

OZONE

A NEW MEDICAL DRUG

VELIO BOCCI

 Springer

OZÔNIO

Um novo medicamento

OZÔNIO

Um novo medicamento

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 deste livro está disponível na Biblioteca do Congresso.

1-4020-3140-8 (e-book)

Publicado por Springer,
PO Box 17, 3300 AA Dordrecht, Países Baixos.

Vendido e distribuído na América do Norte, Central e do Sul pela Springer,

101 Philip Drive, Norwell, MA 02061, EUA

Em todos os outros países, vendidos e distribuídos pela
Springer,
PO Box 322, 3300 AH Dordrecht, Países Baixos.

1-4020-3139-4 (HB) ISBN

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 de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, sem a permissão por escrito do Editor, com exceção de qualquer material fornecido especificamente com a finalidade de ser inserido e executado em um sistema de computador, para uso exclusivo pelo comprador da obra.

Impresso na Holanda. ISBN

**Este livro é dedicado a todos os pacientes com o desejo de recuperar seus
saúde com ou sem oxigenoterapia com ozônio**

PREFÁCIO

Existe alguma razão para escrever um terceiro livro sobre o tema da terapia com oxigênio e ozônio? O primeiro foi escrito há quatro anos para médicos italianos, que há algum tempo se queixavam da falta de informações precisas sobre o ozônio. Então, tornou-se inevitável escrever um livro para pessoas que falam inglês e levou alguns anos porque eu pensei que valeria a pena examinar o problema em detalhes, com atenção às descobertas básicas, para que também pudesse ser útil para cientistas e clínicos. O livro foi revisado brevemente na revista da academia de ciências de Nova York (1-2, 2003, 14) e recebeu o prêmio "Tramezzi" em Roma, em outubro de 2003. No entanto, o livro não teve tanto sucesso quanto eu esperava, porque, cientistas particularmente americanos continuaram céticos e desinteressados. No entanto, uma carta do prof. L.Packer foi encorajador dizendo: *"Há evidências crescentes de que oxidantes como muitos ros, incluindo o ozônio, fornecem um leve estresse oxidante que, em certas circunstâncias, realmente induz a formação das enzimas das fases 1 e 2, fortalecendo o sistema de defesa antioxidante através de um processo de adaptação. Assim, seria racional que um tratamento leve com ozônio estimule o sistema de defesa antioxidante. Então, acho que algumas de suas idéias têm base no trabalho científico atual."* Na verdade, tenho várias razões para acreditar que um dos pedestais mais importantes da ozonoterapia se baseia na indução de proteínas do estresse oxidativo.

No capítulo 34 do meu livro anterior (2002), enfatizei a utilidade das terapias biooxidativas nos países pobres, onde um bilhão de pessoas não tem outros recursos médicos além das autoridades mundiais de saúde, em particular a OMS, que permaneceu desinteressada por essa abordagem. É deprimente perceber como as propostas úteis permanecem desconhecidas e quanto tempo e trabalho são solicitados antes de sua implementação.

No entanto, a pior decepção ocorreu ao ler algumas cartas de ilustres cientistas americanos no campo dos radicais livres, que foram e continuaram tendenciosos à ozonoterapia. Na verdade, vários cientistas, que certamente receberam o livro, nem se deram ao trabalho de responder. Alguém que, ao ler seus artigos, eu julguei ser muito inteligente, me escreveu educadamente que, embora o livro apresentasse alguns aspectos interessantes, ele não poderia convencê-lo, porque o **dogma dominante nos EUA é que " o ozônio é tóxico e não deve ser usado em medicamentos "**. Embora vários outros não tenham sido tão ingênuos em dizer isso, ficou claro que o livro não conseguiu remover o preconceito de suas cabeças.

medicina e, se necessário, pela ozonoterapia, que, em qualquer caso, permanece uma abordagem complementar ou o último recurso. Por uma questão de brevidade e competência mínima, não sugerirei outras abordagens complementares importantes, a menos que os dados científicos tenham demonstrado seu valor.

Velio Bocci

RECONHECIMENTOS

Demorou algum tempo para que este livro estivesse pronto, porque eu queria atualizar completamente os resultados das terapias ortodoxa e do ozônio. Gostaria de agradecer a muitos colaboradores que, ao longo dos anos, me ajudaram a estudar os efeitos biológicos e terapêuticos do ozônio.

Embora tenha tentado fazer o meu melhor ao escrever o livro, peço desculpas pelo mau estilo e provavelmente por alguns erros, embora o manuscrito tenha sido submetido à revisão linguística. Sou muito grato ao Dr. Carlo Aldinucci pela enorme ajuda na digitação da bibliografia e pela habilidade em preparar o manuscrito para impressão.

Agradeço a todos os autores e editores por permitirem gentilmente publicar alguns diagramas e relatar alguns dados não publicados. Reconheço com gratidão um pequeno apoio prestado pela Healthzone Clinics Public Ltd. Co., Reino Unido.

Sou grato ao Sr. Peter Butler, gerente de publicação da Springer Science, pelo apoio entusiasmado do projeto.

Finalmente, sou profundamente grato à minha esposa Helen e aos meus filhos Erica e Roberto por serem sempre muito pacientes comigo e com meu trabalho.

PREFÁCIO

Em 2002, o Prof. Bocci publicou um livro intitulado “Oxigenoterapia com Ozônio. Uma avaliação crítica”, com amplos dados científicos baseados amplamente em seus experimentos, indicando a utilidade e a toxicidade da terapia com ozônio em algumas doenças. No entanto, o livro continha muitos detalhes e era difícil ler para o médico ocupado e ainda mais para o leigo. Ele agora escreveu uma nova versão que é mais curta e concisa. No entanto, os mecanismos de ação do ozônio, essenciais para entender como o ozônio age através de vários mensageiros, são explicados claramente em uma linguagem científica, mas clara. A parte clínica foi bastante ampliada e inclui novas patologias e doenças anteriormente consideradas, mas agora ampliadas com novos dados.

O livro é destinado principalmente a terapeutas da camada de ozônio, que desejam refinar técnicas, expandir modalidades de tratamento e resolver problemas, mas será igualmente útil para médicos interessados nessa abordagem. No entanto, também pode ser lido pelo leigo, para fornecer mais informações sobre esse aspecto da medicina complementar. O livro oferece uma visão completa dessa abordagem, incluindo aspectos práticos das vias de administração e a possibilidade de automedicação simples.

Contra o preconceito de que o ozônio é tóxico, a descrição precisa dos efeitos colaterais revela que eles são de mínima relevância e é ainda mais surpreendente que a terapia com ozônio produz uma sensação de bem-estar na maioria dos pacientes. Este é um ponto crucial que foi explicado claramente pela definição da faixa terapêutica dentro da qual o ozônio é uma droga muito útil. É interessante saber que o ozônio pode induzir lentamente um aumento das defesas antioxidantes, que é uma propriedade única mais importante para corrigir o estresse oxidativo crônico que afeta a aterosclerose, diabetes, infecções virais e câncer.

Fiquei impressionado com o entusiasmo por essa terapia que vem à luz ao ler o livro. Velio me disse que se submeteu a todos os métodos possíveis de administração de ozônio e também realizou muitos experimentos. Pelos seus resultados e pelas melhorias muitas vezes incríveis observadas em pacientes muito doentes, ele tem a firme convicção de que a terapia com ozônio não é um placebo! Brincando, ele também me garantiu que é a prova viva da toxicidade da terapia com ozônio.

O ozônio nunca acaba nos surpreendendo por sua versatilidade recentemente demonstrada ao oferecer atividade terapêutica em Ortopedia e Odontologia. eu sou

xiv

convencido de que o trabalho de Velio dissipará os equívocos e o ceticismo e será útil nos próximos anos para médicos e pacientes, que gostam de entender o significado do tratamento. De fato, este livro representa a primeira estrutura abrangente para entender e recomendar a terapia de ozônio em algumas doenças

O senhor Colwyn. CBE., BDS, LDS, RCS. Presidente

Sociedade de Medicamentos Naturais

Presidente Grupo Parlamentar de Cuidados de Saúde Complementares e Integrados.

Londres, agosto de 2004.

ÍNDICE

	Eu NTRODUÇÃO	1
C HAPTER 1	P PROPRIEDADES HÍSICO-QUÍMICAS DO OZONE. N PRODUÇÃO ATURAL DE OZÔNIO. T ELE	
	TOXICOLOGIA DO OZÔNIO	5
C HAPTER 2	H OW OZONE É GERADO E SEU	
	CONCENTRAÇÕES MEDIDAS?	9
C HAPTER 3	P REPARAÇÃO DE ÁGUA E ÓLEO OZONADOS	
	PARA A TERAPIA TÓPICA. O ZONA COMO A	
	DESINFETANTE DE ÁGUA POTÁVEL. O ZONA	
	DESINFECÇÃO PARA EVITAR NOSOCOMIAL	
	INFECÇÕES	12
C HAPTER 4	H OW OZONE ATUA? H OW E POR QUE PODE	
	EVITAMOS TOXICIDADE DE OZÔNIO?	19
C HAPTER 5	H COMO O OZÔNIO É ADMINISTRADO?	29
C HAPTER 6	T ELE REALMENTE SEIS MODALIDADES TERAPÊUTICAS ..	37
	1. Auto-hemoterapia importante com ozônio (AHT)	37
	2. Auto-hemoterapia menor com ozônio	42
	3. A terapia biooxidativa com peróxido de hidrogênio	
	dissolvida na solução de glicose. A busca contínua do	
	substituto eficaz de um sangue	
	44
	4. Insuflação retal de oxigênio-ozônio (IR) ...	49
	5. Exposição quase total do corpo ao oxigênio-ozônio (BOEX)	
	56.
	6. Circulação extracorpórea contra oxigênio-ozônio	
	(EBOO)	66.
C HAPTER 7	T A TOXICIDADE POTENCIAL DO OZÔNIO. S IDE	
	EFEITOS E CONTRAINDICAÇÕES DO OZÔNIO	
	TERAPIA	75
C HAPTER 8	Eu S OZONE REALMENTE A " MARAVILHA DROGA "?	85
C HAPTER 9	T APLICAÇÃO CLÍNICA DE OZÔNIO	
	TERAPIA	97
	1. Doenças infecciosas (bacterianas, virais, fúngicas,	
	parasitárias)	100
	1.1 Infecções virais	107
	1.1.1 Infecção pelo HIV-1	109

	1.1.2 Hepatite crônica B 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, estase venosa)	122
	3. Distúrbios degenerativos da retina	132
	4. Doenças neurodegenerativas	144
	5. Doenças autoimunes. A terapia com ozônio pode fazer melhor que os anticorpos contra o TNF alfa?	149
	6. Ozonioterapia no câncer	162
	7. A síndrome dismetabólica e a ozonioterapia	175
	8. Alguma doença hematológica pode ser tratada com ozonioterapia?	182
	9. A terapia com ozônio pode retardar a progressão do estresse oxidativo nas doenças renais e na hemodiálise?	188
	10. Doenças dermatológicas e terapia com ozônio	191
	11. Ozonioterapia em doenças pulmonares	193
	12. Os problemas de zumbido e perda auditiva súbita (SHL). A terapia com ozônio ajuda?	197
	13. O efeito paradoxal do ozônio em doenças ortopédicas. O problema da dor nas costas	198
	14. Uma opção terapêutica para síndrome da fadiga crônica (SFC) e fibromialgia	208
	15. Ozonioterapia em situações de emergência, antes do transplante e cirurgia eletiva	214
	16. Ozonioterapia em odontologia e estomatologia	215
	17. Ozonioterapia na cosmetologia	218
	18 O ozônio pode representar o elixir da vida?	220
C HAPTER 10	T DILEMA ENTRE HIPERBÁRICO TERAPIA DE OXIGÊNIO (QUENTE) E OZÔNIO TERAPIA	227
C HAPTER 11	T O FUTURO PROMISSOR DA TERAPIA OZÔNICA EM MEDICINA	231
	R EFERÊNCIAS	235

Índice

xvii

Eu NDEX

285

ACRÔNIMOS

UMA-	Anião radical semidehidroascorbato
UMA	Unidade Angstrom
AA	Ácido araquidônico
Aa	Angina abdominal
ABI	Índice tomazelo-braquial
ABTS	Ácido 2,2'-azinobis- (3etilbenzotiazolina-6-sulfônico)
AC	Adenilato-ciclase
ACD	Solução de dextrose e citrato de ácido cítrico
ÁS	Enzima conversora de angiotensina
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
DE ANÚNCIOS	Dermatite atópica
ADCC	Citotoxicidade celular dependente de anticorpos
ADP	Difosfato de adenosina
ERA	Produtos finais de glicação avançada
AgII	Angiotensina II
AH-	Ácido ascórbico
UM ACERTO	Imunoterapia auto-homóloga
AHT	Auto-hemoterapia com ozônio, maior e menor
AUXILIA	Síndrome da Imuno-deficiência Adquirida
ALS	Esclerose lateral amiotrófica
AMP	Monofosfato de adenosina
AP	Pressão atmosférica
AP-1	Proteína ativadora 1
APC	Células apresentadoras de antígenos
APR	Reagentes de fase aguda
ARDS	Síndrome da insuficiência respiratória aguda
ARMD	Degeneração macular relacionada à idade
ASA-5	Sulfassalazina
AT	Terapia antioxidante
ATP	Trifosfato de adenosina
ATPase	Trifosfatase de adenosina
AZT	Azidotimidina (zidovudina)
BALF	Líquido de lavagem broncoalveolar
BALT	Tecido linfóide associado aos brônquios
bFGF	Fator básico de crescimento de fibroblastos
BGBP	Ftalato de butil-glicobutil
BLS	Suporte de vida básico
BMC	Células mononucleares do sangue
BMSC	Células-tronco da medula óssea
BOEX	Exposição quase total do corpo
Ca ²⁺ - ATPase	Ca ²⁺ adenosina trifosfatase
CaCl ₂	Cloreto de cálcio

CAF	Fator antiviral celular
acampamento	3'-5'-monofosfato de adenosina cíclica
GATO	Catalase
CBT	Terapia cognitivo-comportamental
CCK	Colecistochinina
CD4 +	Linfócitos T auxiliares
CD8 +	Linfócitos T citotóxicos
cDNA	DNA complementar
CE	Carga energética
CFCs	Clorofluorocarbonetos
CGMP	Monofosfato cíclico de guanosina 3'-5'-
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CH ₄	Metano
Cl	Cloro
CLI	Isquemia crônica do membro
CNS	Sistema nervoso central
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
CoA	Coenzima A
DPOC	Doença de obstrução pulmonar crônica
CoQ	Coenzima Q (Ubiquinona Q-Ubiquinol QH₂)
COS	Estresse oxidativo crônico
CPD	Dextrose de citrato-fosfato
CRF	Insuficiência renal crônica
CRH	Hormônio liberador corticotrófico
CRP	proteína C-reativa
CSF	Líquido cefalorraquidiano
CTL	Linfócitos T citotóxicos
Cu	Cobre
Cu / Zn-SOD	Superóxido dismutase de cobre / zinco
Cys-NO	Nitrosotíóis de cisteína
Cyt	Citocromo
DAG	Diacilglicerol
DCHA	Ácido docosahexaenóico
DEHP	Ftalato de di (2-etilsil)
DHA	Ácido desidroascórbico
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHLA	Dihidrolipoate
DIC	Coagulação intravascular disseminada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNase	Desoxirribonuclease
DNIC	Controle inibitório nocivo difuso
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
2,3-DPGM	2,3-difosfoglicerato mutase
2,3-DPGP	2,3-difosfoglicerato fosfatase
E·	Radical alfa-tocoferil
EBOO	Circulação extracorpórea contra O₂ - O₃

CE	Carga de energia
CEs	Células endoteliais
EDCF	Fator de contração derivado do endotélio
EDCF-1	Fator de contração I
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EDRF	Fator relaxante derivado do endotélio
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EH	α-tocoferol (vitamina E)
ELISA	Ensaio de imun absorção enzimática
eNOS	NO sintase endotelial
EP	Farmacopeia Europeia
EPA	Ácido eicosapentanoico
EPC	Células progenitoras endoteliais
EPO	Eritropoietina
EPR	Técnica de captura por rotação por ressonância paramagnética eletrônica
ERG	Eletrorretinograma
ESR	Taxa de sedimentação de eritrócitos
ET-1	Endotelina-1
EVA	Acetato de vinil etilen
F₂-IsoPs	F₂-isoprostanos
MANIA	Dinucleótido de flavina adenina, forma oxidada
FADH₂	Dinucleotídeo de flavina adenina, forma reduzida
FCS	Soro fetal de bezerro
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
Fe²⁺ ↔ Fe³⁺	Ferro
FFP	Plasma congelado fresco
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FRBM	Radicais livres em biologia e medicina
GABA	Ácido gama amino butírico
G3-PD	Gliceraldeído 3-P-desidrogenase
G-6P	Glicose-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 por exercício gradual
GGT	Gama-glutamil transpeptidase
Glu	Glutamato
Gly	Glicina
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Monócitos
GMP	Monofosfato de guanosina
GRPs	Proteínas reguladas por glicose
grp	Peptídeo relacionado ao gene
GSH	Forma reduzida de glutathione
GSH-Px	Glutathione peroxidase
GSH-T	Glutathione transferase

GS-NO	Nitrotióis de glutaciona
GSSG	Dissulfeto de glutaciona
GSSGR	Glutaciona redutase
GTP	Trifosfato de guanosina
GTPase	Trifosfatase de guanosina
GVDH	Doença enxerto versus hospedeiro
Hp	Helicobacter pylori
H ₂	Hidrogênio
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
H ₂ S	Ácido sulfídrico
HAART	Terapia anti-retroviral altamente ativa
HAV	Vírus da hepatite A
Hb	Hemoglobina
HbCO	Carboxihemoglobina
HbO₂ ou Hb₄O₈	Oxihemoglobina
HbS	Célula falciforme da hemoglobina
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HES	Amido hidroxietil etílico
HETE	Ácido hidroieicosatetraenóico
HG	Hiperglicemia
HGF	Fator de crescimento de hepatócitos
HIF-1	Fator-1 induzível por hipóxia
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HK	Hexocinase
HLA	Antígenos leucocitários humanos
HMG-CoA redutase	Estatina, hidroxi-metil-glutaril-CoA redutase
4-HNE	4-hidroxi-2,3-trans-nonanal
HO-1	Hememe-oxigenase I (HSP 32)
HO ₂	Radical hidropoxi
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	Vírus do herpes 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
EU IRIA	Intradisc

E SE	Intraforaminal
IFN	Interferon
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IKB	Proteína bloqueando a atividade de NFκB
IL	Interleucina
ILs	Intralesional
IL-1Ra	Antagonista do receptor da interleucina 1
EU ESTOU	Intramuscular
IMOS	Sociedade Internacional de Ozônio Médico
IOA	Associação Internacional de Ozônio
IP ₃	Inositol-1,4,5-trifosfato
Ipê	Intraperitoneal
IPF	Fibrose pulmonar idiopática
IPL	Intrapleuric
UI	Unidade Internacional
IV	Intravenoso
KDa	KiloDalton
KGF	Fator de crescimento de queratinócitos
KI	Iodeto de potássio
eu	Litro / min
LA	α- ácido 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 (inibidor de Nos)
LOPs	Produtos de oxidação lipídica
LPS	Lipopolissacarídeos
LTB ₄	Leucotrieno B₄
mcg / ml	Microgramas por ml
M	Significar
β₂ M	β₂ Microglobulina
MALTE	Tecido linfóide associado à mucosa
MCP-1 / JE	Proteína quimiotática de monócitos 1
MDA	Malonyldialdehyde
MegaU	1 milhão de unidades
MEM	Meio essencial mínimo
MHb	Metahemoglobina
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
Mín.	Minutos
MIP-1 α	Proteína inflamatória para macrófagos 1 α
MIP-1 β	Proteína inflamatória para macrófagos 1 β
MILÍMETROS	Muscularis mucosae
Mn	Manganês

Mn-SOD	Superóxido dismutase de manganês
MPO	Mieloperoxidase
mRNA	RNA mensageiro
SENHORA	Esclerose múltipla
MSC	Células-tronco mesenquimais
Mx	Mxproteína (marcador IFN)
N ₂	Azoto
N ₂ O	Óxido nitroso
Na / K-ATPase	Na / K ATPase
N / D ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato de sódio
NAC	N-acetil-cisteína
NAD	Dinucleotídeo de nicotinamida adenina, forma oxidada
NADH	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina, forma reduzida
NADP	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma oxidada
NADPH	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma reduzida
NaHCO ₃	Bicarbonato de Sódio
NaOCl	Hipocloreto de sódio
NEJM	Jornal de Medicina da Nova Inglaterra
NFKB	Fator nuclear Kappa B
NGF	Fator de crescimento nervoso
NH ₃	Amônia
Ni	Níquel
NK	Assassino Natural
NMR	Ressonância magnética nuclear
NÃO·	Óxido nítrico
NÃO· ₂	Dióxido de nitrogênio
NÃO· _x	Óxidos de nitrogênio
NÃO	Óxido nítrico sintase
AINE	Anti-inflamatórios não esteróides
O ₂	Oxigênio
O ₂ ^{-·}	Superóxido de ânion
O ₃	Ozônio
¹ O ₂	Oxigênio singlete
OFSP	Paniculite edema-fibro-esclerótica
OH·	Radical hidroxila
5-OH-dCyd	5-hidroxi-2'-desoxicitidina
8-OHdG	8-hidroxi-2'-desoxiguanosanos
8-OHG	8-hidroxi-guanina
ONOO-	Peroxinitrito
OSE	Ozônio em Ciência e Engenharia
OSP	Proteínas oxidativas de estresse
OSPs	Proteínas de choque oxidativo
OxLDLs	Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas
PAF	Fator de ativação de plaquetas
PDGF	Factor de crescimento derivado de plaquetas

