a medicina oficial apoiada por financiamentos colossais é muito lenta.

William James descreveu brilhantemente três fases famosas que caracterizam novas teorias. Parece inevitável que esses erros ocorram, desde o tempo até Tempo, nas Ciências:

1) A nova teoria é atacada e declarada absurda. Estamos neste Estágio!

2) Então é admitido que é verdade e obvio, mas insignificante.
3) Ao final, reconhece-se a importância real e seus detratores
Exige a honra de ter descoberto.

Não devemos nos desencorajar e continuar a trabalhar, apesar da antagonismo e negligência das autoridades de saúde. Lamento dizer isso revistas científicas de prestígio (FRBM e NEJM) não me deram a Possibilidade de abrir um diálogo. Recentemente, a novidade de que o ozônio pode ser produzido in vivo e ser responsável pela aterosclerose tem sido amplamente

divulgado, mas **minha carta afirmando que "o ozônio NÃO é sempre tóxico"**, foi não publicado. Da mesma forma, o **Boletim da OMS**, que deve ser responsável para os cuidados de saúde de todos, **acabou de rejeitar uma das minhas críticas recentes, onde, provocativamente, eu discuti: "Por que o WHO não promove o uso de terapia de ozônio"?**

O antagonismo das Autoridades de Saúde é responsável por atrasar a Aplicação da terapia de ozônio a bilhões de pacientes e devemos fazer a esforço máximo para quebrar essa situação. Pode parecer absurdo, mas há uma esperança que a terapia com oxigênio-ozônio se estenderá rapidamente em todos os hospitais pobres ou países menos desenvolvidos antes de ser reconhecido como uma ferramenta válida pelo máximo nações avançadas.

22 de agostond 2004

REFERÊNCIAS

- Abe, H., Ikebuchi K., Shimbo M. e Sekiguchi S., 1998, Reações hipotensivas com um branco filtro de redução de células: ativação da cascata de kallikrein-kinina em um paciente, *Transfusion* **38** : 411-412.
- Abraham, NG, Drummond GS, Lutton JD e Kappas A., 1996, o significado biológico e papel fisiológico da heme oxigenase, *Cell. Physiol. Biochem.* **6** : 129-168.
- Aejmelaeus, RT, Holm P., Kaukinen U., Metsä-Ketelä TJA, Laippala P., Hervonen ALJ, e Alho HER, 1997, Alterações relacionadas à idade na capacidade de eliminação de radicais de peróxido de plasma humano, *rad. livre. Biol. Med.* **23** : 69-75.
- Grupo de Pesquisa sobre Estudo de Doenças oculares relacionadas à idade, 2001, randomizado, controlado por placebo, clínico teste de suplementação com altas doses com vitaminas C e E, betacaroteno e zinco para idade-degeneração macular relacionada e perda de visão: AREDS reportar no. 8, *Arch. Ophthalmol.* **119** : 1417-1436.
- Agostini, G. e Agostini S., 1994, Contribua a todos os conoscenza e al trattamento della parmaculopatia edemato-fibro-esclerótica, em *Procedimentos: VII Encontro Nacional de Ozonoterapia, Roma, 1994*
- Agus, DB, Vera JC e Golde DW, 1999, oxidação de células de Stromal: um mecanismo pelo qual os tumores obtêm vitamina C, *Cancer Res.* **59** : 4555-4558.
- Aicher, A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., Urbich C., Ihling C., Technau-Ihling K., Zeiher AM, e Dimmeler S., 2003, papel essencial da óxido nítrico sintase endotelial para mobilização de células de caule e progenitoras, *Nat. Med* **9** : 1370-1376.
- Aird, WC, 2003, O papel do endotélio em sepsis grave e disfunção de múltiplos órgãos síndrome, *Blood* **101** : 3765-3777.

- Aitken, C. e Jeffries DJ, 2001, disseminação nosocomial de doença viral, *Clin. Microbiol. Rev.* **14** : 528-546.
- Akaike, T., Suga M. e Maeda H., 1998, Radicais livres na patogênese viral: molecular mecanismos envolvendo superóxido e NO, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **217** : 64-73.
- Akdis, CA e Blaser K., 2001, Mecanismos de supressão imune mediada por interleucina-10, *Imunologia* **103** : 136.
- Akdis, CA, Blesken T., Akdis M., Wüthrich B. e Blaser K., 1998, Papel da interleucina 10 em imunoterapia específica, *J. Clin. Investir.* **102** : 98-106.
- Akey, D. e Walton TE, 1985, Estudo em fase líquida da inativação do ozônio venezuelano Equine Vírus da encefalomielite, *Appl. Environ. Microbiol.* **50** : 882-886.
- Al Dalain, SM, Martinez G., Candelario-Jalil E., Menendez S., Re L., Giuliani A. e Leon O. S., 2001, o tratamento com o ozônio reduz os marcadores de dano oxidativo e endotélico em um modelo experimental de diabetes em ratos, *Pharmacol. Res.* **44** : 391-396.
- Al Sa'doni, H. e Ferro A., 2000, S-Nitrosothiols: uma classe de fármacos doadores de óxido nítrico, *Clin. Sci. (Colch.)* **98** : 507-520.
- Alexander, HR, Jr., 2003, Hyperthermia e seu uso moderno no tratamento do câncer, *Cancer* **98** : 219-221.

- Alexandre, A. e Fumo G., 1998, Discosli percutanea mediante O₃ nell'ernia discale lombare, em *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Cèccherelli e A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.367-377.
- Alexandre, A., Buric J., Corò L., Rigobello L. e Scopetta S., 2000, Discosli percutanea por O₃ intradiscal, em *Procedimentos: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, pp.7-8.
- Alexandre, A., Buric J., Paradiso R., Salgado H., Murga M., Corò L., Albarreal A., Scopetta S., Giocoli H. e Marin F., 2002, Intradiscal injection of O₃ para tratar hérnias do disco lombar: resultados em cinco anos, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1** : 165-169.
- Alexandre, A., Pentimalli L., Rigobello L. e Corò N., 1999, Amaurosi fugax in un caso di discosli cervicale mediante O₃, em *L'Ozonoterapia nel 2000* (F. Ceccherelli e F. Giron, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp. 141-144.
- Allain, TJ, Bearn JA, Coskeran P., Jones J., Checkley A., Butler J., Wessely S. e Miell JP, 1997, Alterações no hormônio do crescimento, insulina, fatores de crescimento insulinâmicos (IGFs) e IGF-binding proteína-1 na síndrome da fadiga crônica, *Biol. Psiquiatria* **41** : 567-573.
- Amato, G., 2000, Uso dell'ozonoterapia mediante grande autoemotrasfusione nella terapia dell'angina abdominis, em *Procedimentos: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000* p.10.
- Amato, G., Sacchetta A., Borrelli E. e Bocci V., 2000, Ruolo dell'ozonoterapia mediante grande autoemotrasfusione nel trattamento delle epatiti croniche post-epatite virale (II parte), em *Procedimentos: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.11.
- Amersi, F., Buelow R., Kato H., Ke B., Coito AJ, Shen XD, Zhao D., Zaky J., Melinek J., Lassman CR, Kolls JK, Alam J., Ritter T., Volk HD, Farmer DG, Ghobrial RM, Busuttill RW e Kupiec-Weglinski JW, 1999, Upregulation of heme oxygenase-1 protege Figados de ratos Zucker geneticamente gordurosos por lesão de isquemia / reperfusão, *J. Clin. Invest* **104** : 1631-1639.
- Ames, BN, 2004, um papel para suplementos na otimização da saúde: o ajuste metabólico, *Arch. Biochem. Biophys.* **423** : 227-234.
- Ames, BN, Shigenaga MK e Hagen TM, 1993, Oxidantes, antioxidantes e Doenças degenerativas do envelhecimento, *Proc. Nat. Acad. Sci. EUA* **90** : 7915-7922.
- Anderson, C., 1992, pesquisador de terapia genética sob fogo sobre ensaios de câncer controversos, *Natureza* **360** : 399-400.
- Anderson, MM, Hazen SL, Hsu FF e Heinecke JW, 1997, os neutrófilos humanos empregam o sistema de mioperoxidase-hidrogênio peróxido-cloro para converter hidroxi-aminoácidos em glicolaldeído, 2-hidroxiopropanal e acroleína, *J. Clin. Investir.* **99** : 424-432.
- Andreula, CF, Simonetti L., De Santis F., Agati R, Ricci R. e Leonardi M., 2003, Minimalmente Terapia Invasiva de Oxigênio-Ozônio para *Hernia de Disco Lombar*, *AJNR Am J Neuroradiol.* **24** : 996-1000.
- Angelucci, E., Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M., Baronciani D., Giardini C., Galimberti M., Polchi P. e Lucarelli G., 2000, concentração de ferro hepático e corpo total lojas de ferro em talassemia maior, *N. Engl. J. Med.* **343** : 327-331.
- Angelucci, E., Muretto P., Lucarelli G., Ripalti M., Baronciani D., Erer B., Galimberti M., Giardini C., Gaziev D. e Polchi P., 1997, Flebotomia para reduzir a sobrecarga de ferro em pacientes curado de talassemia por transplante de medula óssea. Grupo Cooperativo Italiano para Tratamento de flebotomia de pacientes com talassemia transplantada, *Blood* **90** : 994-998.
- Antonelli, G., Bagnato F., Pozzilli C., Simeoni E., Bastianelli S., Currenti M., De Pisa F., Fieschi C., Gasperini C., Salvetti M. e Dianzani F., 1998, Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em pacientes com esclerose múltipla remitente-remitente tratados com IFN-beta1a, *J. Interferon Cytokine Res.* **18** : 345-350.

Referências

237

- Ardizzone, S. e Bianchi Porro G., 2002, Doença inflamatória do intestino: novos insights sobre patogênese e tratamento, *J. Intern. Med* **252** : 475-496.
- Argiles, JM, Moore-Carrasco R., Fuster G., Busquets S. e Lopez-Soriano FJ, 2003, Câncer caquexia: os mecanismos moleculares, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **35** : 405-409.
- Aris, RM, Christian D., Hearne PQ, Kerr K., Finkbeiner WE e Balmes JR, 1993, Inflamação das vias aéreas induzida pelo ozônio em indivíduos humanos, conforme determinado pela lavagem das vias aéreas e biópsia, *Amer. Rev. Respir. Dis.* **148** : 1363-1372.
- Arnason, BGW, 1993, Interferão beta na esclerose múltipla, *Neurology* **43** : 641-643.
- Arvin, AM e Prober CG, 1997, vírus Herpes simplex tipo 2 - um problema persistente, *N. Engl. J. Med.* **337** : 1158-1159.
- Aslan, M., Ryan TM, Adler B., Townes TM, Parks DA, Thompson JA, Tousson A., Gladwin MT, Patel RP, Tarpey MM, Batinic-Haberle L., White CR e Freeman BA, 2001, Inibição radical de oxigênio da função vascular dependente do óxido nítrico em células falciformes doença, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **98** : 15215-15220.
- Asplund, K., 2002, Vitaminas antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares: uma sistemática revisão, *J. Intern. Med.* **251** : 372-392.
- Atherton, DJ, 2003, corticosteróides tópicos na dermatite atópica, *BMJ* **327** : 942-943.
- Aubourg, P., 1936, Colibacillose aigue, colibacillose chronique: melhorasões clínicas notáveis Par un traitement d'ozone, *Bull. Med. Paris* **140** : 644-654.
- Aubourg, P., 1940, Ozon in der Chirurgie, *Mem. Acad. Chir* **65** : 1183-1192.
- Ault, JG e Lawrence DA, 2003, distribuição de glutatona em estresse normal e oxidativamente estressado células, *Exp. Cell Res.* **285** : 9-14.
- Auphan, N., DiDonato JA, Rosette C., Helmborg A. e Karin M., 1995, Imunossupressão por glicocorticóides: inibição da atividade de NF-k B por meio da indução de síntese de Ikb, *Ciência* **270** : 286-290.
- Ayres, RM, Stott R., Mara DD e Lee DL, 1992, reutilização de águas residuais na agricultura e risco de infecção por nemátodos intestinais, *parasitol. Hoje* **8** : 32-35.
- Babior, BM, 2000, Phagocytes e estresse oxidativo, *Am. J. Med.* **109** : 33-44.
- Babior, BM, Takeuchi C., Ruedi J., Gutierrez A. e Wentworth P., Jr., 2003, Investigando geração de ozônio catalisada por anticorpos por neutrófilos humanos, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **100** : 3031-3034.
- Volter, T., 1998, Fisiopatologia da penumbra isquêmica - revisão de um conceito, *Cell Mol. Neurobiol.* **18** : 621-638.
- Badwey, JA e Karnovsky ML, 1980, espécies ativas de oxigênio e as funções de fagocítica leucócitos, *Annu. Rev. Biochem.* **49** : 695-726.
- Baert, F., Noman M., Vermeire S., Van Assche G., D'Haens G., Carbonez A. e Rutgeerts P., 2003, Influência da imunogenicidade na eficácia a longo prazo do infliximab na doença de Crohn, *N. Engl. J. Med.* **348** : 601-608.
- Baeuerle, PA e Henkel T., 1994, Função e ativação do NF-kB no sistema imunológico, *Annu. Rev. Immunol.* **12** : 141-179.
- Bailar, JC, III e Gornik HL, 1997, Cancer invicto, *N. Engl. J. Med.* **336** : 1569-1574.
- Bak, I., Papp G., Turoczi T., Varga E., Szendrei L., Vecsernyes M., Joo F. e Tosaki A., 2002, O papel do monóxido de carbono e da fibrilação ventricular relacionada com heme oxigenase em Corações isquêmicos / reperfundidos, *Free Radic. Biol. Med.* **33** : 639-648.
- Baker, KH, Hegarty JP, Redmond B., Reed NA e Herson DS, 2002, Efeito da oxidação desinfetantes (cloro, monocloramina e ozônio) em *Helicobacter pylori*, *Appl. Environ. Microbiol* **68** : 981-984.
- Barakat, S., Seif-El Nasr A., Ardel-Maksoud N., El-Ebiary F., Amer H., Zaghloul A. e Thabet S., 2004, Induktion der angiogenese durch medizinisches ozon, em *Ozon-handbuch*.

- Grundlagen pravektion, therapie* (R. Viebahn-Hansler e HG Knoch, Eds.), Landsberg em pressione.
- Barber, E., Menéndez S., León OS, Barber MO, Merino N., Calunga JL, Cruz E. e Bocci V., 1999, Prevenção de lesão renal após a indução da tolerância ao ozônio em ratos submetidos a isquemia quente., *Mediat. Inflamm.* **8** : 37-41.
- Barnes, PJ, 2000, doença pulmonar obstrutiva crônica, *N. Engl. J. Med.* **343** : 269-280.
- Barnes, PJ e Karin M., 1997, Nuclear factor-kappaB: um fator de transcrição fundamental em doenças crônicas doenças inflamatórias, *N. Engl. J. Med.* **336** : 1066-1071.
- Barnes, PJ e Liew FY, 1995, óxido nítrico e inflamação asmática, *Immunol. Hoje* **16** : 128-130.
- Basu, S., 2004, Isoprostanes: novos produtos bioativos de peroxidação lipídica, *Free Radic. Res.* **38** : 105-122.
- Baulieu, E.-E. e Robel P., 1998, Dehydroepiandrosterone (DHEA) e dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) como neuroesteróides neuroativos, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **95** : 4089-4091.
- Baykal, Y., Yilmaz MI, Celik T., Gok F., Rehber H., Akay C. e Kocar IH, 2003, Efeitos de agentes anti-hipertensivos, bloqueadores dos receptores alfa, bloqueadores beta, enzima conversora da angiotensina inibidores, bloqueadores dos receptores da angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, sobre o estresse oxidativo, *J. Hypertens.* **21** : 1207-1211.
- Baynes, JW, 1991, Papel do estresse oxidativo no desenvolvimento de complicações na diabetes, *Diabetes* **40** : 405-412.
- Baysan, A., Whiley RA e Lynch E., 2000, efeito antimicrobiano de uma nova geração de ozônio dispositivo sobre microorganismos associados a lesões cariosas de raízes primárias in vitro, *Caries Res.* **34** : 498-501.
- Beal, MF, 2002, proteínas modificadas oxidativamente em envelhecimento e doença, *Free Radic. Biol. Med.* **32** : 797-803.
- Beck, LS, DeGuzman L., Lee WP, Xu Y., Siegel MW e Amento EP, 1993, One A administração sistêmica do fator de crescimento transformante-b1 investe a idade ou o glucocorticóide-deterioração da cicatrização de feridas, *J. Clin. Investir.* **92** : 2841-2849.
- Beckman, KB e Ames BN, 1998, A teoria dos radicais livres do envelhecimento mata, *Physiol Rev.* **78** : 547-581.
- Bell, DS, 2004a, diabetes mellitus Tipo 2: qual é o regime de tratamento ideal ?, *Am. J. Med.* **116 Suplemento 5A** : 23S-29S.
- Bell, DS, 2004b, vantagens de um beta-bloqueador de terceira geração em pacientes com diabetes mellitus, *Am. J. Cardiol.* **93** : 49B-52B.
- Bell, S. e Kamm MA, 2000, Anticorpos ao fator de necrose tumoral alfa como tratamento para Doença de Crohn, *Lancet* **355** : 858-860.
- Belluzzi, A., Brignola C., Campieri M., Pera A., Boschi S. e Miglioli M., 1996, Efeito de um Preparação de óleo de peixe revestida entérica em recidivas na doença de Crohn, *N. Engl. J. Med.* **334** : 1557-1560.
- Beltrani, VS, 1999, O espectro clínico da dermatite atópica, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104** : S87-S98.
- Bender, DA, 2002, doses diárias de comprimidos multivitamínicos, *BM J* **325** : 173-174.
- Bennett, SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP e Schor SL, 2003, fatores de crescimento em o tratamento das úlceras do pé diabético, *Br. J. Surg.* **90** : 133-146.
- Benson, H. e Friedman R., 1996, aproveitando o poder do efeito placebo e renomeando-o "lambrou o bem-estar", *Annu. Rev. Med.* **47** : 193-199.
- Bergamini, A., Capozzi M., Ghibelli L., Dini L., Salanitro A., Milanese G., Wagner T., Beninati S., Delfina Pesce C., Amici C. e Rocchi G., 1994, a cistemina suprime potentemente in vitro Replicação do HIV em células humanas agudas e cronicamente infectadas, *J. Clin. Investir.* **93** : 2251-2257.

- Bergo, GW e Tyssebotn I., 1999, Efeitos cardiovasculares do oxigênio hiperbárico com e sem adição de dióxido de carbono, *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol* **80** : 264-275.
- Bergofsky, EH e Bertun P., 1966, Resposta das circulações regionais à hiperoxia, *J. Appl.*

- Bergqvist, D., 1999, Salvage of critically ischaemic limbs, *Lancet* **354**:1920-1921.
- Bernier, J., Denekamp J., Rojas A., Minatel E., Horiot J., Hamers H., Antognoni P., Dahl O., Richaud P., van Glabbeke M., and Pi inverted question m. M., 2000, ARCON: accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide in head and neck squamous cell carcinomas. The experience of the Co-operative group of radiotherapy of the european organization for research and treatment of cancer (EORTC), *Radiother. Oncol.* **55** :111-119.
- Berson, E. L., Remulla J. F. C., Rosner B., Sandberg M. A., and Weigel-DiFranco C., 1996, Evaluation of patients with retinitis pigmentosa receiving electric stimulation, ozonated blood, e cirurgia ocular em Cuba, *Arch. Ophthalmol.* **114** : 560-563.
- Beyers, RFM, Bakker DJ e Kurth KH, 1995, tratamento de oxigênio hiperbárico para cistite de radiação hemorrágica, *Lancet* **346** : 803-805.
- Beyerle, 1996, citado por Null, 1996 (Ozone: um espectro de amplo espectro, *Penthouse Magazine Janeiro*).
- Biedunkiewicz, B., Tylicki L., Nieweglowski T., Burakowski S. e Rutkowski B., 2004, Clinical eficácia da auto-hemoterapia ozonizada em pacientes hemodializados com claudicação intermitente: um estudo controlado por oxigênio, *Int. J. Artif. Órgãos* **27** : 29-34.
- Bilger, B., 1995, para sempre jovem, *The Sciences setembro / outubro* : 26-30.
- Bispo, GA, Ramirez LM, Baccam M., Busch LK, Pederson LK e Tomai MA, 2001, O resquimod do modificador de resposta imune imita a ativação de células B induzida por CD40, *Cell Immunol.* **208** : 9-17.
- Block, JA e Sequeira W., 2001, fenômeno de Raynaud, *Lancet* **357** : 2042-2048.
- Bocchi, L., Cervelli C. e Ferrata P., 1998, La nucleospirazione, em *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Ceccherelli e A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.285-293.
- Bocchi, L., Cervelli C. e Ferrata P., 2000, L'ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle patologie vertebrali lombari, em *Procedimentos: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.15.
- Bocci, V., 1981a, Determinantes do envelhecimento dos eritrócitos: uma reavaliação., *Brit. J. Haematol.* **48** : 515-522.
- Bocci, V., 1981b, estudos farmacocinéticos de interferões, *Pharmacol. Ther.* **13** (3) : 421-440.
- Bocci, V., 1981c, Produção e papel do interferão em condições fisiológicas, *Biol. Rev.* **56** : 49-85.
- Bocci, V., 1985a, imunomoduladores como hormônios locais: novos conhecimentos em relação à sua clínica utilização., *J. Biol. Resp. Modif.* **4** : 340-352.
- Bocci, V., 1985b, a administração de interferão à noite pode aumentar seu índice terapêutico., *Câncer Drug Del.* **2** : 313-318.
- Bocci, V., 1987a, o oxigenamento hiperbárico pode ser útil para pacientes com AIDS ?, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente.* **1** : 201.
- Bocci, V., 1987b, Metabolismo de agentes anticancerígenos protéicos. (Atualizado e reimpresso em 1994 no Int. Enciclopédia de Farmacologia e Terapêutica, Sec.140 Anticancer Drugs, Oxford: Pergamon Press, pp. 387-436), *Pharmacol. Ther.* **34** : 1-49.
- Bocci, V., 1988, Funções de interferão produzidas em condições fisiológicas. Uma revisão especulativa, *Imunologia* **64** : 1-9.
- Bocci, V., 1988a, toxicidade do sistema nervoso central de interferões e outras citocinas, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente.* **2** : 107-118.

- Bocci, V., 1988b, Funções de interferão produzidas em condições fisiológicas. Uma revisão especulativa, *Imunologia* **64** : 1-9.
- Bocci, V., 1990a, Catabolismo de proteínas terapêuticas e péptidos com implicações para a droga entrega., *Advan. Drug Delivery Rev.* **4** : 149-169.
- Bocci, V., 1990b, terapia tumoral com modificadores de resposta biológica. Por que o progresso está lento ?, *EOS- J. Immunol. Immunopharmacol.* **10** : 79-82.
- Bocci, V., 1991a, Absorção de citocinas através de tecidos linfóides associados a orofaringe. Faz uma a rota não ortodoxa melhora o índice terapêutico do interferão ?, *Clin. Pharmacokinet.* **21** : 411-417.
- Bocci, V., 1991b, Interleukins. Farmacocinética clínica e implicações práticas, *Clin. Pharmacokinet.* **21** : 274-284.
- Bocci, V., 1992a, Ozonização de sangue para a terapia de doenças virais e imunodeficiências. Uma hipótese, *Med. Hipóteses* **39** : 30-34.
- Bocci, V., 1992b, Propriedades fisicoquímicas e biológicas dos interferões e seus potenciais usos em sistemas de entrega de drogas., *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* **9** : 91-133.
- Bocci, V., 1992c, O órgão negligenciado: a flora bacteriana tem um papel imunostimulante crucial, *Perspectiva. Biol. Med.* **35** : 251-260.
- Bocci, V., 1993a, *Interferon. Una storia recente ed antichissima. Fisiopatologia e clinica do sistema interferon*, Antea Edizioni, pp.1-205.
- Bocci, V., 1993b, lectinas de visco (album viscum) como indutores de citoquinas e imuno-adoantes em terapia de tumores. Uma revisão, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente.* **7** : 1-6.
- Bocci, V., 1994a, uma abordagem razoável para o tratamento da infecção pelo HIV na fase inicial com

- Metabolismo auto-hemoterapia).** Como as citocinas inflamatórias podem ter um papel terapêutico, Bocci, V., 1994b, Auto-simoterapia após tratamento de sangue com ozônio. Uma reavaliação., *J. Int. Med. Res.* **22** : 131-144.
- Bocci, V., 1996a, a terapia de ozônio normaliza o equilíbrio redox celular ?, *Med. Hipóteses* **46** : 150-154.
- Bocci, V., 1996b, Ozônio como bioregulador. Farmacologia e toxicologia da ozonoterapia hoje, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente*. **10** : 31-53.
- Bocci, V., 1996c, Ozônio: uma bênção mista. Novos mecanismos de ação do ozônio nas células do sangue faça auto-hemoterapia maior ozonizada (MAH) uma abordagem racional, *Forsch. Komplementärmed.* **3** : 25-33.
- Bocci, V., 1998a, Ipotetici meccanismi di azione dell'ozono nel trattamento del conflitto discórdia, em *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Ceccherelli, e A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp. 3131-340.
- Bocci, V., 1998b, ozonoterapia é terapêutica ?, *Perspect. Biol. Med.* **42** : 131-143.
- Bocci, V., 1998c, Ozonotherapy como um possível modificador de resposta biológica em câncer, *Forsch. Komplementärmed.* **5** : 54-60.
- Bocci, V., 1999a, Efeitos biológicos e clínicos do ozônio. O ozonoterapia é um futuro em medicina ? *Brit. J. Biomed. Sci.* **56** : 270-279.
- Bocci, V., 1999b, Ozonotherapy como abordagem médica complementar. Onde estamos e onde? precisamos ir ?, em *Proceedings of the Int. Simpósio de ozônio, 21 e 22 de outubro de 1999, Basileia, Suíça* (IOA - EA G Ed.), Bauer Druck AG, Basel, pp.353-374.
- Bocci, V., 2000, *Ossigeno-ozônio terapia*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, pp.1-324.
- Bocci, V., 2002, *terapia com oxigênio-ozônio. Uma avaliação crítica*, Kluwer Academic Publisher.
- Bocci, V., 2004, Ozônio como Janus: este gás controverso pode ser tóxico ou medicamento útil, *Mediadoras. Inflamm.* **13** : 3-11.

Referências

241

- Bocci, V., Aldinucci C., Borrelli E., Corradeschi F., Diadori A., Fanetti G. e Valacchi G., 2001a, Ozônio em medicina, *Ozone-Sci. Eng.* **23** : 207-217.
- Bocci, V. e Di Paolo N., 2004, Oxigenação-ozonização de sangue durante extracorpórea circulação (EBOO). Parte III: uma nova abordagem médica, *Ozone: Sci. Engineering* **26** : 195-205.
- Bocci, V. e Paulesu L., 1990, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio I. Indução de interferão gama em leucócitos humanos, *Haematologica* **75** : 510-515.
- Bocci, V., Borrelli E., Corradeschi F. e Valacchi G., 2000, efeitos sistêmicos após coloproctal Insuflação de oxigênio-ozônio em coelhos, *Int. J. Med. Biol. Environ.* **28** : 109-113.
- Bocci, V., Borrelli E., Valacchi G. e Luzzi E., 1999, exposição quasi-total do corpo a um oxigênio-Mistura de ozônio em uma cabine de sauna, *Eur. J. Appl. Physiol. Ocupação Physiol.* **80** : 549-554.
- Bocci, V., Carraro F., Naldini A., Paulesu L. e Pessina GP, 1990, Roles de interferões em condições fisiológicas e para o controle de doenças virais, em *microbiologia, Problemas quimioterapêuticos e imunológicos em pacientes de alto risco* (E. Garaci, G. Renzini, F. Filadoro, AL Goldstein e J. Verhoef, Eds.), Sero Symposia Publication from Raven Press, Nova Iorque, pp.243-250.
- Bocci, V., Di Paolo N., Borrelli E., Larini A. e Cappelletti F., 2001c, Ozonização de sangue durante a circulação extracorpórea II. Análise comparativa de vários oxigenadores - ozonizadores e seleção de um tipo., *Int. J. Artif. Órgãos* **24** : 890-897.
- Bocci, V., Di Paolo N., Garosi G., Aldinucci C., Borrelli E., Valacchi G., Cappelletti F., Guerri L., Gavioli G., Corradeschi F., Rossi R., Giannerini F. e Di Simplicio P., 1999b, Ozonização de sangue durante a circulação extracorpórea. I. Justificativa, metodologia e estudos preliminares, *Int. J. Artif. Órgãos* **22** : 645-651.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F. e Paulesu L., 1994a, Estudos sobre os efeitos biológicos de ozônio: 5. Avaliação de parâmetros imunológicos e tolerabilidade em voluntários normais recebendo auto-modalidade ambulatorial., *Bioterapia* **7** : 83-90.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F. e Silvestri S., 1994b, Estudos sobre os efeitos biológicos de ozônio: 6. Produção do factor de crescimento transformante b1 pelo sangue humano após o tratamento com ozônio, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente.* **8** : 108-112.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L. e Di Stefano A., 1993a, Estudos sobre o Efeitos biológicos do ozônio: 3. Uma tentativa de definir condições para a indução ótima de citocinas, *Lymphokine Cytokine Res.* **12** : 121-126.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L., Rossi R., Cardaioli E. e Di Simplicio P., 1993b, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 4. Produção de citocinas e glutathione níveis em eritrócitos humanos., *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente.* **7** : 133-138.
- Bocci, V., Pessina GP, Paulesu L., Muscettola M. e Valeri A., 1988, a rota linfática. V. Distribuição do interferão natural humano no plasma de coelho e na linfa., *J. Interferon Res.* **8** : 633-640.
- Bocci, V., Pogni R., Corradeschi F., Busi E., Cervelli C., Bocchi L. e Basosi R., 2001b, Oxigênio-ozônio em ortopedia: detecção de EPR de radicais livres de hidroxilo tratados com ozônio material "núcleo pulposus", *Riv. Neuroradiol.* **14** : 55-59.
- Bocci, V., Russi M. e Rita G., 1967, Recuperação e identificação do interferão no coelho urina, *Experientia* **23** : 1-5.