PEDF	Fator de crescimento derivado do epitélio pigmentado
PEG	Poliétilenoglicol peguilado
PEG-IFN α	Poliétilenoglicol-Interferão α
PEG-IL2	Poliétilenoglicol-Interleucina 2
PEG-SOD	Poliétilenoglicol-superóxido dismutase
ANIMAL	Tomografia por elétron pósitron
PF ₃	Fator plaquetário 3
PF ₄	Fator plaquetário 4
PFK	Fosfofructoquinase
IGP ₂	Prostaciclina
PGs	Prostaglandinas
6PGD	6-fosfogluconato desidrogenase
PHA	Phytohaemagglutinin
PHN	Neuralgia pós-herpética
PI	Índice de proliferação
Pi	Ortofosfato inorgânico
PIP ₂	4,5-Bifosfato de fosfatidil inositol
PK	Piruvato quinase
PKC	Proteína Cinase C
PLA ₂	Fosfolipase A₂
PLC	Fosfolipase C
pO ₂	O₂ pressão parcial
POAD	Doença arterial oclusiva periférica
PPase	Fosfatase
ppbv	Partes por bilhão de volume
PPi	Pirofosfato inorgânico
ppmv	Peças por milhão de volume
PRP	Plasma rico em plaquetas
PS	Solução salina fisiológica
PTG	Grupos proteicos tiol
PUFAs	Ácidos graxos poliinsaturados
PVC	Cloreto de polivinil
PVC-DEHP	Ftalato de PVC-di (2-etilsil)
pVO ₂	O₂ pressão parcial venosa
Q	Ubiquinona
Q ₁₀	Coenzima Q (Ubiquinona)
QH ₂	Ubiquinol
QV	Qualidade de vida
RA	Artrite reumatóide
RANTES	Regulada na ativação, células T normais expressas e segregadas (quimiocina)
RBP	Proteína de ligação ao retinol
ECRs	Ensaio clínico randomizados
RDA	Subsídios dietéticos recomendados
RES	Sistema reticuloendotelial
RI	Insuflação retal
RIA	Ensaio de imuno-rádio

RNA	Ácido ribonucleico
RNAase	Ribonuclease
RNI	Intermediários de nitrogênio reativos
RO·	Radical alcóxila
ROO·	Radical alcoperoxil
ROOH	Hidroperóxido
ROS	Espécies que reagem ao oxigênio
RPE	Epitélio pigmentar da retina
RS·	Radical tiilo
RS·, RSO·	Radicais tiilo / sulfenilo
RTLFS	Fluidos para revestimento do trato respiratório
SAA	Amilóide sérico A
SAL	Tecido linfóide associado à pele
SC	Subcutâneo
SC	Células-tronco
SCA	Anemia falciforme
SCE	Troca cromátide irmã
SD	Desvio padrão
Sec	Segundos
SGOT	Aspartato aminotransferase
SGPT	Alanina aminotransferase
SLE	Lúpus eritematoso sistêmico
SODs	Dismutação por superóxido
SRA	Receptor eliminador A
T½	Meia vida
TAS	Status antioxidante total
Tat	Transativador de transcrição (proteína HIV)
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (marcador de peroxidação)
TEHT	Tri (2 etilsil trismelitado)
TGF α	Transformando o fator de crescimento alfa
TGF β	Fator de crescimento transformador beta
TIAs	Ataques isquêmicos transitórios
TIL	Linfócitos infiltrantes de tumor
TM	Talassemia
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
TRALI	Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão
TRX	Tioredoxina
TRX Px	Tioredoxina peroxidase
TRXR	Tioredoxina redutase
TxA ₂	Tromboxano A₂ (formulário ativo)
β- TBG	β tromboglobulina
TxB ₂	Tromboxano B₂ (forma estável)
UDP	Difosfato de uridina
UTP	Trifosfato de uridina
UV	Luz ultravioleta

VA	Acuidade visual
EVA	Escala analógica visual
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo
Vitamina A	Retinol
Vitamina E (EH)	α- tocoferol
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO	Organização Mundial de Saúde
WMA	Associação Médica Mundial
vWF	fator de ville Willebrand
WBC	Glóbulos brancos
WSC	Concentração no local de trabalho
XDH	Desidrogenase xantina
XO	Xantina oxidase
ZIG	Zoster Immune Globulin

INTRODUÇÃO

O ozônio é uma molécula gasosa natural composta de 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 o surgimento de um gás com um "cheiro elétrico e pungente" que poderia ser uma espécie de "superativo" oxigênio". Podemos sentir o cheiro durante uma tempestade, porque a descarga elétrica do raio, entre as nuvens e a terra, catalisa a formação de ozônio a partir do oxigênio atmosférico. Embora Schonbein provavelmente tivesse adivinhado que o ozônio poderia ser usado como desinfetante, sua intuição não o salvou quando ele contraiu uma infecção por *Bacillus anthracis* enquanto explorava um método químico para preservar a carne. O conceito de que o ozônio deriva do oxigênio quando uma descarga elétrica é gerada por um arco voltaico foi praticamente aplicado pelo químico Werner von Siemens, que inventaram o chamado tubo de superindução (tubo de Siemens), constituído por duas placas de eletrodo interpostas ajustadas a uma alta voltagem que, na presença de oxigênio, poderia gerar um pouco de ozônio. Tornou-se possível produzir ozônio à vontade e esclarecer que o ozônio é realmente um gás muito reativo, instável e instável que teve que ser produzido "ex tempore" a partir de oxigênio e usado de uma só vez. Os geradores industriais de ozônio poderiam então ser usados para aplicação industrial e desinfecção da água, depois que fosse mostrada a atividade bactericida potente e ampla do ozônio. Hoje ninguém duvida de suas fortes propriedades desinfetantes e existem mais de 3.000 instalações municipais de tratamento no mundo. À medida que a necessidade de água aumenta diariamente e é indispensável evitar a propagação de doenças infecciosas, a importância do ozônio para aplicações práticas se torna imensa. A International Ozone Association (IOA) supervisiona cuidadosamente todas as aplicações e publica uma boa revista científica "Ozone Science and Engineering". Até o momento, um ponto fraco foi não prestar atenção suficiente às aplicações médicas, porque esse não é o principal objetivo da IOA.

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

ozônio. Não é de surpreender que um dentista suíço, EAFisch (1899-1966), tenha sido o primeiro a usar o ozônio em sua clínica. Por uma reviravolta do destino, Dr. E Payr (1871-1946), um cirurgião teve que ser tratado de um pulpite gangrenoso e logo percebeu a eficácia do tratamento com ozônio em cirurgia para se tornar tão entusiasmado em relatar seus resultados no '59th Congress of Sociedade Cirúrgica Alemã em Berlim (1935) e escreveu: *"Que outro desinfetante seria melhor tolerado que o ozônio? Os resultados positivos em 75% dos pacientes, a simplicidade, as condições de higiene e a inocência do método são algumas das muitas vantagens"*.

Em 1936, na França, o Dr. P. Aubourg propôs o uso da insuflação de oxigênio-ozônio no reto para tratar colites e fístulas crônicas.

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 teve muito cuidado em fornecer lentamente um pequeno volume de gás. Infelizmente, essa rota foi adotada posteriormente por charlatões e técnicos sem qualquer qualificação médica que, ao injetar grande volume (até 500 ml em duas horas), freqüentemente causaram embolia pulmonar principalmente devido ao oxigênio e até à morte. Embora essa prática seja proibida desde 1984, os charlatões ainda são utilizados nos países do terceiro mundo e certamente representam uma boa razão para proibir de uma só vez o uso do ozônio. Na maioria dos estados dos EUA, o FDA proibiu o uso de ozônio e esse fato influenciou negativamente o desenvolvimento correto da ozonoterapia, que, no entanto, é mais ou menos tolerada em outras partes do mundo. É lamentável que pioneiros brilhantes como Fisch, Payr, Aubourg e Dr. H. Wolff (1927-1980), o inventor da auto-hemoterapia ozonizada, tenham sido traídos por uma horda de médicos inescrupulosos e falsos. Se isso não bastasse, **outro obstáculo sério foi criado nos EUA pelo dogma dominante de que "o ozônio é sempre tóxico da maneira que você lida com ele"**. Essa foi a frase que um dos melhores químicos para o ozônio me escreveu em 1995. Embora eu tenha tentado discutir com ele mostrando nossos dados contradizendo sua afirmação dogmática, ele preferiu não discutir mais esse assunto. Quando, em junho de 2002, enviei a ele meu livro que examinava criticamente a terapia com ozônio, apenas sua secretária, após um segundo pedido, me informou brevemente que ele havia recebido o livro! No campo da medicina, a história mostrou repetidamente que nem todos os dogmas são sustentáveis e o do ozônio se destaca principalmente com base em preconceitos, incompetência médica e maus trabalhos anteriores. Embora eu concorde plenamente com os especialistas que o ozônio é um dos oxidantes mais fortes e uma molécula intrinsecamente tóxica, com base em nossos dados biológicos e clínicos, **Estou certo de que o ozônio, se usado em doses criteriosas, pode ser domado pelo potente sistema antioxidante presente nas células e nos fluidos biológicos**. Obviamente, durante um processo inflamatório, uma liberação excessiva, contínua e localizada de ozônio pode ser prejudicial, enquanto, dependendo de uma concentração mínima, pouco tempo de exposição e **localização biológica, as agora famosas três moléculas gasosas: CO, NO e O₃ pode atuar como ativadores fisiológicos cruciais**.

O problema da toxicidade do ozônio é de suma importância e será totalmente esclarecido neste livro. O leitor interessado pode navegar pelo capítulo 2 do meu livro anterior (Bocci, 2002), onde essa longa controvérsia foi descrita. Sinto-me confiante de que, lentamente, no futuro, apesar de várias desvantagens, o valor terapêutico e a falta de efeitos adversos se tornarão evidentes para todos e essa abordagem complementar será amplamente utilizada na medicina.

Capítulo 1

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

Como já mencionei, o ozônio (do grego significa exalar um cheiro) é uma molécula natural, mas instável. O gás puro tem uma cor azul-celeste suave com um cheiro pungente e ácido. A molécula é composta por três átomos de oxigênio (O_3) e, o peso molecular, em comparação com a molécula diatômica de oxigênio (32,00), é de 48,00. O ozônio possui uma estrutura cíclica com uma distância entre átomos de oxigênio de 1,26 Å e existe em vários estados mesoméricos em equilíbrio dinâmico. Para o médico, é útil saber que a

a solubilidade (ml) em 100 ml de água (a 0 ° C) de ozônio ou oxigênio é de 49,0 ml ou 4,89 (dez vezes mais baixa), respectivamente.

Entre os agentes oxidantes, o ozônio é o terceiro mais forte, depois do flúor e do 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 voltagem muito alta estabelecidos entre os eletrodos do tubo da Siemens:



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

O que se sabe sobre a produção natural de ozônio? Na estratosfera, a cerca de 22 km da superfície da Terra, existe uma camada de ozônio que pode atingir uma concentração máxima de 10 ppmv (partes por milhão de volume, 1: 106), equivalente a 0,02 microgramas (mcg / ml). A manutenção da camada de ozônio é muito importante porque absorve a maior parte da radiação ultravioleta (UV) (<290 nm) emitida pelo sol. Os raios UV incluem a banda A (316-400 nm) responsável pelo bronzeado e as bandas B e C (de 100 a 315 nm), que são muito mais mutagênicas e responsáveis por melhorar

envelhecimento da pele e carcinogênese que tem sido demonstrado por um aumento progressivo de carcinomas e melanomas nos últimos tempos.

A natureza foi providente porque, graças às cianobactérias, assim que esse oxigênio começou a aumentar na atmosfera terrestre cerca de 2,3 bilhões de anos atrás, a emissão solar UV catalisou a produção de ozônio, que poderia controlar a irradiação UV e proteger os sistemas biológicos da Terra. :



A camada protetora de ozônio na estratosfera era bastante constante, pois era o resultado de um equilíbrio dinâmico entre a reação formadora de ozônio e a dissociação natural do ozônio. Esse equilíbrio foi parcialmente subvertido durante o século passado devido a um aumento progressivo de poluentes, como óxidos de nitrogênio (NOx) e cloro derivados de clorofluorocarbonetos (CFCs) usados como fluidos refrigerantes e dispersos inutilmente no ambiente. Um único átomo de cloro, através de um mecanismo catalítico de reação em cadeia descoberto por Molina e Rowland (1974), pode destruir milhares de moléculas de ozônio antes de ser transportado de volta à troposfera.

A destruição excessiva do ozônio causou o afinamento da camada protetora de ozônio e o famoso "buraco antártico do ozônio"; somente graças a um esforço internacional para substituir o CFC, a camada de ozônio provavelmente será restaurada ao normal em 2050 (Schrope, 2000)!

Mais uma vez, atividades humanas caóticas (processos industriais, tráfego de veículos, etc.) levaram a uma perigosa poluição ambiental do ar presente na troposfera, que se estende por 8 a 17 km da superfície da Terra. Emissões antropogênicas exageradas de monóxido de nitrogênio (NO) e dióxido (NO₂) de monóxido de carbono (CO), de metano (CH₄) o ácido sulfúrico e outros compostos ácidos favoreceram um aumento quase intolerável da concentração de ozônio em até 0,1 ppmv (0,0002 mcg / ml) ou mais, embora não deva ser maior que 0,03 ppmv, ou seja, cerca de 300 vezes menor do que na estratosfera. Na grande metrópole, **O ozônio, misturado com os outros compostos, compõe a fumaça fotoquímica: tornou-se o principal tóxico para os pulmões, olhos, nariz e, em menor grau, para a pele, porque particularmente a mucosa respiratória não contém substâncias neutralizantes suficientes para esse ácido assassino. mistura.** De fato, os fluidos do revestimento do trato respiratório (RTLFS) são apenas uma camada aquosa de filme que é facilmente superada por essa mistura ácida de oxidantes fortes. Particularmente crianças, pacientes asmáticos e outros broncopulmonares estão em risco e o ozônio "toxicomania" é bem justificado (Devlin et al., 1991; Aris et al., 1993; Broeckert et al., 1999).

Certamente a toxicidade do ozônio nas ruas contribuiu para apoiar o dogma de que o ozônio é sempre tóxico e o leigo pode se perguntar por que o ozônio pode ser usado como agente terapêutico. Toxicologistas e Saúde

As autoridades estão corretamente preocupadas com esse problema, que claramente não se deve apenas ao ozônio e que não deve levar à conclusão abrangente de que o ozônio "é sempre tóxico". As recentes descobertas surpreendentes de que leucócitos humanos ativados podem produzir ozônio (Babior et al., 2003; Nieva e Wentworth, 2004) são de importância crítica em situações normais e patológicas. Voltaremos a esse ponto com outras duas moléculas gasosas, a saber CO e NO (Moncada, 1992; Verma et al., 1993; Pannen et al., 1998), que também surpreendentemente pode se comportar em doses fisiológicas como efetores essenciais e se tornar tóxico em altas concentrações. Em outras palavras, **o conceito válido para qualquer molécula é que é a dose certa que diferencia 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 adequada de ar pode ser assegurada por um aspirador fornecido com um destruidor de ozônio. Além disso, um analisador de monitor com luzes de aviso e um alarme alto devem ser ativados o tempo todo para alertar imediatamente em caso de pouca contaminação. Devo dizer que nosso limiar de percepção de odor para o ozônio é de cerca de 0,01 ppmv (0,02 mcg / L), dez vezes menor que a concentração máxima no 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 por 8 horas quando a concentração de ozônio é de 0,06 ppmv (0,12 mcg / L), que é bem percebida como um forte cheiro de ozônio. Escusado será dizer que nunca devemos confiar em nosso nariz, porque nossos receptores olfativos se tornam rapidamente tolerantes e, em qualquer caso,

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

1 ppmv = 0,002mcg / ml

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

Tabela 1. Efeitos tóxicos do ozônio gasoso em humanos

<i>O₃ concentrações no ar (ppmv)</i>	<i>Efeitos tóxicos</i>
0,1	Lacrimação e irritação das vias aéreas superiores.
1.0-2.0	Rinite, tosse, dor de cabeça, ocasionalmente náusea e vômito.
2,0-5,0 (10-20 minutos)	Indivíduos predispostos podem desenvolver asma. Progressivamente aumento da dispneia, brônquico espasmo, dor retroesternal.
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 piores se o indivíduo respirar ar ozonizado contaminado com NO_2 compostos ácidos, CO, etc, porque os RTLFs da mucosa têm uma capacidade tampão e antioxidante muito fraca. Deve ser enfatizado que **a toxicidade do ozônio para o trato respiratório não pode ser extrapolada para o sangue devido a diferentes condições anatômicas, bioquímicas e metabólicas**. Um paciente intoxicado deve deitar-se e possivelmente respirar oxigênio umidificado. Uma administração intravenosa lenta (IV) de ácido ascórbico e glutatona reduzida (GSH) em solução de glicose a 5% pode limitar o dano. O ácido ascórbico, a vitamina E e a Nacetilcisteína (NAC) também podem ser administrados por via oral, mas esse tipo de tratamento é mais racional como terapia preventiva do que curativa. De fato, quanto maior a capacidade antioxidante dos fluidos biológicos; o mais baixo é o possível dano oxidativo.

CONCLUSÕES: O ozônio é uma molécula gasosa natural, altamente reativa, produzida por uma descarga elétrica ou radiação UV, isolada ou com NO_x . Surpreendentemente, 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 os RTLFs têm, em comparação com o sangue, uma capacidade de proteção insignificante. Hoje, o uso do ozônio para aplicações industriais e desinfecção da água recebeu um amplo consenso, enquanto seu uso na medicina permanece controverso, porque cientistas e clínicos continuam céticos e não querem aprender e entender a utilidade do ozônio.

Capítulo 2

COMO OZÔNIO É GERADO E SUAS CONCENTRAÇÕES SÃO MEDIDAS?

Devido à instabilidade do ozônio, ele precisa ser gerado somente quando necessário e usado ao mesmo tempo. **O ozoneterapeuta deve ter um gerador de ozônio seguro, atóxico e reproduzível.** O instrumento deve ser construído com os melhores materiais resistentes ao ozônio, como aço inoxidável 316 L, titânio puro grau 2, vidro Pyrex, Teflon, Viton e poliuretano, evitando qualquer material que possa ser liberado devido à oxidação do ozônio. É altamente recomendável comprar apenas um gerador que permita medir em tempo real a concentração de ozônio por meio de um fotômetro confiável.

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

O gerador médico de ozônio consiste em 2 a 4 tubos de alta tensão conectados em série a um programa eletrônico capaz de estabelecer diferenças de tensão entre 4.000 e 13.000 Volts. No sistema definido como ozonizador de descarga de coroa, o ozônio é formado quando o oxigênio passa através de uma lacuna entre os eletrodos de alta tensão e terra para criar um campo de energia, denominado coroa. A energia da descarga elétrica permite a decomposição das 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 medicinal puro e, no bico de suprimento, uma mistura de gás composta por não mais que 5% de ozônio e 95% de oxigênio pode ser coletada a uma pressão ligeiramente positiva. A síntese de ozônio é permitida pela energia liberada pela descarga elétrica, enquanto a decomposição do ozônio é acompanhada pela liberação de energia. Para fins médicos, o ar não pode ser usado porque, ao conter 78% de nitrogênio, a mistura final de gás conterá, além de oxigênio e 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 o tensão, embora de maneira não proporcional.
2. O ESPAÇO ENTRE OS ELETRODOS: serve para modular um aumento gradual da concentração de ozônio.

3. O FLUXO DE OXIGÊNIO: é expresso como um volume de litros por minuto (L / min) e normalmente pode ser regulado de 1 a 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 a concentração de ozônio e vice-versa.

Os critérios para calcular a dose de ozônio são os seguintes:

- A) Volume total da mistura gasosa 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

razões pelas quais devemos evitar a pressão hiperbárica.

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

Como exemplo, se estivermos usando um volume de gás equivalente a 100 ml e a concentração de ozônio for de 40 mcg / ml, a dose total de ozônio será: $100 \times 40 = 4.000$ mcg ou 4,0 mg.

Um bom ozonoterapeuta com um gerador de ozônio não confiável não pode oferecer uma ozonoterapia eficaz.