- Bocci, V., Valacchi G., Corradeschi F., Aldinucci C., Silvestri S., Paccagnini E. e Gerli R., 1998a, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 7. Geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) após exposição do sangue humano ao ozônio, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente*. **12** : 67-75.
- Bocci, V., Valacchi G., Corradeschi F. e Fanetti G., 1998b, Estudos sobre os efeitos biológicos de ozônio: 8. Efeitos no estado antioxidante total e na produção de interleucina-8, *Mediat. Inflamm.* **7** : 313-317.

- Bocci, V., Valacchi G., Rossi R., Giustarini D., Paccagnini E., Pucci AM e Di Simplicio P., 1999a, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 9. Efeitos do ozônio nas plaquetas humanas, *Plaquetas* **10** : 110-116.
- Bocci, V., Venturi G., Catucci M., Valensin PE e Zazzi M., 1998c, Falta de eficácia do ozônio terapia na infecção pelo HIV, *Clin. Microbiol. Infec.* **4** : 667-669.
- Boehm, T., Folkman J., Browder T. e O'Reilly MS, 1997, terapia antiangiogênica de o câncer experimental não induz a resistência adquirida à droga, *Nature* **390** : 404-407.
- Bondy, SC, 1995, A relação de estresse oxidativo e hiperexcitação com doença neurológica, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **208** : 337-345.
- Boneschi, FM, Rovaris M., Johnson KP, Miller A., Wolinsky JS, Ladkani D., Shifroni G., Comi G. e Filippi M., 2003, Efeitos do acetato de glatiramer na taxa de recaída e acumulados deficiência na esclerose múltipla: meta-análise de três pacientes duplamente cegos, randomizados, placebo-ensaios clínicos controlados, *Mult. Scler.* **9** : 349-355.
- Bonetti, M., Cotticelli B., Valdenassi L. e Richelmi P., 2001, Analisi dei risultati dopo trattamento con O₂ nelle ernie intra ed extra foraminali lombari, *Riv. Neuroradiol.* **14** : 89-92.
- Boni, C., Bertoletti A., Penna A., Cavalli A., Pilli M., Urbani S., Scognamiglio P., Boehme R., Panebianco R., Fiaccadori F. e Ferrari C., 1998, o tratamento com Lamivudina pode restaurar a célula T responsividade na hepatite B crônica, *J. Clin. Invest* **102** : 968-975.
- Bonifati, C. e Ameglio F., 1999, Citocinas na psoríase, *Int. J. Dermatol.* **38** : 241-251.
- Booth, S. e Wade R., 2003, Oxygen ou ar para palição da falta de ar em câncer avançado, *J. R. Soc. Med.* **96** : 215-218.
- Borrego, A., Zamora ZB, Gonzalez R., Romay C., Menendez S., Hernandez F., Montero T. e Rojas E., 2004, A proteção pelo pré-condicionamento do ozônio é mediada pelo sistema antioxidante em Nefrotoxicidade induzida por cisplatina em ratos, *Mediadores. Inflamm.* **13** : 13-19.
- Borrelli, E. e Bocci V., 2002, uma nova opção terapêutica para síndrome de fadiga crônica e fibromialgia, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1** : 149-153.
- Bosch-Morell, F., Flohé L., Marin N. e Romero FJ, 1999, 4-hidroxi-nonenal inibe glutathione peroxidase: proteção por glutathione, *radiação livre. Biol. Med.* **26** : 1383-1387.
- Boxer, LA e Smolen JE, 1988, constituintes de grânulos de neutrófilos e sua libertação em saúde e doença, *Hematol. Oncol. Clin. N. Amer.* **2** : 101-134.
- Brahimi-Horn, C., Berra E. e Pouyssegur J., 2001, Hipóxia: a porta do tumor para a progressão ao longo da via angiogênica, *Trends Cell Biol.* **11** : S32-S36.
- Brandes, ME, Allen JB, Ogawa Y. e Wahl SM, 1991, Transformando o fator de crescimento b1 suprime artrite aguda e crônica em animais experimentais., *J. Clin. Investir.* **87** : 1108-1113.
- Brayda-Bruno, M. e Cinnella P., 1998, A trattamento dell'ernia discale con infiltrazioni di ossigeno-ozono em paravertebrale, em *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Ceccherelli e A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp. 361-365.
- Bressler, NM, Bressler SB e Fine SL, 1988, Degeneração macular relacionada à idade, *Surv. Ophthalmol.* **32** : 375-413.
- Bridgeman, MM, Marsden M., MacNee W., Flenley DC e Ryle AP, 1991, Cysteine e concentrações de glutathione no fluido de lavagem de plasma e broncoalveolar após tratamento com N-acetilcisteína, *Thorax* **46** : 39-42.
- Brizel, DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Bean JM, Prosnitz LR e Por exemplo, MW, 1996, a oxigenação tumoral prevê a probabilidade de metástases à distância em Sarcoma de tecido mole humano, *Cancer Res.* **56** : 941-943.
- Broeckaert, F., Arsalane K., Hermans C., Bergamaschi E., Brustolin A., Mutti A. e Bernard A., 1999, Dano epitelial pulmonar em baixas concentrações de ozônio ambiente, *Lancet* **353** : 900-901.

Referências

243

- Brouard, S., Otterbein LE, Anrather J., Tobiasch E., Bach FH, Choi AM e Soares MP, 2000, o monóxido de carbono gerado pela heme oxigenase 1 suprime a apoptose das células endoteliais, *J. Exp. Med.* **192** : 1015-1026.
- Brownlee, M., 2001, Bioquímica e biologia celular molecular de complicações diabéticas, *Natureza* **414** : 813-820.
- Bruynara, C., Gee B., Armsby CC, Kurth S., Sakamoto M., Rifai N., Alper SL e Platt OS, 1996, a terapia com clotrimazol oral induz a inibição do canal de Gardos e a redução de desidratação de eritrócitos em pacientes com doença falciforme, *J. Clin. Invest* **97** : 1227-1234.
- Bubenik, J., 1996, Vacinas modificadas com genes citocinas na terapia de câncer, *Pharmacol. Ther.* **69** : 1-14.
- Buege, JA e Aust SD, 1994, peroxidação lipídica microscópica, *Meth. Enzymol.* **233** : 302-310.
- Bulinin, VI, Solod NV e Moshurov IP, 1995, a primeira experiência de abscessos crônicos e pleura emphyemas pelo método de ozonização, no *ozônio em biologia e remédio. 2ª conferência científica-prática russa, setembro 6-8, 1995. Russo associação de ozonoterapia, rua Reshetnikovskaya 2, Nizhni Novgorod, 603006 Rússia* p.20.
- Burkey, KO e Eason G., 2002, a tolerância ao ozônio no feijoeiro está associada a elevação ácido ascórbico no apoplast de folhas, *Physiol Plant* **114** : 387-394.
- Burstein, HJ, Gelber S., Guadagnoli E. e Weeks JC, 1999, Uso de medicina alternativa por mulheres com câncer de mama em estágio inicial, *N. Engl. J. Med.* **340** : 1733-1739.
- Bush, RS, Jenkin RD, Ailt WE, Beale FA, Bean H., Dembo AJ e Pringle JF, 1978, Evidência definitiva de células hipóxicas que influenciam a cura na terapia do câncer, *Ir. J. Cancer Suppl* **37** : 302-306.
- Bustamante, J., Lodge JK, Marcocci L., Tritschler H., Packer L. e Rihn BH, 1998, a-lipoic Ácido no metabolismo e doença do fígado, *rad. livre. Biol. Med.* **24** : 1023-1039.
- Butterfield, DA e Lauderback CM, 2002, peroxidação lipídica e oxidação protéica em Doença da doença de Alzheimer: causas e consequências potenciais envolvendo o betapeptídeo amiloide-Esforço oxidativo de radicais livres associado, *Free Radic. Biol. Med.* **32** : 1050-1060.
- Cadenas, E. e Davies KJ, 2000, geração de radicais livres mitocondriais, estresse oxidativo e envelhecimento, *rad. livre. Biol. Med.* **29** : 222-230.
- Calabrese, EJ, 2002, Hormesis: visão variável da dose-resposta, uma conta pessoal do História e status atual, *Mutat. Res.* **511** : 181-189.
- Calabrese, EJ e Baldwin LA, 2001, Hormesis: respostas de dose em forma de U e sua centralidade em toxicologia, *Trends Pharmacol. Sci.* **22** : 285-291.
- Calder, PC, 1998, chance de imunomodulação de gordura, *Immunol. Hoje* **19** : 244-247.
- Caligiuri, M., Murray C., Buchwald D., Levine H., Cheney P., Peterson D., Komaroff AL e Ritz J., 1987, deficiência fenotípica e funcional de células assassinas naturais em pacientes com síndrome da fadiga crônica, *J. Immunol.* **139** : 3306-3313.
- Callahan, JT, Collecute MF, Lightbody JR e Faragher BS, 1982, Alteração de humano glóbulos vermelhos armazenados em embalagens plásticas, *Transfusion* **22** : 154-157.
- Campbell, DE, Fryga AS, Bol S. e Kemp AS, 1999, interferon-gama intracelular (IFN-g) produção em crianças normais e crianças com dermatite atópica, *Clin. Exp. Immunol.* **115** : 377-382.
- Cannistra, SA e Niloff JM, 1996, Câncer do colo uterino, *N. Engl. J. Med.* **334** : 1030-1038.
- Cardile, V., Jiang X., Russo A., Casella F., Renis M. e Bindoni M., 1995, Efeitos do ozônio no Algumas atividades biológicas das células *in vitro Cell Biol. Toxicol.* **11** : 11-21.

- Carette, S., Leclaire R., Marcoux S., Morin F., Blaise GA, St.-Pierre A., Truchon R., Parent F., Lévesque J., Bergeron V., Montminy P. e Blanchette C., 1997, corticosteróide epidural Injeções para ciática devido a hérnia de núcleo pulposo, *N. Engl. J. Med.* **336** : 1634-1640.
- Carlsson, LM, Jonsson J., Edlund T. e Marklund SL., 1995, ratos que não possuem extracelular superóxido dismutase são mais sensíveis à hiperoxia, *Proc. Nat. Acad. Sci. EUA* **92** : 6264-6268.
- Carmeliet, P. e Jain RK., 2000, Angiogênese em câncer e outras doenças, *Nature* **407** : 249-257.
- Carmeliet, P., Dor Y., Herbert JM, Fukumura D., Brusselmans K., Dewerchin M., Neeman M., Bono F., Abramovitch R., Maxwell P., Koch CJ, Ratcliffe P., Moons L., Jain RK, Collen D., Keshert E. e Keshet E., 1998, Papel de HIF-1alfa em apoptose mediada por hipoxia, célula proliferação e angiogênese tumoral, *Nature* **394** : 485-490.
- Carpendale, MTF e Freeberg JK., 1991, o ozônio inativa o HIV em não citotóxico concentrações, *Antivir. Res.* **16** : 281-292.
- Carpendale, MT, Freeberg J. e McLeod Griffiss J., 1993, O ozônio alivia a AIDS diarreia ?, *J. Clin. Gastroenterol.* **17** : 142-145.
- Cassileth, BR e Chapman CC, 1996, terapias alternativas e complementares para o câncer, *Cancer* **77** : 1026-1034.
- Castagnola, E., Molinari AC, Fratino G., Viscoli C., 2003, Condições associadas a infecções dos cateteres venosos centrais em pacientes com câncer: um resumo, *o Jr. J. Haematol* **121** : 233-239.
- Ceballos-Picot, I., Merad-Boudia M., Nicole A., Thevenin M., Hellier G., Legrain S. e Berr C., 1996a, atividades de enzimas antioxidantes periféricas e selênio em indivíduos idosos e em demência do tipo-lugar de Alzheimer da glutatona peroxidase extracelular, *radiação livre. Biol. Med.* **20** : 579-587.
- Ceballos-Picot, I., Witko-Sarsat V., Merad-Boudia M., Nguyen AT, Thévenin M., Jaudon MC, Zingraff J., Verger C., Jungers P. e Descamps-Latscha B., 1996b, antioxidante de glutatona sistema como marcador de estresse oxidativo na insuficiência renal crônica, *radiação livre. Biol. Med.* **21** : 845-853.
- Ceccherelli, F., Gagliardi G., Matterazzo G., Rossato M. e Giron G., 1995, La rifllessoterapia por agopuntura, em *La rifllessoterapia per agopuntura* (P. Procacci, A. Di Massa, F. Ceccherelli, e R. Casale, Eds.), Edizioni AIRAS, Padova, pp.49-77.
- Chader, GJ, 2001, PEDF: aumentando esperanças e questões no controle da angiogênese, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **98** : 2122-2124.
- Chae, HZ, Kim K. e Kim I.-H., 1999, a nova enzima antioxidante, a peroxidase de tioretoxina, e peroxiredoxinas de mamíferos, na *regulação de Redox de sinalização celular e sua clínica aplicação* (L. Packer e J. Yodoi, Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nova York, pp. 85-92.
- Chan WM, Lam DS, Wong TH, Lai TY, Kwok AK, Tam BS, Li KK., 2003, Photodynamic terapia com verteporfina para neovascularização corooidal idiopática subfoveal: resultados de um ano de uma possível série de casos. *Oftalmologia.* **110** (12): 2395-402.
- Chanock, SJ, El Benna J., Smith RM e Babior BM, 1994, a explosão respiratória oxidase, *J. Biol. Chem.* **269** : 24519-24522.
- Chen, Z., Oberley TD, Ho Y., Chua CC, Siu B., Hamdy RC, Epstein CJ e Chua BH, 2000, a superexpressão de CuZnSOD em células vasculares coronárias atenua o miocárdio lesão de isquemia / reperfusão, *rad. livre. Biol. Med.* **29** : 589-596.
- Cherkin, DC, Deyo RA, Battie M., Street J., e Barlow W., 1998, uma comparação de terapia, manipulação quiroprática e fornecimento de um folheto escolar para o tratamento de Pacientes com dor lombar, *N. Engl. J. Med.* **339** : 1021-1029.

- Cho, HY, Zhang LY e Kleeberger SR, 2001, inflamação pulmonar induzida pelo ozônio e a hiperreatividade é mediada através de receptores do fator-alfa do tumor de necrose, *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol* **280** : L537-L546.
- Choi, BM, Pae HO, Kim YM, Chung HT, 2003, citoproteção mediada por óxido nítrico de hepatócitos de citotoxicidade induzida pela privação de glicose: envolvimento de heme oxigenase-1, *Hepatology* **37** : 810-823.
- Chopdar, A., Chakravarthy U. e Verma D., 2003, degeneração macular relacionada à idade, *BMJ* **326** : 485-488.
- Chow, CK e Kaneko JJ, 1979, Influência da vitamina E na dieta sobre os glóbulos vermelhos da camada de ozônio-Ratos expostos, *Environ. Res.* **19** : 49-55.
- Christian, DL, Chen LL, Scannell CH, Ferrando RE, Welch BS e Balmes JR, 1998, A inflamação induzida pelo ozônio é atenuada com exposição multi-dias, *Amer. J. Respir. Crit. Cuidado Med.* **158** : 532-537.
- Chun, TW e Fauci AS, 1999, reservatórios latentes de HIV: obstáculos à erradicação de vírus, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **96** : 10958-10961.

- Cianci, P., 2004, Avanços no tratamento do pé diabético: Existe um papel para adjuntivo oxigenoterapia hiperbárica ?, *ferida. Reparar Regen.* **12** : 2-10.
- Cighetti, G., Duca L., Bortone L., Sala S., Nava I., Fiorelli G. e Cappellini MD, 2002, Status oxidativo e malondialdeído em pacientes com beta-talassemia, *Eur. J. Clin. Invest* **32** **Suplemento 1** : 55-60.
- Cinatl, J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H. e Doerr HW, 2003, Tratamento de SARS com interferões humanos, *Lancet* **362** : 293-294.
- Cinnella, P. e Brayda-Bruno M., 2001, La nostra esperienza nel trattamento dei conflitti discoradicolarari e delle radicolopatie pós-cirurgia com ossigeno-ozono terapia infiltrativa paravertebrale, *Riv. Neuroradiol.* **14** : 75-79.
- Clark, C., Buchwald D., MacIntyre A., Sharpe M. e Wessely S., 2002, Fadiga crônica síndrome: um passo em direção ao acordo, *Lancet* **359** : 97-98.
- Clavo, B., Català L., Pérez JL, Rodriguez V. e Robaina F., 2004, Efeito da terapia de ozônio em Fluxo sanguíneo cerebral: um relatório preliminar, *Evid. Sediada. Complementar Alternat. Med.*, Na imprensa.
- Clavo, B., Pérez JL, Lopez L., Suarez G., Lloret M., Rodriguez V., Macias D., Santana M., Morera J., Fiuza D., Robaina F. e Gunderoth M., 2003, Efeito da terapia de ozônio no músculo oxigenação, *J. Altern. Complement Med.* **9** : 251-256.
- Clavo, B., Pérez JL, Lopez L., Suarez G., Lloret M., Rodriguez V., Macias D., Santana M., Hernandez MA, Martin-Oliva R. e Robaina F., 2004a, Terapia de Ozônio para Tumor Oxygenation: um estudo piloto, *Evid. Sediada. Complementar Alternat. Med.* **1** : 93-98.
- Clavo, B., Ruiz A., Lloret M., Lopez L., Suarez G., Macias D., Rodriguez V., Hernandez MA, Martin-Oliva R., Quintero S., Cuyas JM e Robaina F., 2004b, ozonoterapia de adubo em tumores avançados de cabeça e pescoço: estudo comparativo, *J. Complement. Altern. Med.*, Na imprensa.
- Cleare, AJ, Sookdeo SS, Jones J., O'Keane V. e Miell JP, 2000, Integridade do crescimento O sistema de fator de crescimento de hormônio / insulina é mantido em pacientes com fadiga crônica síndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab* **85** : 1433-1439.
- Clinton, SK, 1998, licopeno: química, biologia e implicações para a saúde humana e doença, *Nutr. Rev.* **56** : 35-51.
- Cohen, J., 2002, A imunopatogênese da sepse, *Nature* **420** : 885-891
- Cohen, SM, Olin KL, Feuer WJ, Hjelmeland L., Keen CL e Morse LS, 1994, Baixo atividade da glutathione redutase e peroxidase na degeneração macular relacionada à idade, *Brit. J. Ophthalmol.* **78** : 791-794.
- Coleman, CN, 1988, Hipóxia em tumores: um paradigma para a abordagem bioquímica e heterogeneidade fisiológica, *J. Natl. Cancer Inst.* **80** : 310-317.

- Cooke, ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JDT e Bolton AE, 1997, Tratamento de síndrome de Raynaud grave por injeção de sangue autólogo pré-tratado por aquecimento, ozonização e exposição à terapia de luz ultravioleta (HOU), *Int. Angiol.* **16** : 250-254.
- Cope, H., David A., Pelosi A. e Mann A., 1994, Preditores da fadiga crônica "pós-viral" *Lancet* **344** : 864-868.
- Corey, L., Wald A., Patel R., Sacks SL, Tyring SK, Warren T., Douglas JM, Jr., Paavonen J., Morrow RA, Beutner KR, Stratchounsky LS, Mertz G., Keene ON, Watson HA, Tait D., e Vargas-Cortes M., 2004, valacyclovir uma vez por dia para reduzir o risco de transmissão de herpes genital, *N. Engl. J. Med.* **350** : 11-20.
- Cosentino, R., Manca S., De Stefano R., Frati E., Hammoud M., Manganelli S. e Marcolongo R., 2000, Efficacia dell'ozonoterapia nella síndrome fibromialgica, em *Procedimentos: I Congresso IMOS, Itália, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.30.
- Courbat, R., Urfer D., Walthers JL e Mironova TA, 2001, otimização da desinfecção com ozônio em grande escala em Nizhny Novgorod, Rússia, em *Proceedings of the 15th Ozone World Congresso, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Volume 1* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.235-249.
- Crabb, JW, Miyagi M., Gu X., Shadrach K., West KA, Sakaguchi H., Kamei M., Hasan A., Yan L., Rayborn ME, Salomon RG e Hollyfield JG, 2002, Drusen proteome analysis: uma abordagem à etiologia da degeneração macular relacionada à idade, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **99** : 14682-14687.
- Cracowski, JL, Devillier P., Durand T., Stanke-Labesque F. e Bessard G., 2001, Vascular biologia dos isoprostanos, *J. Vasc. Res.* **38** : 93-103.
- Cruickshanks, KJ, Klein R. e Klein BE, 1993, macular de luz solar e idade degeneração. O Beaver Dam Eye Study, *Arch. Ophthalmol.* **111** : 514-518.
- Crumpacker, CS, 2004, Uso de medicamentos antivirais para prevenir a transmissão do herpesvírus, *N. Engl. J. Med.* **350** : 67-68.
- Csonka, C., Pataki T., Kovacs P., Muller SL, Schroeter ML, Tosaki A. e Blasig IE, 2000, Efeitos do estresse oxidativo na expressão de enzimas de defesa antioxidativa espontaneamente Corações de ratos hipertensos, *Rad. livre. Biol. Med.* **29** : 612-619.
- Csonka, C., Varga E., Kovacs P., Ferdinandy P., Blasig IE, Szilvassy Z. e Tosaki A., 1999, Heme oxigenase e função cardíaca em corações de ratos isquêmicos / reperfundidos, *rad. Livre. Biol. Med.* **27** : 119-126.
- Cummins, RO, 1994, *livro de texto de apoio cardíaco avançado*, publicação científica American Heart Association, Dallas, Tx.

- Curran, SF, Amoruso MA, Goldstein BD e Berg RA, 1984, Degradação de solúvel colágeno por radicais de ozônio ou hidroxiló, *FEBS Lett.* **176** : 155-160.
- Curtis-Prior, P., Vere D. e Fray P., 1999, Valor terapêutico do Ginkgo biloba na redução sintomas de declínio na função mental, *J. Pharm. Pharmacol.* **51** : 535-541.
- Dale, JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B., Nelson EA e Prescott RJ, 1999, Ensaio randomizado, duplamente controlado com placebo controlado de pentoxifilina no tratamento de pacientes venosos Úlceras nas pernas, *Brit. Med. J.* **319** : 875-878.
- Daly, ME, Makris A., Reed M. e Lewis CE, 2003, reguladores hemostáticos do tumor angiogênese: uma fonte de agentes antiangiogênicos para o tratamento do câncer ?, *J. Natl. Cancer Inst.* **95** : 1660-1673.
- D'Ambrosio, CM, 2002a, Tratamento de maldades inflammatorie croniche dell'intestino mediante ossigeno-ozonoterapia, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1** : 155-158.
- D'Ambrosio, CM, 2002b, Terapia delle IBD via ozonoterapia per via rettale, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1** : 159-163.
- D'Amico, DJ, 1994, Doenças da retina, *N. Engl. J. Med.* **331** : 95-106.

Referências

247

- Darouiche, RO, 2004, Tratamento de infecções associadas a implantes cirúrgicos, *N. Engl. J. Med.* **350** : 1422-1429.
- Darzens, P., Mitchell P. e Heller RF, 1997, exposição solar e macular relacionado à idade degeneração. Um estudo de caso-controle australiano, *Ophthalmology* **104** : 770-776.
- Das, D., Bandyopadhyay D., Bhattacharjee M. e Banerjee RK, 1997, o radical hidroxiló é o principal fator causador na ulceração gástrica induzida pelo estresse, *rad. livre. Biol. Med.* **23** : 8-18.
- Das, UN, 2003, ácido fólico diz NÃO às doenças vasculares, *Nutrition* **19** : 686-692.
- Day, R., 2002, Reações adversas a inibidores de TNF-alfa na artrite reumatóide, *Lancet* **359** : 540-541.
- De Capua, B., De Felice C., D'Onza M., De Lauretis A., Monaco G., Cosentino G., Tassi R., Gistri M., e Passali D., 2001, [Perda auditiva súbita idiopática: papel da comunicação posterior artérias cerebrais do círculo de Willis], *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **21** : 144-150.
- De Maio, A., 1999, proteínas de choque térmico: fatos, pensamentos e sonhos, *Choque* **11** : 1-12.
- De Maria, N., Colantoni A., Fagioli S., Liu G.-J., Rogers BK, Farinati F., van Thiel DH, e Floyd RA, 1996, Associação entre espécies reativas de oxigênio e atividade da doença em doenças crônicas hepaticas C, *radiação livre. Biol. Med.* **21** : 291-295.
- De Meirleir, K., Bisbal C., Campine I., De Becker P., Salehzada T., Demette E. e Lebleu B., 2000, uma proteína de ligação de 37 kDa 2-5A como um potencial marcador bioquímico para a fadiga crônica síndrome, *Am. J. Med.* **108** : 99-105.
- De Monte, A., van der Zee H. e Bocci V., 2004, grande auto-hemodioterapia ozonizada em doenças crônicas isquemia de membros com ulcerações, *J. Complement. Altern. Med.*, Na imprensa.
- Dedon, PC e Tannenbaum SR, 2004, espécies de nitrogênio reativo na biologia química de inflamação, *Arch. Biochem. Biophys.* **423** : 12-22.
- Degens, H., 1998, Alterações relacionadas à idade na microcirculação do músculo esquelético, *Adv. Exp. Med. Biol.* **454** : 343-348.
- Delgado, J., 1991, Tratamento com ozono do herpes zoster, *CENIC Ciencias Biologicas* **20** : 160-162.
- Denko, NC e Giaccia AJ, 2001, hipoxia tumoral, a ligação fisiológica entre o Trousseau síndrome (coagulopatia induzida por carcinoma) e metástase, *Cancer Res.* **61** : 795-798.
- Dennog, C., Hartmann A., Frey G. e Speit G., 1996, detecção de dano de DNA após Terapia com oxigênio hiperbárico (HBO), *Mutagênese* **11** : 605-609.
- Dernek, S., Tunerir B., Sevin B., Aslan R., Uyguc O. e Kural T., 1999, Os efeitos de metilprednisolona no complemento, imunoglobulinas e sequestro de neutrófilos pulmonares durante a circulação extracorpórea, *Cardiovasc. Surg.* **7** : 414-418.
- Devlin, RB, McDonnell WF, Mann R., Becker S., House DE, Schreinemachers D. e Koren HS, 1991, Exposição de seres humanos a níveis ambientais de ozônio para 6,6. horas causas alterações celulares e bioquímicas no pulmão, *Amer. J. Respir. Cell Molec. Biol.* **4** : 72-81.
- Dewey, WC, Hopwood LE, Sapareto SA e Gerweck LE, 1977, Respostas celulares a Combinações de hipertermia e radiação, *Radiology* **123** : 463-474.
- Di Mascio, P., Kaiser S. e Sies H., 1989, o licopeno como o carotenóide biológico mais eficiente silenciador de oxigênio, *Arch. Biochem. Biophys.* **274** : 532-538.
- Di Paolo, N., Bocci V., Cappelletti F., Petrini G. e Gaggiotti E., 2002, fascite necrotizante tratado com oxigenação extracorpórea e ozonização no sangue (EBOO), *Int. J. Artif. Órgãos* **25** : 1194-1198.
- Di Paolo, N., Bocci V., Garosi G., Borrelli E., Bravi A., Bruci A., Aldinucci C. e Capotondo L., 2000, Oxigenação de sangue extracorpóreo e ozonização (EBOO) no homem. Relatório preliminar, *Int. J. Artif. Órgãos* **23** : 131-141.
- Dianzani, F., 1999, hepatite B crônica, base biológica para novas estratégias terapêuticas, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agente.* **13** : 71-79.

- Dianzani, MU, 1998, 4-Hydroxynonenal e sinalização celular, *rad. Livre. Res.* **28** : 553-560.
- Diaz, S., Menendez S., Eng L. e Fernandez I., 1995, nenhum aumento nas trocas de cromátides da irmã e frequências de micronúcleos em linfócitos humanos expostos ao ozônio in vitro, em *Procedimentos Ozônio em Medicina 12º Congresso Mundial da Associação Internacional de Ozônio, 15 a 18 Maio de 1995, Lille França* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint SA, Tours, pp.43-52.
- Diaz-Llera, S., Gonzalez-Hernandez Y., Prieto-Gonzalez EA e Azoy A., 2002, Genotoxic efeito de ozônio em leucócitos de sangue periférico humano, *Mutat. Res.* **517** : 13-20.
- Didier, C., Pouget JP, Cadet J., Favier A., Beani JC e Richard MJ, 2001, Modulação de níveis exógenos e endógenos de tioredoxina em fibroblastos da pele humana previnem o DNA efeito prejudicial da radiação ultravioleta A, radiação livre. *Biol. Med.* **30** : 537-546.
- Dinarello, CA, 1999, IL-18: uma citocina pró-inflamatória induzida por T_H1 e um novo membro da Família IL-1, *J. Allergy Clin. Immunol.* **103** : 11-24.
- Dische, S., Anderson PJ, Sealy R. e Watson ER, 1983, Carcinoma do colo do útero - anemia, radioterapia e oxigênio hiperbárico, *Br. J. Radiol.* **56** : 251-255.
- Dobie, RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ e Russo J., 1993, Antidepressivo tratamento de pacientes com zumbido: relatório de um ensaio clínico randomizado e previsão clínica de benefício, *Am. J. Otol.* **14** : 18-23.
- Dockrell, HM e Playfair JH, 1983, Matança de parasitas de malária murina no estágio sanguíneo por peróxido de hidrogênio, *Infect. Immun.* **39** : 456-459.
- Dogan, H. e Qalt S., 2001, Efeitos de agentes quelantes e hipoclorito de sódio em minerais Conteúdo da dentina radicular, *J. Endod.* **27** : 578-580.
- Dong, Z., Lavrovsky Y., Venkatachalam MA e Roy AK, 2000, Heme oxygenase-1 em tecido patologia: o Yin e Yang, *Am. J. Pathol.* **156** : 1485-1488.
- Dore, S., 2002, Diminuição da atividade da enzima antioxidante hemo-oxigenase: implicações em isquemia e na doença de Alzheimer, *Free Radic. Biol. Med.* **32** : 1276-1282.
- Doroshov, JH, 1995, Glutathione peroxidase e estresse oxidativo, *Toxicol. Lett.* **82/83** : 395-398.
- Dreher, D. e Junod AF, 1996, Papel dos radicais livres de oxigênio no desenvolvimento do câncer, *Eur. J. Câncer* **32A** : 30-38.
- DuBois, AB, 1962, toxicidade do oxigênio, *Anesthesiology* **23** : 473-477.
- Duckers, HJ, Boehm M., True AL, ainda SF, San H., Park JL, Clinton WR, Lee ME, Nabel GJ e Nabel EG, 2001, Heme oxygenase-1 protege contra a constrição vascular e proliferação, *Nat. Med.* **7** : 693-698.
- Duda, PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI e Hafler DA, 2000, acetato de Glatiramer (Copaxone) induz respostas tumorais degeneradas, polarizadas em Th2 em pacientes com múltiplas esclerose, *J. Clin. Invest* **105** : 967-976.
- Dumaswala, UJ, Wilson MJ, Wu YL, Wykle J., Zhuo L., Douglass LM e Daleke DL, 2000, o carregamento de glutatona previne a lesão de radicais livres nos glóbulos vermelhos após o armazenamento, *rad. Livre. Res.* **33** : 517-529.
- Durante, W., 2003, Heme oxygenase-1 em controle de crescimento e sua aplicação clínica a vascular doença, *J Cell Physiol* **195** : 373-382.
- Durelli, L., Verdun E., Barbero P., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., Montanari E. e Zaffaroni M., 2002, interferão beta-1b durante o outro dia versus interferão beta-1a uma vez por semana para esclerose múltipla: resultados de um estudo multicêntrico prospectivo randomizado de 2 anos (INCOMIN), *Lancet* **359** : 1453-1460.
- Dworkin, RH, 1999, Prevenção da neuralgia postherpética, *Lancet* **353** : 1636-1637.
- Eaton, L., 2003, as taxas mundiais de câncer devem ser duplicadas até 2020, *BMJ* **326** : 728.
- Edmunds, LH, Jr., 1998, Resposta inflamatória ao bypass cardiopulmonar, *Ann Thorac Surg* **66** : S12-S16.

Referências

249

- Eliakim, R., Karmeli F., Rachmilewitz D., Cohen P. e Zimran A., 2001, enema de ozônio: um modelo de colite microscópica em ratos, *Dig Dis Sci.* **46** : 2515-2520.
- Emanuel, EJ, Schnipper LE, Kamin DY, Levinson J. e Lichter AS, 2003, Os custos de realizando pesquisas clínicas, *J. Clin. Oncol.* **21** : 4145-4150.
- Emery, P. e Buch M., 2002, Tratando artrite reumatóide com fator de necrose tumoral alfa bloqueio, *BMJ* **324** : 312-313.
- Engelhart, MJ, Geerlings MI, Ruitenber A., Van Swieten JC, Hofman A., Witteman JC, e Breteler MM, 2002, ingestão dietética de antioxidantes e risco de doença de Alzheimer, *JAMA* **287** : 3223-3229.
- Enwonwu, JW, 1989, aumento da demanda metabólica de arginina na anemia falciforme, *Med. Sci. Res.* **17** : 997-998.
- Ernst, A., e Zibrak JD, 1998, envenenamento por monóxido de carbono, *N. Engl. J. Med.* **339** : 1603-1608.
- Ernst, E., 1997, terapia de timo para o câncer? Uma revisão sistemática baseada em critérios, *Eur. J. Câncer* **33** : 531-535.
- Ernst, E., 2001, Mistletoe for cancer ?, *Eur. J. Cancer* **37** : 9-11.
- Ernst, E., 2003, A posição atual de medicina complementar / alternativa em câncer, *Eur. J. Cancer* **39** : 2273-2277.
- Ernst, E. e Cohen MH, 2001, consentimento informado em medicina complementar e alternativa, *Arco. Estagiário. Med.* **161** : 2288-2292.
- Ernst, E. e Resch KL, 1996, Avaliando a eficácia específica das terapias complementares - uma position paper, *Forsch. Komplementärmed.* **3**:35-38.
- Esterbauer, H., Schaur R. J., and Zollner H., 1991, Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes, *Free rad. Biol. Med.* **11**:81-128.
- Evans, H., Bauer M., Luckman I., and Page M., 2001, An assessment of the benefits afforded by the continuous versus intermittent operation of ozone for drinking water treatment, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Volume 1* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.219-234.
- Evans, J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., and Grodsky G. M., 2002, Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes, *Endocr. Rev.* **23**:599-622.
- Evans, J. R., 2001, Risk factors for age-related macular degeneration, *Prog. Retin. Eye Res.* **20**:227-253.
- Fabris, G., Tommasini G., Petralia B., Lavaroni A., De Nardi F., De Luca G., Biasizzo E., and Iaiza F., 2001, L'ossigeno-ozono terapia intra-foraminale, *Riv. Neuroradiol.* **14**:61-66.
- Falk, S. J., Ward R., and Bleehen N. M., 1992, The influence of carbogen breathing on tumour tissue oxygenation in man evaluated by computerised pO2 histography, *Br. J. Cancer* **66** :919-924.
- Falm, E., 2004, Angiogenesis inhibitor in clinical development; where are we now and where are we going?, *Br. J. Cancer* **90**:1-7.
- Farber, J. L., Kyle M. E., and Coleman J. B., 1990, Biology of disease. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species, *Lab. Invest.* **62**:670-679.
- Farquharson, C. A., Butler R., Hill A., Belch J. J., and Struthers A. D., 2002, Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure, *Circulation* **106**:221-226.
- Farr, C. H., 1993, *Protocol for the intravenous administration of hydrogen peroxide*, International Bio-Oxidative Medicine Foundation, Oklahoma City, pp.29-31.
- Feldmann, M., and Maini R. N., 2001, Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have nós aprendemos ?, *Annu. Rev. Immunol.* **19** : 163-196.
- Fields, HL, 1986, La generazione ectopica di impulsi negli afferenti primari, em *Il Dolore: Meccanismo de insônia e tratamento terapeutico* McGraw-Hill, pp.126-129.

250

Referências

- Figueroa, MS, Regueras A., e Bertrand J., 1996, fotocoagulação a laser para tratar macular macio drusen em degeneração macular relacionada à idade, *Retina* **14** : 391-396.
- Filippi, A., 2001, A influência da água ozonizada no processo epitelial de cicatrização da ferida no cavidade oral, em *Proceedings of the 15° Congresso Mundial do Ozono, Londres, Reino Unido, 11° a 15° Setembro de 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.109-116.
- Filippi, A., e Kirschner H., 1995, Ozoniertes Wasser zur Desinfektion und Prophylaxe in der

- Zabr-Munir, Kieferheilkunde, in: *Geo-Handbuchs, Gesundheits-Prävention, Therapie* (EG Filippini, G., Munari L., Incorvaia B., Ebers GC, Polman C., D'Amico R. e Rice GP, 2003, Interferões na esclerose múltipla remitente: uma revisão sistemática, *Lancet* **361** : 545-552.
- Finger PT, Gelman YP, Berson AM, Szechter A., 2003, terapia de radiação em placa de paládio-103 para degeneração macular: resultados de um estudo de 7 anos., *Br J Ophthalmol.* **87** : 1497-503.
- Fiocchi, C., 1998, Doença inflamatória intestinal: etiologia e patogênese, *Gastroenterologia* **115** : 182-205.
- Fiocchi, C., 1999, da ativação imune à lesão do tecido intestinal: as peças do enigma são Juntos, *Gastroenterologia* **117** : 1238-1241.
- Fiocchi, C., 2004, fistulas de fechamento na doença de Crohn - deve ser o acento na manutenção ou segurança ?, *N. Engl. J. Med.* **350** : 934-936.
- Fishman, A., Martinez F., Naunheim K., Piantadosi S., Wise R., Ries A., Weinmann G. e Wood DE, 2003, Um estudo randomizado comparando a cirurgia de redução do volume pulmonar com o médico terapia para enfisema grave, *N. Engl. J. Med.* **348** : 2059-2073.
- FitzGerald, GA e Patrono C., 2001, The coxibs, inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, *N. Engl. J. Med.* **345** : 433-442.
- Flach, J. e Seachrist L., 1994, o músculo mente-corpo pode aumentar a imunidade, *J. Nat. Cancer Inst.* **86** : 256-258.
- Fleischer, AB, Jr., 1999, Tratamento da dermatite atópica: papel da pomada de tacrolimus como tópico terapia não corticosteroidal, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104** : S126-S130.
- Floyd, RA, 1999, processos neuroinflamatórios são importantes em doenças neurodegenerativas: um hipótese para explicar o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio como principal fatores envolvidos no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, *rad. livre. Biol. Med.* **26** : 1346-1355.
- Foksinski, M., Bialkowski K., Skiba M., Ponikowska I., Szmurlo W. e Olinski R., 1999, Avaliação da 8-oxodeoxiguanosina, dano típico do DNA oxidativo, em linfócitos de ozônio-Pacientes arterioscleróticos tratados, *Mutat. Res.* **438** : 23-27.
- Fontana, L., McNeill KL, Ritter JM e Chowienczyk PJ, 1999, Efeitos da vitamina C e de um mimético de superóxido dismutase permeável às células sobre endotélio induzido por lipoproteínas agudas disfunção em anéis aórticos de coelho, *Br. J. Pharmacol.* **126** : 730-734.
- Fontana, L., Meyer TE, Klein S. e Holloszy JO, 2004, restrição calórica a longo prazo é altamente eficaz na redução do risco de aterosclerose em seres humanos, *Proc. Natl. Acad. Sci. NOS A* **101** : 6659-6663.
- Frank RN., 2004, retinopatia diabética, *N Engl J Med* **350** (1): 48-58
- Freeman, BA, Miller BE e Mudd JB, 1979, Reação de ozônio com eritrócitos humanos, na avaliação dos efeitos tóxicos dos poluentes ambientais (SD Lee e JB Mudd, Eds.), Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, Mich, pp.151-171.
- Frei, B., 1999, sobre o papel da vitamina C e outros antioxidantes na aterogênese e vascular disfunção, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **222** : 196-204.
- Fridovich, I., 1995, radical Superóxido e superóxido dismutases, *Annu. Rev. Biochem.* **64** : 97-112.

Referências

251

- Friedman-Kien, AE, Eron LJ, Conant M., Growdon W., Badiak H., Bradstreet PW, Fedorczyk D., Trout JR e Plasse TF, 1988, interferão alfa natural para tratamento de condylomata acuminata., *JAMA-J. Sou. Med. Assn.* **259** : 533-538.
- Fuchs, J. e Kern H., 1998, modulação da inflamação cutânea induzida por luz UV por D-alfa-tocoferol e ácido L-ascórbico: estudo clínico com radiação solar simulada, radiação livre. *Biol. Med.* **25** : 1006-1012.
- Fukuda, K., Straus SE, Hickie I., Sharpe MC, Dobbins JG e Komaroff A., 1994, The síndrome de fadiga crônica: uma abordagem abrangente para sua definição e estudo. Internacional Grupo de Estudo da Síndrome de Fadiga Crônica, *Ann. Estagiário. Med.* **121** : 953-959.
- Fukunaga, K., Nakazono N., Suzuki T. e Takama K., 1999, Mecanismo de danos oxidativos a Peixe glóbulos vermelhos por ozônio, *IUBMB. Vida* **48** : 631-634.
- Fulle, S., Mecocci P., Fano G., Vecchiet I., Vecchini A., Racciotti D., Cherubini A., Pizzigallo E., Vecchiet L., Senin U. e Beal MF, 2000, Alterações oxidativas específicas em vastus lateralis músculo de pacientes com diagnóstico de síndrome de fadiga crônica, *rad. livre. Biol. Med.* **29** : 1252-1259.
- Fung, WE, 1991, Interferon alpha 2a para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, *Amer. J. Ophthalmol.* **112** : 349-350.
- Fyles, A., Milosevic M., Hedley D., Pintilie M., Levin W., Manchul L. e Hill RP, 2002, A hipoxia tumoral tem impacto de preditor independente apenas em pacientes com colo do nó negativo câncer, *J. Clin. Oncol.* **20** : 680-687.
- Gabriel, C., Blauhut B., Greul R., Schneewels B. e Roggendorf M., 1996, transmissão de hepatite C por enriquecimento de ozônio de sangue autólogo, *Lancet* **347** : 541.
- Galbraith, R., 1999, Heme oxigenase: quem precisa disso ?, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **222** : 299-305.
- Galleano, M. e Puntarulo S., 1995, Papel dos antioxidantes na resistência dos eritrócitos aos lipídios peroxidação após sobrecarga aguda de ferro em ratos, *Biochim. Biophys. Acta* **1271** : 321-326.
- Garber, GE, Cameron DW, Hawley-Foss N., Greenway D. e Shannon ME, 1991, o uso

- de sangue e endocócios por terapia de infecção por HIV e doença imune: um estudo piloto de Garg, A., 2004, lipodistrofias adquiridas e herdadas, *N. Engl. J. Med.* **350** : 1220-1234.
- Gatenby, RA, Kessler HB, Rosenblum JS, Coia LR, Moldofsky PJ, Hartz WH e Broder GJ, 1988, distribuição de oxigênio em metástases de carcinoma de células escamosas e sua relação com o resultado da terapia de radiação, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14** : 831-838.
- Georgiades, E., Behan WM, Kilduff LP, Hadjicharalambous M., Mackie EE, Wilson J., Ward SA e Pitsiladis YP, 2003, síndrome de fadiga crônica: nova evidência para uma central distúrbio de fadiga, *Clin. Sci. (Lond)* **105** : 213-218.
- Ghiselli, A., Serafini M., Natella F. e Scaccini C., 2000, capacidade total de antioxidantes como ferramenta para avaliar o status redox: visão crítica e dados experimentais, *rad. livre. Biol. Med.* **29** : 1106-1114.
- Ghosh, S., Goldin E., Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J., Rutgeerts P., Vyhnalek P., Zadorova Z., Palmer T. e Donoghue S., 2003, Natalizumab para doença de Crohn ativa, *N. Engl. J. Med.* **348** : 24-32.
- Gionchetti, P., Rizzello F., Ferrieri A., Venturi A., Brignola C., Ferretti M., Peruzzo S., Miglioli M., e Campieri M., 1999, Rifaximin em pacientes com colite ulcerativa moderada ou grave refratário ao tratamento de esteróides: um estudo duplo-cego, controlado por placebo, *Dig. Dis. Sci.* **44** : 1220-1221.
- Giunta, R., Coppola A., Luongo C., Sammartino A., Guastafierro S., Grassia A., Giunta L., Mascolo L., Tirelli A. e Coppola L., 2001, autohemotransfusão ozonizada melhora parâmetros hemorheológicos e entrega de oxigênio aos tecidos em pacientes com periféricos doença arterial oclusiva, *Ann. Hematol.* **80** : 745-748.

- Gjonovich, A., Sattin GF, Giroto L., Bordin M., Gallo L. e Preciso G., 2001, Lombalgie ribelli: l'ossigeno-ozono terapia a confronto con altre metodiche, *Riv. Neuroradiol.* **14** : 35-38.
- Gladwin, MT, Crawford JH e Patel RP, 2004, A bioquímica do óxido nítrico, nitrito, e hemoglobina: papel na regulação do fluxo sanguíneo, *Rad. livre. Biol. Med.* **36** : 707-717.
- Gladwin, MT, Schechter AN, Shelhamer JH, Pannell LK, Conway DA, Hrinchenko B. W., Nichols JS, Pease-Fye ME, Noguchi CT, Rodgers GP e Ognibene FP, 1999, O óxido nítrico inalado aumenta o transporte de óxido nítrico na hemoglobina falciforme sem afetar afinidade com oxigênio, *J. Clin. Invest* **104** : 937-945.
- Glover, RE, Ivy ED, Orringer EP, Maeda H. e Mason RP, 1999, Detecção de nitrosilo hemoglobina em sangue venoso no tratamento de anemia falciforme com hidroxiureia, *Mol. Pharmacol.* **55** : 1006-1010.
- Goldman, M., 1996, risco de câncer de exposição de baixo nível, *Science* **271** : 1821-1822.
- Goldstein, BD e Balchum OJ, 1967, Efeito do ozônio na peroxidação lipídica no sangue vermelho célula., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **126** : 356-359.
- Gomez, M., Espinosa E. e Caplan JA, 1995, Aplicação de ozônio medicinal / oxigênio em pacientes com anemia falciforme, *Townsend Letter for Doctors* **janeiro** : 48-52.
- Gonzalez, R., Borrego A., Zamora Z., Romay C., Hernandez F., Menendez S., Montero T. e Rojas A., 2004, reversão por tratamento com ozônio de nefrototoxicidade aguda induzida por cisplatina em ratos, *mediadores. Inflamm.*, Na imprensa.
- Gooch, PC, Creasia DA e Brewen JG, 1976, Os efeitos citogenéticos do ozônio: inalação e exposições in vitro, *Environ. Res.* **12** : 188-195.
- Gorre, ME, Mohammed M., Ellwood K., Hsu N., Paquette R., Rao PN e Sawyers CL, 2001, resistência clínica à terapia de câncer STI-571 causada por mutação do gene BCR-ABL ou amplificação, *Science* **293** : 876-880.
- Grady, D., Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D., Ettinger B., Ernster VL e Cummings SR, 1992, terapia hormonal para prevenir doenças e prolongar a vida em mulheres na pós-menopausa, *Ann. Estagiário. Med.* **117** : 1016-1037.
- Graham, N. e Paraskeva P., 2001, Estudos recentes sobre a desinfecção do ozônio no secundário municipal efluentes, em *Proceedings of the 15^o Congresso Mundial do Ozono, Londres, Reino Unido, Setembro de 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.276-291.
- Griffin, RJ, Okajima K., Barrios B. e Song CW, 1996, hipertermia de temperatura leve combinado com a respiração de carbogênio aumenta a pressão parcial de oxigênio do tumor (pO₂) e radiosensibilidade, *Cancer Res.* **56** : 5590-5593.
- Grimaud, E., Heymann D. e Redini F., 2002, avanços recentes nos efeitos TGF-beta sobre metabolismo dos condrócitos. Possíveis papéis terapêuticos de TGF-beta em distúrbios da cartilagem *Fator de Crescimento de Citocinas Rev.* **13** : 241-257.
- Grisham, MB, Granger DN e Lefler DJ, 1998, Modulação de leucócitos endoteliais interações por metabólitos reativos de oxigênio e nitrogênio: relevância para o coração isquêmico doença, *Free rad. Biol. Med.* **25** : 404-433.
- Gross, TJ e Hunninghake GW, 2001, fibrose pulmonar idiopática, *N. Engl. J. Med.* **345** : 517-525.
- Gubitz, G. e Sandercock P., 2000, Prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico, *Brit. Med. J.* **321** : 1455-1459.
- Guerrero, A., Torres P., Duran MT, Ruiz-Diez B., Rosales M. e Rodriguez-Tudela JL, 2001, surto aerotransportado da infecção noscomial de *Scedosporium prolificans*, *Lancet* **357** : 1267-1268.

Referências

253

- Haas, AF, Wong JW, Iwahashi CK, Halliwell B., Cross CE e Davis PA, 1998, Redox Regulação da cicatrização de feridas? Ativação de NF-kappaB em queratinócitos humanos cultivados após ferimento e efeito da irradiação HeNe de baixa energia, *Rad. livre. Biol. Med.* **25** : 998-1005.
- Hack, V., Breikreutz R., Kinscherf R., Rohrer H., Bartsch P., Taut F., Benner A. e Droge W., 1998, o estado redox como correlação da senescência e do desperdício e como alvo de terapia intervenção, *Blood* **92** : 59-67.
- Hahn, M., Fennerty MB, Corless CL, Magaret N., Lieberman DA e Faigel DO, 2000, Testes não-invasivos como substituto da histologia no diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori*, *Gastrointest. Endosc.* **52** : 20-26.
- Halliwell, B., 1994, Radicais livres e antioxidantes: uma visão pessoal, *Nutr. Rev.* **52** : 253-265.
- Halliwell, B., 1996, Antioxidantes na saúde humana e doenças, *Annu. Rev. Nutr.* **16** : 33-50.
- Halliwell, B., 1999a, mecanismos de defesa antioxidante: desde o início até o fim (do início), *Free rad. Res.* **31** : 261-272.
- Halliwell, B., 1999b, vitamina C: veneno, profilaxia ou panacéia ?, *Tendências Biochem. Sci.* **24** : 255-259.
- Halliwell, B., 2001, Papel dos radicais livres nas doenças neurodegenerativas: terapêuticas implicações para o tratamento antioxidante, *Drogas em envelhecimento* **18** : 685-716.
- Halliwell, B., 2003, Estresse oxidativo na cultura de células: um problema subestimado ?, *FEBS Lett.* **540** : 3-6.
- Halliwell, B., Zhao K. e Whiteman M., 2000, O trato gastrointestinal: um site importante de ação antioxidante ?, *Free rad. Res.* **33** : 819-830.
- Hamilton, ML, Van Remmen H., Drake JA, Yang H., Guo ZM, Kewitt K., Walter CA e Richardson A., 2001, o dano oxidativo ao DNA aumenta com a idade ?, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** : 10469-10474.
- Hanauer, SB e Dassopoulos T., 2001, estratégias de tratamento em evolução para o intestino inflamatório doença *Annu. Rev. Med.* **52** : 299-318.
- Hanauer, SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S., Colombel JF, Rachmilewitz D., Wolf DC, Olson A., Bao W. e Rutgeerts P., 2002, Manutenção infliximab para a doença de Crohn: o estudo ACCENT I randomized, *Lancet* **359** : 1541-1549.
- Haniflin, JM e Tofte SJ, 1999, Atualização sobre terapia de dermatite atópica, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104** : S123-S125.
- Hannuksela, ML e Ellahham S., 2001, Benefícios e riscos de banho de sauna, *Am. J. Med.* **110** : 118-126.
- Hardwick, C., 1940, As indicações e técnicas de injeções de tinta para todo o sangue, *Praticante* **144** : 79-82.
- Harman, D., 1956, Uma teoria baseada na química de radicais e radiação, *J. Gerontol.* **11** : 298-300.
- Harris, AL, 2002, Hipoxia - um fator regulador chave no crescimento tumoral, *Nat. Rev. Cancer* **2** : 38-47.
- Harris, JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, Hammerschlag PE, Hannley M., Hughes GB, Moscicki R., Nelson RA, Niparko JK, Rauch SD, Telian SA e Brookhouser PE, 2003, Tratamento de respostas de corticosteróides Doença autoimune da orelha interna com metotrexato: um ensaio controlado randomizado, *JAMA* **290** : 1875-1883.
- Hasselwanger, O. e Young IS, 1998, Estresse oxidativo na insuficiência renal crônica, *Radicalidade livre. Res.* **29** : 1-11.
- Hatoum, OA, Miura H. e Binion DG, 2003, A contribuição vascular na patogênese da doença inflamatória do intestino, *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* **285** : H1791-H1796.

- Hawkins, CL e Davies MJ, 1996, detecção direta e identificação de radicais gerados durante a degradação induzida por radical hidroxilo de ácido hialurônico e materiais relacionados, *livre rad. Biol. Med.* **21** : 275-290.
- Hayflick, L., 2000, O futuro do envelhecimento, *Nature* **408** : 267-269.
- Head, CA, Brugnara C., Martinez-Ruiz R., Kacmarek RM, Bridges KR, Kuter D., Bloch K. D., e Zapol WM, 1997, baixas concentrações de óxido nítrico aumentam a afinidade com oxigênio eritrócitos falciformes in vitro e in vivo, *J. Clin. Invest* **100** : 1193-1198.
- Helczynska, K., Kronblad A., Jogi A., Nilsson E., Beckman S., Landberg G. e Pahlman S., 2003, a hipoxia promove um fenótipo desdiferenciado no carcinoma de mama ductal in situ, *Cancer Res.* **63** : 1441-1444.
- Heng, H., Rucker RB, Crotty J. e Dubick MA, 1987, Os efeitos do ozônio no pulmão, coração, e hiperóxido dismutase do fígado e atividade da peroxidase da glutatona no rato deficiente em proteínas, *Toxicol. Lett.* **38** : 225-237.
- Henke, M., Laszig R., Rube C., Schafer U., Haase KD, Schilcher B., Mose S., Beer KT, Burger U., Dougherty C., e Frommhold H., 2003, Erythropoietin para tratar a cabeça e o pescoço pacientes com câncer com anemia submetida a radioterapia: randomizado, duplo cego, placebo-Ensaio controlado, *Lancet* **362** : 1255-1260.
- Hennekens, CH, Buring JE e Peto R., 1994, Vitaminas antioxidantes - benefícios ainda não provados, *N. Engl. J. Med.* **330** : 1080-1081.
- Hernandez, F., Alvarez I., Corcho I. e Gonzalez M., 2004, Alterações no antioxidante da glutatona componentes do caminho, HLA-DR e IgE no sangue de pacientes com asma tratados com ozônio terapia, *Ozone in Science*, na imprensa.
- Hernandez, F., Menendez S. e Wong R., 1995, Diminuição do colesterol no sangue e estimulação de resposta antioxidativa em pacientes com cardiopatia tratados com terapia de ozônio endovenosa, *livre rad. Biol. Med.* **19** : 115-119.
- Herrmann, M., Voll RE e Kalden JR, 2000, Etiopatogênese do lúpus sistêmico eritematoso, *Immunol. Hoje* **21** : 424-426.
- Herzenberg, LA, De Rosa SC, Dubs JG, Roederer M., Anderson MT, Ela SW, Deresinski SC e Herzenberg LA, 1997, a deficiência de glutatona está associada a Perda de sobrevivência na doença do HIV, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **94** : 1967-1972.
- Hijnen, WAM, Bosklopper Th. GJ, Hofman JAMH, Bosch AD e Medema GJ, 2001, Melhoria da eficiência de desinfecção da ozonação em grande escala do rio lake abastecimento de água do abastecimento de água de Amsterdã, em *Actas do 15º Congresso Mundial do Ozono, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.250-261.
- Hillerdal, G., 1997, Novos princípios para o tratamento do enfisema pulmonar difuso, *J. Intern. Med.* **242** : 441-448.
- Hirsch, KR e Wright TL, 2000, O dilema da progressão da doença em pacientes com hepatite C com níveis normais de aminotransferase sérica, *Am. J. Med.* **109** : 66-67.
- Ho, DD, 1997, série Perspectivas: interações hospedeiro / patógeno. Dinâmica da replicação do HIV-1 em vivo, *J. Clin. Invest* **99** : 2565-2567.
- Hockel, M. e Vaupel P., 2001, hipoxia tumoral: definições e atuais clínicos, biológicos e aspectos moleculares, *J. Natl. Cancer Inst.* **93** : 266-276.
- Hockel, M., Schlenger K., Aral B., Mitze M., Schaffer U. e Vaupel P., 1996, Association entre hipoxia tumoral e progressão maligna em câncer avançado do colo uterino, *Cancer Res.* **56** : 4509-4515.
- Hodgson, HJ, 1996, Manter a doença de Crohn em silêncio, *N. Engl. J. Med.* **334** : 1599-1600.
- Holmboe, ES, 2002, terapia anti-hiperglicêmica oral para diabetes tipo 2: aplicações clínicas, *JAMA* **287** : 373-376.