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

Os geradores médicos normais fornecem concentrações de ozônio de 1 a 70-100 mcg / ml. Como o uso da ozonoterapia se expandirá em breve, **Eu imagino a utilidade de um gerador pequeno, preciso e prático capaz de produzir concentrações de ozônio equivalentes a 2, 5, 10, 20 e 30 mcg / ml.** Esse intervalo é adequado para tratamentos como insuflação retal, tratamentos tópicos, exposição quase total do corpo, preparação de água e óleo ozonizados para pacientes usarem em casa sob a supervisão de um ozonoterapeuta. **Por várias razões práticas, esse novo dispositivo permitirá o uso de ozônio em muitos pacientes crônicos que, de outra forma, consideram impossível, demorado ou caro demais para ser tratado em uma clínica.**

Ainda hoje existem vários instrumentos obsoletos ou não controlados em uso, para que os resultados clínicos permaneçam questionáveis e geralmente não sejam reproduzíveis. Se realmente queremos que a ozonoterapia progrida, precisamos de geradores de ozônio precisos e confiáveis. ***Isso ocorre porque a ozonoterapia não se baseia em um conceito homeopático de que mesmo uma pequena quantidade estará ativa, mas com base firme na farmacologia de que o ozônio é e age como uma droga real e, como tal, deve ser quantitativamente preciso.*** Felizmente, os geradores europeus fornecem a concentração de ozônio diretamente em termos de mcg / ml e a faixa de 1 a 100 é suficiente para uso médico. Os geradores modernos permitem avaliar a concentração de ozônio por determinação fotométrica. Isso é possível porque há uma absorção pronunciada de ozônio na banda Hartley com um pico em

253,7 nm. Nesse comprimento de onda, a radiação UV (lâmpada de vapor de mercúrio) é

absorvido linearmente de maneira dependente da concentração (de acordo com a lei de Lambert-Beer) ao ser passado através de um tubo contendo ozônio. Este sistema é bastante sensível e preciso, mas o ozonoterapeuta deve saber que tende a se deteriorar devido ao envelhecimento da lâmpada. Existe também a possibilidade de medir a concentração de ozônio a 600 nm (banda Chappuis) que, embora menos sensível, seja mais estável. **A grande vantagem do fotômetro é a possibilidade de verificar em um display digital a concentração de ozônio na mistura gasosa que flui para a seringa durante a retirada.** No entanto, o fotômetro deve ser verificado periodicamente e possivelmente ajustado com base nas concentrações de ozônio medidas pelo método iodométrico considerado padrão-ouro. O método foi aprovado pelo 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 adquire repentinamente uma cor âmbar que, após redução com uma solução titulada de tiosulfato de sódio e um indicador de amido, permite a determinação da concentração de ozônio em g / L com uma reprodutibilidade de cerca de 2% da concentração de ozônio medida.

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

CONCLUSÕES: O ozônio deve ser produzido usando oxigênio médico com um gerador atóxico confiável que permita a medição de concentrações precisas de ozônio (1-100 mcg / ml) por meio de um fotômetro frequentemente controlado por 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 ozonoterapeuta deve conhecer as doses ideais de ozônio e estas serão especificadas no capítulo 9.

Capítulo 3

PREPARAÇÃO DE ÁGUA E ÓLEO OZONADOS PARA A TERAPIA TÓPICA. OZÔNIO COMO DESINFETANTE DE ÁGUA POTÁVEL. DESINFECÇÃO DE OZONO PARA EVITAR INFECÇÕES NOSOCOMIAIS.

No mundo, existem milhões de pessoas afetadas por lesões traumáticas sujas, feridas infectadas, úlceras torácicas crônicas, escaras, queimaduras, lesões herpéticas, infecções por fungos e picadas de insetos, que sofrem há muito tempo devido aos tratamentos tópicos convencionais à base de antibióticos e anti-inflamatórios não são suficientemente eficazes. Infelizmente, a maioria dos médicos e enfermeiros não está ciente da potência e eficácia da água e do óleo ozonizados. Quando possível, também podemos usar a mistura de gases: oxigênio-ozônio, mas devemos evitar o risco de inalar o ozônio e nem todos os geradores estão equipados com uma bomba de sucção conectada a um destruidor de ozônio. Por outro lado, é fácil aplicar uma compressa de gaze embebida em água ou óleo ozonizado em qualquer parte do corpo.

A preparação da água ozonizada é realizada usando um cilindro de vidro cheio de água bidestilada, através do qual a mistura gasosa deve ser borbulhada continuamente por pelo menos 5 minutos para alcançar a saturação. O ozônio não utilizado flui através de tubos de silicone para um destruidor e é convertido em oxigênio. Alguns geradores de ozônio já incorporaram o sistema de ozonização da água; se não estiver disponível, pode ser simplesmente construído com uma garrafa de vidro de 500 ml que podemos encher com 250 ml de água e 250 ml da mistura gasosa e fechar com uma rolha de silicone. Também com essa técnica rudimentar, uma mistura vigorosa por cerca de 5 minutos garante uma ozonização bastante boa da água pura.

A solubilização do ozônio na água pura ocorre de acordo com a lei de Henry (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 pura e a temperatura e a pressão do ozônio permanecerem constantes. A água monodestilada (ou pior, a água da torneira) é inadequada porque, ao conter alguns íons, estimula a reatividade química do ozônio com a possível formação de compostos tóxicos. Como um exemplo, **solução salina fisiológica**

(NaCl a 0,9%) nunca deve ser ozonizado devido à formação de ácido hipocloroso. Este composto pode causar inflamação e flebite após a infusão de solução salina ozonizada, como fazem alguns charlatães. Por esta razão, **Eu recomendo o uso de água pura, disponível comercialmente. Nesse caso, o ozônio é simplesmente dissolvido em água e sua concentração, após 5-6 minutos de bolhas, é estável e equivalente a ¼ (25%) da concentração de ozônio presente na mistura gasosa.** Assim, se quisermos uma preparação forte 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 o tratamento de feridas altamente infectadas, a fim de eliminar pus, materiais necróticos e bactérias. Por outro lado, quando a ferida atingir os estágios de proliferação e remodelação, devemos usar uma solução leve 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 à instabilidade inerente ao ozônio, esse é um ponto fraco. A água ozonizada deve ser mantida em uma garrafa de vidro bem fechada com uma tampa de silicone ou Teflon, possivelmente na geladeira. Se mantida a 5 ° C, a concentração de ozônio é reduzida pela metade em cerca de 110 horas, mas a 20 ° C a meia-vida de ozônio é de apenas 9 horas! Essas informações têm uma importância prática porque, se mantidas adequadamente, podem ser usadas por alguns dias na casa do paciente para tratamento domiciliar. Por outro lado, a meia-vida do ozônio solubilizado em água monodestilada é inferior a uma hora e, portanto, deve ser usada ao mesmo tempo.

Não posso perder a oportunidade de enfatizar a utilidade da água ozonizada na remoção de pus espesso de abscessos e empiemas purulentos. Depois de drenar a água, a cavidade pode ser insuflada com a mistura de gás oxigênio-ozônio pelo menos duas vezes por dia e logo o operador ficará surpreso ao notar uma cicatrização rápida. Conheço vários casos desesperados em que os ozonoterapeutas dedicados foram capazes de eliminar infecções sem esperança usando apenas a combinação de água ozonizada, gás e óleo ozonizado. A insuflação de gás deve ser realizada em alguns minutos em uma sala bem ventilada, deixando a cânula de polietileno presa para impedir a saída de gás. O ozônio se dissolverá nas secreções infectadas, as esterilizará e promoverá a reconstrução dos tecidos.

É sabido que o decúbito e as úlceras torácicas (em pacientes diabéticos, com estase venosa e isquemia crônica dos membros) requerem um tratamento frustrantemente prolongado que freqüentemente é um fracasso. O gás só pode ser usado se a úlcera puder ser contida, com ou sem leve descompressão, usando um recipiente resistente ao ozônio, como uma bolsa de polietileno ou um copo de Teflon. Normalmente, durante o dia, é mais prático usar água recém ozonizada para limpeza, desinfecção e estimulação da granulação de tecidos, enquanto, durante a noite, a aplicação de óleo ozonizado é capaz de manter estéril a lesão e

melhorar a cura. Na última década, houve um interesse crescente na aplicação de óleo ozonizado: um mérito particular é dado aos cientistas da Dra. Renate Viebahn e Cuba por desenvolvê-lo e acredito que a Renate tenha patenteado a produção. Em Cuba, provavelmente devido à falta de medicamentos convencionais, o óleo de girassol ozonizado tem sido empregado em úlceras torácicas, infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias, não apenas em aplicações tópicas, mas também em administrações orais. Os resultados publicados em revistas cubanas parecem ser muito bons.

Como uma preparação natural, o óleo ozonizado está disponível em vários países, mas até agora não existe uma preparação realmente padrão, que é urgentemente necessária. Recentemente, o óleo de girassol ozonizado (Oleozone) de Cuba foi testado por Sechi et al., (2001) e verificou-se ter uma atividade antimicrobiana valiosa contra todos os microrganismos testados. No nosso Hospital Universitário, fizemos nossa própria preparação borbulhando oxigênio-ozônio em azeite puro por pelo menos 60 minutos em temperatura ambiente, mas agora preferimos usar uma preparação comercial. No Congresso da IOA em Londres (14 a 15 de setembro de 2001), Miura et al., (2001) apresentaram um relatório interessante sobre a elucidação da estrutura do azeite ozonizado: a ozonização foi realizada por dois dias até o óleo solidificar e um grama de óleo pode absorver até 160 mg de ozônio. Várias análises levaram à conclusão de que a ozonização prolongada resultou na formação exclusiva de trioleína-triozonidas, que permaneceram estáveis na geladeira por dois anos. Não há necessidade real de uma preparação de óleo sólido, exceto para fins comerciais e longa estabilidade. Na prática, as situações patológicas são tão variáveis que exigem grande flexibilidade para que o óleo muito viscoso possa ser aquecido ou diluído com óleo puro ou melhor com produtos farmacêuticos. *Álbum Vaselinum* (50%) quando a ferida é asséptica.

Como o óleo ozonizado age permanece uma questão em aberto. Provavelmente, quando o triozonido estável entra em contato com o exsudato quente da ferida, decompõe-se lentamente para o ozônio reativo, que se dissolve rapidamente na água, gerando peróxido de hidrogênio e LOPs que podem explicar o desinfetante prolongado e a atividade estimulante. Se estiver correto, esse raciocínio implica que deveríamos ter preparações tituladas com altas, médias ou baixas concentrações de triozonida para serem usadas durante a fase séptica inflamatória I, fase regenerativa II ou fase remodelação III, respectivamente. Essas fases estão relacionadas às mudanças rápidas dos tipos celulares e à liberação de citocinas e fatores de crescimento que modulam o complexo processo de cicatrização (Capítulo 9, Seção I).

No Departamento de Cirurgia do Hospital Chiba-Tokushkai, no Japão, Matsumoto et al., (2001) testaram a eficácia do óleo preparado por Miura et al., Em fistulas intratáveis e feridas após operações cirúrgicas (apendicite aguda com peritonite, intrapélvica, abscessos abdominais e perianais, etc.). Em uma série de 28 pacientes, o óleo ozonizado foi totalmente eficaz em 27 casos, sem efeitos colaterais adversos. Nos últimos cinco anos, tratei vários casos desesperados em idosos (principalmente escaras) com grande sucesso, para que eu pudesse confirmar completamente os resultados de Matsumoto. Eu acabei de aprender isso

pacientes com reações cutâneas de radioterapia, tratados com ozônio, perceberam um 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 óleo ozonizado provavelmente trará resultados ainda melhores. O óleo ozonizado também provou ser muito eficaz nas queimaduras e seria interessante comparar esse tratamento com a terapia de queimaduras expostas a umidade e a pomada de queimaduras expostas a umidade inventada por Xu na China (2004).

Além disso, mencionarei que existem vários veículos farmacêuticos para a administração de óleo ozonizado, como cápsulas gastrorresistentes, pessários, supositórios e até colírios, para serem utilizados em infecções intestinais, vaginais, anal-retais e oculares. Como se pode imaginar, o óleo ozonizado cheira a gordura rançosa, mas as cápsulas ingeridas pela boca 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 óleo ozonizado de maneira muito empírica e, quando relato essas informações, as pessoas não disfarçam sua incredulidade e apenas os resultados obtidos após estudos controlados serão convincentes. Contudo,

quando médicos e enfermeiros perceberem o potencial terapêutico da água e do óleo ozonizados, esses produtos se tornarão um tratamento médico muito útil e barato.

Apesar do grande uso de cloro, 2,4 bilhões de pessoas ou 40% da 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 desinfetante de água potável ainda mais potente, capaz de inativar vários patógenos humanos, por exemplo, até 63 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 fungos (*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 material fecal, o

problema da desinfecção tornou-se mais complexo, uma vez que protozoários com cistos, como *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*

oocistos e ovos de helmintos (*Ascaris suum* e *Ascaris lumbricoides*), exigir

muito mais tempo de contato com o ozônio do que bactérias e vírus. Todos os anos, o

Cryptosporidium causa surtos de doenças, que podem ser fatais para idosos e pacientes muito doentes (AIDS).

A água está rapidamente se tornando um bem precioso e as águas residuais das cidades, a criação de animais (principalmente gado, ovelhas e suínos) e plantas industriais devem ser reutilizadas para irrigação, a fim de aumentar a produção agrícola. Isso acontece com mais frequência em países subdesenvolvidos, mas também nos EUA e na Itália, e representa um risco à saúde por causar doenças gastrointestinais graves (Stein e Schwartzbrod, 1990; Ayres et al., 1992;

Johnson et al., 1998; Orta de Velasquez et al., 2001; Liou et al., 2002). Toze (1999) relatou que, **em países com sistemas de saneamento precários, cerca de 250 milhões de pessoas são infectadas a cada ano por patógenos transmitidos pela água, com cerca de 10 milhões de mortes.**

A oxidação de materiais orgânicos e inorgânicos durante a ozonização (fase gás-água) ocorre através de uma combinação de ozônio molecular e radicais hidroxila. As empresas de água de todo o mundo estão avaliando vários métodos para otimizar as várias etapas do processo de tratamento de 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). O ozônio parece ser muito eficaz na inativação da maioria das bactérias e vírus, enquanto os cistos de protozoários e os ovos de helmintos são muito mais resistentes; somente usando condições realistas de ozonização é possível alcançar um grau moderado de inativação (Graham e Paraskeva, 2001; Lewin et al., 2001).

Outro aspecto para prevenção de surtos de infecções intestinais é a possibilidade de usar o ozônio como agente antimicrobiano no contato direto com alimentos e frutas. Em 26 de junho de 2001, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou formalmente o uso do ozônio, na fase gasosa e aquosa, como agente antimicrobiano para o tratamento, armazenamento e processamento de alimentos (Rice, 2001). Deve-se mencionar que, além da desinfecção da água potável, o uso do ozônio também pode melhorar suas propriedades organolépticas. De fato, melhora o processo de coagulação e floculação, oxida os compostos de mau gosto e odor (além de ferro e manganês) e melhora a remoção de partículas em filtros ou através de carvão ativado granular bioativo. **A eficácia do ozônio já foi validada por mais de 3.000 estações municipais de tratamento de água em todo o mundo.**

Durante a última década, as infecções hospitalares tornaram-se comuns porque a resistência dos patógenos aos antibióticos aumentou a um ponto em que não temos mais um medicamento eficaz para algumas cepas. Esta é uma história complexa, em parte devido ao uso extensivo de antibióticos em alimentos para animais e ao uso inadequado em pacientes. O resultado é dramático, porque quase todo mês ouvimos falar de uma série de mortes devido a infecções incontroláveis que eclodem em hospitais após operações mais ou menos complexas e em unidades de terapia intensiva. Com alguma aproximação, parece que vários milhares de mortes poderiam ser evitados a cada ano se pudéssemos eliminar as bactérias resistentes. O problema é tão importante que cerca de 1.000 artigos 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).

Os pedidos de ozônio podem ser divididos em duas fases:

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

A primeira fase é amplamente usada para remover até 272 odores e poluentes orgânicos: estes variam de acroleína a odores de banheiro, odores corporais, fumaça de cigarro, substâncias em decomposição, éter, gases de escape, odores fecais e femininos, odores hospitalares, odores medicinais, mofo, substâncias em putrefação, odores de esgoto, odores de toaletes, resíduos, etc. O ozônio é proficientemente usado em enfermarias de hospitais e casas de repouso para livrar-se dos cheiros causados por pacientes incontinentes. Nos sistemas de ar condicionado (torres de resfriamento, etc.), uma pequena quantidade de ozônio libera o ar recirculante de odores, bactérias (*Legionella pneumophila*, etc.) e vírus. Além disso, o ozônio é essencial para a fumigação de roupas de cama e roupas de cama e tratamento de ar nas salas de cirurgia. O ozônio é eficaz, mas é necessário tomar precauções:

a) Para permitir tempo suficiente, mesmo dias, se necessário, para o gás ozônio (que é menos ativo e mais lento que o ozônio solubilizado em água) para estar em contato com os contaminantes a serem oxidados e destruídos.

b) Quando espaços confinados são tratados com ozônio gasoso, as pessoas devem não estar presente. O gerador de ozônio deve ser regulado por um temporizador, que pode ser operado por todos os usuários. A liberação do ozônio deve parar bem antes que as pessoas entrem novamente na instalação.

c) Antes de retornar o ar misturado com ozônio para a atmosfera, o a mistura de gases deve passar por um destruidor de ozônio. O pessoal geralmente pode entrar novamente em uma área tratada com ozônio, após desaeração adequada, após um curto período de tempo.

d) Para evitar toxicidade pulmonar, um monitor de ozônio deve ser instalado para verifique se há alguma concentração residual de ozônio.

A fumigação por ozônio de roupas de cama, roupas de cama e qualquer outro objeto pode ser realizada de acordo com as instruções fornecidas por Inui e Ichiyanaghi (2001). O ozônio é usado em conjunto com um gerador de íons negativos e, se necessário, um aquecedor para controlar os ácaros e carrapatos.

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

A fase gás / água foi adotada nos EUA por várias lavanderias para lavar e esterilizar de maneira eficaz várias roupas de cama usadas nos estabelecimentos de saúde. Parece que, embora esse processo não seja eficiente em termos de energia, ele prolonga a vida útil da roupa em 25-50%. Além disso, a lavagem com ozônio é uma boa alternativa ao processamento convencional de linho, pois é mais eficaz em preservar o meio ambiente da água contaminada. Todas essas tecnologias inovadoras aumentam os custos com assistência médica, mas a qualidade do serviço é aprimorada e, mais importante, as infecções hospitalares podem ser minimizadas.

Um relatório completo informando sobre como melhorar a segurança nos hospitais pode ser encontrado on-line em <http://www.ahrq.gov/> Tornando os cuidados de saúde mais seguros: uma análise crítica da segurança do paciente.

CONCLUSÕES: A ozonização da água bidestilada ou do azeite é realizada borbulhando a **mistura gasosa (O_2 - O_3) por cinco minutos ou até dois dias, respectivamente. A concentração de ozônio na água pura, devido ao ozônio solubilizado, corresponde a 25% da concentração de ozônio usada, 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 por um a dois dias, o óleo permanece estável por dois anos na geladeira. Ambos atuam como desinfetantes potentes e melhoram a cicatrização, estimulando a proliferação celular. Assim que a comunidade médica apreciar sua eficácia, tanto a água quanto o óleo ozonizados se **tornarão ferramentas indispensáveis nas unidades de cicatrização de feridas crônicas. Gostaria de prever que a aplicação do óleo ozonizado, um remédio simples e barato, se tornará muito mais útil do que os cremes farmacêuticos caros e anunciará uma revolução médica para o tratamento tópico de úlceras e feridas torácicas. Sob esses termos, não é exagerado proclamar o ozônio como "a droga maravilhosa do século XXI".****

Os problemas de desinfecção da água potável e prevenção de infecções hospitalares tornaram-se de importância primordial, porque sua solução significa morte de milhões de vida para muitas pessoas. Em comparação com o cloro, a versatilidade e eficácia do ozônio é amplamente reconhecida.

Capítulo 4

COMO O OZÔNIO ATUA? COMO E POR QUE PODEMOS EVITAR TOXICIDADE DE OZÔNIO?

Este é um dos capítulos mais importantes, porque acredito que, se o ozonoterapeuta entender como o ozônio reage com células e fluidos corporais, ele poderá obter resultados terapêuticos úteis. O paciente representa o substrato que produz várias reações bioquímicas, farmacológicas e psico-neuroimunológicas e, como tal, é parte essencial do processo.

Embora o oxigênio represente a maior parte (95-98%) da mistura gasosa, considerando a enorme diluição do pequeno sangue ozonizado oxigenado reinfundido com sangue venoso, ele tem um papel insignificante. Embora, apenas graças ao oxigênio que possamos viver, esse gás tenha um efeito negativo a longo prazo, porque a respiração celular permite a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), entre as quais o radical hidroxila (OH.-) é um dos compostos radicais mais destrutivos para enzimas preciosas e DNA. Quase todo mundo sabe que, com o envelhecimento, os distúrbios metabólicos (aterosclerose, diabetes, degeneração celular) podem ser agravados pela ERO e, apenas em parte, podemos evitar seus efeitos prejudiciais. Ironicamente, mesmo a falta parcial de oxigênio (hipóxia), observável nas doenças vasculares isquêmicas, representa a causa da morte devido à isquemia do membro, infarto do coração e acidente vascular cerebral. Além disso, a hipóxia aumenta a metastatização neoplásica e, finalmente, leva à morte.