- Holmgren, A., 1989, Thioredoxin e sistemas de glutaredoxina, *J. Biol. Chem.* **264** : 13963-13966.
- Honess, DJ, Andrews MS, Ward R. e Bleehen NM, 1995, Pentoxifylline aumenta RIF-1 tumor pO2 de forma compatível com a sua capacidade de aumentar a perfusão relativa do tumor, *Acta Oncol.* **34** : 385-389.
- Hooper, DC, Scott GS, Zborek A., Mikheeva T., Kean RB, Koprowski H. e Spitsin SV, 2000, o ácido úrico, um eliminador de peroxinitrito, inibe a inflamação do SNC, a barreira do sangue e do SNC mudanças de permeabilidade e danos nos tecidos em um modelo de esclerose múltipla do mouse, *FASEB J.* **14** : 691-698.
- Hooper, LV e Gordon JJ, 2001, Relações com bactérias host-bactérias no intestino, *Ciência* **292** : 1115-1118.
- Hoppe, CC e Walters MC, 2001, transplante de medula óssea em anemia falciforme, *Curr. Opin. Oncol.* **13** : 85-90.
- Horsman, MR, Chaplin DJ e Brown JM, 1989, radiosensibilização por tumores por nicotinamida: resultado de perfusão melhorada e oxigenação, *Radiat. Res.* **118** : 139-150.
- Houston, M., Estevez A., Chumley P., Aslan M., Marklund S., Parks DA e Freeman BA, 1999, Ligação da xantina oxidase ao endotélio vascular. Caracterização cinética e comprometimento oxidativo da sinalização dependente do óxido nítrico, *J. Biol. Chem.* **274** : 4985-4994.
- Hrinczenko, BW, Alayash AI, Wink DA, Gladwin MT, Rodgers GP e Schechter A. N., 2000, Efeito do óxido nítrico e doadores de óxido nítrico no transporte de oxigênio dos glóbulos vermelhos, *Br. J. Haematol.* **110** : 412-419.
- Hruz, PW, Murata H. e Mueckler M., 2001, Consequências metabólicas adversas do HIV terapia com inibidores de protease: a busca de um mecanismo central, *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* **280** : E549-E553.
- Hu, M.-L., 1994, Medição de grupos de proteínas tiol e glutatona no plasma, *Meth. Enzymol.* **233** : 380-385.
- Huang, LE e Bunn HF, 2003, fator indutível à hipoxia e sua relevância biomédica, *J. Biol. Chem.* **278** : 19575-19578.
- Hui, CK, Yuen MF, Sablon E., Chan AO, Wong BC e Lai CL, 2003, Interferão e terapêutica com ribavirina para o genótipo 6 crônico do vírus da hepatite C: uma comparação com o genótipo 1, *J. Infectar. Dis.* **187** : 1071-1074.
- Humayun, MS, 2001, prótese de retina intraocular, *Trans. Sou. Ophthalmol. Soc.* **99** : 271-300.
- Ikeda, F., Shimomura H., Miyake M., Fujioka SI, Itoh M., Takahashi A., Iwasaki Y., Sakaguchi K., Yamamoto K., Higashi T. e Tsuji T., 2000, Depuração precoce da hepatite C circulante vírus aumentado por terapia de indução com injeção intravenosa duas vezes ao dia de IFN-beta, *J. Interferon Cytokine Res.* **20** : 831-836.
- Imray, CH, Walsh S., Clarke T., Tiivas C., Hoar H., Harvey TC, Chan CW, Forster PJ, Bradwell AR e Wright AD, 2003, Efeitos do ar respirável contendo 3% de carbono dióxido, 35% de oxigênio ou uma mistura de 3% de dióxido de carbono / 35% de oxigênio em oxigenação periférica a 150 m e 3459 m, *Clin. Sci. (Lond)* **104** : 203-210.
- Inaba, D., Ruben J., Takagi O. e Arends J., 1996, Efeito do tratamento com hipoclorito de sódio em remineralização da dentina da raiz humana in vitro, *Caries Res.* **30** : 218-224.
- Inch, WR, McCredie JA e Sutherland RM, 1970, Efeito da duração da respiração 95 por cento de oxigênio mais 5 por cento de dióxido de carbono antes da irradiação x na cura de C3H mamária tumor, *Cancer* **25** : 926-931.
- Inui, Y. e Ichiyangi I., 2001, "Limpador de ozônio para cama, roupa de cama, etc.", patente japonesa 2001 161797 A2 (Cessionário: Yasunaga KK)
- Inzucchi, SE, 2002, terapia anti-hiperglicêmica oral para diabetes tipo 2: revisão científica, *JAMA* **287** : 360-372.

- Iuliano, L., Colavita AR, Leo R., Praticò D. e Violi F., 1997, radicais livres de oxigênio e ativação de plaquetas, *radiação livre. Biol. Med.* **22** : 999-1006.
- Jackson, KA, Majka SM, Wang H., Pocius J., Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK e Goodell MA, 2001, Regeneração do cardíaco isquêmico músculo e endotélio vascular por células-tronco adultas, *J. Clin. Invest* **107** : 1395-1402.
- Jacobs, M.-T., 1982, Untersuchung über Zwischenfälle und typische Komplikationen in der Ozon-Sauerstoff-Therapie., *OzonNachrichten* **1** : 5.
- Jacobson, MD, 1996, espécies reativas de oxigênio e morte celular programada, *Trends Biochem Sci* **21** : 83-86.
- Jaeschke, H., 1995, Mecanismos de lesão tecidual aguda induzida pelo estresse oxidante, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **209** : 104-111.
- Jang, M., Cai L., Udeani GO, Slow KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC e Pezzuto JM, 1997, Cancer atividade quimiopreventiva do resveratrol, um produto natural derivado de uvas, *ciência* **275** : 218-220.
- Jeffcoate, WJ e Harding KG, 2003, úlceras de pé diabético, *Lancet* **361** : 1545-1551.
- Jenner, P, 1994, dano oxidativo em doença neurodegenerativa, *Lancet* **344** : 796-798.
- Jia, L., Bonaventura C., Bonaventura J. e Stamler JS, 1996, S-nitrosohaemoglobin: uma dinâmica atividade do sangue envolvida no controle vascular, *Nature* **380** : 221-226.

- Jiang, J., Jordan SJ, Barr DP, Gunther MR, Maeda H. e Mason RP, 1997, in vivo produção de óxido nítrico em ratos após administração de hidroxiureia, *mol. Pharmacol.* **52** : 1081-1086.
- Jindal, N. e Dellinger RP, 2000, Inalação de óxido nítrico em dificuldade respiratória aguda síndrome, *J. Lab Clin. Med.* **136** : 21-28.
- Johnson, PW, Dixon R. e Ross AD, 1998, um teste in-vitro para avaliar a viabilidade de Ovos de *Ascaris suum* expostos a vários processos de tratamento de esgoto, *Int. J. Parasitol.* **28** : 627-633.
- Johnson, RJ, Willson R., Yamabe H., Couser W., Alpers CE, Wener MH, Davis C. e Gretch DR, 1994, manifestações renais de infecção pelo vírus da hepatite C, *Kidney Int.* **46** : 1255-1263.
- Jolly, C. e Morimoto RI, 2000, Papel da resposta ao choque térmico e chaperones moleculares em oncogênese e morte celular, *J. Natl. Cancer Inst.* **92** : 1564-1572.
- Jordan, L., Beaver K. e Foy S., 2002, tratamento de ozônio para reações cutâneas de radioterapia: existe uma base de evidências para a prática ?, *Eur. J. Oncol. Enfermeira.* **6** : 220-227.
- Jornot, L., Mirault ME e Junod AF, 1991, expressão diferencial de proteínas de estresse hsp70 em células endoteliais humanas expostas ao choque térmico e ao peróxido de hidrogênio, *Amer. J. Respir. Célula Molec. Biol.* **5** : 265-275.
- Joyce, J., Rabe-Hesketh S. e Wessely S., 1998, Revisando as revisões: o exemplo de doenças crônicas síndrome de fadiga, *JAMA* **280** : 264-266.
- Joyner, MJ e Dietz NM, 1997, óxido nítrico e vasodilatação em membros humanos, *J. Appl. Physiol.* **83** : 1785-1796.
- Jucopilla, N., Ferrarese C., Tirapelle G., Battista R., Mazzo G. e Robert A., 2000, Infiltrazioni Disco-foraminali con O2-O3 nelle SDR do conflitto disco-radicolari lombari, em *Procedimentos: 1 Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p. 38.
- Kadokawa, N., Morioka T., Motoyama N., Hashino M., Mori Y., Nishijima W., Okada M., e Moniwa T., 2001, Tratamento avançado da água com membrana de microfiltração resistente ao ozônio, em *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Volume 1* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.125-133.

Referências

257

- Kalebic, T., Kinter A., Poli G., Anderson ME, Meister A. e Fauci AS, 1991, Supressão de expressão do vírus da imunodeficiência humana em células monocíticas cronicamente infectadas por glutatona, éster de glutatona e N-acetilcisteína, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **88** : 986-990.
- Kamp, DW, 2003, fibrose pulmonar idiopática: a hipótese de inflamação revisitada, *Cofre* **124** : 1187-1190.
- Kang, HJ, Kim, HS, Zhang, SY, Park, KW, Cho, HJ, Koo, BK, Kim, YJ, Soo Lee, D., Sohn, DW, Han, KS, Oh, BH, Lee, MM, Park, YB, 2004, Efeitos do intracoronário infusão de células-tronco do sangue periférico mobilizadas com fator estimulador de colônias de granulócitos na função sistólica do ventrículo esquerdo e reestenose após stent coronariano no miocárdio infarto: o ensaio clínico randomizado de células MAGIC, *Lancet*, **363** : 751-756.
- Karandikar, NJ, Crawford MP, Yan X., Ratts RB, Brenchley JM, Ambrozak DR, Lovett-Racke AE, Frohman EM, Stastny P., Douek DC, Koup RA e Racke MK, 2002, A terapia com acetato de Glatiramer (Copaxone) induz respostas de células T CD8 (+) em pacientes com Esclerose múltipla, *J. Clin. Invest* **109** : 641-649.
- Karp, CL, Biron CA e Irani DN, 2000, Interferão beta na esclerose múltipla: IL-12 Supressão da chave ?, *Immunol. Hoje* **21** : 24-28.
- Karppinen, J., Korhonen T., Malmivaara A., Paimela L., Kyllonen E., Lindgren KA, Rantanen P., Tervonen O., Niinimäki J., Seitsalo S. e Hurri H., 2003, factor de necrose tumoral alfa anticorpo monoclonal, infliximab, usado para administrar ciática severa, *Spine* **28** : 750-753.
- Kashiba, M., Kasahara E., Chien KC e Inoue M., 1999, Destino e ação vascular de S-nitrosoglutatão e compostos relacionados na circulação, *Arch. Biochem. Biophys.* **363** : 213-218.
- Kasumjan, SA, Lelyanov AD, Guseva ED e Alexeev BP, 1995, O ozonoterapia do infecção apurativa aguda, no *ozônio em biologia e medicina. 2º todo russo científico-conferência prática, setembro 6-8, 1995. Associação russa de ozonoterapia, Rua Reshetnikovskaya 2, Nizhni Novgorod, 603006 Rússia*, p.16.
- Katano, H., Pesnicak L. e Cohen JJ, 2004, Simvastatin induz a apoptose de Epstein-Barr vírus (EBV) - linhas celulares linfoblastóides transformadas e atrasos no desenvolvimento de EBV linfomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** : 4960-4965.
- Kaul, DK, Tsai HM, Liu XD, Nakada MT, Nagel RL e Collier BS, 2000, Anticorpos monoclonais para alphaVbeta3(7E3 e LM609) inibem a hemótica interações de endotélio induzidas pelo fator ativador de plaquetas, *Blood* **95** : 368-374.
- Keane, J., Gershon S., Wise RP, Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwietzman WD, Siegel J. N., e Braun MM, 2001, tuberculose associada ao infliximab, um fator de necrose tumoral agente de neutralização alfa, *N. Engl. J. Med.* **345** : 1098-1104.
- Keane, MP e Strieter RM, 2002, a importância do equilíbrio pro-inflamatório e anti-mecanismos inflamatórios na doença pulmonar difusa, *Respir. Res.* **3** : 5.
- Keegan, BM e Noseworthy JH, 2002, esclerose múltipla, *Annu. Rev. Med.* **53** : 285-302.

- Kelly, FJ, Mudway I., Krishna MT e Holgate ST, 1995, a base de radicais livres do ar Poluição: foco no ozônio, *Resp. Med.* **89** : 647-656.
- Kiang, JG e Tsokos GC, 1998, proteína de choque térmico: biologia molecular, bioquímica e fisiologia, *Pharmacol. Ther.* **80** : 183-201.
- Kief, H., 1993, O tratamento de doenças malignas com AHIT, em *Procedimentos: IOA Congress, San Francisco, Ca, EUA* (International Ozone Association, Ed.), Pp.26-31.
- Kim, CH, Choi H., Chun YS, Kim GT, Park JW e Kim MS, 2001, hiperbárica O pré-tratamento de oxigenação induz catalase e reduz o tamanho do infarto em rato isquêmico miocárdio, *Pflugers Arch.* **442** : 519-525.
- Kimberlin, DW e Rouse DJ, 2004, prática clínica. Herpes genital, *N. Engl. J. Med.* **350** : 1970-1977.

- Kimura, I., Shinoda K., Tanino T., Ohtake Y., Mashima Y. e Oguchi Y., 2003, Scanning laser Estudo do medidor de fluxo Doppler do fluxo sanguíneo da retina na área macular de voluntários saudáveis, *Br. J. Ophthalmol.* **87** : 1469-1473.
- Kindwall, EP, 1993, Oxygen hiperbárico, *Brit. Med. J.* **307** : 515-516.
- King, GL e Suzuma K., 2000, fator derivado do epitélio pigmentado - um coordenador-chave da retina funções neuronais e vasculares, *N. Engl. J. Med.* **342** : 349-351.
- Kinnula, VL e Crapo JD, 2004, superóxido dismutases em células malignas e humanos tumores, *Free Radic. Biol. Med.* **36** : 718-744.
- Kipnis, J., Yoles E., Porat Z., Cohen A., Mor F., Sela M., Cohen IR e Schwartz M., 2000, T A imunidade celular ao copolímero 1 confere neuroproteção no nervo óptico danificado: possível terapia para neuropatias ópticas, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **97** : 7446-7451.
- Kirby, PK, Kiviat N., Beckman A., Wells D., Sherwin S. e Corey L., 1988, Tolerância e eficácia do interferão gama recombinante humano no tratamento de verrugas genitais refratárias, *Amer. J. Med.* **85** : 183-188.
- Kleeberger, SR, Levitt RC, Zhang LY, Longphre M., Harkema J., Jedlicka A., Eleff SM, DiSilvestre D. e Holroyd KJ, 1997, análise de ligação da susceptibilidade à indução de ozônio inflamação pulmonar em camundongos endogâmicos, *Nat. Genet.* **17** : 475-478.
- Klein, R., Klein BE e Franke T., 1993, a relação das doenças cardiovasculares e seu risco fatores para a maculopatia relacionada à idade. O Beaver Dam Eye Study, *Ophthalmology* **100** : 406-414.
- Klein, R., Klein BE, Jensen SC e Meuer SM, 1997, a incidência de cinco anos e progressão da maculopatia relacionada à idade: o Beaver Dam Eye Study, *Ophthalmology* **104** : 7-21.
- Klomp, HM, Spincemaille GHJJ, Steyerberg EW, Habbema JDF, van Urk H. e para o grupo de estudo ESES, 1999, estimulação da medula espinhal na isquemia de membro crítico: um estudo randomizado julgamento, *Lancet* **353** : 1040-1044.
- Knoch, H.-G. e Klug W., 1990, Ozon-Sauerstoff-Therapie der Proktitis., *Med. Welt* **41** : 371-374.
- Knoch, H.-G., Roschke W. e Klug W., 1987, Ozônio / terapia de oxigênio em proctologia, *OzoNachrichten* **6** : 51-70.
- Knudsen, PJ, Leon J., Ng AK, Shaldon S., Floege J. e Koch KM, 1989, Hemodialysis-indução relacionada de beta-2-microglobulina e interleucina-1 síntese e liberação por fagócitos mononucleares, *Nephron* **53** : 188-193.
- Kohner, E., 2003a, extratos de "evidência clínica concisa". Comentário: tratamento de diabético retinopatia, *BMJ* **326** : 1023-1025. Kohner, EM, 2003b, aspirina para retinopatia diabética, *BMJ* **327** : 1060-1061.
- Kokura, S., Yoshida N. e Yoshikawa T., 2002, Anoxia / reoxigenação induzida por leucócitos-interações de células endoteliais, *Free Radic. Biol. Med.* **33** : 427-432.
- Kollef, MH e Fraser VJ, 2001, resistência a antibióticos na unidade de terapia intensiva, *Ann. Estagiário. Med.* **134** : 298-314.
- Komaroff, AL, 2000, A biologia da síndrome da fadiga crônica, *Am. J. Med.* **108** : 169-171.
- Komaroff, AL e Buchwald DS, 1998, síndrome da fadiga crônica: uma atualização, *Annu. Rev. Med.* **49** : 1-13.
- Kondo, S., Toyokuni S., Iwasa Y., Tanaka Y., Onodera H., Hiai H. e Imamura M., 1999, Estresse oxidativo persistente no carcinoma colorretal humano, mas não no adenoma, *rad.franco. Biol. Med.* **27** : 401-410.
- Konrad, H., 1995, Ozone therapy for herpes simplex e herpes zoster, em *Proceedings Ozone in Medicina, 12º Congresso Mundial da Associação Internacional do Ozono, 15 a 18 de maio 1995, Lille, França* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint SA, Tours, pp. 187-194.

Referências

259

- Konrad, H., 2001, terapia de ozônio para a neuralgia pós-herpética. Um estudo retrospectivo de 55 casos, em *Actas do 15º Congresso Mundial do Ozônio, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Conferência de Terapia Médica* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, UK, pp. 85-88.
- Konstantinov, K., von Mikecz A., Buchwald D., Jones J., Gerace L. e Tan EM, 1996, Autoanticorpos para antígenos de envelope nuclear na síndrome da fadiga crônica, *J. Clin. Investir* **98** : 1888-1896.
- Kotler, DP, 2003, infecção pelo HIV e lipodistrofia, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **45** : 269-284.
- Kraft, K., Stenkamp E., Sachinidis A., Seewald S. e Vetter H., 1998, Efeito de auto-hemoterapia com ozônio em fatores de risco cardiovascular em pacientes com hipertensão leve *Perfusão* **11** : 216-219.
- Kramer, BS e Klausner RD, 1997, Grappling with cancer, Defeatism versus a realidade de progresso, *N. Engl. J. Med.* **337** : 931-934.
- Kremer, JM, Westhovens R., Leon M., Di Giorgio E., Alten R., Steinfeld S., Russell A., Dougados M., Emery P., Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT e Moreland LW, 2003, Tratamento da artrite reumatóide por inibição seletiva das células T Ativação com proteína de fusão CTLA4Ig, *N. Engl. J. Med.* **349** : 1907-1915.
- Krinsky, NI, Landrum JT e Bone RA, 2003, Mecanismos biológicos do papel protetor de luteína e zeaxantina no olho, *Annu. Rev. Nutr.* **23** : 171-201.
- Kudravec, BP, Miroshin SJ e Semyonov SV, 1995, o uso de soluções ozonizadas em tratamento complexo da peritonite, no *ozônio em biologia e medicina. 2º todo russo Conferência Científica-Prática, 6-8 de setembro de 1995, Associação Russa de Ozonoterapia, Reshetnikovskaya street, 2 - Nizhni Novgorod, 603006 Rússia*, Nizhni Novgorod, p.20.
- Kumaraguruparan, R., Subapriya R., Viswanathan P. e Nagini S., 2002, Lipídios nos tecidos peroxidado e estado antioxidante em pacientes com adenocarcinoma da mama, *Clin. Chim. Acta* **325** : 165-170.
- Kume, M., Yamamoto Y., Saad S., Gomi T., Kimoto S., Shimabukuro T., Yagi T., Nakagami M., Takada Y., Morimoto T. e Yamaoka Y., 1996, pré-condicionamento isquêmico do fígado em ratos: implicações da indução de proteína de choque térmico para aumentar a tolerância da isquemia-reperfusion lesão, *J. Lab Clin. Med.* **128** : 251-258.
- Kupper, TS, 2003, alvos imunológicos na psoríase, *N. Engl. J. Med.* **349** : 1987-1990.
- Kuruvilla, AP, Shah R., Hochwald GM, Liggitt HD, Palladino MA e Thorbecke GJ, 1991, efeito protetor do fator de crescimento de transformação b em doenças autoimunes experimentais em camundongos., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **88** : 2918-2921.
- Labow, RS, Tocchi M. e Rock G., 1986, Contaminação de sacos de armazenamento de plaquetas por flatalo ésteres, *Toxicol. Environ. Saúde* **19** : 591-598.
- Laitinen, M., Mäkinen K., Manninen H., Matsi P., Kossila M., Agrawal RS, Pakkanen T., Luoma JS, Viita H., Hartikainen J., Alhava E., Laakso M. e Ylä-Herttua S., 1998, Transferência de genes mediada por adenovírus para a artéria dos membros inferiores de pacientes com perna crônica crítica isquemia, *Hum. Gene Ther.* **9** : 1481-1486.
- Lalezari, JP, Henry K., O'Hearn M., Montaner JS, Pillero PJ, Trottier B., Walmsley S., Cohen C., Kuritzkes DR, Eron JJ, Jr., Chung J., DeMasi R., Donatacci L., Drobnos C., Delehanty J., e Salgo M., 2003, Enfuvirtide, um inibidor de fusão de HIV-1, para medicamentos resistentes Infecção por HIV na América do Norte e do Sul, *N. Engl. J. Med.* **348** : 2175-2185.
- Lambeth, JD, 2004, enzimas NOX e a biologia do oxigênio reativo, *Nat. Rev. Immunol.* **4** : 181-189.
- Landay, AL, Jessop C., Lennette ET e Levy JA, 1991, síndrome da fadiga crônica: clínica condição associada à ativação imune, *Lancet* **338** : 707-712.
- Lane, R. e Phillips M., 2003, Rhabdomyolysis, *BMJ* **327** : 115-116.

- Lang, AE e Lozano AM, 1998a, doença de Parkinson. Primeiro de duas partes, *N. Engl. J. Med.* **339** : 1044-1053.
- Lang, AE e Lozano AM, 1998b, doença de Parkinson. Segundo de duas partes, *N. Engl. J. Med.* **339** : 1130-1143.
- Langen, RC, Korn SH e Wouters EF, 2003, ROS na patogênese local e sistêmica de DPOC, *Free Radic. Biol. Med.* **35** : 226-235.
- Larini, A. e Bocci V., 2004, Efeitos do ozônio em células mononucleares de sangue periférico isoladas, *Toxicol. Vitro*, na imprensa.
- Larini, A., Bianchi L. e Bocci V., 2003, A tolerância ao ozônio: I) Aumento do antioxidante enzimas é ozônio dose-dependente em células Jurkat, *Radice livre. Res* **37** : 1163-1168.
- Larini, A., Bianchi L. e Bocci V., 2004, Efeito de 4-hidroxinonenal sobre capacidade antioxidante e indução de apoptose em células T Jurkat, *Free Radic. Res.* **38** : 509-516.
- Larrea, E., Beloqui O., Muñoz-Navas MA, Civeira MP e Prieto J., 1998, Superóxido dismutase em pacientes com infecção crônica por vírus da hepatite C, *rad. livre. Biol. Med.* **24** : 1235-1241.
- Por último, JA, Warren DL, Pecquet-Goad E. e Witschi H., 1987, Modificação por ozônio do pulmão desenvolvimento tumoral em camundongos, *J. Nat. Cancer Inst.* **78** : 149-154.
- Lawrence, WH, 1978, ésteres de ftalato: a questão da segurança, *Clin. Toxicol.* **13** : 89.
- Leach, RM, Rees PJ e Wilmshurst P., 1998, oxigenoterapia hiperbárica, *Brit. Med. J.* **317** : 1140-1143.
- Lebwohl, M., Tying SK, Hamilton TK, Toth D., Glazer S., Tawfik NH, Walicke P., Dummer W., Wang X., Garovoy MR e Pariser D., 2003, um romance com células T modulador, efalizumab, para psoríase em placas, *N. Engl. J. Med.* **349** : 2004-2013.
- Lederman, RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller J. B., Hillegass WB, Rocha-Singh K., Moon TE, Whitehouse MJ e Anexo BH, 2002, Angiogênese terapêutica com fator-2 recombinante de crescimento de fibroblasto para intermitente claudicação (estudo TRAFFIC): um estudo randomizado, *Lancet* **359** : 2053-2058.
- Lee, TS e Chau LY, 2002, a Heme oxigenase-1 medeia o efeito anti-inflamatório de interleucina-10 em camundongos, *Nat. Med.* **8** : 240-246.
- Leist, M., Raab B., Maurer S. e Brigelius-Flohé R., 1996, meios convencionais de cultura de células não fornece adequadamente células com antioxidantes e, assim, facilita a genotoxicidade induzida pelo peróxido, *Rad livre. Biol. Med.* **21** : 297-306.
- León, OS, Menéndez S., Merino N., Castillo R., Sam S., Pérez L., Cruz E. e Bocci V., 1998, Pré-condicionamento oxidativo do ozônio: uma proteção contra danos celulares por radicais livres, *Mediat. Inflamm.* **7** : 289-294.
- Leonardi, CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R., Wang A. e Gottlieb A. B., 2003, Etanercept em monoterapia em pacientes com psoríase, *N. Engl. J. Med.* **349** : 2014-2022.
- Leonardi, M., Simonetti L. e Barbara C., 2001b, Effetti dell'ozono sul nucleo polposo: repert anatomo-patologici su un caso operato, *Riv. Neuroradiol.* **14** : 57-59.
- Letterio, JJ e Roberts AB, 1998, Regulamento de respostas imunes por TGF- β , *Annu. Rev. Immunol.* **16** : 137-161.
- Leung, DY, 1999, Patogênese da dermatite atópica, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104** : S99-108.
- Levi, F., Lucchini F., Negri E., Boyle P. e La Vecchia C., 1999, Mortalidade por câncer na Europa, 1990-1994, e uma visão geral das tendências de 1955 a 1994, *Eur. J. Cancer* **35** : 1477-1516.
- Levine, M., Conry-Cantilena C., Wang Y., Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park J. B., Lazarev A., Graumlich JF, King J. e Cantilena LR, 1996, Vitamina C farmacocinética em voluntários de saúde: evidência de um subsídio alimentar recomendado, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **93** : 3704-3709.

- Levine, M., Daruwala RC, Park JB, Rumsey SC e Wang Y., 1998, a vitamina C tem uma efeito pró-oxidante?, *Nature* **395** : 231.
- Levine, RL, 2002, proteínas modificadas com carbonilo na regulação celular, envelhecimento e doença, *grátis Radic. Biol. Med.* **32** : 790-796.
- Lewin, N., Craik S., Li H., Smith DW e Belosevic M., 2001, Inativação sequencial de *Cryptosporidium* usando ozônio seguido de cloro livre em água natural, *Ozone-Sci. Eng.* **23** : 411-420.
- Lewis, LM, Flechtner TW, Kerkay J., Pearson KH, Chen WT, Popowniak KL e Nakamoto S., 1977, Determinação dos níveis plastificantes no soro de pacientes em hemodiálise, *Trans. Sou. Soc. Artif. Estagiário. Órgãos* **23** : 566-572.
- Li, CK, Chan PK, Ling SC e Ha SY, 2002, Interferão e ribavirina como linha de frente

- tratamento para infecção crônica de hepatite C em talassemia maior, *Ir. J. Haematol.* **117** : 755-756.
- Li, PA, Liu GJ, He QP, Floyd RA e Siesjo BK, 1999, Produção sem hidroxila radical por tecidos cerebrais em ratos hiperlipidêmicos submetidos à isquemia transitória do prosencéfalo, *livre rad. Biol. Med.* **27** : 1033-1040.
- Liao, JK, 2002, os isoprenóides como mediadores dos efeitos biológicos das estatinas, *J. Clin. Investir* **110** : 285-288.
- Liaw, K.-L., Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M., Burk RD, Kurman RJ, Wacholder S., Rush BB, Cadell DM, Lawler P., Tabor D. e Schiffman M., 1999, Detecção de DNA de papilomavírus humano em mulheres citologicamente normais e subseqüentes lesões intraepiteliais escamosas cervicais, *J. Nat. Cancer Inst.* **91** : 954-960.
- Lilienfeld, DE e Perl DP, 1993, Mortalidade da doença neurodegenerativa projetada nos Estados Unidos Estados, 1990-2040, *Neuroepidemiologia* **12** : 219-228.
- Lindner, A., Charra B., Sherrard DJ e Scribner BH, 1974, Aterosclerose acelerada em hemodiálise de manutenção prolongada, *N. Engl. J. Med.* **290** : 697-701.
- Liou, CT, Wang JS, Ooi HK, 2002, Efeito do tratamento de ozônio em oocistos *Eimeria colchici*, *J. Parasitol* **88** : 159-162.
- Lippman, M., 1989, Efeitos para a saúde do ozônio, uma revisão crítica, *J. Am. Air Pollut. Controle Assoc.* **39** : 672-695.
- Littlewood, TJ, Bajetta E., Nortier JW, Vercammen E. e Rapoport B., 2001, Efeitos de epoetina alfa em parâmetros hematológicos e qualidade de vida em pacientes com câncer recebendo quimioterapia não-platina: resultados de um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, *J. Clin. Oncol.* **19** : 2865-2874.
- Liu, H., Ren JG, Cooper WL, Hawkins CE, Cowan MR e Tong PY, 2004, Identificação do efeito de anativoperatividade do fator derivado do epitélio pigmentado e seu site ativo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** : 6605-6610.
- Livrea, MA, Tesoriere L., Pintaudi AM, Calabrese A., Maggio A., Freisleben HJ, D'Arpa D., D'Anna R. e Bongiorno A., 1996, Estresse oxidativo e estado antioxidante na beta-talassemia maior: sobrecarga de ferro e depleção de antioxidantes lipossolúveis, *Blood* **88** : 3608-3614.
- Llavadot, J., Murasawa S., Kureishi Y., Uchida S., Masuda H., Kawamoto A., Walsh K., Isner J. M., e Asahara T., 2001, o inibidor da HMG-CoA redutase mobiliza medula óssea - derivada células progenitoras endoteliais, *J. Clin. Invest* **108** : 399-405.
- Lockwood, AH, Salvi RJ e Burkard RF, 2002, Tinnitus, *N. Engl. J. Med.* **347** : 904-910.
- Loconte, S., 2000, La síndrome fibromialgica primaria, em *Procedimentos: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.40.
- Loebstein, R., Lehotay DC, Luo X., Bartfay W., Tyler B. e Sher GD, 1998, Diabetic nefropatia em pacientes hipertransfusados com beta-talassemia. O papel do estresse oxidativo, *Diabetes Care* **21** : 1306-1309.