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

distinguir o terapêutico da dose tóxica.

Quando pergunto aos médicos como o ozônio age, recebo respostas estranhas: uma preferida é a idéia esotérica de que o ozônio, durante sua decomposição em oxigênio, transferirá alguma energia para o corpo, revigorando-o, e outra é que o ozônio será absorvido e, depois de entrar nas células, irá ativá-las. Em comparação com outras abordagens complementares **baseadas em postulações filosóficas, uma característica positiva da ozonoterapia É isso pode ser submetida à investigação científica mais objetiva realizada com**

métodos biológicos e clínicos. É lamentável que, por várias décadas, o empirismo e a falta de estudos básicos atrasem a compreensão dos mecanismos de ação. Além disso, **infusão perigosa e até mortal de ozônio por charlatães, uma boa dose de preconceito e o dogma inconsistente de que "o ozônio é sempre tóxico"** são responsáveis pela oposição forte e maçante da medicina convencional ao uso da ozonoterapia. No entanto, perseverarei no meu esforço e sinto-me confiante de que essa crença errada mudará no futuro próximo.

No momento, meu dever é tentar esquematicamente demonstrar que o ozônio obedece perfeitamente às noções físicas, químicas, fisiológicas e farmacológicas comuns e que suas atividades moduladoras de várias funções celulares já são conhecidas.

Em primeiro lugar, o ozônio, como qualquer outro gás, se dissolve na água do plasma (parte líquida do sangue) ou nos fluidos extracelulares, ou na fina camada de água que cobre a pele e particularmente as mucosas das vias respiratórias. trato, intestino, vagina, etc. À temperatura e pressão atmosféricas normais, devido à sua alta solubilidade e dependendo de sua pressão relativa, um pouco de ozônio se dissolve na água, mas, diferentemente do oxigênio, **NÃO EQUILIBRA** com o ozônio restante na fase gasosa. Isso acontece porque **ozônio,**

sendo um potente oxidante, REATE
IMEDIATAMENTE com várias moléculas presentes em fluidos biológicos, como
antioxidantes, proteínas, carboidratos e, preferencialmente, ácidos graxos
poliinsaturados (PUFAs).

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

A) eu ligo o primeiro "A REAÇÃO INICIAL DO OZONO", porque parte da dose de ozônio é inevitavelmente consumida durante a oxidação dos ácidos ascórbico e úrico, grupos sulfidríla (SH) de proteínas e glicoproteínas. Embora a albumina, os ácidos ascórbico e úrico controlem a dura reatividade do ozônio (Halliwell, 1996), eles permitem essa primeira reação importante porque gera espécies reativas de oxigênio (ERO), que desencadeiam várias vias bioquímicas no sangue ex vivo (isto é, a garrafa de vidro). Os ROS são neutralizados dentro de 0,5-1 minuto pelo sistema antioxidante.

B) O segundo, reação bem caracterizada é conhecida como "PEROXIDAÇÃO LÍPIDA" (Pryor et al., 1995). No ambiente hidrofílico do plasma, uma mole de uma olefina (particularmente ácido araquidônico presente nos triglicerídeos e quilomícrons plasmáticos) e uma mole de ozônio **dão origem a duas moles de aldeídos e uma mole de peróxido de hidrogênio (H₂O₂)** Essas duas reações, concluídas em segundos, consomem a dose total de ozônio que gera peróxido de hidrogênio, um oxidante, mas não uma molécula radical (geralmente incluída na família ROS) e uma variedade de aldeídos conhecidos como LOPID OXIDATION PRODUCTS (LOPs).

A partir de agora, não o ozônio, mas apenas os ROS (principalmente o peróxido de hidrogênio) e os LOPs são responsáveis por

AS REAÇÕES BIOQUÍMICAS SUCESSIVAS E MÚLTIPLAS QUE ACONTECEM EM CÉLULAS DIFERENTES EM TODO O CORPO.

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

ROS incluem vários radicais como superóxido aniônico ($O_2^{\cdot -}$) nitrogênio monóxido (NO.), peroxinitrito ($O = NOO^-$), o radical hidroxila já mencionado e outros compostos oxidantes, como peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso (HClO). ***Todos esses compostos são potencialmente citotóxicos*** (Fridovich, 1995; Pullar et al., 2000; Hooper et al., 2000), ***felizmente tem um muito meia-vida curta (normalmente uma fração de segundo) e o plasma e as células possuem antioxidantes capazes de neutralizá-las, se suas concentrações não sobrecarregarem a capacidade antioxidante.***

Os LOPs gerados após a peroxidação de uma grande variedade de PUFA são heterogêneos e brevemente são representados por radicais peroxil (ROO.), Uma variedade de hidroperóxidos (R-OOH) e uma mistura complexa de produtos finais aldeídicos de baixo peso molecular, nomeadamente malonyldialdeído (MDA) e alcenais, entre os quais o 4-hidroxi-2,3-transnonenal (4-HNE), é um dos mais citotóxicos. A química e bioquímica desses compostos foi magistralmente descrita pelo grupo de Esterbauer (1991). Se alguém pensar na riqueza e heterogeneidade química de

lipídios, glicolipídios e

Como os fosfolipídios presentes no plasma, torna-se difícil imaginar quantos compostos potentes e potencialmente nocivos podem ser gerados pelos lipídios que reagem com o ozônio. Durante uma de minhas várias disputas com árbitros americanos, um ilustre cientista escreveu: "*É grotesco pensar que qualquer*"

A Agência Reguladora de Medicamentos do Oeste do Mundo toleraria infundir a mistura de produtos ozonizados para tratar doenças, embora seja provável que os produtos iniciem e / ou modulem um amplo espectro de processos imune inflamatórios em vários graus".

Na minha opinião, **esse árbitro perdeu o que acredito ser a força formidável da ozonoterapia: desde que possamos controlar (usando concentrações precisas de ozônio exatamente relacionadas ao volume sanguíneo e à capacidade antioxidante) a quantidade de LOPs, podemos obter uma infinidade de efeitos biológicos impensáveis com um único medicamento** (Figura 1).

O esquema deve fixar na mente do leitor esse ponto crucial e a sequência de eventos que acabam levando aos resultados terapêuticos: as EROs são produzidas apenas durante o **curto período de tempo em que o ozônio está presente na garrafa de vidro, ex vivo, e produzem efeitos biológicos INICIAIS no sangue, enquanto os LOPs, produzidos simultaneamente, têm uma meia-vida muito mais longa e, durante a reinfusão de sangue ozonizado no doador, atingem o sistema vascular e praticamente todos os órgãos onde desencadeiam LATE efeitos** (Figura 2).

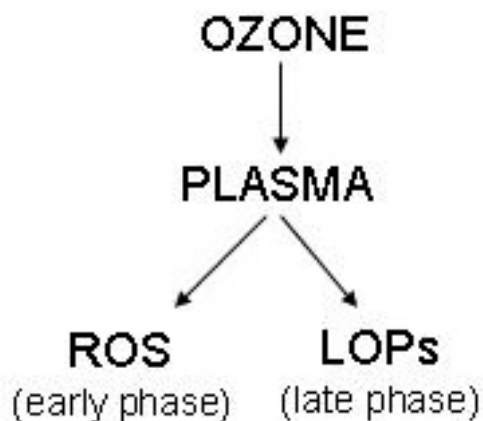


Figura 1. O esquema pretende mostrar que o ozônio dissolvido na água plasmática reage imediatamente com várias biomoléculas e desaparece. Os compostos gerados durante as reações (ROS e LOPs) representam os "mensageiros do ozônio" e são responsáveis pelos efeitos biológicos e terapêuticos.

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?

Vamos primeiro examinar o comportamento e a farmacodinâmica do peróxido de hidrogênio, que em termos práticos é o ROS mais importante. Assim que o ozônio se dissolve na água plasmática e reage com os PUFAs, **a concentração de peróxido de hidrogênio começa a aumentar, mas, com a mesma rapidez, diminui porque essa molécula sindicalizada se difunde rapidamente em eritrócitos,**

leucócitos e plaquetas, onde desencadeia vários vias bioquímicas.

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

mcg / ml por ml de sangue, o processo de geração, difusão e redução de peróxido de hidrogênio sempre foi considerado extremamente transitório (Bocci et al., 1993a; b; 1998a; b).

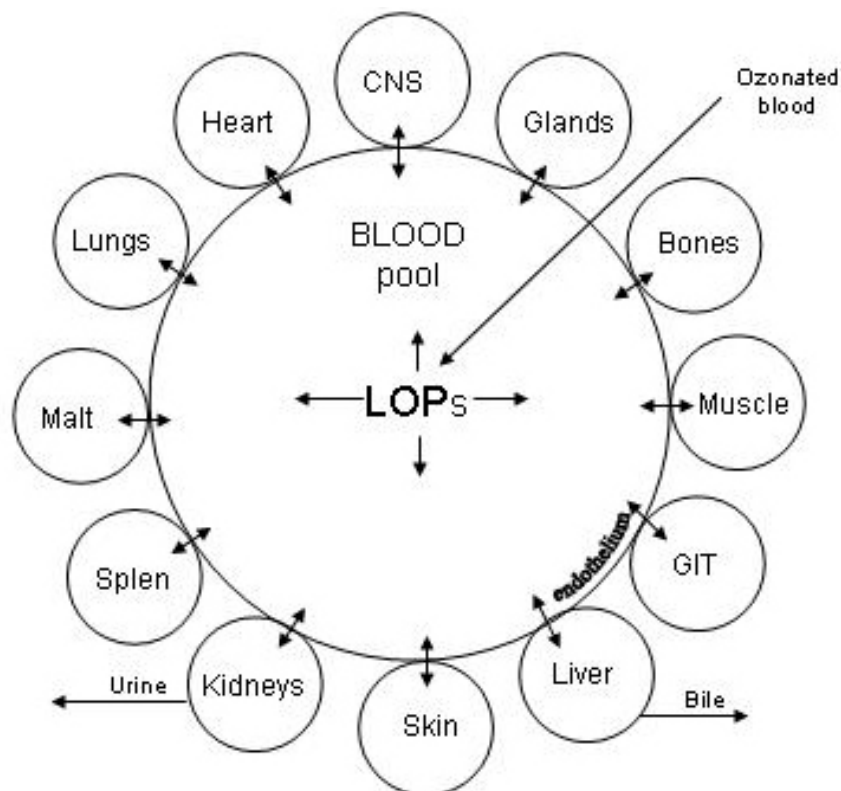


Figura 2. A resposta biológica multivariada do organismo ao sangue ozonizado pode ser considerada considerando-se que as células sanguíneas ozonizadas e os LOPs gerados interagem com vários órgãos. Alguns deles representam alvos reais (fígado na hepatite crônica, sistema vascular para vasculopatias), enquanto outros órgãos provavelmente estão envolvidos na restauração da homeostase normal.

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

O peróxido de hidrogênio é agora amplamente reconhecido como uma molécula de **sinalização intracelular 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 oxidando as cisteínas (Rhee et al., 2000), e nós e Outros descobrimos que ele atua nas células mononucleares do sangue (Bocci e Paulesu, 1990; Bocci et al., 1993b; 1998a; Reth, 2002), nas plaquetas (Bocci et al., 1999a), nas células endoteliais (Valacchi e Bocci, 2000) e nos eritrócitos (Bocci, 2002).

As EROs que entram nos eritrócitos são quase imediatamente reduzidas (peróxido de hidrogênio em água e lipoperóxidos em hidroperóxidos) às custas do GSH. A enorme massa de eritrócitos pode facilmente eliminar o peróxido de hidrogênio e, em 10 a 15 minutos, reciclar maravilhosamente os antioxidantes oxidados na forma reduzida (Mendiratta et al., 1998a, b).

Enquanto

glutathione redutase (GSH-Rd) utiliza o fosfato reduzido de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH, esta coenzima serve como doador de elétrons para várias reações bioquímicas) reciclar a glutathione oxidada (GSSG) para o nível original de GSH, o NADP oxidado é reduzido após a ativação da via da pentose fosfato, da qual a glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6PD) é a enzima chave. Assim, a glicólise é acelerada com um consequente aumento dos níveis de ATP. Além disso, os eritrócitos reinfundidos, por um breve período, aumentam a liberação de oxigênio nos tecidos isquêmicos devido a uma mudança para a direita da curva de dissociação da oxigenasemoglobina devido a uma ligeira diminuição do pH intracelular (efeito Bohr) ou / e um aumento de 2, 3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

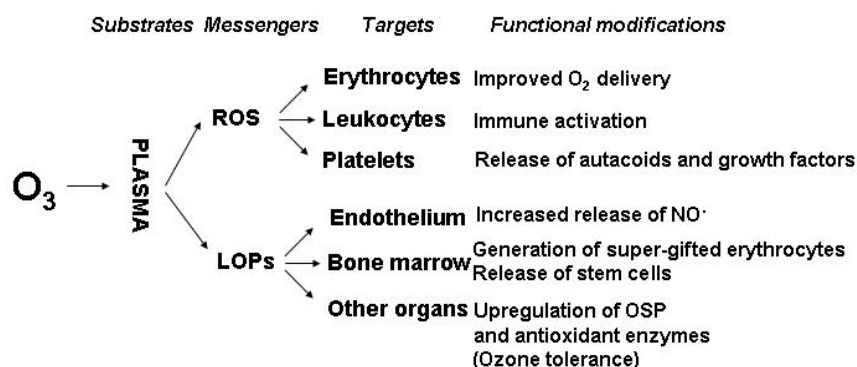


Figura 3. Um resumo dos efeitos biológicos obtidos durante a exposição do sangue humano ao oxigênio-ozônio, *ex vivo* e durante sua reinfusão no doador.

Existe uma ampla literatura sobre a citotoxicidade de LOPs. Esses compostos, quando testados em cultura de tecidos ou examinados no contexto do delicado sistema respiratório, são tóxicos mesmo na concentração de 1 micromolar. Surpreendentemente, as concentrações submicromolares (0,01-0,5 microM) testadas em vários tipos de células podem estimular a proliferação e atividades bioquímicas úteis. Esses achados levam a crer que a toxicidade dos produtos lipídicos ozonizados depende de suas concentrações finais e localização do tecido, para que possam atuar como sinais prejudiciais ou úteis (Dianzani, 1998; Parola et al., 1999; Bosch-Morell et al., 1999; Larini et al., 2004). **O sangue, em comparação com os pulmões, é um "tecido" muito mais resistente ao ozônio e nunca observamos nenhum dano. Contudo, quando reinfundimos ozonizado**

sangue, qual é o destino dos LOPs? Frequentemente, medimos a cinética do desaparecimento do sangue e a meia-vida em seis pacientes com degeneração macular agerelada (ARMD) foi equivalente a $4,2 \pm 1,7$ min. Por outro lado, se as mesmas amostras de sangue ozonizado foram incubadas in vitro, os níveis de LOPs praticamente não declinaram durante as próximas duas horas, um resultado que esclareceu sua toxicidade em culturas de células estáticas. No que diz respeito ao hidroperóxido de éster de colesterol, Yamamoto (2000) enfatizou o papel da degradação enzimática e da captação hepática. **Assim, a toxicidade dos LOPs in vivo é provavelmente irrelevante pelos seguintes motivos:**

1) A diluição (até 150-200 dobras) desses compostos no sangue e nos fluidos corporais diminui rapidamente sua concentração inicial para níveis farmacológicos, mas não tóxicos. Obviamente, a dose de ozônio deve estar dentro da faixa terapêutica.

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

3) DESTOXIFICAÇÃO DE LOPs (difícilmente observável in vitro) devido à interação com bilhões de células dotadas de enzimas desintoxicantes, como aldeído e álcool-desidrogenases, aldose redutase e GSH-transferase (GSH-T).

4) EXCREÇÃO DE LOPs na urina e bile após desintoxicação hepática e excreção renal.

5) BIOATIVIDADE sem toxicidade. Como já mencionado, concentrações submicromolares de LOPs podem atuar como mensageiros fisiológicos capazes de reativar um sistema biológico que deu errado.

Do ponto de vista farmacocinético, quantidades vestigiais de LOPs podem atingir todos os órgãos, particularmente a medula óssea e o Sistema Nervoso Central (Figura 2). **Os LOPs são extremamente importantes para informar os receptores celulares específicos de um estresse oxidativo mínimo e calculado, provocando a resposta adaptativa.** Em relação aos eritrócitos, os LOPs podem influenciar a linhagem eritroblástica, permitindo a geração de células com características bioquímicas aprimoradas. Esses "eritrócitos supergifted", como os chamei, devido ao maior conteúdo de 2,3-DPG e enzimas antioxidantes, durante os quatro meses seguintes, são capazes de fornecer mais oxigênio aos tecidos isquêmicos. A consequência de tratamentos repetidos, obviamente dependendo do volume de sangue ozonizado, da concentração de ozônio e do cronograma é que, após alguns tratamentos iniciais, uma coorte (cerca de 0,8% da piscina) de "eritrócitos supergiftados" entrará diariamente no circulação e, incansavelmente, substituirá os eritrócitos antigos gerados antes da terapia. Isso significa que, durante a ozonoterapia prolongada, a população de eritrócitos incluirá não apenas células com idades diferentes, mas, o mais importante, eritrócitos com diferentes capacidades bioquímicas e funcionais. No decorrer da terapia com ozônio, já medimos um aumento acentuado de G6PD 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 sanguíneas têm uma vida útil definida e uma memória bioquímica limitada; portanto, a vantagem terapêutica DEVE SER MANTIDA COM MENOS TRATAMENTOS FREQUENTES.

A toxicidade do ozônio no sangue, fluidos biológicos e órgãos internos pode ser totalmente evitada quando a dose de ozônio reduz apenas parcialmente e transitoriamente a capacidade antioxidante multiforme e potente. O sistema antioxidante evoluiu nos últimos dois bilhões de anos como uma defesa essencial contra o oxigênio: é composto de componentes sequestradores, como albumina, vitaminas C e E, ácido úrico, bilirrubina, cisteína, ubiquinol, ácido alfa-lipóico e intracelular. antioxidantes, como GSH,

tioredoxina e enzimas

(superóxido dismutase, SOD; GSH-Px, GSH-Rd, GSH-T, catalase etc.) e proteínas como transferrina e caeruloplasmina, capazes de quelar o ferro e o cobre livres que, de outro modo, podem favorecer a formação de radicais hidroxila. **A riqueza e a variedade de antioxidantes extracelulares e intracelulares,**

Descrito detalhadamente 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 pequenas quantidades de ozônio podem ser domadas com os resultados de estimular vários sistemas biológicos sem efeitos deletérios. Até que este ponto-chave seja entendido, o dogma da toxicidade do ozônio continuará a persistir.**

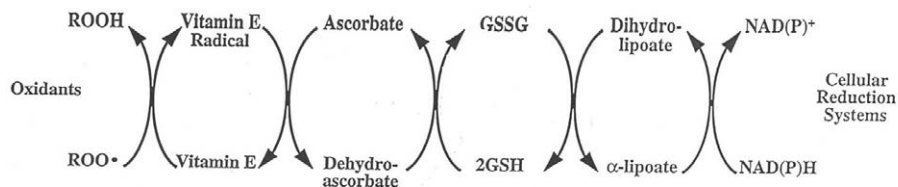
O leitor pode apreciar a complexidade deste sistema na Tabela 2

Tabela 2. O sistema antioxidante

NÃO ENZIMÁTICO			ENZIMÁTICO
Hidrossolúvel	Lipossolúvel	Proteínas quelantes	
Ácido úrico Ácido ascórbico Glicose, Cisteína, Cisteamina, Taurina, Triptofano, Histidina, Metionina GSH Proteínas plasmáticas	Vitamina E Vitamina A, Carotenóides Coenzima Q - ácido lipóico Bilirrubina Tioredoxina Bioflavonóides Melatonina Licopeno	Transferrina Ferritina Caeruloplasmina Lactoferrina Hemopessina Albumina	Superóxido dismutase (SOD) Catalase Glutathione peroxidases Glutathione redox system Reduzindo equivalentes via NADPH e NADH

A interação entre antioxidantes, enzimas e o sistema metabólico é muito importante, pois permite sua rápida regeneração e manutenção de um status antioxidante normal. O esquema a seguir, desenhado pelo Prof. L. Packer, ilustra lindamente a cooperação entre vários sistemas antioxidantes, a fim de neutralizar uma ROO do radical lipoperóxido. (mostrado no lado esquerdo) para um hidroperóxido menos reativo, ROOH. o

a atividade redutora é gerada continuamente pelo metabolismo celular através da redução contínua de NAD (P) + a NAD (P) H.



Basta dizer aqui 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 acrescentar que essa depleção parcial é corrigida em menos de 20 minutos, graças à reciclagem do ácido desidroascórbico, GSSG, radical alfa-tocoferil nos compostos reduzidos.**

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

Ambos os gases se dissolvem na água do plasma, dependendo de sua solubilidade, pressão parcial e temperatura. Enquanto o oxigênio se equilibra prontamente entre as fases gasosa e sanguínea, o ozônio dez vezes mais solúvel não pode se equilibrar porque ele reage com biomoléculas (PUFA, antioxidantes) presentes no plasma. A reação produz peróxido de hidrogênio (entre outras possíveis EROs) e produtos de oxidação lipídica (LOPs). O aumento repentino no plasma da concentração de peróxido de hidrogênio gera um gradiente, o que causa sua rápida transferência para as células sanguíneas, onde, em poucos segundos, ativa vários processos bioquímicos e, simultaneamente, sofre redução na água pelo eficiente sistema antioxidante intracelular (GSH, catalase, GSH-Px). Esta etapa crítica corresponde a um controle,

Embora os ROS sejam responsáveis por *imediate* efeitos biológicos (Figura 1), LOPs são importantes como *atrasado* efetores, quando o sangue ozonizado *ex vivo* retorna à circulação após reinfusão (Figuras 2 e 3).

Os LOPs podem atingir qualquer órgão, particularmente a medula óssea, onde, após a ligação a receptores em concentrações submicromolares, provocam a *adaptação ao estresse oxidativo agudo repetido*, que é a marca registrada da auto-hemoterapia ozonizada. Após terapia prolongada, a atividade dos LOPs culminará na regulação positiva de enzimas antioxidantes, no aparecimento de proteínas do estresse oxidativo (heme-oxigenase I como marcador típico) e na provável liberação de células-tronco, que representam fatores cruciais que explicam alguns dos efeitos extraordinários da ozonoterapia (Capítulo 8).

Deve-se enfatizar que o SANGUE EXPOSTO AO OZÔNIO SUBSTITUI UM ESTRESSE OXIDATIVO TRANSITÓRIO necessário para ativar funções biológicas sem efeitos prejudiciais. O estresse deve ser adequado (não subliminar) para ativar os mecanismos fisiológicos, MAS NÃO EXCESSIVO para sobrecarregar o sistema antioxidante intracelular e causar danos. Assim, uma dose excessiva de ozônio ou incompetência na manipulação desse gás pode ser prejudicial. Por outro lado, doses muito baixas 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 estresse oxidativo agudo incomoda os oponentes dessa abordagem, porque a consideram um dano infligido aos pacientes, possivelmente já sob estresse oxidativo crônico. ELES NÃO ACREDITAM QUE A OZONOTERAPIA INDUZ UMA RESPOSTA TERAPÊUTICA MULTIVARIADA JÁ BEM DOCUMENTADA EM ALGUMAS DOENÇAS. Além disso, NÃO DISTINGUEM *O ESTRESSE OXIDATIVO CRÔNICO (COS)* DEVIDO A UMA HIPEROXIDAÇÃO ENDÓGENA E NÃO CONTROLADA *COM AS ESTRESSES OXIDAS PEQUENAS E TRANSITÓRIAS*, podemos executar com precisão *EX VIVO* com a dose de ozônio.

A RESPOSTA TERAPÊUTICA alcançada após esses repetidos estresses oxidativos pode ser vista como um EFEITO PRECONDITIVO, eventualmente capaz de reequilibrar o sistema redox alterado por estímulos patogenéticos.

capítulo 5

COMO O OZONO É ADMINISTRADO?

Exceto pela via de inalação (proibida pela toxicidade pulmonar traqueobrônquica), muitas vias parentéricas e tópicas são usadas para administrar ozônio sem efeitos tóxicos e desconforto mínimo (Tabela 3).

Tabela 3. Rotas de administração de ozônio

<i>Parenteral</i>	<i>Local ou regional</i>
Intravenoso (IV)	Nasal†
Intra-arterial (IA) *	Tubal †
Intramuscular (como primário)	Auricular
Subcutâneo (SC)	Oral†
Intraperitoneal (EPI)	Vaginal
Intrapleural (IPL)	Uretral e intrabladder
Intra-articular (TAI)	
A) Periaricular	Retal
B) Miofascial.	
Intradisc (ID)	Cutâneo
Inforaminal (IF)	Dental
Intralesional (IL) **	

* Não é mais usado para isquemia de membros. A metástase hepática pode ser embolizada através da artéria hepática.

** intratouroural ou via fistula intra-abscesso † a ser realizada durante apneia de 30 a 60 segundos

A mistura gasosa, composta por nada menos que 95% de oxigênio e menos de 5% de ozônio, possui uma leve pressão positiva e pode ser coletada com uma seringa calibrada (o vidro é ideal, mas impraticável e foi substituído por descartável, polipropileno, revestido com silicone). seringas ou, se for necessário um fluxo contínuo de gás, inserindo uma conexão de aço inoxidável na válvula de saída do gerador de ozônio. **TUBULAÇÕES DE BORRACHA NÃO PODEM SER USADAS**

porque o ozônio desintegra a borracha; mas um tubo de silicone é ideal.

Embora o ozônio seja um desinfetante potente, o oxigênio médico, os O-rings e as torneiras não são estéreis e, exceto na insuflação retal, o ozônio como gás seco deve ser filtrado para qualquer outra aplicação, a fim de evitar possíveis infecções. Atualmente, estamos usando um filtro hidrofóbico antibacteriano, resistente ao ozônio, com uma porosidade de 0,2 microm.

Devido a várias mortes devido a embolia pulmonar, **A ADMINISTRAÇÃO DIRETA INTRAVENOSA E INTRA-ARTERIAL DA MISTURA DE GÁS**, contendo quantidades variáveis de ozônio, **É PROÍBIDO** desde 1984. Embora o gás seja injetado muito lentamente, favorece a formação de um trem de gás bolha, onde o ozônio (mais solúvel que o oxigênio) se dissolve e reage com o sangue, enquanto o oxigênio atinge o ventrículo direito e a circulação pulmonar. Deve-se ter em mente que a solubilidade do oxigênio a 37 ° C é de apenas 0,23 ml por 100 ml de água plasmática e, portanto, o plasma venoso não pode dissolver o oxigênio com rapidez suficiente, levando à formação de um êmbolo de gás. É um desastre que naturalistas, praticantes e charlatões sem qualquer qualificação médica continuem realizando essa prática no Quênia, Canadá, Jamaica, Índia etc. e propagem essa técnica em outros países subdesenvolvidos onde não há controle médico.

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

Essa idéia está totalmente errada com base no seguinte cálculo: cerca de 500 ml de mistura gasosa são injetados em cerca de quatro horas (2 ml por min) com uma dose total de ozônio de 35 mg ($70 \text{ mcg} / \text{ml} \times 500 \text{ ml} = 35.000 \text{ mcg}$) Um homem normal de 70 kg possui 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 plasmático é de cerca de 3 L, mas troca continuamente componentes (e antioxidantes) com cerca de 12 L de fluidos extravasculares. Isso implica que a dose total de 35 mg de ozônio finalmente se dissolverá e reagirá com um volume real de água próximo a 15 L. Portanto, a concentração final de ozônio pode variar entre 0,3-3,0 mcg / ml, que é uma concentração virucida **absolutamente ineficaz também porque a maioria do ozônio é extinto pelos antioxidantes. e, ironicamente, permanece bem protegido pelo sistema antioxidante intracelular.** O outro argumento dos charlatões é que a administração direta de gás IV promove uma boa oxigenação do sangue. Um cálculo simples demonstra que isso também está errado e, em qualquer caso, a oxigenoterapia pode ser realizada de maneira eficaz e segura, respirando oxigênio umidificado 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 leito capilar do membro, a administração de IA não envolve risco de embolia, mas provou-se que não tem vantagem em comparação à auto-hemoterapia clássica ozonizada ou mesmo à insuflação retal de gás. Portanto, não é mais utilizado, também porque devem ser evitadas punções arteriais repetidas. Por outro lado, a prática de embolia terapêutica (com álcool e compostos citotóxicos) para metástase hepática está atualmente em uso atual e parece ser útil. É então possível considerar o lento processo intra-arterial

(via artéria hepática) administração de 20-40 ml de gás com uma concentração de ozônio de até 70 mcg / ml. O risco de produzir embolia de oxigênio é mínimo porque o gás será disperso nos capilares sinusoidais e tumorais, **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 metástase hepática difusa sem efeitos adversos.

Qual é o estado da arte de hoje em termos de outras rotas parentéricas? No passado, particularmente os charlatões usavam as ROTAS IM e SC para o tratamento de hepatite viral crônica e vasculopatias. Volumes de até 300 ml de gás foram subdivididos em locais diferentes usando concentrações de ozônio de 10-15 mcg / ml. Na Itália, nas últimas duas décadas, muitos ozonoterapeutas ganharam a vida realizando a administração SC de gás (concentração de ozônio: 2-4 mcg / ml) para o tratamento da lipodistrofia, vulgarmente conhecida como celulite. Infelizmente, esse tratamento se tornou tão popular para ser realizado em centros de beleza por esteticistas inexperientes, que ousaram 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.**

Finalmente duas jovens mulheres, tratados por essa patologia trivial, foram mortos na Itália em março de 1998 e dezembro de 2002, para que o Ministério da Saúde proibisse corretamente o uso da ozonioterapia em todos os centros de cosméticos e beleza e, incorretamente, o uso da AHT ozonizada em todos os hospitais públicos.

Obviamente, mesmo que esse enorme volume de gás seja fracionado em várias áreas do tecido SC da parte inferior do corpo, ele pode convergir para um êmbolo mortal. Tanto a administração direta de gás IV quanto a prática descrita recentemente comprometeram profundamente o futuro da ozonoterapia na Itália e é uma pena que tenha sido dada tanta importância às aplicações de ozônio em tratamentos cosméticos. O futuro da ozonoterapia, se houver, certamente não virá com o tratamento da celulite!

Que eu saiba, as ROTAS INTRAPERITONEAL E INTRAPLEURAL foram usadas pelos médicos russos usando a primeira água ozonizada para lavar o material purulento e depois insuflando 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, ao reagir com exsudatos, pode eliminar a infecção. Além disso, ao estimular a vasodilatação e a proliferação celular, pode levar a uma rápida cicatrização. Este tratamento não danifica o peritônio, como observamos após a insuflação de até 300 ml de gás (!) Na cavidade peritoneal do coelho, testando uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml. Não foi observado desconforto animal nem dano ao revestimento peritoneal na autópsia após 24 e 48 horas. Na minha opinião, **essas vias merecem ser avaliadas na carcinomatose peritoneal e pleural e é lamentável que os oncologistas desconsiderem essa abordagem:** insuflações diárias de 200-300 ml de gás podem ser facilmente

realizaram melhorias nas concentrações de ozônio de 5 a 40 mcg / ml com base na reatividade do paciente. O ozônio pode ser diretamente citotóxico para células neoplásicas como compostos quimioterapêuticos, com as vantagens de evitar a quimiorresistência, não causando efeitos tóxicos, depressão da medula óssea, mucosite e custando quase nada. O risco de embolia é praticamente nulo e a vantagem de uma hiperóxia local, embora transitória, não pode ser negligenciada. Uma cânula de silicone permanente pode ser facilmente inserida permanentemente nas cavidades para administração diária.

Outra possibilidade interessante, aplicável a pacientes freqüentemente acometidos por hepatite viral crônica, enquanto em diálise peritoneal, é insuflar o oxigênio-ozônio todos os dias por via intraperitoneal via cateter já implantado. Com um gerador de ozônio adequado em casa, a autoterapia pode ser realizada facilmente pelo paciente entre as 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 uma concentração de ozônio de 5 mcg / ml e lentamente aumentando para 8-10 mcg / ml, permitindo assim a indução da tolerância ao ozônio. Obviamente, a terapia antiviral pode ser complementada usando interferon ou / e auto-hemoterapia ozonizada e insuflação retal de gás.

A administração intra-articular, intradisc e intra-forinal será discutida no contexto de doenças ortopédicas.

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

As afecções nasais, tubárias e orais (gingivais, mucosas e tonsilares) podem ser tratadas com cateteres de metal ou silicone adequados. Se o gás for usado, um volume de cerca de 20 ml (concentrações de ozônio de 5 a 20 mcg / ml) pode ser suficiente, mas o paciente, depois de respirar fundo, deve permanecer em apneia por 40-60 segundos e expirar profundamente. . As úlceras aftosas na cavidade oral podem ser tratadas com mini-injeções intralesionais de ozônio (concentração: 5-10 mcg / ml), seguidas pela aplicação diária de óleo ozonizado. No momento, tornou-se moda o uso de um copo de silicone que envolve e expõe uma lesão herpética ao ozônio por 20 a 30 segundos (capítulo 9, seção XVI). A aplicação de óleo ozonizado na lesão é muito mais prática e barata.

O tratamento com ozônio de infecções retais e vaginais crônicas (bacterianas, virais, fúngicas e protozoárias), resistentes aos tratamentos convencionais, responde muito bem à ozonoterapia. Depois de inserir cerca de 10 a 20 cm de um cateter de polietileno (lubrificado com óleo), podemos começar a lavar as cavidades com água ozonizada para remover a secreção purulenta. Em seguida, podemos insuflar 50 ou 300 ml de gás (para cavidades vaginais ou retais, respectivamente) por alguns minutos e, em seguida, com uma seringa, aplicar 5-20 ml de óleo ozonizado, tomando cuidado para diminuir a concentração de ozônio. infecção recua. Pessários e supositórios vaginais e retais de óleo ozonizado podem ser aplicados antes da noite

descansar. Uma estratégia semelhante pode ser usada para tratar infecções uretrais ou da bexiga, tendo em mente diminuir as concentrações de ozônio entre 3 e 1015 mcg / ml, respectivamente.

As aplicações cutâneas consideram todos os tipos de infecções (desde dor até úlceras diabéticas, picadas e queimaduras de insetos e águas-vivas), trauma accidental e de guerra. O gás pode ser usado, mas a lesão deve ser selada hermeticamente com vários dispositivos resistentes ao ozônio para impedir a respiração do ozônio. Com um copo rígido de Teflon, é possível obter um leve vácuo que, segundo Werkmeister (1995), favorece a vasodilatação local. Nesse caso, o ozonoterapeuta precisa de um gerador de ozônio equipado com uma bomba de sucção. Se uma exposição dinâmica não for viável, o sistema estático pode ser alcançado com uma grande bolsa de polietileno selada com uma larga fita adesiva, não muito firme para causar estase venosa. Todos esses sistemas devem conter água porque o ozônio dificilmente atua na forma seca e deve se dissolver na água. Recentemente, vários tipos de câmaras,

Ninguém duvida da potente atividade desinfetante do ozônio (provavelmente um pouco inferior ao iodo, que é realmente muito duro) em relação a bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, micetos, vírus e protozoários. O tratamento simples e barato com água e óleo ozonizados é bem tolerado, não apresenta efeitos nocivos e o tempo de cicatrização é muito menor do que em qualquer tratamento convencional. A última vantagem é devida a vários fatores concomitantes, como desinfecção, vasodilatação e oxigenação, com normalização da acidose tecidual e reabsorção do edema.

A sequência teórica de cicatrização de feridas representado esquematicamente para acontecer em três estágios sucessivos (Martin, 1997). O esquema apresentado na Figura 4 **mostra três fases: A fase I indica o estágio da inflamação, normalmente durando 2-3 dias.** A infecção bacteriana sucessiva a um trauma, diabetes, isquemia local e possivelmente resistência a antibióticos, pode se tornar crônica, a menos que intervenhamos com a 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 acompanhada por uma proliferação ativa de fibroblastos e queratinócitos. O uso de óleo ozonizado não apenas impede uma superinfecção, mas também lenço de papel
estimula a inicial
reconstrução. **A restitutio ad integrum, ou seja, fase III, inclui a cura final e a remodelação do tecido cicatricial e pode demorar muito tempo em pacientes idosos e / ou diabéticos.** Em alguns casos, a liberação excessiva do fator de crescimento transformador (TGF beta 1) pode estimular a fibrogênese excessiva com a formação de quelóides.

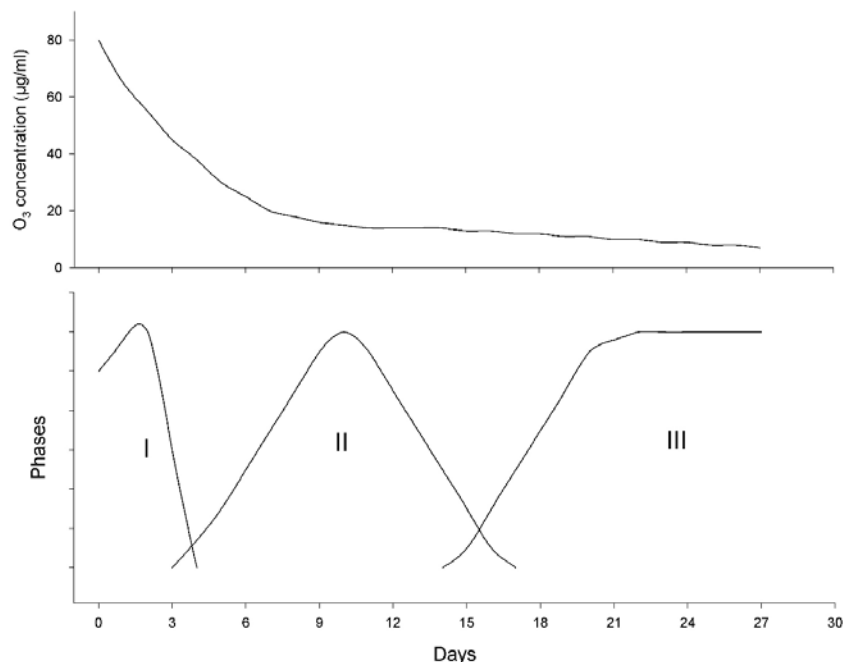


Figura 4. As três fases da cicatrização de feridas. Na primeira (I) fase, a inflamação prevalece, com a presença de neutrófilos, macrófagos, mastócitos, plaquetas, bactérias e toxinas. A aplicação do ozônio inibe a infecção e promove a segunda fase (II), com duração de aproximadamente duas semanas. Durante esta fase, a aplicação constante de ozônio em concentrações progressivamente mais baixas não apenas impede uma superinfecção, mas também estimula 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 restituito ad integrum, ou seja, reconstrução completa da ferida, ocorre

durante a última (III) fase. No entanto, a liberação excessiva de TGF β 1 pode estimular fibrogênese excessiva com a formação de quelóides. O diagrama acima mostra as concentrações aproximadas de ozônio que devem ser progressivamente reduzidas para evitar a inibição da cicatrização

Na minha experiência, a cura bem-sucedida e bastante rápida de uma úlcera necrótica em pacientes arteriopáticos, diabéticos e imunossuprimidos pode ser alcançada

de combinando a parenteral tratamento (ozonizado autohemoterapia), com a aplicação apropriada de uma concentração de ozônio progressivamente mais baixa de água e óleo ozonizados. Um controle rígido da glicemia e a combinação dessas terapias parecem agir sinergicamente.

CONCLUSÕES: O leitor ficará surpreso com a variedade de vias de administração do ozônio. Apesar de sua toxicidade intrínseca, se usado em doses criteriosas, o ozônio é uma droga versátil, que pode ser surpreendentemente útil em várias doenças. Mesmo infecções locais ou neoplasias no local oral-faríngeo podem ser tratadas, desde que o paciente permaneça em apneia por cerca de 40 segundos ou tenha sido intubado. Devido à falsa alegação dos charlatães de que a administração direta de gás IV poderia curar a infecção pelo HIV,

Essa rota, apesar de ter causado muitos acidentes e mortes, ainda é usada em países do terceiro mundo. Embora a morte se deva a embolia de oxigênio e não à toxicidade do ozônio, ela deve ser proscrita porque existem outros métodos seguros para a administração de ozônio.

Em relação à administração do CS, *ozonetherapists* tratando as lipodistrofias devem ser advertidas para injetar pequenos volumes (2-4 ml) de gás em vários locais, num total de apenas 80-100 ml. Isso já é um pouco perigoso, mas nunca causou a morte, pois ocorreu após a injeção de 300-500 ml. As administrações intraperitoneal e intrapleural têm sido pouco utilizadas pelos profissionais, mas são de grande interesse no tratamento de peritonite com risco de vida, empiema, carcinomatose peritoneal e pleural e hepatite viral crônica em pacientes submetidos a diálise peritoneal.

Trauma acidental e de guerra, queimaduras e todos os tipos de infecções cutâneas agudas e crônicas podem ser proficientemente tratadas com água e óleo ozonizados que, em comparação aos cremes convencionais, merecem grande atenção. O uso tópico de ozônio em úlceras e feridas crônicas e torácicas, presentes em pacientes diabéticos e idosos, permite uma melhoria e cicatrização tão rápidas para promover o ozônio na categoria de medicamento "WONDER".

Capítulo 6

AS SEIS MODALIDADES TERAPÊUTICAS

A administração parenteral de ozônio pode representar a chave para resolver alguns problemas médicos quando a medicina ortodoxa não conseguiu. Para os procedimentos antigos: auto-hemoterapia maior e menor ozonizada (AHT) e insuflação retal, nosso trabalho permitiu a adição de três novas opções, todas elas serão examinadas criticamente neste capítulo.