- Long, NC, Suh J., Morrow JD, Schiestl RH, Murthy GG, Brain JD e Frei B., 2001, O ozônio provoca peroxidação lipídica, mas pouco depleção de antioxidantes no exercício e não-exercício hamsters, *J. Appl. Physiol* **91** : 1694-1700.
- Loprete, F., 1999, Utilizzo dell'ossigeno-ozonoterapia nel trattamento della malattia varicosa e sue complicanze, em *L'Ozonoterapia nel 2000* (F. Ceccherelli e F. Giron, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.129-135.
- Los, M., Dröge W., Stricker K., Baeuerle PA e Schulze-Osthoff K., 1995, peróxido de hidrogênio como um ativador potente das funções de linfócitos T, *Eur. J. Immunol.* **25** : 159-165.
- Love, IN, 1888, peróxido de hidrogênio como agente de reparação, *JAMA* : 262-265.
- Lovell, DJ, Giannini EH, Reiff A., Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A., Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J. e Finck BK, 2000, Etanercept em Crianças com artrite reumatóide juvenil poliarticular. Pediatria Reumatologia Colaborativa Grupo de estudo, *N. Engl. J. Med.* **342** : 763-769.
- Lusis, AJ, 2000, Aterosclerose, *Natureza* **407** : 233-241.
- Mach, F., 2003, Statins como novos imunomoduladores: de célula para potencial benefício clínico, *Thromb. Haemost.* **90** : 607-10.
- Grupo de fotocoagulação macular, 1991, fotocoagulação a laser de argônio para neovascular maculopatia após cinco anos: resultados para ensaios clínicos randomizados, *Arch. Ophthalmol.* **109** : 1109-1114.
- Maddox, K. e Back RE, 1935, um inquérito sobre o valor da auto-simoterapia em juvenil Asma, *Arch. Dis. Criança.* **10** : 381-388.
- Maestrelli, P., Paska C., Saetta M., Turato G., Nowicki Y., Monti S., Formichi B., Miniati M. e Fabbri LM, 2003, diminuiu a hemooxigenase-1 e aumentou a síntese de óxido nítrico indutível no pulmão de pacientes graves com DPOC, *Eur. Respir. J.* **21** : 971-976.
- Maini, R., St Clair EW, Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M., Smolen J., Emery P., Harriman G., Feldmann M. e Lipsky P., 1999, Infliximab (necrose antitumoral química anticorpo monoclonal alfa do fator) versus placebo em pacientes com artrite reumatóide recebendo metotrexato concomitante: um ensaio randomizado de fase III. ATTRACT Study Group, *Lancet* **354** : 1932-1939.
- Makino, Y., Okamoto K., Yoshikawa N., Aoshima M., Hirota K., Yodoi J., Umesono K., Makino

- ação Tamakodil, D1966. Efeito oxidativo de um cofator redutor em um sistema de defesa antioxidante, *J. Clin. Invest* **98** : 2469-2477.
- Mallozzi, C., Di Stasi AM e Minetti M., 1997, o peroxinitrito modula a dependência de tirosina via de transdução de sinal da banda de eritrócitos humanos 3, *FASEB J.* **11** : 1281-1290.
- Manu, P., 2000, síndrome da fadiga crônica: os fundamentos ainda se aplicam, *Am. J. Med.* **108** : 172-173.
- Markesbery, WR, 1997, Hipótese de estresse oxidativo na doença de Alzheimer, *Rad. Livre. Biol. Med.* **23** : 134-147.
- Marrades, RM, Roca J., Campistol JM, Diaz O., Barbera JA, Torregrosa JV, Masclans J. R., Cobos A., Rodriguez-Roisin R. e Wagner PD, 1996, Efeitos da eritropoetina em transporte de O₂ muscular durante o exercício em pacientes com insuficiência renal crônica, *J. Clin. Investir* **97** : 2092-2100.
- Martin, P., 1997, cura de feridas - visando a regeneração perfeita da pele, *Science* **276** : 75-81.
- Martindale, W. e Capper KT, 1952, *A farmacopéia extra*, The Pharmaceutical Press, Londres, pp. 1-816.
- Masschelein, WJ, 1996, Método iodométrico para a determinação do ozônio em um processo de gás, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck, e R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, pp.1-3.

Referências

263

- Matos, HR, Di Mascio P e Medeiros MH, 2000, efeito protetor do licopeno em lipídios peroxidação e dano oxidativo do DNA na cultura celular, *Arch. Biochem. Biophys.* **383** : 56-59.
- Matsumoto, A., Sakurai S., Shinriki N., Suzuki S. e Miura T., 2001, efeitos terapêuticos de azeite ozonizado no tratamento de fistula intratável e ferida após operação cirúrgica, em *Actas do 15º Congresso Mundial do Ozono, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Conferência de Terapia Médica* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, UK, pp.77-84.
- Mattassi, R., Bassi P., D'Angelo F., Franchina A. e Sbrascini S., 1985, o ozônio como terapia em herpes simplex e doenças do herpes zoster, em *aplicações médicas de ozônio* (J. LaRaus, Ed.), International Ozone Association, Norwalk, pp.134-137.
- Mattassi, R., D'Angelo F., Bisetti P., Colombo R. e Vaghi M., 1987, Terapia con ozono per via parenterale nelle arteriopatie obliteranti periferiche: meccanismo biochimico e risultati clinici, *Il Giornale Di Chirurgia* **VIII** : 109-111.
- Mattox, DE e Simmons FB, 1977, História natural da perda auditiva neurossensorial súbita, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **86** : 463-480.
- Mawsouf, N., Tanbouli TT e El-Tayar WI, 2004, Ozonoterapia em infecção por HCV, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen Prävention, therapie* (R. von Viebahn-Hänsler e HG Knoch, Eds.), Landsberg na imprensa.
- Mayer, RJ, 2004, Dois passos para frente no tratamento do câncer colorretal, *N. Engl. J. Med.* **350** : 2406-2408.
- McCall, MR e Frei B., 1999, as vitaminas antioxidantes podem reduzir materialmente o dano oxidativo em humanos ?, *rad. livre. Biol. Med.* **26** : 1034-1053.
- McCarey, DW, McInnes, IB, Madhok, R., Hampson, R., Scherbakov, O., Ford, I., Capell, HA, Sattar, N., 2004, Ensaio de Atorvastatina na Artrite Reumatóide (TARA): dupla ocultação, ensaio randomizado controlado por placebo., *Lancet* **363** : 2015-2021
- McConnell, R., Berhane K., Gilliland F., London SJ, Islam T., Gauderman WJ, Avol E., Margolis HG e Peters JM, 2002, Asma no exercício de crianças expostas ao ozônio: uma estudo de coorte, *Lancet* **359** : 386-391.
- McConnell, R., Berhane K., Gilliland F., London SJ, Islam T., Gauderman WJ, Avol E., Margolis HG e Peters JM, 2002, Asma no exercício de crianças expostas ao ozônio: uma estudo de coorte, *Lancet* **359** : 386-391.
- McCord, JM, 1974, Radicais livres e inflamação: proteção do líquido sinovial pelo superóxido Dismutase, *Science* **185** : 529-531.
- McCully, KK e Natelson BH, 1999, comprometem a entrega de oxigênio aos músculos na fadiga crônica síndrome, *Clin. Sci. (Lond)* **97** : 603-608.
- McDonnell, WF, 1991, Variabilidade Intersubject na capacidade de resposta aguda do ozônio humano, *Farmacogenética* **1** : 110-113.
- McInnes, IB e Liew FY, 1998, Interleukin 15: um papel proinflamatório no reumatóide sinovite da artrite, *Immunol. Hoje*, **19** : 75-79.
- Mecocci, P., Polidori MC, Troiano L., Cherubini A., Cecchetti R., Pini G., Straatman M., Monti D., Stahl W., Sies H., Franceschi C. e Senin U., 2000, antioxidantes de plasma e longevidade: a estudo sobre centenários saudáveis, *rad. livre. Biol. Med.* **28** : 1243-1248.
- Meeuw, C., Brenneisen P., Wenk J., Kuhr L., Ma W., Alikoski J., Poswig A., Krieg T. e Scharfetter-Kochanek K., 2001, a resposta antioxidante adaptativa protege os fibroblastos dérmicos de fototoxicidade induzida por UVA, *radiação livre. Biol. Med.* **30** : 238-247.
- Mellor, AL e Munn DH, 1999, catabolismo de triptofano e tolerância de células T: Imunossupressão por fome ?, *Immunol. Hoje* **20** : 469-473.
- Mendiratta, S., Qu Z.-C. e May JM, 1998a, reciclagem de ascorbato de eritrócitos: antioxidante Efeitos no sangue, *rad. livre. Biol. Med.* **24** : 789-797.

- Mendiratta, S., Qu Z.-C. e May JM, 1998b, Reciclagem de ascorbato dependente de enzimas em humanos eritrócitos: papel da tiorexina redutase, *rad. livre. Biol. Med.* **25** : 221-228.
- Menendez, S., et al, 1995, Aplicação de óleo ozonizado no tratamento da giardíase infantil, em *Procedimentos Ozônio em Medicina. 12º Congresso Mundial da Associação Internacional do Ozônio, 15 a 18 de maio de 1995, Lille, França* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint SA, Tours, pp.297-300.
- Menendez, S., Falcon L, Simon DR, Landa N., 2002, Eficácia do óleo de girassol ozonizado no tratamento de tinea pedis, *Mycoses* **45** : 329-332.
- Merz, T., Bender MA, Kerr HD e Kulle TJ, 1975, Observações de aberrações em cromossomos de linfócitos de indivíduos humanos expostos a uma concentração de 0,5 ppm para 6 e 10 horas, *Mutat. Res.* **3** : 299-302.
- Mezey, E., Key S., Vogelsang G., Szalayova I., Lange GD e Crain B., 2003, Transplantados A medula óssea gera novos neurônios nos cérebros humanos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100** : 1364-1369.
- Micheli, V., Ricci C., Taddeo A. e Gili R., 1985, Fracionamento centrífugo de humanos eritrócitos de acordo com a idade: comparação entre os gradientes de densidade de Ficoll e Percoll, *Quad. Sclavo. Diagnóstico.* **21** : 236-248.
- Miller, DH, 2003, Comentário: Avaliando as modificações da doença na esclerose múltipla, *BMJ* **326** : 525.
- Miller, DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, GP de arroz, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miskiel KA e O'Connor PW, 2003, A controlada teste de natalizumab para esclerose múltipla recidivante, *N. Engl. J. Med.* **348** : 15-23.
- Miller, NJ, Rice-Evans C., Davies MJ, Gopinathan V. e Milner A., 1993, um novo método para medir a capacidade antioxidante e sua aplicação para monitorar o estado antioxidante em neonatos prematuros, *Clin. Sci.* **84** : 407-412.
- Milligan, NG, Newcombe R. e Compston DAS, 1986, um ensaio controlado duplo-cego de dose alta de metilprednisolona em pacientes com esclerose múltipla. 1: efeitos clínicos, *J. Neurol. Neurosurg. Psiquiatria* **50** : 511-516.
- Minetti, M., Mallozzi C., Di Stasi AMM e Pietraforte D., 1998, a bilirrubina é eficaz antioxidante da oxidação da proteína mediada por peroxinitrito no plasma sanguíneo humano, *Arch. Biochem. Biophys.* **352** : 165-174.
- Minokoshi, Y., Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C., Carling D. e Kahn BB, 2002, A leptina estimula a oxidação dos ácidos gordurosos ativando a proteína quinase ativada por AMP, *Nature* **415** : 339-343.
- Miroshin, SJ e Kontorshikova CN, 1995, o uso da tecnologia de ozonoterapia no tratamento do trauma cirúrgico da guerra moderna, no *ozônio em biologia e medicina. 2º tudo Conferência científica-prática russa, September 6-8, 1995. Associação russa de ozonoterapia, rua Reshetnikovskaya 2, Nizhni Novgorod, 603006 Rússia*, p.16.
- Miura, T., Suzuki S., Sakurai S., Matsumoto A. e Shiriki N., 2001, Elucidação da estrutura de azeite ozonizado, em *Actas do 15º Congresso Mundial de Ozono, Londres, Reino Unido, 11º a 15º Setembro de 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp. 72-76.
- Miyazono, M, Garat C., Morris KG Jr e Carter EP, 2002, diminuição da heme oxigenase-1 reduzida A expressão contribui para a diminuição da função renal durante a cirrose, *Am J Physiol Renal Physiol* **283** : F1123-F1131.
- Moldofsky, H., Scarisbrick P., Inglaterra R. e Smythe HA, 1975, sintomas musculoesqueléticos e distúrbios do sono não-REM em pacientes com "síndrome de fibrosite" e indivíduos saudáveis, *Medicina psicossomática* **37** : 341-351.

Referências

265

- Molina, MJ e Rowland FS, 1974, pia estratosférica para cloro fluorometanos: cloro destruição do ozônio catalisada por átomos, *Nature* **249** : 810-814.
- Moncada, S., 1992, Óxido de óxido nítrico: mediador, modulador e entidade fisiopatológica., *J. Lab. Clin. Med.* **120** : 187-191.
- Morena, M., Cristol JP, Bosc JY, Tetta C., Forret G., descomps B. e Canaud B., 1998, Perdas convectivas e difusivas de vitamina C durante a sessão de hemodiafiltração: um contributivo fator para o estresse oxidativo em pacientes com hemodiálise., *Nephrol. Disque. Transplante.* **13** : A200.
- Morena, M., Cristol JP e Canaud B., 2000, por que pacientes com hemodiálise estão em um prooxidante Estado? O que poderia ser feito para corrigir o desequilíbrio pro / antioxidante, *Blood Purification* **18** : 191-199.
- Mori, TA, Woodman RJ, Burke V., Puddey IB, Croft KD e Beilin LJ, 2003, Efeito de Ácido eicosapentaenóico e ácido docosa-hexaenóico sobre o estresse oxidativo e marcadores inflamatórios em indivíduos diabéticos hipertensos tratados com tipo 2, *Free Radic. Biol. Med.* **35** : 772-781.
- Morisco, F., Verde V., Fogliano V., Ritieni A., Marmo R., De Luise G., Tuccillo C. e Caporaso N., 2004, estado oxidativo na hepatite C crônica: a influência da terapia antiviral e valor prognóstico do teste de hidroperóxido de soro, *Radic livre. Res.* **38** : 573-580.
- Morita, T. e Kourembanas S., 1995, expressão de células endoteliais de vasoconstritores e crescimento Os fatores são regulados pelo monóxido de carbono derivado de células musculares lisas, *J. Clin. Invest* **96** : 2676-2682.
- Morley, JE e Perry HM, III, 2000, deficiência de andrógenos em homens envelhecidos: papel da testosterona terapia de substituição, *J. Lab Clin. Med.* **135** : 370-378.
- Morris, CR, Kuypers FA, Larkin S., Sweeters N., Simon J., Vichinsky EP e Styles LA, 2000, terapia com arginina: uma nova estratégia para induzir a produção de óxido nítrico na doença falciforme, *Ir. J. Haematol.* **111** : 498-500.
- Morrow, JD e Jackson Roberts L., 1997, Os isoprostanos: produtos bioativos exclusivos de lipídios peroxidação, *Prog. Lipid Res.* **36** : 1-21.
- Morrow, JD, Frei B., Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y., Strauss WE, Oates JA e Roberts LJ, 1995, Aumento de produtos circulantes de peroxidação lipídica (F2-isoprostanos) em fumantes. Fumar como causa do dano oxidativo, *N. Engl. J. Med.* **332** : 1198-1203.
- Mosmann, TR e Sad S., 1996, o universo em expansão de subconjuntos de células T: Th1, Th2 e mais, *Immunol. Hoje* **17** : 138-146.
- Motzer, RJ, Rakhit A., Thompson JA, Nemunaitis J., Murphy BA, Ellerhorst J., Schwartz L. H., Berg WJ e Bukowski RM, 2001, ensaio aleatório de fase II multicêntrico de interleucina-12 recombinante subcutânea humana versus interferão-alfa 2a para pacientes com Carcinoma de células renais avançado, *J. Interferon Cytokine Res.* **21** : 257-263.
- Mudd, JB, Dawson PJ e Santrock J., 1997, o ozônio não reage com o eritrócito humano lipídios da membrana, *Arch. Biochem. Biophys.* **341** : 251-258.
- Muller, WA, 2002, Interações de células leucocitárias endoteliais na resposta inflamatória, *Laboratório Invest* **82** : 521-533.
- Murphy, WJ e Longo DL, 2000, hormônio do crescimento como terapia imunomoduladora agente, *Immunol. Hoje* **21** : 211-213.
- Murry, CE, Jennings RB e Reimer KA, 1986, pré-condicionamento com isquemia: um atraso de lesão celular letal no miocárdio isquêmico, *Circulation* **74** : 1124-1136.
- Murry, CE, Soonpaa MH, Reinecke H., Nakajima H., Nakajima HO, Rubart M., Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V., Bradford G., Dowell JD, Williams DA e Campo LJ, 2004, as células estaminais hematopoiéticas não se transdiferenciam em miócitos cardíacos em infartos do miocárdio, *Nature* **428** : 664-668.

266

Referências

- Musselman, DL., Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S., Goodkin RS, Greiner K., Nemeroff CB e Miller AH, 2001, Paroxetina para a prevenção de Depressão induzida por altas doses de interferão alfa, *N. Engl. J. Med.* **344** : 961-966.
- Nakao, N., Frodl EM, Widner H., Carlson E., Eggerding FA, Epstein CJ e Brundin P.,

- 1995, Overexpress Cu / Zn superóxido dismutase aumenta a sobrevivência de neurônios transplantados em um modelo de rato da doença de Parkinson, *Nature Medicine* **1** : 226-231.
- Natelson, BH, 2001, síndrome da fadiga crônica, *JAMA* **285** : 2557-2559.
- Nath, KA, Haggard JJ, Croatt AJ, Grande JP, Poss KD e Alam J., 2000, The indispensabilidade da heme oxygenase-1 na proteção contra a toxicidade induzida por proteína heme aguda in vivo, *Am. J. Pathol.* **156** : 1527-1535.
- Nathan, CF e Cohn ZA, 1981, Efeitos antitumorais do peróxido de hidrogênio in vivo, *J. Exp. Med.* **154** : 1539-1553.
- Nathan, CF, Brukner LH, Silverstein SC e Cohn ZA, 1979a, citólise extracelular por macrófagos ativadas e granulócitos. I. Disparo farmacológico de células efectoras e liberação de peróxido de hidrogênio, *J. Exp. Med.* **149** : 84-99.
- Nathan, CF, Silverstein SC, Brukner LH e Cohn ZA, 1979b, citólise extracelular por macrófagos ativadas e granulócitos. II. Peróxido de hidrogênio como mediador da citotoxicidade, *J. Exp. Med.* **149** : 100-113.
- Neuhaus, O., Farina C., Yassouridis A., Wiendl H., então BF, Dose T., Wekerle H. e Hohlfeld R., 2000, esclerose múltipla: comparação de linhas de células T de copolímero-1-reativo de tratadas e indivíduos não tratados revelam mudança de citocinas das células T helper 1 para T helper 2, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **97** : 7452-7457.
- Neumann, AU, Lam NP, Dahari H., Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ e Perelson A. S., 1998, a dinâmica viral da hepatite C in vivo e a eficácia antiviral da terapia com interferão- α , *Ciência* **282** : 103-107.
- Newsome, DA, Swartz M., Leone NC, Elston RC e Miller E., 1988, zinco oral em macular degeneração, *Arch. Ophthalmol.* **106** : 192-198.
- Nicolaides, N., 1974, Lipídios da pele: sua singularidade bioquímica, *Science* **186** : 19-26.
- Nieva, J. e Wentworth P., Jr., 2004, A via de oxidação da água catalisada por anticorpos - uma nova braço químico para defesa imune ?, *Tendências Biochem. Sci.* **29** : 274-278.
- Noguchi, P., 2003, Riscos e benefícios da terapia genética, *N. Engl. J. Med.* **348**: 193-194.
- Nortvedt, MW, Riise T., Myhr KM, Nyland HI e Hanestad BR, 1999, interferões de Tipo I e a qualidade de vida de pacientes com esclerose múltipla. Resultados de um ensaio clínico sobre interferão alfa-2a, *Mult. Scler.* **5** : 317-322.
- Noyer, CM e Brandt LJ, 1999, terapia oxigenada hiperbárica para a doença de Crohn perineal, *Am. J. Gastroenterol.* **94** : 318-321.
- Null, 1996, Ozone: um grande espectro real, *Penthouse Magazine* **January**
- O'Byrne, PM, Inman MD e Adelroth E., 2004, Reavaliando a base de citocinas Th2 de Asma, *Tendências Pharmacol. Sci.* **25** : 244-248.
- Oehler, MK e Bicknell R., 2000, promessa de terapia contra o câncer anti-angiogênica, *Br. J. Cancer* **82** : 749-752.
- O'Farrelly, C. e Crispe IN, 1999, Prometheus através do espelho: reflexões sobre o sistema imunológico hepático, *Immunol. Hoje*, **20** : 394-398.
- Okabe, N., 2001, A patogênese da doença de Crohn, *Digestion* **63 Suppl. 1** : 52-59.
- Olivieri, G., Bodycote J. e Wolff S., 1984, resposta adaptativa de linfócitos humanos a baixa concentrações de timidina radioativa, *Science* **223** : 594-597.
- Olivieri, NF e Brittenham GM, 1997, terapia de quelação de ferro e tratamento de Talassemia, *Blood* **89** : 739-761.

Referências

267

- Olsen, SJ, DeBess EE, McGivern TE, Marano N., Eby T., Mauvais S., Balan VK, Zirnstein G., Cieslak PR e Angulo FJ, 2001, um surto nosocomial de resistência à fluoroquinolona infecção por salmonela, *N. Engl. J. Med.* **344** : 1572-1579.
- Olwin, JH, Ratajczak HV e House RV, 1997, tratamento bem sucedido de infecções herpéticas por auto-hemoterapia, *J. Altern. Complement Med.* **3** : 155-158.
- Onik, G., Maroon J., Helms C., Schweigel J., Mooney V., Kahanovitz N., Dia A., Morris J., McCulloch JA, e Reicher M., 1987, discectomia percutânea automatizada: paciente inicial experiência. Trabalho em andamento, *Radiology* **162** : 129-132.
- O'Reilly, MS, Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane WS, Flynn E., Birkhead JR, Olsen BR e Folkman J., 1997, Endostatina: um inibidor endógeno da angiogênese e crescimento tumoral, *Cell* **88** : 277-285.
- Orlic, D., Kajstura J., Chimenti S., Limana F., Jakoniuk I., Quaini F., Nadal-Ginard B., Bodine DM, Leri A. e Anversa P., 2001, células mobilizadas de medula óssea reparam o coração infartado, melhorando a função e a sobrevivência, *Proc Natl Acad Sci US A.* **98** : 10344-10349.
- Orringer, EP, Casella JF, Ataga KI, Koshy M., Adams-Graves P., Luchtman-Jones L., Wun T., Watanabe M., Shafer F., Kutlar A., Abboud M., Steinberg M., Adler B., Swerdlow P., Terregino C., Saccente S., Arquivos B., Ballas S., Brown R., Wojtowicz-Praga S. e Grindel J. M., 2001, poloxâmero purificado 188 para tratamento de crise vasooclusiva aguda de células falciformes Doença: um ensaio controlado randomizado, *JAMA* **286** : 2099-2106.
- Orta de Velásquez, Ma. T., Rojas Ma. N. Martínez JL e Monje I., 2001, Destrução de Helminth ovos (*Ascaris suum*) pelo ozônio, em *Actas do 15º Congresso Mundial do Ozono, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp. 63-71.

- Otterbein, LE, Kolls JK, Mantell LL, Cook JL, Alam J, e Choi AMK, 1999, A administração exógena de heme oxigenase-1 por transferência de genes proporciona proteção contra lesão pulmonar induzida por hiperóxia, *J. Clin. Invest.* **103** : 1047-1054.
- Overgaard, J., Gonzalez GD, Hulshof MC, Arcangeli G., Dahl O., Mella O. e Bentzen S. M., 1995, Ensaio randomizado de hipertermia como adjuvante para radioterapia para uso recorrente ou melanoma maligno metastático. Sociedade européia para oncologia hipertérmica, *Lancet* **345** : 540-543.
- Owen, CG, Fletcher AE, Donoghue M. e Rudnicka AR, 2003, quão grande é o fardo de Perda visual causada pela degeneração macular relacionada com a idade no Reino Unido ?, *Ir. J. Ophthalmol.* **87** : 312-317.
- Packer, L., Roy S. e Sen CK, 1997, ácido alfa-lipoico: um antioxidante metabólico e potencial modulador redox de transcrição, *Adv. Pharmacol.* **38** : 79-101.
- Pamphilon, D., 2000, Inativação viral de plasma congelado fresco, *Br. J. Haematol.* **109** : 680-693.
- Pannen, BHH, Köhler N., Hole B., Bauer M., Clemens MG e Geiger KK, 1998, Papel protetor do monóxido de carbono endógeno na disfunção microcirculatória hepática após choque hemorrágico em ratos, *J. Clin. Invest.* **102** : 1220-1228.
- Pantel, K., Cote RJ e Fodstad Ø., 1999, Detecção e importância clínica de micrometastática doença, *J. Nat. Cancer Inst.* **91** : 1113-1124.
- Pardo, CA, Xu Z., Borchelt DR, Price DL, Sisodia SS e Cleveland DW, 1995, A superóxido dismutase é um componente abundante nos corpos celulares, dendritos e axônios do motor neurônios e em um subconjunto de outros neurônios, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **92** : 954-958.
- Parker, AJ, Wessely S. e Cleare AJ, 2001, A neuroendocrinologia da fadiga crônica síndrome e fibromialgia, *Psychol. Med.* **31** : 1331-1345.
- Parks, DA e Granger DN, 1983, alterações vasculares induzidas por isquemia: papel da xantina oxidase e radicais hidroxilo, *Am. J. Physiol.* **245** : G285-G289.

- Parmiani, G., Rodolfo M. e Melani C., 2000, terapia genética imunológica com genes ex vivo genocélulas tumorais modificadas: uma crítica e uma reavaliação, *Hum. Gene Ther.* **11** : 1269-1275.
- Parola, M., Bellomo G., Robino G., Barrera G. e Dianzani MU, 1999, 4-Hydroxynonenal como um Sinal biológico: bases moleculares e implicações fisiopatológicas, *Antiox. Sinal Redox.* **1** : 255-284.
- Patterson, C. e Runge MS, 2000, angiogênese miocárdica terapêutica via vascular Terapia genética do fator de crescimento endotelial: movendo-se pela estrada, *Circulação* **102** : 940-942.
- Pauleikhoff, D. e Koch JM, 1995, Prevalência de degeneração macular relacionada à idade, *Curr. Opin. Ophthalmol.* **6** : 51-56.
- Pauleikhoff, D., Barondes MJ, Minassian D., Chisholm IH e Bird AC, 1990, Drusen as fatores de risco na doença macular relacionada à idade, *Am. J. Ophthalmol.* **109** : 38-43.
- Paulesu, L., Luzzi E. e Bocci V., 1991, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 2. Indução do fator de necrose tumoral (TNF- α) em leucócitos humanos, *Lymphokine Cytokine Res.* **10** : 409-412.
- Pawliuk, R., Westerman KA, Fabry ME, Payen E., Tighe R., Bouhassira EE, Acharya SA, Ellis J., London IM, Eaves CJ, Humphries RK, Beuzard Y, Nagel RL e Leboulch P., 2001, Correção da doença falciforme em modelos de ratos transgênicos por terapia gênica, *Ciência* **294** : 2368-2371.
- Payne, LC e Krueger JM, 1992, Interações de citocinas com hipotálamo-hipófise eixo, *J. Immunother.* **12** : 171-173.
- Payr, E., 1935, Über Ozonbehandlung in der Chirurgie, *Munch. Med. Wochenschr.* **82** : 220-291.
- Peng, J., Jones GL e Watson K., 2000, proteínas de estresse como biomarcadores de estresse oxidativo: Efeitos de suplementos antioxidantes, *Free Rad. Biol. Med.* **28** : 1598-1606.
- Peralta, C., Leon OS, Xaus C., Prats N., Jalil EC, Planell ES, Puig-Parellada P., Gelpi E. e Rosello-Catafau J., 1999, efeito protetor do tratamento com ozônio na lesão associada Isquemia-reperfusão hepática: equilíbrio antioxidante-prooxidante, *Radição Livre. Res.* **31** : 191-196.
- Peralta, C., Xaus C., Bartrons R., Leon OS, Gelpi E. e Rosello-Catafau J., 2000, Efeito de tratamento de ozônio em espécies reativas de oxigênio e produção de adenosina durante isquemia hepática - reperfusão, *Free Rad. Res.* **33** : 595-605.
- Perdue, MH, 1999, imunidade mucosa e inflamação III. A barreira do antígeno mucoso: cruzar conversar com citocinas mucosas, *Amer. J. Physiol.* **277** : G1-G5.
- Perletti, G., Concaro P., Giardini R., Marras E., Piccinini F., Folkman J. e Chen L., 2000, Atividade antitumoral da endostatina contra tumores mamários primários de ratos induzidos por carcinógeno, *Cancer Res.* **60** : 1793-1796.
- Perry, G., Nunomura A., Hirai K., Zhu X., Perez M., Avila J., Castellani RJ, Atwood CS, Aliev G., Sayre LM, Takeda A. e Smith MA, 2002, o dano oxidativo é o mecanismo patogênico fundamental da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas ?, *Radic livre. Biol. Med.* **33** : 1475-1479.
- Petersen, KF, Oral EA, Dufour S., Befroy D., Ariyan C., Yu C., Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P. e Shulman GI, 2002, Leptina inverte resistência à insulina e hepática esteatose em pacientes com lipodistrofia grave, *J. Clin. Invest.* **109** : 1345-1350.
- Peterson, LR, 1998, terapia de reposição de estrogênio e doença arterial coronária, *Curr. Opin. Cardiol.* **13** : 223-231.

- Petralia P, Tommasini G, Lavaroni A, Fabbri G, 2007, A tutto gas! Il "mal di schiena" curato con l'ozonoterapia, *Rev. Neuro Radiol.* **14** : 290-293.
- Pianko, S. e McHutchison J., 1999, Hepatite B crônica: novas terapias no horizonte ?, *Lancet* **354** : 1662-1663.
- Pickup, J., Mattock M. e Kerry S., 2002, controle glicêmico com contínuo subcutâneo infusão de insulina em comparação com injeções intensivas de insulina em pacientes com diabetes tipo 1: meta-análise de ensaios controlados randomizados, *BMJ* **324** : 705.

Referências

269

- Pierce, GF, Tarpley JE, Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney WC, Rudolph R., Robson M. C., Vande Berg J., Reid P., Kaufman S. e Farrell CL, 1995, detecção de derivados de plaquetas factor de crescimento (PDGF) -AA na cicatrização activa de feridas humanas tratadas com recombinante PDGF-BB e ausência de PDGF em feridas crônicas não cicatrizantes, *J. Clin. Investir.* **96** : 1336-1350.
- Piguët, B., Palmvang IB, Chisholm IH, Minassian D. e Bird AC, 1992, Evolução da idade-degeneração macular relacionada com anormalidade da perfusão coróideia, *Am. J. Ophthalmol.* **113** : 657-663.
- Pippard, MJ e Weatherall DJ, 2000, terapia oral de quelação de ferro para talassemia: uma cena incerta, *Ir. J. Haematol.* **111** : 2-5.
- Pizarro, TT, Michie MH, Bentz M., Woraratanadharm J., Smith MF, Jr., Foley E., Moskaluk CA, Bickston SJ e Cominelli F., 1999, IL-18, uma nova citocina imunorreguladora, regulado na doença de Crohn: expressão e localização nas células da mucosa intestinal, *J. Immunol.* **162** : 6829-6835.
- Podda, M., Traber MG, Weber C., Yan L.-J. e Packer L., 1998, a irradiação UV esgota antioxidantes e causa dano oxidativo em um modelo de pele humana, *Free Rad. Biol. Med.* **24** : 55-65.
- Polidori, MC, Mecocci P., Levine M. e Frei B., 2004, vitamina C de curto e longo prazos A suplementação em seres humanos aumenta de forma dependente da dose a resistência do plasma a ex vivo peroxidação lipídica, *Arch. Biochem. Biophys.* **423** : 109-115.
- Polidori, MC, Stahl W., Eichler O., Niestroj I. e Sies H., 2001, Perfis de antioxidantes em plasma humano, *Free Rad. Biol. Med.* **30** : 456-462.
- Polman, CH e Uitdehaag BM, 2000, tratamento medicamentoso da esclerose múltipla, *Brit. Med. J.* **321** : 490-494.
- Polman, C., Barkhof F., Kappos L., Pozzilli C., Sandbrink R., Dahlke F., Jakobs P. e Lorenz UM, 2003, interferon beta-1a oral na esclerose múltipla recidivante-remitente: um duplo cego estudo randomizado, *Mult. Scler.* **9** : 342-348.
- Powell, P., Bentall RP, Nye FJ e Edwards RH, 2001, teste controlado aleatório de Educação do paciente para estimular o exercício graduado na síndrome da fadiga crônica, *BMJ* **322** : 387-390.
- Prengler, M., Pavlakis SG, Prohovnik I. e Adams RJ, 2002, doença falciforme: o complicações neurológicas, *Ann. Neurol.* **51** : 543-552.
- Presente, DH, Rutgeerts P., Targan S., Hanauer SB, Mayer L., Van Hogezaand RA, Podolsky DK, Areias BE, Braakman T., DeWoody KL, Schaible TF e van Deventer SJH, 1999, Infliximab para o tratamento de fistulas em pacientes com doença de Crohn, *N. Engl. J. Med.* **340** : 1398-1405.
- Prins, JB, Bleijenberg G., Bazelmans E., Elving LD, de Boo TM, Severens JL, van der Wilt GJ, Spinhoven P. e van der Meer JW, 2001, Terapia comportamental cognitiva para síndrome da fadiga crônica: um estudo controlado randomizado multicêntrico, *Lancet* **357** : 841-847.
- Prows, DR, Shertzer HG, Daly MJ, Sidman CL e Leikauf GD, 1997, Análise genética de lesão pulmonar aguda induzida pelo ozônio em cepas sensíveis e resistentes de camundongos, *Nat. Genet.* **17** : 471-474.
- Pryor, WA, 1992, Até que ponto o ozônio penetra no limite pulmonar do ar / tecido antes dele reage ?, *Free Rad. Biol. Med.* **12** : 83-88.
- Pryor, WA, 2000, vitamina E e doença cardíaca: ciência básica para ensaios clínicos de intervenção, *livre Rad. Biol. Med.* **28** : 141-164.
- Pryor, WA, Squadrito GL e Friedman M., 1995, O mecanismo em cascata para explicar o ozônio toxicidade: o papel dos produtos de ozonização lipídica, *Free Rad. Biol. Med.* **19** : 935-941.
- Pullar, JM, Vissers MC e Winterbourn CC, 2000, morando com um assassino: os efeitos de Ácido hipocloroso em células de mamíferos, *IUBMB. Vida* **50** : 259-266.

- Purasiri, P., Mckechnie A., Heys SD e Eremin O., 1997, Modulação in vitro de humanas citotoxicidade natural, resposta proliferativa de linfócitos a mitógenos e produção de citoquinas por ácidos graxos essenciais, *Immunology* **92** : 166-172.
- Puskas, F., Gergely P., Jr., Banki K. e Perl A., 2000, Estimulação do fosfato de pentose níveis de via e glutatona por dehidroascorbato, a forma oxidada de vitamina C, *FASEB J.* **14** : 1352-1361.
- Qi, W.-N. e Scully SP, 1997, o colágeno extracelular modula a regulação dos condrócitos transformando o fator de crescimento-b1, *J. Orthopaed. Res.* **15** : 483-490.
- Radu, RA, Mata NL, Nusinowitz S., Liu X., Sieving PA e Travis GH, 2003, Tratamento com isotretinoína inibe a acumulação de lipofuscina em um modelo de mouse de Stargardt recessivo degeneração macular, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100** : 4742-4747.
- Rafikova, O., Rafikov R. e Nudler E., 2002, Catálise da formação de S-nitrosotiois pelo soro albumina: mecanismo e implicação no controle vascular, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **99** : 5913-5918.
- Raghu, G., Brown KK, Bradford WZ, Starko K., Noble PW, Schwartz DA e King TE, Jr. 2004, um estudo controlado por placebo do interferão gama-1b em pacientes com idiopática fibrose pulmonar, *N. Engl. J. Med.* **350** : 125-133.
- Rahman, L., Clerch LB e Massaro D., 1991, indução de enzimas antioxidantes do pulmão de ratos por ozônio, *Amer. J. Physiol.* **260** : L412-L418.
- Ranjbar, S. e Holmes H., 1996, Influência do peróxido de hidrogênio na infectividade in vitro de vírus da imunodeficiência humana, *Free Rad. Biol. Med.* **20** : 573-577.
- Rasmussen, H., Chu KW, Campochiaro P., Gehlbach PL, Haller JA, Handa JT, Nguyen Q. D., e Sung JU, 2001, protocolo clínico. Uma fase aberta, fase I, administração única, dose-Estudo de escalação de ADGVPEDF.11D (ADPEDF) em macular neovascular relacionado à idade degeneração (AMD), *Hum. Gene Ther.* **12** : 2029-2032.
- Rassaf, T., Preik M., Kleinbongard P., Lauer T., Heiss C., Strauer BE, Feelisch M. e Kelm M., 2002, Evidência para o transporte in vivo de óxido nítrico bioativo em plasma humano, *J. Clin. Invest* **109** : 1241-1248.
- Rattan, V., Shen Y., Sultana C., Kumar D. e Kalra VK, 1997, oxidante induzido por RBC diabético o estresse leva à migração transendotelial de células HL-60 semelhantes a monócitos, *Am. J. Physiol* **273** : E369-E375.
- Re, R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M. e Rice-Evans C., 1999, antioxidante actividade que aplica um ensaio de descoloração de catiões radical ABTS melhorado, *Free Rad. Biol. Med.* **26** : 1231-1237.
- Reddy, SP, Harwood RM, Moore DF, Grimm EA, Murray JL e Vadhan-Raj S., 1997, Interleucina-2 recombinante em combinação com interferão-g recombinante em pacientes com Doença maligna avançada: um estudo de fase 1, *J. Immunother.* **20** : 79-87.
- Reeve, VE e Tyrrell RM, 1999, a indução de Heme oxigenase medeia a atividade fotoimunoprotectora da radiação UVA no mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **96** : 9317-9321.
- Reichlin, S., 1993, Neuroendocrine-immune interactions, *N. Engl. J. Med.* **329** : 1246-1253.
- Reid, S., Chalder T., Cleare A., Hotopf M. e Wessely S., 2000, síndrome da fadiga crônica, *Brit. Med. J.* **320** : 292-296.
- Reimold, AM, 2003, Novas indicações para o tratamento da inflamação crônica por TNF-alfa bloqueio, *Am. J. Med. Sci.* **325** : 75-92.
- Reisberg, B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S. e Mobius HJ, 2003, Memantine in doença de Alzheimer moderada a grave, *N. Engl. J. Med.* **348** : 1333-1341.
- Reiter, RJ, 1991, melatonina pineal: biologia celular de sua síntese e de sua fisiologia interações, *Endocr. Rev.* **12** : 151-180.

- Renaud, B. e Brun-Buisson C., 2001, Resultados da bacteremia primária e relacionada ao cateter. UMA estudo de coorte e caso-controle em pacientes criticamente doentes, *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **163** : 1584-1590.
- Resnick, HE e Howard BV, 2002, Diabetes e doenças cardiovasculares, *Annu. Rev. Med.* **53** : 245-267.
- Reth, M., 2002, peróxido de hidrogênio como segundo mensageiro na ativação de linfócitos, *Nat. Immunol.* **3** : 1129-1134.
- Revel, M., 2003, Interferon-beta no tratamento da esclerose múltipla recidivante-remite, *Pharmacol. Ther.* **100** : 49-62.
- Rhee, SG, Bae, YS, Lee, SR e Kwon J., 2000, peróxido de hidrogênio: um mensageiro chave que modula a fosforilação da proteína através da oxidação da cisteína. *Sci STKE* . 10 de outubro. **53** : PE1
- Arroz, RG, 2001, século 21 - Grávida com ozônio, em *Procedimentos do 15º mundo do ozônio Congresso, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.1-19.
- Rice-Evans, C. e Miller NJ, 1994, Estado antioxidante total em plasma e fluidos corporais, *Meth. Enzimol.* **234** : 279-293.
- Richards, SC e Scott DL, 2002, exercício prescrito em pessoas com fibromialgia: paralelo Ensaio controlado randomizado em grupo, *BMJ* **325** : 185-188.
- Richter, C., Gogvadze V., Laffranchi R., Schlapbach R., Schweizer M., Suter M., Walter P. e Yaffee M., 1995, Oxidantes nas mitocôndrias: da fisiologia às doenças, *Biochim. Biophys. Acta* **1271** : 67-74.
- Richter, C., Park JW e Ames BN, 1988, dano oxidativo normal para mitocondrial e O DNA nuclear é extenso, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **85** : 6465-6467.
- Riedemann, NC, Guo RF e Ward PA, 2003, Novas estratégias para o tratamento da sepse, *Nat. Med* **9** : 517-524.
- Riethmüller, G., Klein CA e Pantel K., 1999, Caçando as células seminais da clínica metástases, *Immunol. Hoje*, **20** : 294-296.
- Riksen, NP, Rongen GA, Blom HJ, Russel FG, Boers GH e Smits P., 2003, Potencial papel da adenosina na patogênese das complicações vasculares da hiperhomocisteinemia *Cardiovasc. Res.* **59** : 271-276.
- Riva Sanseverino, E., 1989, distúrbios das articulações do joelho tratados com a terapia com oxigênio-ozônio, *Eur. Medicophysica* **25** : 163-170.
- Roberts, AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, Heine U. I., Liotta LA, Falanga V., Kehrl JH, e., 1986, Transforming growth factor type beta: indução rápida de fibrose e angiogênese in vivo e estimulação da formação de colágeno em vitro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** : 4167-4171.
- Roberts, WC, 1996, os medicamentos milagrosos subutilizados: as drogas estatinas são a aterosclerose o que A penicilina era para doença infecciosa, *Am. J. Cardiol.* **78** : 377-378.
- Robinson, D., Hamid Q., Bentley A., Ying S., Kay AB e Durham SR, 1993, Ativação de Células T CD4+, aumento da expressão de mRNA de citocinas de tipo TH2 e recrutamento de eosinófilos em lavagem broncoalveolar após o desafio de inalação de alérgenos em pacientes com asma atópica, *J. Allergy Clin. Immunol.* **92** : 313-324.
- Rocchini, AP, 2002, obesidade infantil e uma epidemia de diabetes, *N. Engl. J. Med.* **346** : 854-855.
- Rodriguez, MM, Menéndez S., Devesa E., Gomez M., Garcia J. e Carrasco M., 1993, Ozono Terapia para demência senil, no *Congresso Mundial do Ozono XI, San Francisco* pp.M4-19-M4-25.
- Roderer, M., Staal FJT, Raju PA, Ela SW, Herzenberg Le. A., e Herzenberg LA, 1990, a replicação do vírus da imunodeficiência humana estimulada por citocina é inibida por N-acetil-L-cisteína, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **87** : 4884-4888.

- Rokitansky, O., 1982, Klinik und Biochemie der Ozontherapie., *Hospitalis* **52** : 643-647.
- Rokitansky, O., Rokitansky A., Steiner J., Trubel W., Viebahn R. e Washüttel J., 1981, Die Ozontherapie bei peripheren, arteriellen Durchblutungsstörungen; klinik, biochemische und blutgasanalytische Untersuchungen, em *Wasser IOA, Ozon-Weltkongress, Berlin*, pp. 53-75.
- Romero Valdés, A., Menendez Cepero S., Gomez Moraleda M. e Ley Pozo J., 1993, Ozônio terapia nos estágios avançados da arteriosclerose obliterante, *Angiologia* **45** : 146-148.
- Romero, A., et al., 1988, La ozonoterapia en la aterosclerose obliterante, *CENIC Ciencias Biologicas* **20** : 70-76.
- Romero, A., et al., 1993, Arteriosclerose obliterante e ozônio: sua administração por Rotas diferentes, *Angiologia* : 177-179.
- Romero, MJ, Bosch-Morell F., Romero B., Rodrigo JM, Serra MA e Romero FJ, 1998, Malondialdeído no soro: possível uso para o manejo clínico da hepatite C crônica pacientes, *Free Rad. Biol. Med.* **25** : 993-997.
- Rosa, L., Rosa E., Sarnier L. e Barrett S., 1998, Um olhar atento ao toque terapêutico, *JAMA* **279** : 1005-1010.

- Rosenberg, SA, King G e Morales Lopez de Zubeldi S. 2001, Papel do de um Série de Congresso patrocinada pela UNESCO-MCBN, a American Diabetes Association e a Sociedade Alemã de Diabetes, *Diabetes Metab Res. Apocalipse* **17** : 189-212.
- Rosenberg, GA, 1999, edema cerebral isquêmico, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **42** : 209-216.
- Rosenberg, SA, 2001, Progresso na imunologia e imunoterapia tumoral humana, *Natureza* **411** : 380-384.
- Rosenberg, SA, Lotze MT, Muul LM, Chang AE, Avis FP, Leitman S., Linehan WM, Robertson CN, Lee RE, Rubin JT, Seipp CA, Simpson CG e White DE, 1987, A relatório de progresso sobre o tratamento de 157 pacientes com câncer avançado usando linfocinas-células assassinas ativadas e interleucina-2 ou interleucina-2 com doses elevadas sozinhas, *N. Engl. J. Med.* **316** : 889-897.
- Roth, JA e Cristiano RJ, 1997, terapia genética para o câncer: o que fizemos e onde estão vamos ?, *J. Nat. Cancer Inst.* **89** : 21-39.
- Rotilio, G., 2001, risco de exposição a metais: déficits e excessos (Cu, Fe, Mn, Al, Cr, B), em *Nutrição e Cérebro* (JD Fernstrom, R. Uauy e P. Arroyo, Eds.), Karger AG, Basileia, pp.247-262.
- Rotilio, G., Carri MT, Rossi L. e Ciriolo MR, 2000, estresse oxidativo dependente do cobre e neurodegeneração, *IUBMB. Vida* **50** : 309-314.
- Rousseau, Y., Haeffner-Cavaillon N., Poignet JL, Meyrier A. e Carreno MP, 2000, in vivo Produção de citocinas intracelulares por leucócitos durante a hemodiálise, *Cytokine* **12** : 506-517.
- Rowland, LP e Sheider NA, 2001, esclerose lateral amiotrófica, *N. Engl. J. Med.* **344** : 1688-1700.
- Rowland, M., 2000, Transmissão de *Helicobacter pylori*: é todo o jogo infantil ?, *Lancet* **355** : 332-333.
- Rubartelli, A., Poggi A., Sítia R. e Zocchi MR, 1999, HIV-1 Tat: um polipeptídeo para todos estações, *Immunol. Hoje*, **19** : 543-545.
- Rubin, P., Hanley J., Keys HM, Marcial V. e Brady L., 1979, Carbogen respirando durante terapia de radiação - o Estudo de Grupo de Oncologia de Radioterapia, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5** : 1963-1970.
- Rudick, RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B., Kinkel RP e Ransohoff RM, 1997, Gestão da esclerose múltipla, *N. Engl. J. Med.* **337** : 1604-1611.
- Rudikoff, D. e Lebwohl M., 1998, Dermatite atópica, *Lancet* **351** : 1715-1721.

Referências

273

- Rudman, D., Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L., Rudman IW e Mattson DE, 1990, Efeitos do hormônio do crescimento humano em homens com mais de 60 anos, *N. Engl. J. Med.* **323** : 1-6.
- Ruggenenti, P., Schieppati A. e Remuzzi G., 2001, Progresso, remissão, regressão de Doenças renais crônicas, *Lancet* **357** : 1601-1608.
- Ruiz, L., Carcelain G., Martinez-Picado J., Frost S., Marfil S., Paredes R., Romeu J., Ferrer E., Morales-Lopez K., Autran B. e Clotet B., 2001, dinâmica do HIV e imunidade das células T após três interrupções estruturadas do tratamento na infecção crônica do HIV-1, *AIDS* **15** : F19-F27.
- Ryan, HE, Lo J. e Johnson RS, 1998, o HIF-1 alfa é necessário para a formação de tumor sólido e vascularização embrionária, *EMBO J.* **17** : 3005-3015.
- Ryter, SW e Tyrrell RM, 2000, Os caminhos de síntese e degradação do heme: papel na sensibilidade do oxidante. Heme oxigenase tem propriedades pró e antioxidantes, *Free Rad. Biol. Med.* **28** : 289-309.
- Sagara, Y., Dargusch R., Chambers D., Davis J., Schubert D. e Maher P., 1998, Cellular mecanismos de resistência ao estresse oxidativo crônico, *Free Rad. Biol. Med.* **24** : 1375-1389.
- Saliou, C., Kitazawa M., McLaughlin L., Yang JP, Lodge JK, Tetsuka T., Iwasaki K., Cillard J., Okamoto T. e Packer L., 1999, os antioxidantes modulam a radiação ultravioleta solar aguda - induziu a ativação de NF-kappa-B em uma linha celular de queratinócitos humanos, *Free Rad. Biol. Med.* **26** : 174-183.
- Samanta, A., e Beardsley J., 1999, dor lombar: qual é o melhor caminho a seguir ?, *Brit. Med. J.* **318** : 1122-1123.
- Sands, BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D., Rutgeerts P., Wild G., Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA e Van Deventer SJ, 2004, Terapia de manutenção de Infiximab para fistulização da doença de Crohn, *N. Engl. J. Med.* **350** : 876-885.
- Saran, M., Beck-Speier I., Fellerhoff B. e Bauer G., 1999, matança fagocítica de microorganismos por processos radicais: conseqüências da reação de radicais hidroxilicos com cloreto de átomos de cloro, *Free Rad. Biol. Med.* **26** : 482-490.
- Sardina, JO, et al, 1991, Tratamento da giardiase recidivante com ozono, *CENIC Ciencias Biologicas* **20** : 61-64.
- Sarks, JP, Sarks SH e Killingsworth MC, 1988, Evolução da atrofia geográfica da epitélio pigmentar da retina, *Eye* **2** (Pt 5) : 552-577.
- Sarnesto, A., Linder N. e Raivio KO, 1996, Distribuição de órgãos e formas moleculares de humanos xantina desidrogenase / proteína xantina oxidase, *Lab Invest* **74** : 48-56.
- Sartor, RB, 2000, Novas abordagens terapêuticas para a doença de Crohn, *N. Engl. J. Med.* **342** : 1664-

1666.
Sasaki, H., Wakutani T., Oda S. e Yamasaki Y., 1967, Aplicação de peróxido de hidrogênio Infusão ao câncer maxilar, *Yonago Acta Med.* **11** : 141-149.
Sastre, J., Pallardo FV e Vina J., 2003, O papel do estresse oxidativo mitocondrial no envelhecimento, *Radic livre. Biol. Med.* **35** : 1-8.
Sato, K., Balla J., Otterbein L., Smith RN, Brouard S., Lin Y., Csizmadia E., Seigny J., Robson SC, Vercellotti G., Choi AM, Bach FH e Soares MP, 2001, monóxido de carbono gerado pela heme oxigenase-1 suprime a rejeição de transplantes cardíacos de rato para rato, *J. Immunol.* **166** : 4185-4194.
Sato, Y., Sato K. e Suzuki Y., 1999, Mecanismos de hemólise induzida por radicais livres de humanos eritrócitos: comparação de constantes de taxa calculadas para hemólise com taxa experimental Constantes, *Arch. Biochem. Biophys.* **366** : 61-69.

- Schmid, P., Cox D., Bilbe G., McMaster G., Morrison C., Stähelin H., Lüscher N. e Seiler W., 1993, receptor TGF- β s e TGF- β tipo II na epiderme humana: expressão diferencial em aguda e feridas cutâneas crônicas, *J. Pathol.* **171** : 191-197.
Schreiber, S., Heinig T., Thiele HG e Raedler A., 1995, papel imunorregulador da interleucina 10 em pacientes com doença inflamatória intestinal, *Gastroenterologia* **108** : 1434-1444.
Schrope, M., 2000, os sucessos da luta para salvar a camada de ozônio podem fechar os buracos até 2050, *Natureza* **408** : 627.
Schulz, S., 1986, O papel do ozônio / oxigênio na enterocolite associada à clindamicina no Hamster Djungarian (Phodopus sungorus sungorus), *Laboratório. Anim.* **20** : 41-48.
Schwartz, RS, Curfman GD, 2002, o coração pode se consertar? *N. Engl. J. Med.* **346** : 2-4.
Schwarz, KB, 1996, estresse oxidativo durante a infecção viral: uma revisão, *Free Rad. Biol. Med.* **21** : 641-649.
Scott, MD, van den Berg JJ, Repka T., Rouyer-Fessard P., Hebbel RP, Beuzard Y. e Lubin BH, 1993, Efeito do excesso de cadeias de alfa-hemoglobina em células e membranas oxidação em eritrócitos beta-talassêmicos modelo, *J. Clin. Invest* **91** : 1706-1712.
Sechi, LA, Lezcano I., Nunez N., Espim M., Dupre I., Pinna A., Mollicotti P., Fadda G. e Zanetti S., 2001, atividade antibacteriana de óleo de girassol ozonizado (Oleozon), *J. Appl. Microbiol.* **90** : 279-284.
Seddon, JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R., Blair N., Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J. e Miller DT 1994, Carotenóides Dietéticos, vitaminas A, C e E, e degeneração macular avançada relacionada à idade. Grupo de Estudo de Caso-Controlle de Doenças oculares, *JAMA* **272** : 1413-1420.
Seddon, JM, Gensler G., Milton RC, Klein ML e Rifai N., 2004, Associação entre C-proteína reativa e degeneração macular relacionada com a idade, *JAMA* **291** : 704-710.
Seeman, TE e Robbins RJ, 1994, Envelhecimento e resposta hipotalâmica-hipofisária-adrenal a desafio em humanos, *Endocr. Rev.* **15** : 233-260.
Seifried, HE, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P. e Milner JA, 2003, The enigma antioxidante em câncer, *Cancer Res* **63** : 4295-4298.
Semenza, GL, 2001, fator indutível 1: homeostase e doença do oxigênio Fisiopatologia, *Tendências Mol. Med.* **7** : 345-350.
Semenza, GL, 2003, visando HIF-1 para terapia do câncer, *Nat. Rev. Cancer* **3** : 721-732.
Servaes, P., Verhagen C. e Bleijenberg G., 2002, fadiga em pacientes com câncer durante e após tratamento: prevalência, correlação e intervenções, *Eur. J. Cancer* **38** : 27-43.
Shanahan, F., 2002, doença de Crohn, *Lancet* **359** : 62-69.
Sharma, YK e Davis KR, 1997, Os efeitos do ozônio sobre as respostas antioxidantes nas plantas, *Free Rad. Biol. Med.* **23** : 480-488.
Sharpe, MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A., Edwards RH, Hawton KE, Lambert HP, Lane RJ e., 1991, relatório A - fadiga crônica síndrome: diretrizes para pesquisa, *JR Soc. Med.* **84** : 118-121.
Shaschova, NM, Kachalina TS e Nevmjatullin AL, 1995, aplicação de ozonoterapia em tratamento complexo de doenças inflamatórias genitais internas, em *Proceedings Ozone in Medicina, 12º Congresso Mundial da Associação Internacional do Ozono, 15 a 18 de maio 1995, Lille França* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint SA, Tours, pp.145-155.
Sheldon, T., 2004, Holanda, para reprimir a medicina complementar, *BMJ* **328** : 485.
Shiba, M., Tadokoro K., Sawanobori M., Nakajima K., Suzuki K. e Juji T., 1997, Ativação de o sistema de contato por filtração de concentrados de plaquetas com uma célula branca com carga negativa - filtro de remoção e medição do nível de bradixinina no sangue venoso em pacientes que receberam plaquetas filtradas, *Transfusion* **37** : 457-462.

Referências

275

- Shinriki, N., Ishizaki K., Yoshizaki T., Miura K. e Ueda T., 1988, Mecanismo de inativação de vírus do mosaico do tabaco com ozônio, *Wat. Res.* **22** : 933-938.
- Shinriki, N., Suzuki T., Takama K., Fukunaga K., Ohgiya S., Kubota K. e Miura T., 1998, Susceptibilidade de antioxidantes plasmáticos e constituintes de eritrócitos a baixos níveis de ozônio, *Haematologia* **29** : 229-239.
- Shiomori, T., Miyamoto H. e Makishima K., 2001, significância da transmissão aérea de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em uma unidade de otorrinolaringologia, cirurgia de cabeça e pescoço, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **127**:644-648.
- Shull, S., Heintz N. H., Periasamy M., Manohar M., Janssen Y. M. W., Marsh J. P., and Mossman B. T., 1991, Differential regulation of antioxidant enzymes in response to oxidants, *J. Biol. Chem.* **266**:24398-24403.
- Siemann, D. W., Hill R. P., and Bush R. S., 1977, The importance of the pre-irradiation breathing times of oxygen and carbogen (5% CO₂: 95% O₂) on the in vivo radiation response of a murine sarcoma, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2**:903-911.
- Siemann, D. W., Horsman M. R., and Chaplin D. J., 1994, The radiation response of KHT sarcomas following nicotinamide treatment and carbogen breathing, *Radiother. Oncol.* **31**:117-122.
- Siemens, C.-H., 1995, Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck, e R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, pV-9.2 1-V-9.2 14.
- Silver, FH e Glasgold AI, 1995, cicatrização de fertilidade da cartilagem. Uma visão geral, *Otolaryngol. Clin. N. Amer.* **28** : 847-864.
- Simonian, NA e Coyle JT, 1996, Estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **36** : 83-106.
- Slavin, J., 1996, O papel das citocinas na cicatrização de feridas, *J. Pathol.* **178** : 5-10.
- Slonim, AD e Singh N., 2001, infecção hospitalar nosocomial e custo, *Crit Care Med.* **29** : 1849.
- Slonim, AE, Bulone L., Damore MB, Goldberg T., Wingertzahn MA e McKinley MJ, 2000, um estudo preliminar da terapia hormonal do crescimento para a doença de Crohn, *N. Engl. J. Med.* **342** : 1633-1637.
- Small, DL, Morley P. e Buchan AM, 1999, Biologia da morte celular isquêmica cerebral, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **42** : 185-207.
- Smith, LJ, Shamsuddin M., Sporn PH, Denenberg M. e Anderson J., 1997, Reduzida superóxido dismutase em células pulmonares de pacientes com asma, *Free Rad. Biol. Med.* **22** : 1301-1307.
- Smith, L., 1969, Chemonucleolysis, *Clin. Orthop.* **67** : 72.
- Snyder, SH e Baranano DE, 2001, Heme oxygenase: uma fonte de múltiplos mensageiros, *Neuropsicofarmacologia* **25** : 294-298.
- Soares, C., 2004, Body building, *Sci. Sou.* **290** : 20, 22.
- Sohal, RS, Mockett RJ e Orr WC, 2002, Mecanismos de envelhecimento: uma avaliação do Hipótese de estresse oxidativo, *Free Radic. Biol. Med.* **33** : 575-586.
- Soholm, B., 1998, Melhoria clínica da memória e outras funções cognitivas por Ginkgo biloba: revisão da literatura relevante, *Adv. Ther.* **15** : 54-65.
- Song, CW, Hasegawa T., Kwon HC, Lyons JC e Levitt SH, 1992, aumento do tumor oxigenação e radiosensibilidade causada pela pentoxifilina, *Radiat. Res.* **130** : 205-210.
- Song, CW, Lee I., Hasegawa T., Rhee JG e Levitt SH, 1987, aumento de pO₂ e radiosensibilidade de tumores por Fluosol-DA (20%) e carbógeno, *Cancer Res.* **47** : 442-446.