1 MAIOR AUTOMÁTICA TERAPIA OZÔNICA (AHT)

Esse termo indica o procedimento clássico e inigualável pelo qual um volume de sangue é retirado de uma veia do braço, exposto ao oxigênio-ozônio por pelo menos cinco minutos com **uma mistura suave e reinfundido IV (AHT principal) ou IM (AHT menor) no doador. "Principal" e "menor"** servem apenas para indicar um volume diferente de sangue: 50-270 ml para o primeiro e 5-10 ml para o último. A idéia original de expor o sangue ex vivo a uma mistura gasosa foi proposta por Wehrli e Steinbarth (1954), que publicaram o método de irradiar sangue com luz UV na presença de oxigênio puro. Este procedimento, chamado HOT (terapia de oxidações de Hamatogene), não é mais usado porque era incerto em relação à concentração real de ozônio durante a irradiação de oxigênio e era complicado e arriscado porque a ampola de quartzo precisava ser limpa e esterilizada após cada tratamento. De fato, alguns casos de infecção cruzada com o HCV, devido à esterilização imperfeita, foram amplamente divulgados para denegrir a moderna terapia com ozônio (Gabriel et al., 1996), que nada tem a ver com o HOT. Nos anos 60, geradores médicos confiáveis tornaram-se disponíveis e HANS WOLFF PROPOSTOS QUE O SANGUE ESTEJA EXPOSTO DIRETAMENTE AO OZÔNIO, com a vantagem de saber sua concentração exata. Já em 1974, ele relatou que havia usado esse método em muitos pacientes sem nenhum problema.

Infelizmente, modificações subsequentes que pioraram o procedimento; por exemplo, o uso de apenas um tubo para coletar e reinfundir o sangue (envolvendo o risco de formação de coágulo e a desvantagem de uma mistura imperfeita de sangue com gás) e ainda pior,

desde 1991, na Itália, a substituição de garrafas de vidro neutras, perfeitamente resistentes ao ozônio, por sacos plásticos, por serem mais baratas e fáceis de guardar. Estes sacos são feitos de cerca de 55% de cloreto de polivinil (PVC) misturado com vários aditivos, dentre os quais cerca de 43% de ftalatos (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). Esses compostos tornam o PVC elástico, mas uma quantidade mínima de ftalatos é liberada no sangue. Esta pouca contaminação é permitida e os sacos são comumente usados para armazenamento de sangue, **mas o problema surge após a adição de ozônio nos sacos, porque o ozônio causa uma enorme liberação de micropartículas e ftalatos de plástico no sangue, com conseqüências preocupantes para o paciente após a reinfusão.** Após minha notificação às autoridades de saúde, o Ministério da Saúde italiano estabeleceu muito claramente que os sacos de plástico nunca devem ser usados para a ozonoterapia. Apesar desta regulamentação precisa, **alguns ozonoterapeutas italianos, vergonhosamente despreocupados com a segurança do paciente, continuam a usá-los!** Felizmente, isso não parece acontecer em outros países europeus, mas, mais uma vez, esse comportamento repreensível desacredita essa abordagem. Os ftalatos podem não ser tóxicos, mas as micropartículas plásticas, absorvidas pelo sistema retículo-endotelial no fígado do baço e na medula óssea, podem representar um estímulo cancerígeno.

Após vários anos de experimentação em laboratório e trabalho clínico, agora otimizamos um método auto-hemoterapêutico bastante simples, resistente ao ozônio, absolutamente atóxico e flexível no sentido de que é possível usar um volume sanguíneo de 100 a 270 ml (dependendo do paciente), um volume adequado de solução de citrato de sódio (3,8%) e o volume necessário de **gás sem aumentar a pressão atmosférica na garrafa de vidro. Nosso dispositivo consiste em 1) uma garrafa de vidro neutro de 500 ml (estéril e sob vácuo) onde injetamos, como primeira coisa, o anticoagulante escolhido, 2) um novo tubo atóxico com forma Y, onde um tubo (segmento A, quando conectado ao Butterfly G19) coleta sangue e o outro (segmento B) é usado para insuflar O₂ estéril filtrado 2- O₂ através de um filtro antibacteriano (0,2 micron) e hidrofóbico resistente ao ozônio.** Como se pode ver na Figura 5, os segmentos A e B estão conectados ao segmento C, que **transporta primeiro sangue e gás dentro da garrafa de vidro, 3) um tubo padrão (filtro de sangue)** usado, primeiro para infundir solução salina e, segundo, para devolver o sangue ozonizado ao doador. Dessa forma, realizamos apenas uma punção venosa porque, enquanto realizamos a ozonização do sangue, o paciente recebe uma infusão lenta de solução salina. É importante que a exposição do sangue à mistura gasosa dure pelo menos 5 minutos, porque a mistura do sangue DEVE ser suave para evitar a formação de espuma. Como o sangue é muito viscoso, são necessários 5 a 10 minutos para alcançar um equilíbrio completo e homogêneo. Pode-se notar que **o pO₂ atinge lentamente valores suprafsiológicos (até 400 mmHg) e, em seguida, permanece constante:** por outro lado, o ozônio se dissolve progressivamente na água do plasma, mas depois reage instantaneamente com biomoléculas para que todo o

a dose de ozônio é praticamente esgotada em 10 minutos. **Os grampos visíveis nos segmentos A, B e C são abertos ou fechados durante todo o procedimento para permitir a passagem de sangue e gás sem perder o vácuo.**

O ozonoterapeuta deve seguir este procedimento para evitar efeitos negativos nos pacientes ou ser considerado culpado de negligência médica. Posso garantir ao ozonoterapeuta que, após uma experiência preliminar, esse procedimento aparentemente complicado é realmente fácil, rápido e limpo.

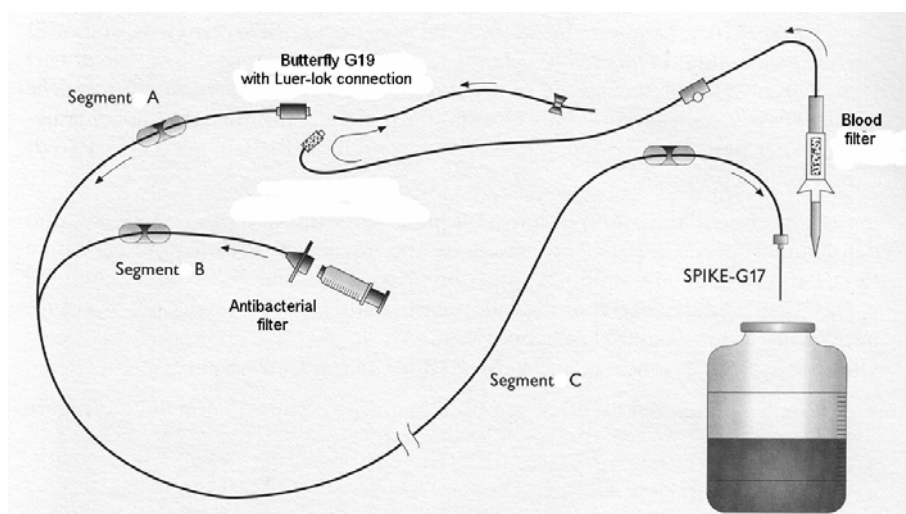


Figura 5. Um desenho esquemático dos componentes necessários para realizar a auto-hemoterapia ozonizada com uma garrafa de vidro.

É necessária uma breve digressão em relação aos anticoagulantes do sangue. O citrato de sódio é o melhor anticoagulante? É, desde que não seja excessivo (Capítulo 7), para evitar uma hipocalcemia transitória e é seguro em praticamente todos os pacientes, incluindo aqueles que já estão sob anticoagulantes (varfarina, heparina, hirudina) ou medicamentos antiplaquetários (aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel) ou agentes trombolíticos (estreptoquinase, ativador do plasminogênio tecidual) ou pacientes com doenças hepáticas e baixo nível de protrombina. Nestes casos, o uso de heparina pode agravar a discoagulação e causar hemorragias graves.

eu vou lembrar-se de que a heparina pode induzir trombocitopenia (Warkentin, 2003) e agregação plaquetária (Bocci et al., 1999a) usando altas concentrações de ozônio (perto de 80 mcg / ml por ml de sangue). No entanto, a heparina é usada regularmente durante EBOO e diálise e, levando em conta as restrições indicadas acima, pode ser útil em doenças vasculares e câncer devido ao aumento da liberação de vários fatores de crescimento de plaquetas (Valacchi e Bocci, 1999) e citocinas de leucócitos (Bocci et al., 1993a, b). Assim, somente após uma cuidadosa análise do paciente, o ozonoterapeuta pode selecionar o anticoagulante mais idôneo.

UM GRANDE PROBLEMA QUE ABRIGA A VALIDADE DA OZONETERAPIA É QUE NOSSO MÉTODO NÃO É USADO POR TODOS OS OZONETERAPISTAS. Como podemos comparar resultados anedóticos (já questionáveis), se os ozonoterapeutas discordam sobre os volumes de sangue e gás, concentrações de ozônio e tempos de exposição? O que é mais desanimador nessa situação caótica é que, por trás dela, existem interesses comerciais (plástico ou vidro, garrafas pequenas ou grandes, falta de tubos de transfusão apropriados com filtro etc.), reservas mentais, falta de conhecimento básico e pura estupidez. Obviamente, este é o local ideal para os charlatães, mas mesmo um médico italiano, que se considera um excelente terapeuta do ozônio, se gabou de realizar todo o procedimento em 6 minutos, quando o tempo correto é de aproximadamente 40 minutos! Para minha consternação, ouvi recentemente que outro ozonoterapeuta em Turim,

Além disso, há duas modificações relacionadas à técnica de exposição do sangue ao gás que precisam ser mencionadas brevemente: a primeira utiliza fibras capilares ocas e é cara, desnecessariamente complexa e resultou em falha comercial. O segundo sistema fornece gás como mini-bolhas e afirma que a ozonização total do sangue é alcançada em alguns segundos. Nós o testamos e descobrimos uma espuma considerável de sangue porque **o gás nunca deve ser borbulhado no sangue**. Além disso, medimos uma hemólise acentuada e uma baixa oxigenação (pO_2 cerca de 90 mm Hg), o que significa que o gás não foi totalmente equilibrado com sangue. Em comparação, nosso método requer pelo menos 5 minutos de mistura suave (para evitar a formação de espuma), mas permite ozonização e oxigenação completas, como é bem demonstrado por uma **PO muito alta** 2) **A hemólise permanece insignificante**.

Outra questão crítica que ainda precisa ser resolvida cientificamente é o volume de sangue a ser coletado para cada tratamento. Escusado será dizer que o volume de sangue não deve ser imposto por qualquer finalidade comercial ou por um aspecto trivial do tempo. O volume de sangue deve ser flexível e deve estar em relação ao peso corporal do paciente, sexo, estágio e tipo de doença. Para evitar qualquer risco de lipotimia, não deve ser retirado mais de 270 ml de sangue e um frasco de vidro de 500 ml parece adequado em todos os casos. Na Alemanha, alguns profissionais acreditam que 50 ml, ou no máximo 100 ml, são ideais. Não há suporte experimental nem clínico para essa afirmação e essa crença discorda dos conceitos bioquímicos e farmacológicos clássicos expressos no capítulo anterior. *Se aceitarmos a evidência de que o ozônio gera mensageiros cruciais, como ROS, LOPs, intermediários metabólicos e autocóides que sofrem diluição, degradação e excreção, mas que, após a ligação aos receptores celulares, podem expressar efeitos farmacológicos, devemos considerar que uma estimulação mínima ou um pequeno volume sanguíneo, pode corresponder apenas a um placebo ou a um efeito homeopático. Nossa afirmação é apoiada pela descoberta experimental de que, em estágios críticos de*

Na isquemia dos membros posteriores, foi observada uma melhora dramática imediatamente após o primeiro tratamento realizado com grandes volumes (810-4800 ml de sangue).

Nossa abordagem padrão foi realizar 2 ou 3 tratamentos semanais, geralmente usando 225 ml de sangue por vez, por 13 a 15 sessões. Esse cronograma é prático, parece eficaz na maioria dos pacientes, mas pode ser modificado para atender às necessidades individuais.

O AHT clássico tem outra desvantagem? A limitação do volume sanguíneo pode ser facilmente superada com a realização sucessiva de até três AHTs, em duas horas, ozonizando em geral cerca de 750 ml de sangue sem efeitos colaterais, como testei em mim e em vários pacientes.

A menos que o ozonoterapeuta possua um gerador portátil confiável, o tratamento domiciliar, que pode ser muito útil em algumas emergências, não poderá ser realizado. Não obstante, superficialidade e imperícia são infinitas e um ozonoterapeuta se vangloriava de realizar vários AHTs todas as manhãs carregando primeiro frascos de vidro em suas clínicas e depois indo pela cidade às casas dos pacientes para fazer tratamentos, desconsiderando o fato de que a concentração de ozônio diminui pela metade a cada 30-40 minutos.

Uma reinfusão correta de 250 ml de sangue mais citrato de Na leva cerca de 20 min e, em seguida, devemos verificar cuidadosamente a hemostase e evitar o extravasamento hemático, que pode comprometer a continuação da terapia. Deve-se tomar muito cuidado para manter o acesso venoso nas melhores condições, principalmente nas mulheres. O risco de infecções (HIV, HCV, etc.) entre pacientes e ozonoterapeutas deve ser evitado e concordamos plenamente com Webster et al. (2000) que alguns erros, por exemplo, usar repetidamente uma agulha contaminada, uma seringa ou uma solução, são inadmissíveis.

Se, vários AHTs são executados de forma simultânea, TODAS AS GARRAFAS DE VIDRO DEVEM TER O NOME DO PACIENTE para evitar erros durante a reinfusão, com possíveis conseqüências dramáticas. De qualquer forma, escrevemos o nome mesmo para um único AHT.

Uma pergunta difícil de responder é se podemos executar um bem ozonizado, **alogênico** transfusão de sangue em pacientes caquéticos, anêmicos ou com AIDS. Embora após 8000 transfusões autólogas não tenha ocorrido um único caso de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão ou outros efeitos nocivos, **precisamos ter muito cuidado com um efeito deletério da transfusão alogênica no sangue.** Se for absolutamente necessário, o sangue deve ser submetido a uma etapa de depleção de leucócitos e plaquetas (Williamson, 2000) e, depois da ozonização, deve ser administrado muito lentamente. Desde que seja realizada com muita cautela e com infusão muito LENTA, a transfusão de sangue alogênico ozonizado pode ajudar pacientes críticos.

Finalmente AHT tem algumas desvantagens potenciais: a primeira é que o AHT não é uma pílula simples para engolir em casa, porque o paciente deve ir a uma clínica pública ou privada para receber o tratamento. Como conseqüência, o AHT pode ser aconselhado somente quando absolutamente indispensável e não substituível por um medicamento convencional igualmente eficaz. No entanto, eu aprendi que

os pacientes, depois de perceberem a eficácia clara da AHT, não hesitam em continuar os tratamentos de manutenção por anos. Obviamente, o ozonoterapeuta deve ter uma competência perfeita para realizar o AHT da maneira mais suave possível. De fato, alguns terapeutas da camada de ozônio não se sentem suficientemente habilidosos e preferem realizar outras tarefas mais gratificantes. O segundo problema é que o pessoal médico que trabalha nas enfermarias de doenças infecciosas reluta um pouco em lidar continuamente com sangue e agulhas infectadas e o terceiro é a ocasional falta de acesso venoso. Estes não são problemas triviais: pode-se resolver com frequência o uso de um substituto idôneo do sangue, que pode ser injetado lentamente nas veias pequenas; no caso de difícil acesso venoso, podemos propor três opções: a) canulação da veia central, tendo em vista alguns riscos (Renaud e Brun-Buisson, 2001; Castagnola et al., 2003),

b) exposição quase total do corpo ao oxigênio-ozônio em uma cabine; c) insuflação retal de gás.

2) AUTOHAOTERAPIA DE OZÔNIO MENOR

Nos anos 1950, quando eu era estudante de medicina, costumávamos fazer injeções IM de sangue recém-extraído autólogo ou leite estéril como imunomoduladores inespecíficos. Essa prática é então muito antiga e continua a ser usada também sem ozônio (Olwin et al., 1997). Wolff pode ter tido a idéia de ozonizar o sangue na esperança de ativar seus componentes.

O procedimento técnico é empírico e simples: em primeiro lugar, colete o sangue (5 ml) em uma seringa de 10 ml e, em segundo lugar, através de uma torneira de duas vias, adiciono um volume igual de oxigênio-ozônio filtrado em concentrações de ozônio entre 40- 80 mcg / ml, dependendo do escopo do tratamento e da doença. Pode-se, mais simplesmente, coletar primeiro os 5 ml de gás e depois retirar, com menos precisão, cerca de 5 ml de sangue. Nos dois casos, o sangue, vigorosamente misturado ao gás, desenvolve espuma abundante e, certamente, nesse caso, a dose total de ozônio reage em menos de um minuto. Depois de desinfetar a pele das nádegas e verificar se não penetrou em um vaso, injeto no subcutâneo ou no músculo, sangue e espuma em um local, geralmente sem causar dor. Podemos fazer várias injeções ou repeti-las 2-3 vezes por semana. Não sabemos se a administração de MI ou SC em vários sites é mais eficaz. Sob orientação de um terapeuta do ozônio, a ajuda de uma enfermeira e a disponibilidade de um gerador de ozônio, o paciente pode facilmente fazer sua própria terapia em casa.

Qual é a lógica desse tipo de terapia inespecífica de proteção acoplada ao ozônio permanece conjectural e uma investigação científica será útil. No momento, só posso especular que o sangue, sem anticoagulante, se infiltre no tecido muscular ou subcutâneo e sofra

coagulação devido à ativação de plaquetas e protrombina. Se atrasarmos a injeção IM, isso já pode acontecer na seringa!

Vários processos, como fibrinólise, reabsorção sérica por vasos linfáticos e uma reação inflamatória estéril leve, provavelmente ocorrerão, como ocasionalmente sugerido por um leve inchaço no local da injeção relatado por alguns pacientes durante os próximos dias. Os compostos quimiotáticos liberados no local podem estimular a infiltração local de monócitos e neutrófilos, que absorvem eritrócitos hemolisados e proteínas desnaturadas. Monócitos e linfócitos ativados podem liberar interferons e interleucinas in loco ou ao longo do sistema linfático, regulando positivamente a resposta fisiológica às citocinas (Bocci, 1981c; 1988). Assim, seria bastante interessante avaliar alguns parâmetros imunológicos e verificar se há uma indução simultânea de HO-1 e algumas outras proteínas de choque térmico (Tamura et al.,

O AHT menor é fácil de executar, atóxico, barato e, se pudéssemos realizar um ensaio clínico controlado, poderia se tornar uma ferramenta muito útil em alguns casos. Até agora, temos apenas dados anedóticos em pacientes com herpes I e II, herpes zoster agudo e neuralgia pós-herpética (Konrad, 2001). Uma abordagem semelhante foi divulgada por Cooke et al., (1997), que reivindicam grandes vantagens na doença de Raynaud, usando uma formulação específica na qual o sangue é tratado com ozônio, calor e luz UV; uma metodologia semelhante foi proposta por Garber et al., (1991) e testada inutilmente em pacientes com AIDS. Sinto que devemos testar seriamente apenas o ozônio antes de complicar o problema com a adição aparentemente supérflua de calor e irradiação UV. Durante o último ano, em quase todos os pacientes,

O problema das novas vacinas está se tornando urgente e eu gostaria de propor o uso do ozônio como um agente capaz de eliminar a infecciosidade, além de melhorar a imunogenicidade de um patógeno.

Uma vez demonstrada a capacidade do ozônio de inativar um vírus, a idéia de uma possível auto-vacinação, ozonizando intensamente pequenos volumes (3-5 ml) de plasma infectado com ozônio em alta concentração (100 ou mais mcg / ml por ml de plasma) não parece exagerado. A oxidação de componentes virais pode representar um estimulante imunológico eficaz em várias doenças virais crônicas, do herpes ao citomegalovírus, HIV, HCV, apenas para citar alguns, porque existem muitos agentes patogênicos. O sangue infectado pode até ser melhor porque também pode conter patógenos intracelulares e exibe uma atividade adjuvante. A autovacina pode ser injetada via IM ou SC ou injeções intra-epidérmicas para facilitar a captação pelas células de Langerhans. Para alguns patógenos, também poderíamos usar a via oral. EU TENHO

Apliquei o mesmo motivo para pacientes com câncer e uso o AHT menor como uma espécie de autovacina.

O AHT menor não tem registro de efeitos colaterais. Isso corresponde muito bem à minha experiência. No entanto, não posso deixar de relatar o excelente artigo de Webster et al. (2000), que descreveram o desempenho descuidado e imperdoável de alguns operadores incompetentes em uma clínica naturopata em Londres (!!). Tratavam pacientes usando o AHT menor de idade, SEM OZÔNIO, e diluíam sangue (POR QUÊ ?, NECESSÁRIO?) COM SALINA RECOLHIDA SEMPRE DE UMA GARRAFA CONTAMINADA. Dessa forma, eles infectaram mais de 70 pacientes com HCV !!!

É lamentável que os meios de comunicação de massa incompetentes, quando ouvirem falar sobre esse crime, que ocorreu com a auto-hemoterapia, atribuam a falha à ozonoterapia quando claramente **o ozônio não era culpado e, se presente, poderia ter bloqueado a infecção!**

3) A TERAPIA BIOOXIDATIVA COM PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO DISSOLVIDO NA SOLUÇÃO ISOTÔNICA DE GLICOSE. A PESQUISA CONTÍNUA DO SUBSTITUTO DE SANGUE EFICIENTE.