- Song, CW, Shakil A., Griffin RJ e Okajima K., 1997, Melhoria da oxigenação tumoral estado por hipertermia de temperatura suave sozinha ou em combinação com carbogênio, *Semin. Oncol.* **24** : 626-632.
- Song, CW, Shakil A., Osborn JL e Iwata K., 1996, a oxigenação tumoral é aumentada por hipertermia em temperaturas amenas, *Int. J. Hyperthermia* **12** : 367-373.
- Sorensen, PS, Ross C., Clemmesen KM, Bendtzen K., Frederiksen JL, Jensen K., Kristensen O., Petersen T., Rasmussen S., Ravnborg M., Stenager E. e Koch-Henriksen N., 2003, Importância clínica de anticorpos neutralizantes contra o interferão beta em pacientes com recidiva-Esclerose múltipla remitente, *Lancet* **362** : 1184-1191.
- Spencer, FA, Allegrone J., Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, Mehta RH, e Brieger D., 2004, Associação de terapia com estatina com resultados de coronária aguda síndromes: o estudo GRACE, *Ann. Estagiário. Med.* **140** : 857-866.
- Sperduto, RD, Ferris FLI e Kurinij N., 1990, Temos um tratamento nutricional para idade-Degeneração macular relacionada ?, *Arch. Ophthalmol.* **108** : 1403-1405.
- Sperduto, RD, Ferris FL, III e Kurinij N., 1990, Temos um tratamento nutricional para idade-catarata relacionada ou degeneração macular ?, *Arch. Ophthalmol.* **108** : 1403-1405.
- Sporn, MB e Roberts AB, 1993, um grande avanço no uso de fatores de crescimento para melhorar cura de feridas, *J. Clin. Invest* **92** : 2565-2566.
- Stadtman, ER, e Oliver CN, 1991, oxidação catalisada por metal de proteínas. Fisiológico consequências, *J. Biol. Chem.* **266** : 2005-2008.
- Stamler, JS, 2004, S-nitrosothiols no sangue: papéis, quantidades e métodos de análise, *Circ. Res.* **94** : 414-417.
- Stamler, JS, Singel DJ e Loscalzo J., 1992, Bioquímica do óxido nítrico e seu redox-formas ativadas, *Science* **258** : 1898-1902.
- Stamm, C., Westphal B., Kleine HD, Petzsch M., Kittner C., Klinge H., Schumichen C., Nienaber CA, Freund M. e Steinhoff G., 2003, células-tronco autólogas de medula óssea transplante de regeneração miocárdica, *Lancet* **361** : 45-46.
- Stasi, R., Abriani L., Beccaglia P., Terzoli E. e Amadori S., 2003, fadiga relacionada ao câncer: conceitos evolutivos em avaliação e tratamento, *Cancer* **98** : 1786-1801.
- Steece-Collier, K., Maries E. e Kordower JH, 2002, Etiologia da doença de Parkinson: Genética e ambiente revisitado, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **99** : 13972-13974.
- Steidler, L., Hans W., Schotte L., Neirynek S., Obermeier F., Falk W., Fiers W. e Remaut E., 2000, Tratamento da colite murina por *Lactococcus lactis* secretando interleucina-10, *Ciência* **289** : 1352-1355.
- Stein, JL e Schwartzbrod JK, 1990, contaminação experimental de vegetais com ovos helmintos, *Wat. Sci. Tech.* **22** : 51-57.
- Steinberg, MH, 1999, Manejo da doença falciforme, *N. Engl. J. Med.* **340** : 1021-1030.
- Steinhart, H., Schulz S. e Mutters R., 1999, Avaliação do oxigênio ozonizado em um experimento experimental modelo animal de osteomielite como uma opção de tratamento adicional para osteomielite crânio-base, *Eur. Arco. Otorhinolaryngol.* **256** : 153-157.
- Stephan, F., Cheffi A. e Bonnet F., 2001, infecções nosocomiais e resultados de doença crítica pacientes idosos após cirurgia, *anestesiologia* **94** : 407-414.
- Steuer-Vogt, MK, Bonkowsky V., Ambrosch P., Scholz M., Neiss A., Strutz J., Hennig M., Lenarz T. e Arnold W., 2001, O efeito de um programa de tratamento adjuvante de visco em Pacientes com câncer de cabeça e pescoço ressecados: um ensaio clínico randomizado e controlado, *Eur. J. Câncer* **37** : 23-31.
- Stillier, B., Sonntag J., Dahmert I., Alexi-Meskishvili V., Hetzer R., Fischer T. e Lange PE, 2001, síndrome de vazamento capilar em crianças submetidas a bypass cardiopulmonar: clínica

- resultado em comparação com a ativação do complemento e o inibidor C1, o *Medico Intensivo Med.* **27** : 193-200.
- Stone, JR e Collins T., 2002, O papel do peróxido de hidrogênio na proliferação endotelial respostas, *Endothelium* **9** : 231-238.
- Stover, BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL e Jarvis WR, 2001, Taxas de infecção nosocomiais nos cuidados intensivos neonatais e pediátricos dos hospitais infantis dos EUA unidades, *Am. J. Infect. Controle* **29** : 152-157.
- Strauer, BE e Kornowski R., 2003, Terapia de células-tronco em perspectiva, *Circulation* **107** : 929-

934.
Strauer, BE, Brehm M., Zeus T., Gattermann N., Hernandez A., Sorg RV, Kogler G. e Wernet P., 2001, transplante de células-tronco autólogas intracoronárias para o miocárdio regeneração após infarto do miocárdio], *Dtsch Med Wochenschr.* **126** : 932-938.
- Su, WY e Gordon T., 1997, a exposição in vivo ao ozônio produz um aumento no calor de 72 kDa Proteína de choque em cobaias, *J. Appl. Physiol.* **83** : 707-711.
- Subarsky, P. e Hill RP, 2003, o microambiente tumoral hipóxico e metastático progressão, *Clin. Exp. Metástasis* **20** : 237-250.
- Suckfull, M., 2002, Aforfina de Fibrinogênio e LDL no tratamento da perda auditiva súbita: a Ensaio multicêntrico randomizado, *Lancet* **360** : 1811-1817.
- Suhadolnik, RJ, Peterson DL, O'Brien K., Cheney PR, Herst CV, Reichenbach NL, Kon N., Horvath SE, Iacono KT, Adelson ME, De Meirleir K., De Becker P., Charubala R., e Pflleiderer W., 1997, evidência bioquímica para um novo 2-5A-RNase L dependente na síndrome da fadiga crônica, *J. Interferon Cytokine Res.* **17** : 377-385.
- Sun, JS, Lu FJ, Huang WC, Hou SM, Tsuang YH e Hang YS, 1999, antioxidante estado após lesão aguda do membro isquêmico: um modelo de coelho, *Rad. livre. Res.* **31** : 9-21.
- Swartz, MN, 1988, A síndrome de fadiga crônica - uma entidade ou muitos ?, *N. Engl. J. Med.* **319** : 1726-1728.
- Doce, F., Kao M.-S., Lee S.-CD, Hagar WL e Sweet WE, 1980, Ozone seletivamente inibe o crescimento de células cancerosas humanas, *Science* **209** : 931-933.
- Symons, MC, Rusakiewicz S., Rees RC e Ahmad SI, 2001, peróxido de hidrogênio: um potente agente citotóxico eficaz em causar danos celulares e usado no possível tratamento para certos tumores, *Med. Hipóteses* **57** : 56-58.
- Szatrowski, TP e Nathan CF, 1991, Produção de grandes quantidades de peróxido de hidrogênio por células tumorais humanas, *Cancer Res.* **51** : 794-798.
- Tabaracci, G., 2001, L'ozonoterapia con tecnica "classica" intramuscolo paravertebrale, *Riv. Neuroradiol.* **14** : 67-70.
- Tacchini, L., Pogliaghi G., Radice L., Bernelli-Zazzera A. e Cairo G., 1996, Pós-controle transcricional do aumento da expressão do gene da catalase hepática em resposta a oxidativo stress, *Redox Report* **2** : 273-278.
- Taga, K., Mostowski H. e Tosato G., 1993, interleucina-10 humana podem inibir diretamente células T crescimento. *Blood* **81** : 2964-2971.
- Tamura, Y., Peng P., Liu K., Daou M. e Srivastava PK, 1997, Imunoterapia de tumores com Preparações de proteínas de choque térmico derivadas de tumores autólogos, *Science* **278** : 117-120.
- Tan, S., Yokoyama Y., Dickens E., Cash TG, Freeman BA e Parks DA, 1993, Xanthine atividade da oxidase na circulação de ratos após choque hemorrágico, *Radidade livre. Biol. Med.* **15** : 407-414.
- Tarkington, BK, Duvall TR e Last JA, 1994, Exposição ao ozônio de células e tecidos cultivados, *Meth. Enzymol.* **234** : 257-265.
- Tateishi-Yuyama, E., Matsubara H., Murohara T., Ikeda U., Shintani S., Masaki H., Amano K., Kishimoto Y., Yoshimoto K., Akashi H., Shimada K., Iwasaka T. e Imaizumi T., 2002,

- Angiogênese terapêutica para pacientes com isquemia de membro por transplante autólogo de células de medula óssea: um estudo piloto e um ensaio controlado randomizado, *Lancet* **360** : 427-435.
- Taylor, RS, Belli AM e Jacob S., 1999, arterialização distal venosa para salvação de forma crítica membros isotérmicos inoperáveis, *Lancet* **354** : 1962-1965.
- Tepel, M., van der GM, Statz M., Jankowski J. e Zidek W., 2003, o antioxidante A acetilcisteína reduz os eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência renal em estágio final: a ensaio randomizado e controlado, *Circulation* **107** : 992-995.
- Thiele, JJ, Traber MG, Tsang K., Cross CE e Packer L., 1997a, exposição in vivo ao ozônio esgota as vitaminas C e E e induz a peroxidação lipídica em camadas epidérmicas de pele murina, *Free Rad. Biol. Med.* **23** : 385-391.
- Thiele, JJ, Traber MT, Podda M., Tsang K., Cross CE e Packer L., 1997b, o ozônio esgota tocoferóis e tocotrienóis aplicados topicamente na pele murina, *FEBS Lett.* **401** : 167-170.
- Thomas, JA, Darby TD, Wallin RF, Garvin PJ e Martis L., 1978, uma revisão da Efeitos biológicos do ftalato de di- (2-etil-hexilo), *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **45** : 1-?
- Thomas, T., Thomas G., McLendon C., Sutton T. e Mullan M., 1996, mediados por Beta-Amyloid vasoatividade e dano endotelial vascular, *Nature* **380** : 168-171.
- Thomson, AJ, Webb DJ, Maxwell SR e Grant IS, 2002, terapia de oxigênio em aguda cuidados médicos, *BMJ* **324** : 1406-1407.
- Tibbles, PM e Edelsberg JS, 1996, terapia de oxigenoterapia hiperbárica, *N. Engl. J. Med.* **334** : 1642-1648.
- Ting, HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P. e Creager MA, 1996, Vitamina C melhora a vasodilatação dependente do endotélio em pacientes não dependentes de insulina diabetes mellitus, *J. Clin. Invest* **97** : 22-28.
- Tisdale, MJ, 2002, Cachexia em pacientes com câncer, *Nat. Rev. Cancer* **2** : 862-871.
- Titheradge, MA, 1999, Óxido nítrico em choque séptico, *Biochim. Biophys. Acta* **1411** : 437-455.
- Topol, EJ, 2004, terapia de estatina intensiva - uma mudança do mar na prevenção cardiovascular, *N. Engl. J. Med.* **350** : 1562-1564.

- Torri, G., Della Grazia A. e Casadei C., 1999, experiência clínica no tratamento de lombar doença do disco, com um ciclo de injeções musculares lombares de uma mistura de oxigênio + ozônio, *Int. J. Med. Biol. Environ.* **27** : 177-183.
- Tosetti, F., Ferrari N., De Flora S. e Albini A., 2002, Angioprevention: a angiogênese é uma alvo comum e chave para agentes quimiopreventivos para câncer, *FASEB J.* **16** : 2-14.
- Toze, S., 1999, PCR e a detecção de patógenos microbianos na água e águas residuais, *Wat. Res.* **33** : 3545-3556.
- Tracey, KJ, 2002, O reflexo inflamatório, *Nature* **420** : 853-859.
- Traverso, N., Menini S., Odetti P., Pronzato MA, Cottalasso D. e Marinari UM, 2002, Diabetes prejudica a eliminação enzimática de 4-hidroxinonenal no fígado de rato, *Radic livre. Biol. Med.* **32** : 350-359.
- Trippel, SB, 1995, Ações do fator de crescimento na cartilagem articular, *J. Rheumatol.* **43** : 129-132.
- Tse, HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G., Ho CL e Lau CP, 2003, Angiogênese em miocárdio isquêmico por célula mononuclear de medula óssea autóloga intramiocárdica implantação, *Lancet* **361** : 47-49.
- Tylicki, L., Biedunkiewicz B., Niewegłowski T., Chamienia A., Slizien AD, Luty J., Lysiak-Szydłowska W., e Rutkowski B., 2004, auto-hemoterapia ozonizada em pacientes em hemodiálise de manutenção: influência no perfil lipídico e endotélio, *Artif. Órgãos* **28** : 234-237.
- Tylicki, L., Niew g. T., Biedunkiewicz B., Burakowski S. e Rutkowski B., 2001, benéficos Efeitos clínicos da auto-hemoterapia ozonizada em pacientes cronicamente dialisados com isquemia aterosclerótica dos membros inferiores - estudo piloto, *Int. J. Artif. Órgãos* **24** : 79-82.

Referências

279

- Tylicki, L., Niewegłowski T., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Debska-Slizien A., Aleksandrowicz E., Lysiak-Szydłowska W. e Rutkowski B., 2003, a influência de auto-hemoterapia ozonizada sobre estresse oxidativo em pacientes hemodializados com aterosclerose isquemia de membros inferiores, *Int. J. Artif. Órgãos* **26** : 297-303.
- Ueno, I., Hoshino M., Miura T. e Shinriki N., 1998, a exposição ao ozônio gera radicais livres em as amostras de sangue *in vitro*. Detecção pela técnica de centrifugação ESR, *Free Rad. Res.* **29** : 127-135.
- Unger, RH, 2002, Doenças lipóxicas, *Annu. Rev. Med.* **53** : 319-336.
- Urschel, HC, 1967, Efeitos cardiovasculares do peróxido de hidrogênio: estado atual, *Dis. Peito* **51** : 180-192.
- Valacchi, G. e Bocci V., 1999, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 10. Liberação de fatores de plaquetas humanas ozonizadas, *Mediat. Inflamm.* **8** : 205-209.
- Valacchi, G. e Bocci V., 2000, Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 11. Liberação de fatores das células endoteliais humanas, *Mediat. Inflamm.* **9** : 271-276.
- Valacchi, G., Pagnin E., Okamoto T., Corbacho AM, Olano E., Davis PA, van der Vliet A., Packer L. e Cross CE, 2003, indução de proteínas de estresse e MMP-9 por 0,8 ppm de ozônio em pele murina, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **305** : 741-746.
- Valacchi, G., van der Vliet A., Schock BC, Okamoto T., Obermuller-Jevic U., Cross CE e Packer L., 2002, a exposição ao ozônio ativa as respostas ao estresse oxidativo na pele murina, *Toxicologia* **179** : 163-170.
- Valacchi, G., Weber SU, Luu C., Cross CE e Packer L., 2000, o ozônio potencializa a vitamina E depleção por radiação ultravioleta no estrato córneo murino, *FEBS Lett.* **466** : 165-168.
- Valdagni, R. e Amichetti M., 1994, Relatório de acompanhamento a longo prazo em um estudo randomizado comparando terapia de radiação e terapia de radiação mais hipertermia para linfonodos metastáticos em pacientes com cabeça e pescoço do estágio IV, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **28** : 163-169.
- Valeri, CR, Contreas TJ, Feingold H., Shebley RH e Jaeger RJ, 1973, acumulação de ftalato de di-2-etil-hexilo (DEHP) em sangue total, concentrados de plaquetas e pobres em plaquetas plasma. I: Efeito do DEHP sobre sobrevivência e função das plaquetas, *Environ. Perspectiva de saúde.* **3** : 103-118.
- Van der Zee, J., van Beek E., Dubbelman TMAR e Van Steveninck J., 1987, efeitos tóxicos de ozônio em fibroblastos murinos L929, *Biochem. J.* **247** : 69-72.
- van Leeuwen, R., Vingerling JR, Hofman A., de Jong PT e Stricker BH, 2003, Medicamentos abaixadores de colesterol e risco de maculopatia relacionada à idade: estudo prospectivo de coorte com Medição acumulativa da exposição, *BMJ* **326** : 255-256.
- van Parijs L. e Abbas AK, 1998, Homeostase e auto tolerância no sistema imunológico: desviando linfócitos, *Science* **280** : 243-248.
- Varro, J., 1966, Über das Krebsproblem und seine Therapie, *Ztschr. Int. Med. Ges. F. Blut U. Geschwulstkrankheiten* **4** : 5-6.
- Varro, J., 1974, Die krebshandlung mit ozon, *Erfahrungsheilkunde* **23** : 178-181.
- Varro, J., 1983, Aplicações de ozônio em casos de câncer, em *Aplicações Médicas de Ozônio* (J. LaRaus, Ed.), International Ozone Association, Pan American Committee, Norwalk, Conn., Pp.94-95.
- Vasilioiu, V., Pappa A. e Petersen DR, 2000, Papel de aldeído desidrogenases em endógeno e metabolismo xenobiótico, *Chem. Biol. Interagir.* **129** : 1-19.
- Vaughn, JM, Chen YS, Novotny JF e Strout D., 1990, Efeitos do tratamento com ozônio no infecciosidade do vírus da hepatite A, *Can. J. Microbiol.* **36** : 557-560.
- Vaupel, P. e Hockel M., 2000, Suprimento de sangue, estado de oxigenação e micromilieu metabólico de

- Verma, A., Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV e Snyder SH, 1993, Monóxido de carbono: a mensageiro neural putativo, *Science* **259** : 381-384.
- Verrazzo, G., Coppola L., Luongo C., Sammartino A., Giunta R., Grassia A., Ragone R. e Tirelli A., 1995, oxigênio hiperbárico, terapia com oxigênio-ozônio e parâmetros reológicos de sangue em pacientes com doença arterial oclusiva periférica, *Hypermar submarino. Med.* **22** : 17-22.
- Verteporfim em Grupo de Estudo de Terapia Fotodinâmica (VIP), 2003, Terapia Verteporfina de Subfoveal neovascularização coróideia em miopia patológica: resultados de 2 anos de um estudo clínico randomizado julgamento - relatório VIP no. 3, *Ophthalmology* **110** : 667-73.
- Victorin, K., 1992, Revisão da genotoxicidade do ozônio, *Mutat. Res.* **277** : 221-238.
- Videm, V., Mollnes TE, Bergh K., Fosse E., Mohr B., Hagve TA, Aasen AO, Svennevig J. EU, 1999, equipamentos de derivação cardiopulmonar revestidos com heparina. II. Mecanismos para reduzir Ativação do complemento in vivo, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **117** : 803-809.
- Viebahn, R., 1999a, *O uso do ozônio na medicina*, ODREI Publishers, Iffezheim, pp.1-148.
- Viebahn-Hänsler, R., 1999b, Einfluss auf den erythrozytenstoffwechsel, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck, e R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.1- 15
- Viebahn-Hänsler, R., Lell B. e Kreamsner PG, 2001, O efeito do ozônio no plasmodium glóbulos vermelhos infectados com falciparum, em *Proceedings do Congresso Mundial do Ozono, Londres, Reino Unido, 11 a 15 de setembro de 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, Londres, Reino Unido, pp.26-39.
- Vingerling, JR, Hofman A., Grobbee DE e Jong PT, 1996, macular relacionado à idade degeneração e tabagismo. O Estudo de Roterdã, *Arch. Ophthalmol.* **114** : 1193-1196.
- Viru, A. e Tendzegolskis Z., 1995, espécies de endorfina plasmática durante o exercício dinâmico em humanos *Clin. Physiol* **15** : 73-79.
- Vivekananthan, DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A. e Topol EJ, 2003, uso de antioxidantes Vitaminas para prevenção de doenças cardiovasculares: meta-análise de ensaios randomizados, *Lancet* **361** : 2017-2023.
- Vollmer, T., Key L., Durkalski V., Tyor W., Corboy J., Markovic-Plese S., Preiningerova J., Rizzo M., e Singh I., 2004, tratamento oral de simvastatina na esclerose múltipla recidivante-remittente, *Lancet* **363** : 1607-1608.
- von Harsdorf, R., Poole-Wilson PA e Dietz R., 2004, capacidade regenerativa da miocárdio: implicações para o tratamento da insuficiência cardíaca, *Lancet* **363** : 1306-1313.
- Wadhwa, PD, Zielske SP, Roth JC, Ballas CB, Bowman JE, Gerson SL, 2002, gene do câncer Terapia: base científica. *Annu Rev Med* **53** : 437-452.
- Wagner, M., Cadetg P., Ruf R., Mazzucchelli L., Ferrari P. e Redaelli CA, 2003, Heme A oxigenase-1 atenua a apoptose induzida por isquemia / reperfusão e melhora a sobrevida em ratos aloenxertos renais, *Kidney* **168** : 1564-1573.
- Wahl, C., Liptay S., Adler G. e Schmid RM, 1998, Sulfasalazina: um potente e específico inibidor do factor nuclear kappa B, *J. Clin. Investir.* **101** : 1163-1174.
- Wang, P., Chen H., Qin H., Sankarapandi S., Becher MW, Wong PC e Zweier JL, 1998, A superexpressão do cobre humano, a superóxido dismutase de zinco (SOD1) previne a postisquemia lesão, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **95** : 4556-4560.
- Warkentin, TE, 2003, trombocitopenia induzida por heparina: patogênese e manejo, *Br J Haematol* **121** : 535-555.
- Warlow, C., Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J. e Sandercock P., 2003, Stroke, *Lancet* **362** : 1211-1224.
- Warren, HS, Suffredini AF, Eichacker PQ e Munford RS, 2002, Riscos e benefícios de Tratamento de proteína C ativado para sepsis grave, *N. Eng. J. Med* **347** : 1027-1030.

Referências

281

- Warren, JB e Higenbottam T., 1996, Cuidado com o uso de óxido nítrico inalado, *Lancet* **348** : 629-630.
- Wasser, GH, 1995a, Behandlung von Verletzungen mit ozoniertem Wasser, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck, e R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, pV-7.4 1-V-7.4 8.
- Wasser, GH, 1995b, Zerebrale Durchblutungsstörungen, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck, e R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, pV-6.3 1-V-6.3 12.
- Weber, W. e Butcher J., 2001, dúvidas sobre a terapia celular para a doença de Parkinson, *Lancet* **357** : 859.
- Webster, GJ, Hallett R., Whalley SA, Meltzer M., Balogun K., Brown D., Farrington CP, Sharma S., Hamilton G., Farrow SC, Ramsay ME, Teo CG e Dusheiko GM, 2000, Epidemiologia molecular de um grande surto de hepatite B ligado a auto-hemoterapia, *Lancet* **356** : 379-384.
- Weck, PK, Buddin DA e Whisnant JK, 1988, Interferões no tratamento de genitais infecções por papilomavirus humano, *Amer. J. Med.* **85** : 159-164.
- Wehrli, F. e Steinbart H., 1954, Erfahrungen mit der Haematogenen Oxydations - Therapie (HOT), *Ars Medici* **10** : 44-51.
- Weleber, RG, 1996, a experiência cubana. Esperança falsa para uma cura para retinite pigmentosa, *Arch. Ophthalmol.* **114** : 606-607.
- Wells, KH, Latino J., Gavalchin J. e Poiesz BJ, 1991, Inativação de humanos vírus da imunodeficiência tipo 1 por ozônio in vitro, *Blood* **78** : 1882-1890.
- Wenzel, RP e Edmond MB, 1999, a evolução da tecnologia de acesso venoso, *N. Engl. J. Med.* **340** : 48-50.
- Wenzel, RP e Edmond MB, 2001, O impacto das infecções sanguíneas adquiridas no hospital, *Emerg. Infectar. Dis.* **7** : 174-177.
- Werkmeister, H., 1995, Dekubitalgeschwüre und die Behandlung mit der Ozon-Unterdruckbegasung, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck, e R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, pV-7.1 1-V-7.1 22.
- Wessely, S., 2001, Fadiga crônica: sintoma e síndrome, *Ann. Estagiário. Med.* **134** : 838-843.
- Oeste, IC, 2000, radicais e estresse oxidativo em diabetes, *Diabet. Med.* **17** : 171-180.
- Oeste, S., Vitale S., Hallfrisch J., Munoz B., Muller D., Bressler S. e Bressler NM, 1994, são antioxidantes ou suplementos protetores para degeneração macular relacionada à idade ?, *Arch. Ophthalmol.* **112** : 222-227.
- Westendorp, MO, Shatrov VA, Schulze-Osthoff K., Frank R., Kraft M., Los M., Krammer P. H., Droge W. e Lehmann V., 1995, HIV-1 Tat potencia TN-induzida NF-kappa B ativação e citotoxicidade alterando o estado redox celular, *EMBO J.* **14** : 546-554.
- Whysner, J., Conaway CC, Verna L. e Williams GM, 1996, dados mecanicistas de cloreto de vinila e avaliação de risco: reatividade do DNA e extrapolação de risco quantitativo de espécies cruzadas, *Pharmacol. Ther.* **71** : 7-28.
- Wiernsperger, NF, 2003, estresse oxidativo como alvo terapêutico em diabetes: revisitando o controversia, *Diabetes Metab* **29** : 579-585.
- Wigley, FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G., Medsger TA, Jr., Steen VD, Varga J., Jimenez S., Mayes M., e., 1994, infusão intravenosa de iloprost em pacientes com fenômeno de Raynaud secundário à esclerose sistêmica. Um multicêntrico, controlado por placebo, estudo duplo-cego, *Ann. Estagiário. Med.* **120** : 199-206.
- Williams, H., 2002, Novos tratamentos para dermatite atópica, *BMJ* **324** : 1533-1534.
- Williamson, LM, 2000, Depleção de leucócitos do suprimento de sangue - como os pacientes se beneficiarão ?, *Br. J. Haematol.* **110** : 256-272.

- Wills W, Das R. *Princípios de Microbiologia Médica*, em *Biologia* (RM Berne e MN Levy, Wilson, PW e Grundy SM, 2003a, síndrome metabólica: guia prático de origens e tratamento: Parte I, *Circulação* **108** : 1422-1424.
- Wilson, PW e Grundy SM, 2003b, síndrome metabólica: um guia prático de origens e tratamento: Parte II, *Circulação* **108** : 1537-1540.
- Wiseman, H. e Halliwell B., 1996, dano ao DNA por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio: papel na doença inflamatória e progressão para o câncer, *Biochem. J.* **313** : 17-29.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander M., Nguyen KT, Capeillere-Blandin C., Nguyen AT, Canteloup S., Dayer JM, Jungers P., Druke T. e Descamps-Latscha B., 1998, oxidação avançada produtos de proteínas como novos mediadores da inflamação e ativação de monócitos em insuficiência renal crônica falha, *J. Immunol.* **161** : 2524-2532.
- Witko-Sarsat, V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P. e Halbwachs-Mecarelli L., 2000, Neutrófilos: moléculas, funções e aspectos fisiopatológicos, *Lab Invest* **80** : 617-653.
- Witschi, H., Espiritu I., Pinkerton KE, Murphy K. e Maronpot RR, 1999, Ozono Carcinogênese revisitada, *Toxicol. Sci.* **52** : 162-167.
- Wolff, HH, 1974, periferia Die Behandlung Durchblutungsstörungen mit Ozon, *Erfahr. Hk.* **23** : 181-184.
- Wolff, HH, 1979, *Das medizinische Ozon. Theoretische Grundlagen, Therapeutische Anwendungen*, Verlag für Medizin, Heidelberg.
- Wolff, S., 1996, Aspectos da resposta adaptativa a doses muito baixas de radiação e outros agentes, *Mutat. Res.* **358** : 135-142.
- Wood, MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J., Mandal BK e Crooks J., 1994, A Ensaio randomizado de aciclovir durante 7 dias ou 21 dias com e sem prednisolona para tratamento de agudo herpes zoster, *N. Engl. J. Med.* **330** : 896-900.
- Xu, RX, 2004, *Burning medicina e terapia regenerativa*, Karger Publ., Basel.
- Yakes, FM e Van Houten B., 1997, o dano do DNA mitocondrial é mais extenso e persiste mais do que o DNA nuclear em células humanas após o estresse oxidativo, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **94** : 514-519.
- Yamamoto, H., Yamamoto Y., Yamagami K., Kume M., Kimoto S., Toyokuni S., Uchida K., Fukumoto M., e Yamaoka Y., 2000, o pré-condicionamento de choque térmico reduz a proteína oxidativa desnaturação e melhora a lesão hepática por tetracloreto de carbono em ratos, *Res. Exp. Med. (Berl)* **199** : 309-318.
- Yamamoto, Y., 2000, Destino de hidroperóxidos lipídicos no plasma sanguíneo, *Radice livre. Res.* **33** : 795-800.
- Yang, JC, Haworth L., Sherry RM, Hwu P., Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX e Rosenberg SA, 2003, um estudo randomizado de bevacizumab, um anti-anticorpo do factor de crescimento endotelial vascular, para câncer renal metastático, *N. Engl. J. Med.* **349** : 427-434.
- Yoritaka, A., Hattori N., Uchida K., Tanaka M., Stadtman ER e Mizuno Y., 1996, Detecção imuno-histoquímica de aductos de proteína 4-hidroxinonenal na doença de Parkinson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **93** : 2696-2701.
- Young, SD, Marshall RS e Hill RP, 1988, a hipoxia induz a superplificação de DNA e aumenta o potencial metastático das células tumorais murinas, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **85** : 9533-9537.
- Youngman, LD, Park JY e Ames BN, 1992, a oxidação de proteínas associada ao envelhecimento é reduzido por restrição dietética de proteínas ou calorias, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **89** : 9112-9116.
- Yu, BP, 1994, Defesas celulares contra danos causados por espécies reativas de oxigênio, *Physiol. Rev.* **74** : 139-162.

Referências

283

- Yu, BP, 1996, Envelhecimento e estresse oxidativo: modulação por restrição dietética, *Free Rad. Biol. Med.* **21** : 651-668.
- Zabel, W., 1960, Ganzheitsbehandlung der Geschwulsterkrankungen, *Hippokrates* **31** : 751-760.
- Zagury, D., Lachgar A., Chams V., Fall LS, Bernard J., Zagury JF, Bizzini B., Gringeri A., Santagostino E., Rappaport J., Feldman M., Burny A. e Gallo RC, 1998, Interferon alpha e envolvimento de Tat na imunossupressão de células T não infectadas e quimiocinas CC declínio na AIDS, *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* **95** : 3851-3856.
- Zajicek, G., 1995, O efeito placebo é a força curativa da natureza, *Cancer J.* **8** : 44-45.
- Zeuzem, S., 2004, Taxas de resposta virológica heterogêneas à terapia baseada em interferão em pacientes com hepatite C crônica: quem responde menos ?, *Ann. Estagiário. Med.* **140** : 370-381.
- Zhang, Y. e Hogg N., 2004, S-nitrosohemoglobina: uma perspectiva bioquímica, *Free Radic. Biol. Med.* **36** : 947-958.
- Zhong, H., De Marzo AM, Laughner E., Lim M., Hilton DA, Zagzag D., Buechler P., Isaacs WB, Semenza GL e Simons JW, 1999, sobreexpressão do fator induzível por hipoxia 1alfa em câncer humano comum e suas metástases, *Cancer Res.* **59** : 5830-5835.
- Zhulina, NI, et al., 1993, Eficiência ozonética no tratamento de pacientes com Aterosclerose de vasos coronários e cerebrais, em *Ozônio em Medicina: Procedimentos do 11º Ozônio World Congress* (PAC International Ozone Association, Ed.), Stamford, Connecticut, pp.M-2-9-11.
- Zino, S., Skeaff M., Williams S., e Mann J., 1997, Randomized controlled trial of effect of fruit

e consumo de vegetais nas concentrações plasmáticas de lipídios e antioxidantes, *Brit. Med. J.* **314** : 1787-1791.

Zoukourian, C., Wautier MP, Chappey O., Dosquet C., Rohban T., Schmidt AM, Stern D. e Wautier JL, 1996, Disfunção das células endoteliais secundária à adesão do diabético eritrócitos. Modulação por iloprost, *Int. Angiol.* **15** : 195-200.

Zuckerbraun, BS e Billiar TR, 2003, Heme oxygenase-1: um celular Hercules, *Hepatology* **37** : 742-744.

ÍNDICE

Abscessos: 14, 100
Acetilcolina: 153
Hidrolases ácidas: 200
Acidosis: 68, 130, 208
Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS): 64, 86, 109, 231
Activador de proteína 1 (AP-1): 56
Proteína C ativada: 101
Acupuntura: 125, 197
Cuidados agudos: 214
Isquemia cerebral aguda: 122, 129
Estresse oxidativo agudo: 27
Síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS): 194, 214
Aciclovir (fam- e vala-cyclovir): 116, 210, 217
Adaptação ao estresse oxidativo crônico (COS): 27, 64, 71, 87, 107, 110, 129, 180, 190, 194, 210, 215, 223, 225, 228, 232
Adenosina trifosfato (ATP): 24, 130, 148, 168, 208
Adenosina: 170
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): 62, 81
Produtos finais de glicação avançada (AGE): 144, 145, 177, 181, 221
Degeneração macular relacionada à idade (ARMD): 25, 46, 65, 132, 136
Envelhecimento: 19, 76, 116, 133, 145, 217, 220
AIDS: 15
Alanina aminotransferase (SGPT): 112, 114
Albumina: 20, 26, 114
Aldeídos: 20
Aldeído-alcohol-desidrogenases: 25, 178
Aldeído redutase: 25
Transfusão de sangue alógena: 41
Ácido alfa-lipóico (ácido tioctico) (LA): 26, 56, 88
Alfa-tocoferol (vitamina E) (EH): 26, 56
Radical alfa-tocoferilo (E): 27
Amaurose fugax: 80
Amputação: 123

Abscessos anal: 100
 Angina abdominis (Aa): 126
 Angiogênese: 93, 94
 Angiotatina e endostatina: 98, 137
 Angiotensina II (AgII): 81
 Enzima conversora de angiotensina (ACE): 81, 125
 Esclerose lateral amiotrófica: 144
 Angiologia: 97
 Anião superóxido (O_2^-): 21, 75, 89, 100, 108, 145, 148, 177
 Índice braquial do tornozelo (ABI): 123
 Antibióticos: 152
 Antiangiogênese: 86, 98
 Células apresentadoras de antígenos (APC): 43
 Sistema antioxidante: 20, 25, 26, 50, 54, 60, 61, 68, 75, 86
 Terapia antioxidante e suplementação (AT): 88, 89, 93, 137, 145, 149, 174, 177, 190, 212, 221, 228
 Apnéia: 32
 Úlceras aftosas: 32, 217

285

286

Índice

Apoptose: 86
 Ácido araquidônico (AA): 20
 Arginina: 89, 187
 Embolia de gás arterial: 29
 Arterial pO_2 : 49, 50, 58, 194, 228
 Ácido ascórbico (AH): 20, 26, 46, 56, 93
 Aspartato aminotransferase (SGOT): 112, 114
 Astenia: 108, 111
 Aspirina: 89
 Asa-5, sulfasalazina: 152
 Asma: 65, 82, 194
 Química atmosférica: 5
 Aterosclerose: 19, 87, 123, 175, 188
 Dermite atópica (AD): 192
 Via Auricular: 29
 Autacoids: 40, 85, 91, 95, 170
 Imunoterapia auto-homóloga (AHIT): 164
 Doenças auto-imunes: 87, 149
 Autovaccinas: 115, 174
 Azidotimidina (zidovudina) (AZT): 109

Bacillus anthracis: 1
 Back-Ache: 47, 80, 198
 Bactérias: 14, 33, 34, 54
 Doenças bacterianas: 100
 Flora bacteriana: 54
 Balneoterapia: 56
 Fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF): 101, 125
 Suporte de vida básico (BLS): 80
 Beta caroteno: 26
 Beta₂ Microglobulina (E₂M): 109
 Bilirrubina: 26, 92, 114, 137, 147
 Bioflavonoids: 26
 Terapia biooxidativa (solução de gluco-peróxido): 44
 Infecção da bexiga: 33
 Células mononucleares de sangue (BMC): 23
 Pressão sanguínea: 59, 175
 Exposição ao ozônio corporal (BOEX): 10, 42, 56, 91, 110, 114, 161, 179, 192, 223, 230
 Peso corporal: 59
 Efeito Bohr: 122, 168
 Medula óssea: 25, 168
 Células estaminais da medula óssea (BMSC): 86, 88, 93, 94, 125, 129, 146
 Bradicina: 81, 151, 200, 202
 Queimaduras: 15, 33, 65, 100, 214

Calcitonin *grp* (péptido relacionado ao gene): 151
 Níveis de cálcio: 39, 67
 Câncer: 46, 56, 58, 64, 65, 72, 76, 87
 Candidíase: 105, 110
 Dióxido de carbono (CO_2): 50, 58, 167
 Monóxido de carbono (CO): 6, 7, 92, 137, 147, 180, 227
 Carboquihemoglobina (HbCO): 227
 Angiostenosis cardíaca: 122, 129
 Carcinomatose: 31
 Parada cardíaca: 80
 Cardiologia: 97
 Carotenóides: 26
 Catalase (CAT): 22, 26, 27, 91, 145, 200
 Cathepsins: 151, 195

Índice

287

CBT (terapia comportamental cognitiva): 210
Resposta de CD4⁺ Th-1: 149, 151
Resposta de CD4⁺ Th-2: 149, 151
Imunidade mediada por células: 151
Celulite: 100
Sistema nervoso central (SNC): 25, 146
Isquemia cerebral: 71, 122, 129
Fluido cefalorraquidiano (LCR): 201
Ceruloplasmina: 26
Terapia de queilação: 145, 179, 183
Acupuntura química: 47, 80, 201
Medicina chinesa: 125
Infecção por Chlamidia: 106
Cloro (Cl): 15
Clorofluorocarbonos (CFCs): 6
Colesterol: 71, 114, 129, 175
Cólitis: 49, 55
Síndrome da fadiga crônica (SFC): 208
Hepatite crônica: 46, 49, 65, 71, 87, 111
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): 193
Stress Oxidativo Crônico (COS): 28, 46, 72, 76, 144, 176, 188, 221
Insuficiência renal crônica (CRF): 176
Cilostazol: 124
Citrato-fosfato dextrose (CPD): 78
Myonecrose Clostridial: 229
Coenzima Q (Ubiquinone, Q10): 26
Feridas de frio: 217
Colágeno I / III: 33, 34
Resfriado comum: 121
Medicina complementar: 125
Cobre (Cu): 26
Sulfato de condroitina: 33, 34
Copolímero I (COP): 157
Hormônio de liberação corticotrófica (CRH): 81, 171
Corticosteróides: 62, 81, 152, 171, 192, 199, 223
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): 193
Cosmetologia: 97, 218
Proteína C-reativa (CRP): 114, 133, 156, 178
Creatinina: 60
Doença de Crohn: 49, 55, 149
Infecção por Cryptosporidium: 15, 49, 52, 106
Infecções cutâneas: 33, 102
Ruta cutânea: 29
Cyclooxygenases: 154
Cytokines: 95, 149
Linfócitos T citotóxicos (CTL): 149, 154

Doença de decompressão: 227
Doenças degenerativas: 82, 176
Ácido desidroascórbico (DHA): 27
Dehidroepiandrosterona (DHEA): 62, 81, 111, 171, 221
Dementias: 49, 82, 144
Decúbito (feridas na cama): 100
Filtros de diálise: 66
Depressão: 108, 111, 112
Odontologia: 29, 97, 215
Ácido desoxirribonucleico (DNA): 19, 75, 228
Dermatologia: 97, 191
Desferrioxamina: 183,184

Fitato de di (2-acetilil) (DEHP): 38
 Diabetes: 19, 87, 102, 123, 149, 175
 Retinopatia diabética: 143,176
 Controle inibitório nocivo difuso (DNIC): 206
 Diidroliopato (DHLLA): 26
 2,3-Difosfoglicerato (2,3-DPG): 24, 25, 71, 168
 Coagulação intravascular disseminada (DIC): 214
 Síndrome dismetabólica: 19, 95, 125, 175, 189
 Dopamina: 81, 148, 209, 223
 Ácido docosa-hexaenóico (DHA): 55, 151

 Eicosanóides: 55, 151
 Ácido eicosapentanoico (EPA): 55, 151
 Técnica de armadilha de spin de ressonância paramagnética eletrônica (EPR): 202
 Cirurgia de emergência: 214
 Efalizumab: 155
 Embolia: 2, 30, 31, 45, 47, 80, 122, 227
 Elixir da vida: 220
 Empiedema: 14, 101, 103
 Emphysema: 193
 Endorfinas: 62, 81, 171, 208
 Células endoteliais (Ecs): 23, 170
 Células progenitoras endoteliais (EPC): 93
 Endotelina-1 (ET-1): 88, 194
 Endotoxinas: 54
 Sistema enzimático: 26, 27
 Fator de crescimento epidérmico (EGF): 101
 Epiderme: 56
 Eritrócitos: 23, 25
 Eritropoyetina (EPO): 137, 166, 167
 Estrógeno: 221
 Euforia: 111, 222
 Etanercept: 155
 Circulação sanguínea extracorpórea contra O₂-O₃ (EBOO): 66, 190, 219, 222, 230

 F₂-isoprostanos (F₂-IsoPs): 78, 151, 160, 194
 Fátiga: 172, 174, 208
 Ferritina: 26
 Fibrinogênio: 71, 108, 114
 Fator de crescimento de fibroblasto (FGF): 101
 Fibroblastos: 33
 Fibromialgia: 208
 Fibronectina: 33, 34,
 Fistula: 14, 49, 100
 Óleo de peixe: 55, 89, 153, 179
 Ácido fólico: 98, 104
 Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA): 16, 232
 Processamento de alimentos: 16
 Radicais livres: 20, 21, 230
 Radicais livres em biologia e medicina (FRBM): 234
 Plasma fresco congelado (FFP): 47
 Fungos: 14
 Doenças de fungos: 100
 Furunculosis: 100

 Gampe-glutamil transpeptidase (GGT): 112
 Gangrena: 1
 Gastroenterologia: 97
 Gerontologia: 97, 220

Giardíase: 15, 104
 Ginkgo biloba: 149, 197
 Gengivite: 100
 Glucose-6 fosfato desidrogenase (G-6PD): 24, 25, 78, 81, 129, 168, 178, 186
 Proteínas reguladas por glicose (GRP): 87
 Forma reduzida de Glutathione (GSH): 22, 24, 26, 46, 68, 88, 93, 108, 145, 148, 168, 178
 Dissulfeto de glutathione (GSSG): 24, 27
 Glutathione peroxidases (GSH-Px): 22, 26, 56, 91, 108, 129, 145, 169, 178, 195
 Glutathione reductase (GSSGR): 24, 26, 91, 169, 178
 Glutathione transferase (GSHT): 25, 26, 169, 178, 195
 Glutação nitrotóxis (GS-NO): 85, 95, 170, 180
 Solução de Gluco-peróxido: 45, 91, 147, 160, 189, 196, 223
 Aldidões relacionados com a glicação: 144

Glicose: 175
 Hipertensão: Exercícios graduados (GET): 210
 Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos-Monócitos (GM-CSF): 64
 Fator Estimulante da Colônia de Granulócitos (G-CSF): 94
 Granulócitos: 100
 Fatores de crescimento: 85, 95
 Hormônio do crescimento (GH): 62, 81, 111, 153, 171, 209, 221
 Guanilato ciclase: 186
 Tecido linfóide associado ao intestino (GALT): 54
 Ginecologia: 97

 Hematócrito: 60
 Hematológicas: doenças: 182
 Haeme-oxigenase I (HSP 32) (HO-1): 27, 43, 71, 88, 108, 129, 137, 147, 152, 161, 169, 170, 174, 180, 186, 195
 Hemoglobina (Hb): 24, 67
 Célula falciforme de hemoglobina (Hbs): 183
 Hemólise: 40, 60, 77, 184, 211
 Hemostasia: 41, 101
 Hemodiálise: 188
 Half-life ($T_{1/2}$): 13, 25
 Infecção cardíaca: 19
 Isquemia cardíaca: 122, 129, 176
 Proteínas de choque térmico (HSPs): 43, 108, 129
 Calor, ozônio e luz ultravioleta (HOU): 43
 Helicobacter pylori (Hp): 104
 Ovos de Helminth: 16
 Linfócitos T Helper ($CD4^+$): 150, 151
 Heparina: 39, 67, 69
 Vírus da hepatite B (VHB): 107, 111
 Vírus da hepatite C (HCV): 41, 86, 107, 111, 114
 Factor de crescimento de hepatócitos (HGF): 108, 125
 Hepatologia: 97
 Herbalism: 125
 Herpes Zoster (HZ): 43, 116
 Infecções herpéticas (HSV I e II): 43, 110, 115, 217
 Lipoproteína de alta densidade (HDL): 71, 114, 175
 Terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART): 65, 110
 Isquemia de membro-membro: 122
 Aspectos históricos: 1-3
 Homeopatia: 125
 Homocisteína: 89
 Hormesis: 87, 169
 Vírus da imunodeficiência humana (HIV): 30, 34, 41, 43, 86, 107, 109, 231
 Alterações hormonais: 62, 71, 81, 108, 221
 Células endoteliais vasculares humanas (HUVECs): 23

290

Índice

Imunidade humoral: 151
 Ácido hialurônico: 33, 34
 Peróxido de hidrogênio (H_2O_2): 14, 20, 22, 23, 44, 45, 58, 75, 100, 106, 144, 179, 202, 208
 Hydroperoxide (ROOH): 21, 23, 78
 Ralcool hidroperoxi (HO_2): 21, 24
 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG): 77, 209
 4-hidroxi-2,3-trans-nonenal (4-HNE): 21, 77, 160, 170
 Radical hidroxilo (OH^{\cdot}): 19, 21, 75, 100
 Oxigenação hiperbárica (HOT): 30, 109, 142, 153, 159, 167, 198, 227
 Sulfuro de hidrogênio: 50
 Hiperglicemia (HG): 89, 176
 Hiperlipidemia: 109
 Hipertermia: 58, 60
 Hipertensão: 177
 Hipertiroidismo: 82
 Ácido hipocloroso (HOCl): 21, 44, 75, 77, 100, 180
 Hipóxia: 19
 Factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1): 166

 Iloprost: 124, 126
 Fibrose pulmonar idiopática (IPF): 194
 Sistema imunológico: 54, 55, 64, 71
 Imunoglobulina A (IgA): 55
 Imunoglobulina E (IgE): 195
 Imunoglobulina G (IgG): 55
 Terapia imunossupressora: 152, 154
 Infectividade: 97
 Inflamação: 33
 Influximab: 155, 203
 Doença infecciosa (Idis): 1, 100
 Terapia intensiva: 214
 Interferons (IFNs): 43, 55, 108, 112, 120, 136, 149, 157, 210
 Interleucinas (ILs): 43, 55, 60, 108, 149, 194
 Consentimento informado: 211

International Ozone Association (IOA): 1
 Intraarterial (IA): 29, 30, 126
 Intraarticular (Iat): 29
 Caminho intra-bexiga: 29
 Intradisc (ID): 29, 201

Intraforaminal (IF): 29, 201

Intralesional (Iles): 29
 Intramuscular (IM): 29, 31, 47
 Intrapitoneal (Ipe): 29, 31
 Intrapleural (IPL): 29, 31, 103
 Intravenosa (IV): 29, 31
 Iodo: 33
 Método iodométrico: 11, 70
 Ferro (Fe²⁺, Fe³⁺): 44, 92
 Doenças isquêmicas: 122

Fator de crescimento de queratinócitos (KGF): 101
 Queratinócitos: 33, 56, 154

Lactobacillus (Lb): 54
 Legionella: 15
 Depleção de leucócitos (LD): 41, 48
 Leucócitos: 23, 43, 60, 64, 149, 170
 Leucotrieno B₄ (LTB₄): 124, 151

Índice

291

Isquemia dos membros: 46, 49, 70, 122, 176
 Emulsão lipídica (LE): 47
 Produtos de oxidação lipídica (LOPs): 14, 20, 25, 47, 50, 58, 61, 145, 169, 194
 Peroxidação lipídica: 14, 20, 25
 Lipodystrophies: 31, 58, 64, 72, 109, 111, 176
 Lipopolissacarídeos (LPS): 54
 Lipoproteínas: 71
 Fígado: 95
 Lipoproteínas de baixa densidade (LDL): 71, 88, 114, 129
 Antioxidantes de baixo peso molecular (LMWA): 26
 Pulmões: 193
 Licopeno: 26

Macula lutea: 132
 Macrófagos: 34, 100, 149
 Terapia de manutenção: 141, 149, 173, 179
 Malária: 106
 Malonyldialdeído (MDA): 21, 61, 160, 170, 209
 Melatonina: 222
 Meditação: 125
 Células estaminais mesenquimais (MSC): 94
 Metotrexato: 152, 191, 197
 Metaloproteínas: 95, 151, 195
 Metástases: 19, 165, 171
 Metemoglobina (MHb): 187
 Metano (CH₄): 6, 50
 Monócitos: 149
 Esclerose Múltipla (MS): 149, 157
 Muscularis mucosae (MM): 50
 Mutagenicidade: 76
 Mxprotein (marcador IFN) (Mx): 209
 Mieloperoxidase (MPO): 60
 Mycetes: 33
 Miocardiopatias: 71

N-acetil-cisteína (NAC): 8, 56, 88, 93, 108, 190,
 Natalizumab: 155
 Rota nasal: 32
 Fasciite necrotizante: 103, 104
 Neoangiogênese: 125, 129, 165
 Neurologia: 97
 Neurodegeneração: 19, 87, 144
 New England Journal of Medicine (NEJM): 234
 Fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina, forma oxidada (NADP): 24, 27, 168
 Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reduzida (NADPH): 24, 27, 168
 Dinucleótido de nicotinamida adenina, forma oxidada (NAD): 26
 Dinucleótido de nicotinamida adenina, forma reduzida (NADH): 26
 Nicotina: 153
 Óxido nítrico (NO^x): 6, 85, 95, 100, 124, 148, 170, 187, 194, 228
 Óxido sintase nítrico (NO^x): 88, 94
 Nitrosotóxis: 85, 95, 170, 180, 186
 Nitrogênio (N₂): 6, 229
 Dióxido de nitrogênio (NO_{x2}): 6, 7
 Óxidos de nitrogênio (NO_x): 6
 Noradrenalina: 145

Antiinflamatórios não esteróides (AINE): 153, 210
 Infecções nosocomiais: 16
 Fator nuclear Kappa B (NFkB): 23, 56, 195

292

Índice

Paniculite edematoso-fibro-esclerótica (OFSP): 219
 Oncologia: 97
 Onicomicosis: 105
 Via oral: 14, 32, 42
 Medicina ortodoxa: 85
 Ortopedia: 80, 97, 198
 Osteomielite: 85, 100, 102
 Osteo-radionecrosis: 229
 Pré-condicionamento oxidativo: 27, 87, 169
 Proteínas de choque oxidativo (OSPs): 27, 86
 Proteínas de estresse oxidativo (OSP): 27, 86
 Estresse oxidativo: 27, 28, 62, 135
 Oxigênio (O₂): 1, 19, 49, 66, 174, 184, 227
 Disponibilidade de oxigênio: 167, 174, 227
 Oxigenador: 66
 Oxi-hemoglobina (HBO₂): 165, 227
 Ozono (O₃): 1, 2, 15, 19, 49, 101,
 Concentrações de ozônio: 10
 Ozone destructor: 9
 Dose de ozônio: 10, 50
 Gerador de ozônio: 1, 9
 Ozônio em Ciência e Engenharia (OSE): 1
 Ozonoterapia: 27, 31, 90, 142, 227
 Ozonides: 14
 Ozonizado grande autohaemotherapy (O₃-AHT): 32, 37, 55, 62, 75, 111, 114, 118, 128, 146, 179, 189, 215,
 223, 230
 Auto-hemoterapia menor ozonizada (O₃-AAT menor): 37, 42, 118, 119, 217
 Óleo ozonizado: 10, 14, 35, 85, 100
 Água ozonizada: 10, 13, 35, 85, 100

Infecções por papilomavírus (HPV): 120
 Doenças parasitas: 100
 Partes por bilhão de volume (Ppbv): 5
 Peças por milhão de volume (Ppmv): 5, 7
 Interferão pegilado (PEG-IFN): 113
 Doença arterial oclusiva periférica (POAD): 19, 77, 122
 Peritonite: 14, 100, 101, 214
 Diálise peritoneal: 32
 Radicais de peróxido (ROO): 21, 24, 26
 Peroxinitrito (ONOO): 21, 133, 145, 147, 177, 187
 pH: 58, 123
 Pentoxifylline: 124
 Pessários: 15, 33
 Fosfolipase A₂ (PLA₂): 145, 151, 202
 Fosfolipase C (PLC): 145
 Determinação fotométrica: 11, 70
 Ftalatos: 38, 109
 Fator de crescimento derivado do epitélio pigmentado (PEDF): 135, 142, 144
 Efeito Placebo: 45, 125, 129, 141, 168, 191, 222
 Plantas: 86
 Proteínas plasmáticas: 26
 Plasma: 24
 Bolsas de plástico: 38, 79, 111
 Partículas de plástico: 38, 109
 Inibidores da agregação plaquetária: 125
 Factor de ativação de plaquetas (PAF): 55, 162
 Factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF): 101,126,228
 Plasma rico em plaquetas (PRP): 67
 Plaquetas: 23, 34, 67, 170

Índice

293

Pneumologia: 97, 193
 Poliethylenglycol-Interferon D (PEG-IFN D): 113
 Ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs): 20, 21, 55, 67, 89
 Cloreto de polivinilo (PVC): 38
 Neuralgia pós-herpética (PHN): 43, 116
 Gravidez: 82
 Polipropileno: 68
 Lesões cariosas da raiz primária (PRCLs): 216
 Proctitis: 49
 Probióticos: 55, 153
 Índice de Proliferação (PI): 76
 Prostacyclina (PGI₂): 151, 194
 Protein Kinases: 91, 145, 177
 Grupos tiol proteicos (PTG): 26,48,60,67,114
 Prostaglandinas (PGs): 151, 162, 199
 Prostanoids: 124, 127, 128,
 Proteinases: 130
 Protozoários: 15, 16, 33
 Infecções por protozoários: 105
 Protrombina: 114
 Psolaren S-59 UVA (S-59-UVA): 154
 Psoríase: 149, 191
 Sistema psicossomático: 108, 129
 Pulpite: 2
 Fase de PVC-di (2-acetilsil) (PVC-DEHP): 38, 109

 Qualidade de vida (QoL): 132, 141, 172, 222

 Dano de radiação: 15, 230
 Ensaios clínicos randomizados (RCTs): 65, 212
 Fenômeno de Raynaud: 65, 126
 Espécies reativas de oxigênio (ROS): 19, 20, 45, 55, 58, 75, 100, 145, 168, 176, 194
 Subsídios alimentares recomendados (RDA): 93
 Abscessos retais: 32, 49
 Insuflação retal (RI): 2, 10, 29, 42, 49, 91, 110, 114, 161, 185, 190, 196, 223, 230
 Balança Redox: 107, 148, 181, 189, 194
 Agente rejuvenescedor: 220
 Doenças renais e falhas: 72, 175, 188
 Sistema Renin-angiotensina-aldosterona: 62, 88
 Doenças respiratórias: 193
 Fluidos do revestimento do aparelho respiratório (RTLfs): 6, 8, 56
 Distúrbios degenerativos da retina: 132
 Epitélio pigmentar da retina (RPE): 132, 135
 Retinite pigmentosa: 76, 132, 142
 Rhagases: 49
 Artrite reumatóide (RA): 149
 Reumatologia: 97
 Rheopheresis: 142, 197
 Ribavirina: 113

 Sauna: 58, 60
 SARS-CoV: 196
 Schönbein: 1
 Esclerodermia: 65, 82
 Selênio: 56
 Senilidade: 220
 Serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT): 81, 209, 210, 223
 Anemia falciforme (SCA): 182
 Efeitos secundários: 75

294

Índice

Tubo de Siemens: 1
 Singlet oxigênio (¹O₂): 21,45
 Sinusite: 100
 Troca de cromátides de irmãs (SCE): 76
 Pele: 56, 61

S-nitrosotiois (RSNO): 126
 Tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃): 11
 Citrato de sódio: 39, 67
 Somatostatina: 81
 Statina (inibidores da HMG-CoA redutase): 88, 93, 124, 137, 154, 157
 Células-tronco (SC): 27, 71, 125, 232
 Estomatologia: 97, 215
 Estratosfera: 5, 6
 Curso: 19, 130, 176
 Subcutâneo (SC): 29, 31, 57
 Substância P: 207
 Perda auditiva repentina (SHL): 197
 Eritrócitos supergastados: 25
 Superóxido dismutases (SODs): 26, 56, 75, 91, 107, 110, 145, 148, 169, 178, 200
 Supositórios: 15, 33
 Cirurgia: 2, 97
 Infecções sistêmicas: 101

Temperatura: 59
 Testosterona: 222
 Talassemia (TM): 182, 184
 "Choque" terapêutico: 62, 72, 91, 146, 173, 186
 Resposta terapêutica ao COS: 28, 72, 147
 Janela terapêutica: 66, 76, 79
 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (Marcador de peroxidação) (TBARS): 48, 60, 91, 114, 211
 Thioredoxin (TrX): 26, 56
 Thromboxane A₂ (formulário ativo) (TxA₂): 124, 151
 Tinnitus, 197
 Ativador de plasminogênio tecidual (Tpa): 88, 130
 Estado de Antioxidante Total (TAS): 48, 60, 67, 78, 81, 93, 114, 211
 Tratamento tópico: 10, 12
 Toxicidade: 6, 49, 56, 61, 75
 Choque tóxico: 101
 Trans-ativador da transcrição (proteína do HIV) (Tat): 107
 Transaminases: 112
 Transferrina: 26
 Fator de transformação do crescimento alfa (TGF D): 108
 Factor de crescimento de transformação beta (TGF E): 33, 55, 60, 101, 126, 149, 152, 177, 195, 200
 Ataques isquêmicos transitórios (TIAs): 130
 Trauma: 33, 214
 Infecção por Trichomonas: 106
 Triglicerídeos: 20, 175
 Triolein triozone: 14
 Troposfera: 6
 Rota Tubal: 32
 Fator de necrose tumoral alfa (TNF D): 55, 149, 195, 202
 Linfócitos infiltrantes de tumores (TIL): 98
 Hipóxia tumoral: 165

Ubiquinol (QH₂): 26
 Ubiquinone (Q₁): 26
 Úlceras: 85, 175, 193
 Luz ultravioleta (UV): 5, 19, 56, 109, 154
 Ácido úrico: 20, 26

Índice

295

Urologia: 97

Infecções vaginais: 32, 121
 Vaginal route: 29
 Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF): 125, 126, 133, 156, 166
 Vasculite: 127, 149
 Vasculopatias: 31, 64
 Vasodilatação: 33, 63, 85
 CO₂ venoso (pvCO₂): 60
 Venoso O₂ (PVO₂): 60, 228
 Estase venosa: 33, 122, 128
 Acesso venoso: 42, 58, 69, 71, 139, 144, 190, 196, 212
 Doenças virais: 14, 30, 31, 33, 100
 Acuidade visual (VA): 135, 136, 138
 Vulvovaginite: 100

Desinfetante de água: 1
 Bem-estar: 79, 81, 141, 171, 194, 210, 222
 Concentração do local de trabalho (WSC): 7
 Organização Mundial de Saúde (OMS): 7, 234
 Cicatrização de feridas: 14, 33
 Feridas: 85, 100

Xantina desidrogenase (XDH): 187
 Xantina oxidase (XO): 88, 177, 180, 187

Yin-Yang: 150

Zoster Immune Globulin (ZIG): 116