Particularmente nas enfermarias de doenças infecciosas, muitas vezes descobri que médicos e enfermeiros relutam em realizar o AHT porque têm medo de se ferir acidentalmente com uma agulha infectada. Essa é a principal razão pela qual muitas vezes me pedem para encontrar uma solução eficaz para ser infundida diretamente no local do sangue.

Há uma década, gastei um tempo considerável procurando uma solução adequada e, finalmente, descobri que a solução salina simples (NaCl: 0,9%) poderia reter mais ozônio do que qualquer outra solução eletrolítica. A princípio, parecia ser uma solução possível, pois era facilmente administrada com uma agulha muito fina (G27) em pacientes com acesso venoso ruim. No entanto, após ozonizar a solução salina com uma concentração de ozônio de 80 mcg / ml, eu a testei e, apesar de uma considerável diluição do sangue durante a infusão lenta, no dia seguinte senti uma irritação dolorosa ao longo do caminho venoso até a axila. Percebi que a solução salina ozonizada era um pouco cáustica e poderia causar flebite química. Depois fui ao meu laboratório e medi a formação de peróxido de hidrogênio, que era uma coisa boa, mas também de ácido hipocloroso (HOCl), que era uma coisa ruim. Traços de Fe ++ também podem catalisar a formação de radicais hidroxila. Anos depois, fiquei surpreso ao saber que a solução salina ozonizada é amplamente utilizada na Rússia e também na Itália por alguns charlatães. No entanto, pelo menos na Rússia, não parece

obter danos significativos porque a ozonização é realizada em níveis extremamente baixos (cerca de 2 mcg / ml), para que funcione como um placebo.

Agora, devo recomendar vivamente a evitar o uso de solução salina ozonizada devido à toxicidade inerente ou atividade mínima.

Agora existe uma solução muito melhor: Pryor et al. (1995) e nosso estudo (Bocci et al., 1998 a) garantiram que o peróxido de hidrogênio seja um dos ROS mais importantes (gerados pelo ozônio), que pode fisiologicamente ativar vários alvos, embora, em quantidades excessivas, também possa ser um oxidante prejudicial. Curiosamente, o Dr. IN Love (1888!), Que trabalha em St. Louis, publicou uma nota intitulada "Peróxido de hidrogênio como agente corretivo" depois de obter efeitos benéficos após usar topicamente uma solução diluída de peróxido de hidrogênio. Devemos admirar a percepção de Love sobre um problema que, há pouco tempo, esclareceu que nossos glóbulos brancos podem vencer sua batalha diária contra patógenos apenas se puderem entregar e matar bactérias com EROs (superóxido de ânion, peróxido de hidrogênio, oxigênio único etc.))

Hoje, para a desinfecção de feridas, todo mundo usa a solução de 3,6% de peróxido de hidrogênio, que, entre os desinfetantes, é uma das mais eficazes. Posteriormente, o Dr. CH Farr (1993) promoveu o uso da administração IV de uma solução diluída de peróxido de hidrogênio em várias doenças, muito semelhantes às tratadas com a ozonoterapia. Quase desnecessário dizer que o peróxido de hidrogênio deve ser consideravelmente diluído antes do contato com o sangue, a fim de evitar embolia perigosa por oxigênio e danos endoteliais. Dr. Farr é reconhecido como um dos fundadores da terapia bio-oxidativa, incluída entre as abordagens médicas complementares pelos Institutos Nacionais de Saúde.

A formulação precisa da solução (que chamo brevemente de solução de GLUCO-PERÓXIDO) para administração IV, elaborado pela primeira vez pelo Dr. Farr, consiste em algumas etapas que simplifiquei e melhorei:

1) Uma solução a 15% é preparada diluindo 30% de reagente grau H₂ O₂ com um volume igual de água bidestilada apirogênica e estéril. Eu nunca guardo esta solução e a uso imediatamente.

2) Para preparar a solução final quando necessário, é necessário diluir 0,5 ml de H₂ O₂ estéril a 15% solução com 250 ml de solução de glicose estéril a 5%. Eu gostaria de recomendar: a) retirar os 0,5 ml sem o uso de uma agulha de metal, pois o ferro (da agulha) contaminará a solução e aumentará a formação de radicais hidroxila; b)

não é necessário filtrar a solução a 15%, que é injetada diretamente (0,5 ml), através de uma cânula estéril de plástico, no frasco isotônico de solução de glicose a 5%; c) nunca diluir o peróxido de hidrogênio em solução salina, para evitar o risco de formação de HOCl; d) administrar por via intravenosa como uma infusão gota a gota comum. No caso raro de um cateter arterial intra-hepático, ele deve ser administrado lentamente com uma seringa para neutralizar a pressão arterial; e) para usá-lo durante o dia. Eu gostaria de salientar que o título de peróxido de hidrogênio permanece bastante estável, mesmo a 20 ° C, por pelo menos três dias. (Bocci et al.

manuscrito em preparação). Meu procedimento elimina uma etapa e evita a contaminação por ferro. A concentração final de peróxido de hidrogênio é equivalente a 0,03%, é isotônica e adequada para infusão intravenosa direta lenta (15-20 min). Pode valer a pena lembrar os médicos, que gostam de **fazer soluções estranhas, para evite misturar o H₂O₂ solução com antioxidantes (vitamina C, GSH), aminoácidos, minerais, etc., para evitar interferência negativa.** Dependendo do estágio e do tipo da doença, os tratamentos podem ser realizados diariamente, a cada dois dias ou duas vezes por semana.

Foi-me dito que, para doenças graves, o Dr. Farr administrou lentamente uma concentração **cinco vezes maior (0,15%, ou seja, 2,5 ml da solução H de 15%).** **O₂ solução diluída em 250 ml de** solução de glicose a 5%), com “excelentes resultados”. Para evitar a toxicidade e permitir a adaptação à COS, sugeriria um aumento gradual do volume total (de 125 para 250 ml) e um aumento da concentração para não mais que 0,15%. Eu experimentei várias preparações de 250 ml a 0,15% infundidas em 30-40 minutos, sem efeitos adversos, em contraste com a solução salina ozonizada. Para ser muito cauteloso, pode-se prolongar a infusão por uma hora. O Dr. Farr realizou infusões intravenosas de uma solução a 0,03% em muitos pacientes afetados por várias doenças. A administração IV da solução de peróxido de gluco na isquemia arterial e cardíaca e no câncer foi relatada por Urschel Jr. (1967). Estudos interessantes sobre os efeitos antitumorais de **H₂O₂ foram relatados por Sasaki et al. (1967), Nathan e Cohn (1981) e Symons et al. (2001) Los et al., (1995)** e vários outros autores mostraram que o peróxido de hidrogênio é um potente ativador das funções linfocitárias *em vitro*.

Embora essa abordagem tenha sido amplamente usada nos EUA, Canadá e México, não foi usada na Rússia e na Alemanha. Que eu saiba, sou o único a usá-lo na Itália e, após milhares de infusões, tenho certeza de sua eficácia e atoxicidade. **Descobri que a solução de “peróxido de gluco”, na faixa de 0,03 a 0,12%, é praticamente tão eficaz quanto a AHT clássica em mulheres com DMRI com pequenos acessos venosos incompatíveis com o HAT. Também já realizei quase mil infusões da solução (intervalo: 0,03-0,15% ou 8,8-44,0 mM) em pacientes com câncer sem efeitos adversos**

O trabalho em andamento tem como objetivo comparar os resultados clínicos e laboratoriais, testando o AHT clássico e a solução de “peróxido de gluco” na isquemia crônica dos membros, degeneração macular relacionada à idade e hepatite C crônica. Esse estudo parece difícil porque, para alcançar uma significância estatística clara, pode ser necessário avaliar milhares de pacientes. De fato, a questão crucial é: a solução de “peróxido de gluco” pode substituir satisfatoriamente o AHT ou outras abordagens usando o ozônio? Devo acrescentar que, em pacientes gravemente enfermos, já estou usando rotineiramente a solução de peróxido de gluco para suplementar o AHT, principalmente quando os pacientes podem vir apenas duas vezes por semana para o tratamento.

A proposta desta solução não faz sentido, principalmente porque sabemos que esse composto é um dos primeiros mensageiros do ozônio. No entanto, a questão de saber se é tão eficaz quanto o AHT permanece em aberto, porque produtos tardios, como os LOPs, dificilmente podem ser gerados in vivo devido à rápida redução de H_2O_2 . Por outro lado, durante a ozonização do sangue, é gerado peróxido de hidrogênio *ex vivo*, no frasco, mas é rapidamente reduzido, enquanto a infusão direta da solução de "gluco-peróxido" implica uma interação imediata com a poça de sangue. Deve-se acrescentar que a infusão, embora não apresente risco de administração direta de gás, deve ser realizada lentamente para evitar qualquer risco de embolia por oxigênio. Uma desvantagem a ter em mente é que a solução "peróxido de gluco" não pode ser usada em diabéticos. No entanto, acredito que essa abordagem merece ser seguida, pois possui vantagens potenciais:

Os geradores de ozônio, com todos os seus problemas e custos, se tornariam supérfluos. A energia elétrica é desnecessária.

- O custo da solução "gluco-peróxido" é quase insignificante. A preparação da solução é simples, bem padronizada e confiável, e a solução é muito mais estável que o ozônio. Além disso, pode ser transportado e administrado em qualquer lugar.

- É necessário reagente grau H_2O_2 (30%), água bidestilada estéril, solução de glicose a 5% e algumas ferramentas descartáveis de plástico. A vantagem é que a terapia pode ser realizada em países pobres nos cantos mais remotos da Terra, particularmente para aliviar algumas doenças. Farei o melhor que puder para promover sua aplicação pela OMS, que negligenciou essa possibilidade.

Em 1993, o Dr. Farr relatou que a injeção de 0,03% de H_2O_2 solução nas articulações e músculos aliviou a dor rapidamente. Esse resultado paradoxal é semelhante ao que discutirei com a injeção de ozônio (doenças ortopédicas, seção XIII). Três anos atrás, o Comitê de Ética da Universidade de Siena aprovou meu protocolo para a administração de IM de uma solução 0,12-0,24% (35,2-70,4 mM H_2O_2). Resultados preliminares mostraram que essas concentrações são adequadas (dependendo da reatividade do paciente) para injeção IM (5 ml por local) em pontos-gatilho presentes nos músculos paravertebrais, como substituto da injeção de gás (O_3 20 mcg / ml), em pacientes com dor nas costas. O efeito da chamada "acupuntura química" com O_2 . O_3 é atribuído à liberação local de peróxido de hidrogênio, atuando sobre nociceptores e provocando a resposta analgésica. Este estudo tem o escopo de esclarecer o papel de H_2O_2 como um medicamento "antinociceptivo".

Além da solução de gluco-peróxido, existem outras duas possibilidades de substitutos no sangue:

a) Plasma congelado fresco (FPF);

b) Emulsão lipídica feita de ácidos graxos de cadeia média e longa e fosfolípidios, atualmente usada para nutrição parenteral total.

Após o sangue, o FFP parece uma solução razoável, pois contém todos os reagentes básicos preferidos pelo ozônio solubilizado. No entanto, como as células sanguíneas estão ausentes, o **H formado $2 O_2$ não se difundirá neles e não ativará as vias metabólicas ex vivo. Conforme descrito no capítulo 4, $H_2 O_2$ será reduzido em 1 a 2 minutos após a ozonização e o plasma infundido conterá** LOPs e terá uma capacidade antioxidante reduzida. É improvável que seja tão eficaz quanto o sangue ozonizado. No entanto, talvez, se alternado com a solução de glicoperóxido, pode representar um bom compromisso. No entanto, enquanto a solução de peróxido de glúco é estéril, o FFP ainda pode transmitir infecções, apesar de um risco altamente reduzido. Para aumentar sua validade, o FFP deve ser obtido após triagem rigorosa e controles apropriados apenas a partir de sangue sem leucócitos. Além disso, deve ser submetido a um dos métodos atualmente usados e caros para garantir a inativação viral, como tratamento com solvente-detergente ou azul de metileno, a menos que o processo de ozonização possua uma potência equivalente, uma possibilidade interessante ainda não totalmente apurada. Se isso puder ser provado, seria útil e reduziria o custo. Mesmo assim, permanece o problema da disponibilidade do FFP, pois ele é amplamente empregado para obter preciosos componentes do plasma.

A opção final é uma emulsão lipídica. Existem vários já empregados para nutrição parenteral. De fato, passamos algum tempo avaliando um, que eu simplesmente indicarei como LE, rico em fosfolipídios, triglicerídeos de cadeia média e longa parcialmente insaturados, glicerol e água. É **isotônico, praticamente livre de íons e obviamente estéril. Quando exposto a O_2 , O_3 ou ozônio se** dissolve como de costume, reage imediatamente aos PUFA's e forma ROS e LOPs, que, misturando-se com o sangue durante a reinfusão, podem pelo menos parcialmente ativar as células sanguíneas. Assim, mostra vantagens e é uma solução promissora. Após obter a permissão do Comitê de Ética e do Ministério da Saúde em abril de 1998, realizamos um estudo pré-clínico para avaliar a toxicidade em coelhos (manuscrito em preparação). Inicialmente, investigamos qual dose de ozônio (20, 40, 60, 80 mcg / ml) seria mais adequada para a ozonização do LE. Mais recentemente, examinamos o efeito de 5, 11 e 21 tratamentos (dentro de 56 dias) (infusão lenta via veia marginal da orelha) de LE exposto ao oxigênio-ozônio ou apenas oxigênio. Os resultados mostraram que uma ozonização média (40 mcg / ml de LE) aumentou significativamente (em comparação ao controle) o peso corporal do animal (aumento médio de 550 g). Os parâmetros hematológicos, os níveis plasmáticos de TBARS, PTG e TAS não apresentaram variações anormais. Os exames histológicos realizados no final do período experimental em muitos órgãos de cada grupo de coelhos não mostraram variações patológicas.

Agora estamos caracterizando a mudança química na composição do LE após a ozonização. Essa linha de pesquisa é interessante e daremos um passo adiante se pudermos usar o LE ozonizado em pacientes, evitando assim o problema de manipulação do sangue. Além disso, **vislumbro a possibilidade de dissolver um volume preciso de H filtrado a 15% $2 O_2$ solução diretamente** no LE, excluindo o uso de ozônio e estendendo seu uso terapêutico aos países pobres. Este estudo

está em andamento em nosso laboratório, porque consideramos importante desenvolver uma possibilidade útil para pacientes que não são tratados hoje. **Gostaria de lembrar que apenas cerca de 20% da população mundial recebe atenção médica adequada e devemos fazer um esforço para ajudar a restante maioria.**

4) INSUFLAÇÃO RECTAL DE OXIGÊNIO-OZONO (RI)

Payr e Aubourg, em 1936, foram os primeiros a sugerir a insuflação dessa mistura de gases no reto do cólon e hoje essa abordagem foi adotada em todo o mundo porque é fácil de executar, é barata, praticamente livre de riscos, geralmente benéfica e porque a maioria das pessoas, reconhecendo a vantagem, não se opõe à medicação retal. Mesmo em vários estados dos EUA, onde a ozonoterapia, devido ao uso indevido de charlatães, foi proibida, muitos pacientes com HIV costumavam fazer sua própria auto-insuflação usando um ozonizador portátil frequentemente impreciso. Na Califórnia, Carpendale et al (1993) foram autorizados a realizar um estudo em **pacientes com AIDS com diarreia profusa devido a *Cryptosporidium* infecção; como era esperado, eles relataram apenas uma melhora temporária em alguns dos pacientes.**

O principal campo de aplicação é representado por raggas, abscessos anal e retal com fistulas, proctite, colite bacteriana e ulcerativa, doença de Crohn e hepatite viral crônica B e C. Até doenças isquêmicas e demências foram tratadas com IR, postulado como tendo um efeito sistêmico. De fato, um efeito sistêmico surpreendentemente rápido parece ser apoiado por estudos recentes em ratos (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004; Gonzalez et al., 2004), em que foi demonstrado que o IR durante duas semanas induziu adaptação ao estresse oxidativo crônico.

Apesar de centenas de milhares de tratamentos serem realizados todos os anos, não ficou claro se e como esses gases podem afetar alguns parâmetros fisiológicos, bioquímicos e imunológicos. Embora a medicina convencional, como sempre, despreze esse tratamento simples, sinto que é importante responder às seguintes perguntas:

- 1) O oxigênio e o ozônio são absorvidos pela mucosa intestinal?
- 2) O RI possui apenas efeitos locais ou sistêmicos?
- 3) Tendo em vista os efeitos tóxicos do ozônio no trato respiratório,

deve verificar se o ozônio afeta negativamente a mucosa intestinal.

Knoch et al., (1987) examinaram o PvO_2 modificações após insuflação retal no coelho. Eles descobriram um aumento no conteúdo de oxigênio de 230, 121 e 127% na veia mesocolônica, veia porta e parênquima hepático, respectivamente, 8 a 20 minutos após a insuflação retal de 150 ml de gás. Os valores retornaram à linha de base após 50 min. Este resultado não é novo porque sabemos

que vários gases, como dióxido de carbono, metano, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e sulfureto de hidrogênio, ingeridos ou produzidos pela flora bacteriana são parcialmente absorvidos ou excretados ou mesmo expirados com o ar expirado. Obviamente, estamos interessados no destino do ozônio introduzido no lúmen intestinal. No capítulo 4, foi esclarecido que o ozônio, primeiro se dissolve na água, mas, diferentemente do oxigênio que se difunde livremente em outros compartimentos, reage imediatamente com qualquer biomolécula, particularmente PUFA produzindo ROS e LOPs. Assim, podemos determinar o destino do ozônio medindo LOPs na circulação intestinal-portal e periférica. Enquanto a mucosa respiratória é coberta por uma película muito fina e dificilmente protetora de fluidos, a mucosa intestinal é abundantemente coberta pelo glicocálice e por uma espessa camada de água contendo mucoproteínas e outros produtos de secreção com potente capacidade antioxidante (Halliwell et al., 2000). Além desta camada mucosa de gel, um conteúdo fecal variável está presente e pode extinguir a atividade oxidante do ozônio. **Torna-se claro que esse parâmetro imprevisível representa o ponto fraco do IR, porque nunca podemos ter certeza da dosagem de ozônio realmente disponível.** No entanto, sentimos que valia a pena investigar no coelho se o ozônio possui, por meio dos LOPs, uma atividade local ou sistêmica. Os resultados foram esclarecedores e relatados em extenso por Bocci et al., 2000 e Bocci, 2002.

Basta aqui resumir os seguintes dados:

1) Após a insuflação retal, **medimos o aumento do conteúdo de oxigênio na veia porta (20-35 minutos depois) e na veia jugular (35-40 minutos depois).** Não houve variações significativas de PvCO₂ e pH.

2) Concomitantemente, houve **um aumento constante dos valores de LOPs até 60 minutos após a insuflação de gás**, quando eles começaram a declinar. **Os valores foram marcadamente mais altos no portal do que no sangue jugular devido à diluição na circulação geral.** Por outro lado, os valores obtidos pela medição da oxidação dos grupos proteína tiol mostraram uma tendência oposta, ou seja, atingiram o mínimo após 90 minutos. Ambos os parâmetros retornaram à linha de base 24 horas depois.

*Portanto, parece que o IR pode exercer um efeito sistêmico local e rápido devido à absorção de ERO e LOPs geradas pela interação do ozônio com as biomoléculas presentes no conteúdo luminal. **A quantidade de ROS e LOPs absorvidos é imprevisível devido ao conteúdo variável do material fecal.***

A Figura 6 tenta sugerir que o ozônio se dissolva rapidamente na água luminal, mas, em comparação com o oxigênio, ele não é absorvido porque reage parcialmente com as mucoproteínas que revestem a mucosa, em parte pode reagir com o material fecal e, em parte, pode ser reduzido por antioxidantes. Os POP, como o oxigênio, passam pela mucosa muscular (MM) e entram na **circulação por via capilar linfática e venosa. Essa conclusão é relevante e apoiaria a alegação de que o efeito benéfico do IR na isquemia crônica de membros pode**

ser semelhante ou equivalente ao AHT principal. Se esse resultado puder ser confirmado em um ensaio clínico randomizado e controlado, será útil para os pacientes, pois eles poderão realizar a automedicação e evitar repetidas punções venosas. Além disso, explica por que o IR prolongado (até 13 semanas) em indivíduos idosos causa um aumento de ATP e 2,3-DPG nos eritrócitos (Viebahn, 1999a, b). Esses resultados são os mais surpreendentes porque, em comparação com os volumes precisos e as concentrações de ozônio nos principais AHT, sabemos muito bem quão imprecisa pode ser a aplicação de ozônio e, particularmente, o volume de gás retido e efetivamente atuando no lúmen intestinal.

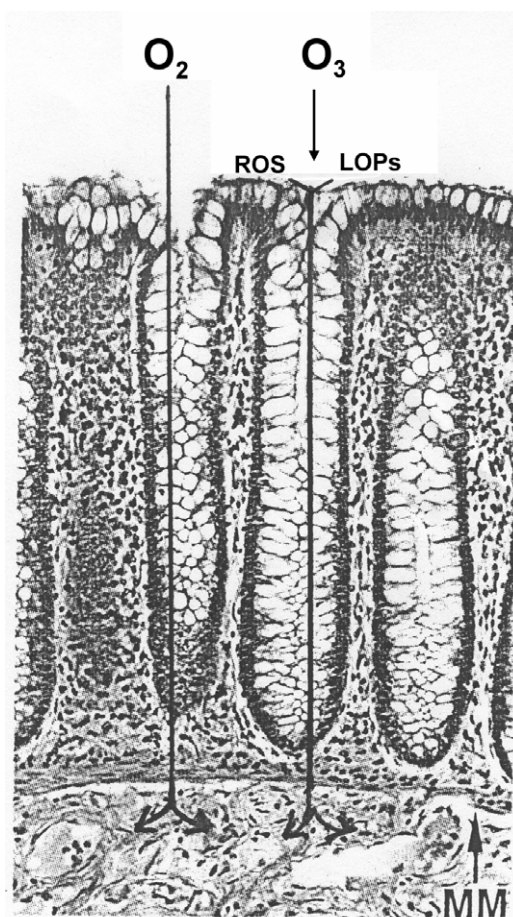


Figura 6. Uma vista esquemática da transferência do O_2 e O_3 mistura gasosa do lúmen colônico para a submucosa. Ambos os gases se dissolvem na camada mucosa luminal, mas o ozônio reage imediatamente e se decompõe em vários ROS e LOPs. Estes são absorvidos com água através de capilares venosos e linfáticos na submucosa abaixo da mucosa muscular (MM).

Isso leva à discussão de alguns detalhes técnicos em termos de volume de gás, concentração de ozônio e cronograma de administração. **O IR deve ser feito após a defecação ou após um enema, quando a ampola retal estiver vazia.** O paciente deve deitar de um lado e tentar relaxar; muitas vezes prefere inserir pessoalmente o cateter descartável de polietileno lubrificado a óleo (a borracha nunca deve ser usada) (30-40 cm de comprimento). A inserção é fácil e não deve estimular o peristaltismo. Para esse fim, o gás deve ser introduzido lentamente e em etapas de 50 a 100 ml a cada 1-2 minutos. Se for feito rapidamente, o gás será expelido de uma só vez. **O gás pode ser introduzido através de: a) uma bomba de silicone bidirecional manual conectada ao gás que acabou de ser coletada em um saco de polietileno ou com b) uma seringa revestida de silicone de 50 ml, apertando o cateter** todas as vezes após a insuflação. Podemos obter uma boa adesão se começarmos com 150 ml e escalarmos lentamente até cerca de 450-600 ml, dependendo da tolerância do paciente. Esse volume pode ser facilmente retido por pelo menos 20 a 30 minutos. Knock et al. (1987) insuflaram até 800 ml em 1 minuto, mas não posso confirmar isso e é provável que o paciente expulsasse rapidamente a maior parte do gás. Carpendale et al. insuflou de 700 a 1300 ml de gás (até 30 mg de ozônio por dia) em pacientes com AIDS, esperando que o gás se difundisse em todo o cólon. Esse foi um empreendimento desesperado, quase inútil, porque o *Cryptosporidium* contamina todo o ducto gastrointestinal e biliar.

A concentração de ozônio é importante para induzir efeitos locais e generalizados, mas existe um consenso geral de que não deve exceder 40 mcg / ml. Na minha experiência, essa concentração geralmente provoca cólicas dolorosas, principalmente em pacientes com colite ulcerosa ou quando a aplicação é feita após um enema, sugerindo uma estimulação perigosa dos reflexos intestinais locais. Se o muco sobreposto foi lavado, essa alta concentração pode causar danos diretos aos enterócitos e não devemos esquecer que o ozônio é potencialmente mutagênico. Por isso, sugiro iniciar tratamentos com 3-5 mcg / ml e escalar lentamente até 30 mcg / ml, se o paciente o tolerar bem. Foi escrito (D'Ambrosio, 2002a) que, no caso de colite ulcerativa hemorrágica, uma concentração de ozônio de 70-80 mcg / ml deve ser usada para fins hemostáticos, mas isso pode induzir danos citotóxicos e não é aconselhável. Além disso, com base no conceito de indução da tolerância ao ozônio, parece razoável atingir a concentração de 30 mcg / ml em 23 semanas. Se vale a pena atingir a maior concentração de ozônio de 40 mcg / ml, dependerá do tipo de patologia, tolerância do paciente e outras informações que só podem ser obtidas por observações diárias durante um estudo clínico bem controlado. O tratamento pode ser feito diariamente ou em dias alternados. A Tabela 4 fornece um exemplo de um cronograma flexível. tolerância do paciente e outras informações que só podem ser obtidas por observações diárias durante um estudo clínico bem controlado. O tratamento pode ser feito diariamente ou em dias alternados. A Tabela 4 fornece um exemplo de um cronograma flexível. tolerância do paciente e outras informações que só podem ser obtidas por observações diárias durante um estudo clínico bem controlado. O tratamento pode ser feito diariamente ou em dias alternados. A Tabela 4 fornece um exemplo de um cronograma flexível.

Tabela 4. Um possível cronograma de administração de ozônio pelo RI.

Semanas	Dias	Concentração O ₃ (mcg / ml)	Volume de gás (ml)	Dose total de ozônio (mg)	Alcance	
1	1	3	100	0,3	Baixo-Médio	
	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		
	3	25	350	8,75		
	5	30	400	12,0		
4	1	35	400	14,0		Médio-alto
	3	35	450	15,7		
	5	35	500	17,5		

Se o paciente responder positivamente à terapia, ela pode ser continuada 2-3 vezes por semana, mantendo uma concentração alta ou média de ozônio. Embora eu não esteja entusiasmado com a abordagem de RI porque a dose efetiva de ozônio nunca é conhecida devido ao conteúdo fecal e a outras variáveis, admito que é a opção mais simples e prática a ser adotada nos países pobres. **Para evitar contaminações cruzadas, o cateter e a seringa devem ser descartados após cada tratamento.**

Se, por meio de um ensaio clínico randomizado (ECR) apropriado, pudermos provar que a RI também possui atividade terapêutica em doenças vasculares, hepatites crônicas e doenças intestinais, teremos que promover o RI, como a Cinderela das abordagens, na classificação da AHT. Além disso, a possibilidade de uma automedicação fácil e segura pelo paciente em casa por períodos prolongados não pode ser subestimada. Sessenta e seis anos após a introdução do IR e após milhões de pedidos sem motivo de reclamação, podemos dizer que essa abordagem, se realizada adequadamente, não parece induzir efeitos locais adversos. Parece razoável pensar que uma dosagem criteriosa do ozônio, a camada mucosa, o sistema antioxidante e a resposta adaptativa dos enterócitos sejam todos responsáveis pela falta de toxicidade. Entretanto, devemos ter em mente que Eliakim et al., (2001), após enema repetido em ratos com água ozonizada (20mcg / ml), relataram o aparecimento de uma colite microscópica. Embora a insuflação de gases seja provavelmente menos irritante que o enema, esse resultado reforça minha sugestão de usar baixas doses de ozônio pelo menos inicialmente para induzir o fenômeno da tolerância.

No capítulo 9, examinaremos brevemente a patogênese das doenças nas quais o IR é mais bem empregado, mas aqui pode ser útil especular sobre os efeitos locais do ozônio. Podem ser os seguintes:

a) efeitos bioquímicos. Nos estudos já citados (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004; Gonzalez et al., 2004), o IR em ratos melhorou a enzima resposta antioxidante no fígado e nos rins, mas a viabilidade dos enterócitos não foi examinada.

b) efeitos bactericidas. O reto do cólon humano contém até 600 g de cerca de 400 espécies de bactérias principalmente anaeróbicas, e o ozônio pode alterar parcialmente o ambiente por um curto período de tempo. Exceto em condições particulares, como a enterocolite associada à clindamicina (Schulz, 1986), a atividade bactericida por si só provavelmente não é importante, mas pode causar a liberação de LPSs e peptídeos de muramil. Esses compostos estão entre os indutores de citocina mais potentes e, em grandes quantidades, são responsáveis pela síndrome do choque tóxico e pela provável morte. No entanto, em condições fisiológicas, a absorção diária de traços de LPSs ligados a proteínas específicas e a lipoproteínas é considerada essencial para a manutenção da resposta básica de citocinas e um sistema imunológico alerta (Bocci, 1981b, 1988b, 1992c). Particularmente no último artigo, postulou-se que

o intestino um pouco negligenciado flora tem um papel crucial papel imunoestimulador. Essa idéia permanece válida hoje e é possível que o IR favorece um ligeiro aumento da absorção de LPS com a consequência da ativação aprimorada de linfócitos intra-hepáticos, células de Ito e Kupffer (O'Farrelly e Crispe, 1999), que podem mudar a evolução da hepatite crônica .

c) Modificação do equilíbrio da flora bacteriana. Devido à multiplicidade de espécies bacterianas, esta permanece uma área complexa. No entanto, a flora normal contém *Lactobacillus (Lb) acidophilus*, *Lb. bifidus*, *Lb. fermentum*, *Lb. casei*, *Streptococcus faecalis*, *S. thermophilus*, *S. bulgaricus*, *Escherichia coli*, *Proteus* e uma variedade de enterocci. As bactérias e seus produtos interagem entre si e com os enterócitos, cálices e células enteroendócrinas (produzindo uma infinidade de hormônios) e o tecido linfóide associado ao intestino, GALT (Hooper e Gordon, 2001). Por outro lado, é sabido que alimentos, água e antibióticos contaminados podem subverter

esta simbiose dinâmica, permitindo o estabelecimento de bactérias e fungos patológicos como *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata*, etc. O dismicrobismo sucessivo geralmente tem consequências deletérias de longo alcance, variando de enterocolite transitória a crônica e reações autoimunes e, portanto, devemos tentar corrigi-lo para restaurar a homeostase normal. Ainda não foi demonstrado se o IR com uma ingestão diária de oxigênio-ozônio pode reequilibrar a flora bacteriana e levar à imunorreatividade normal (e explicado), embora os resultados anedóticos sugiram um efeito benéfico.

d) Efeitos no GALT. O compartimento gastrointestinal representa quase 40% de todo o sistema imunológico. Além das famosas placas

descrito por Johann Konrad Peyer (1653-1712), sobre uma superfície intestinal total de cerca de **300 m² existem cerca de 10¹¹ imunócitos por m² ou cerca de um por 6-7 enterócitos.**

Os imunócitos intra-epiteliais são principalmente linfócitos T, - do origem tímica ou - de origem local. Estes últimos induzem uma resposta do tipo Th-2 que é anti-inflamatória e imunossupressora, muito importante para evitar estimulação excessiva devido a antígenos alimentares, bacterianos, virais e tóxicos. Perdue (1999) enfatizou que **uma conversa cruzada contínua entre imunócitos e enterócitos pode manter uma homeostase saudável e impedir a quebra da barreira mucosa e da inflamação.** Apesar de hipóteses interessantes (Fiocchi, 1998, 1999; van Parijs e Abbas, 1998; Okabe, 2001; Shanahan, 2002; Ardizzone e Bianchi Porro, 2002), a etiologia e a patogênese da colite ulcerativa e da doença de Crohn permanecem incertas e É difícil identificar os culpados que, passo a passo, causam a doença. Usando o paradigma atual da homeostase das células T, a colite ulcerosa parece compatível com uma resposta Th-2 mal polarizada, enquanto a doença de Crohn é caracterizada por uma resposta Th-1 excessiva. Em outras palavras, qualquer alteração no equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IFN, TNF) e anti-inflamatórias (IL-10, TGF-) parece crítica (Schreiber et al., 1995), e uma liberação excessiva de IL-4, que afeta os enterócitos, também parece importante na colite ulcerosa (Perdue,

1999).

Outra peça do quebra-cabeça é representada por uma síntese mais ou menos adequada do "vernix protetor" de Hereman, ou seja, imunoglobulinas do tipo A (Ig) produzidas pelas células plasmáticas (linfócitos B). As IgAs têm um papel crítico na neutralização de antígenos estranhos e isso pode limitar o início de um processo autoimune. Uma vez iniciado, o círculo vicioso é complicado por outras células, nomeadamente linfócitos citotóxicos, monócitos, macrófagos e granulócitos, e pela liberação de outros compostos inflamatórios como ROS, proteinases, eicosanóides e fator de ativação de plaquetas (PAF).

Nos últimos vinte anos, a medicina oficial fez um grande esforço para resolver esse problema complexo. Ainda hoje, a doença de Crohn continua sendo uma aflição séria. D'Ambrosio (2000 aeb), em um estudo aberto, demonstrou que o RI pode levar a uma melhora acentuada desses afetos. Se os resultados dele puderem ser confirmados, nenhum paciente deve perder essa oportunidade e devemos apresentar uma base racional para o uso da ozonoterapia. A Tabela 4 mostra um possível esquema de tratamento que pode ser adotado para um ensaio clínico randomizado. Intuitivamente, sinto que o tratamento local deve ser combinado com dois ou três AHTs semanalmente, além de uma terapia de suporte com antioxidantes, probióticos e PUFA ômega-3. Será importante realizar pelo menos um estudo piloto e investigar se o AHT acoplado ao IR será capaz de reequilibrar a resposta imune e levar ao metabolismo normal da mucosa. A medicina oficial está realmente lutando para encontrar um tratamento eficaz, como examinado criticamente por

Hanauer e Dassopoulos (2001), que revisaram prós e contras de até vinte possibilidades. No capítulo 9, seção V, há uma ampla discussão sobre a nova terapia com anticorpos para o TNF alfa.

5) EXPOSIÇÃO CORPORAL QUASE-TOTAL À OXIGENOZONA (BOEX)

Há oito anos, aumentamos a possibilidade de expor o corpo (excluindo a cabeça e o pescoço para evitar toxicidade pulmonar) em um recipiente resistente ao ozônio (uma grande bolsa de polietileno seria uma solução ruim) para pacientes que recusaram a insuflação retal e para aqueles que tinham nenhum acesso venoso prévio para AHT (Bocci 1996c, d). Os problemas inerentes a essa abordagem são discutidos aqui.

1) O ozônio é tão tóxico para a pele quanto para a mucosa respiratória?

(Lippman, 1989; Kelly et al., 1995) Em comum com o ozônio, a irradiação crônica por UV da pele gera ERO, que após a exposição ao longo da vida pode resultar em alterações na pele, como rugas, manchas pigmentadas e possivelmente câncer. Estudos posteriores demonstraram que tanto o tratamento com ozônio quanto a irradiação com UV das camadas epidérmicas da pele murina e humana causam peroxidação e depleção das vitaminas C e E (Thiele et al., 1997a, b; Podda et al., 1998; Fuchs e Kern, 1998; Valacchi et al., 2000, 2002, 2003). Também foi demonstrado que esses agentes oxidantes, portanto ROS e LOPs, ativam o NFkB e a proteína ativadora 1 (AP-1), mas esse ácido alfa-lipóico (LA), n-acetilcisteína (NAC), tioredoxina (Trx) e o selênio podem inibir a ativação em grande parte e induzir proteção adaptativa, como a super expressão de MnSOD e GSHPx como resposta a danos oxidativos (Haas et al., 1998; Saliou et al., 1999; Meewes et al., 2001; Didier et al., 2001). É claro que a pele possui um sistema de defesa antioxidante multiforme, muito mais potente do que o presente no RTLF, e que não pode ser sobrecarregado desde que o ataque do ozônio ou da radiação UV não seja muito severo. Esses achados dão suporte à observação empírica de que **durante a ozonoterapia tópica de úlceras necróticas, nunca notamos nenhum dano à pele normal**. Além disso, durante a balneoterapia com água levemente ozonizada, não foram relatados efeitos adversos locais ou generalizados.

2) Existem razões anatômico-fisiológicas para a relativa tolerância da pele ao ozônio? Sim, se examinarmos o esquema da Figura 7 devido à estrutura da pele, com a epiderme, o derma e a disposição do sistema vascular. A camada mais externa é o estrato córneo, ou seja, o produto final da função dos queratinócitos, que é **uma camada comprimida e resistente. Essa “camada morta” é mais ou menos coberta por um filme muito dinâmico, contendo algumas proteínas e água, devido à secreção de**

as glândulas écrinas.

isto é parcialmente responsável por

termorregulação, pois permite o resfriamento da superfície da pele (-580 cal / g) à medida que a água muda de líquido para vapor. Além disso, a camada de lipídios, produzida por glândulas sebáceas, consiste em material oleoso incomum, parcialmente modificado pela microflora residente (Nicolaidis, 1974); em nossa opinião, isso representa a primeira linha de defesa contra o ozônio e os raios UV. Progredindo em direção à derme, estão o estrato granulosum, o estrato Malpighi e a camada celular basal em proliferação. A derme e o tecido subcutâneo contêm um sistema vascular muito flexível com um trocador de calor, representado por capilares e principalmente pelo plexo venoso associado à abertura de derivações arteriovenosas.

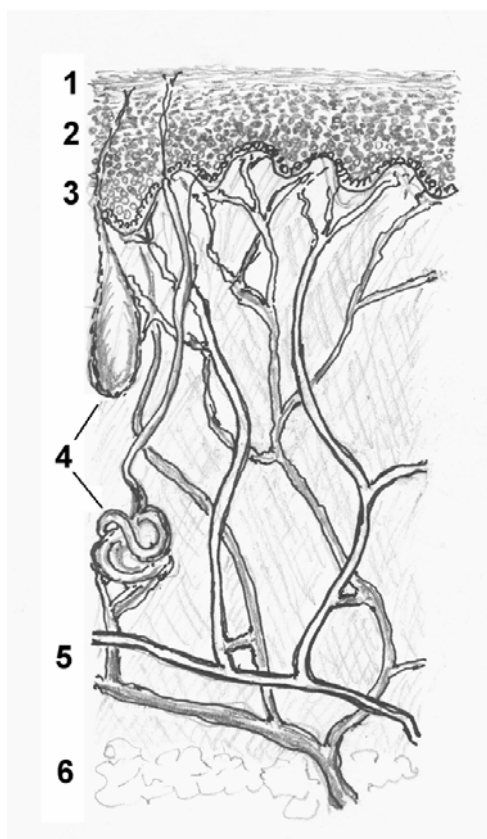


Figura 7. Vista esquemática da pele e circulação cutânea. Os números indicam: 1) O estrato córneo revestido por um filme hidrolipídico superficial, no qual o ozônio se dissolve e gera EROs e LOPs. 2) Camada de Malpighi. 3) A camada celular basal e a membrana basal. 4) A derme, com glândula sebácea e glândula sudorípara. 5) Vasculatura arterial e venosa com anastomose arteriovenosa. 6) O tecido adiposo subcutâneo.

3) Uma questão crucial é: quando a pele é exposta ao oxigênio-ozônio, faça esses gases penetram todas as camadas celulares para alcançar a derme e entrar nos capilares? Já foi dito que o ozônio atinge a circulação sanguínea e tem um efeito de limpeza, com a eliminação de vírus e toxinas. No entanto, esta afirmação não está correta e tem apenas fins comerciais. Somente oxigênio e dióxido de carbono podem se mover facilmente através das membranas celulares. Contudo, **Devido ao seu momento dipolar e alta solubilidade, o ozônio se dissolve no filme superficial da água e reage imediatamente com os PUFAs do sebo, gerando ERO, daí H₂O₂ e uma variedade de LOPs. Portanto, é mais do que provável que o ozônio** não atinja os fosfolípidios dos corneócitos externos, uma conclusão já avançada por Pryor em 1992 para o limite do tecido aéreo pulmonar. No entanto, os ROS e LOPs gerados podem ser parcialmente absorvidos e passar através da epiderme, derma e parede capilar para entrar na corrente sanguínea. Obviamente, o peróxido de hidrogênio e outros ROS têm uma meia-vida muito curta e serão rapidamente reduzidos; de fato, foi claramente relatado que vários antioxidantes (vitaminas E e C, etc.) são facilmente oxidados (Thiele et al., 1997a, b; Podda et al., 1998; Fuchs e Kern, 1998).

4) O corolário óbvio que vem à mente é: a vasodilatação da pele melhora a transferência de O₂ CO₂ ROS e LOPs? Provavelmente sim e discutiremos alguns resultados experimentais. O “estresse térmico” que é facilmente induzido pela hipertermia (banho finlandês e turco) aumenta a perfusão capilar cutânea, o que pode aumentar bastante a “perspiratio sensibilis” por meio da ativação das glândulas sudoríparas e também favorecer a absorção de ROS e LOPs produzidas durante um “ozonizado”. sauna”. Por volta de 1995, fomos informados de que os centros de beleza na Itália usavam banho de sauna com um traço de ozônio por uma década, mas isso permaneceu apenas no campo do tratamento cosmético da lipodistrofia e obesidade. Além disso, em 10 de outubro de 1997, recebemos uma carta do Canadá informando que a sauna a vapor combinada ao ozônio havia sido amplamente utilizada e *“Mais de 2.000 pessoas foram tratadas com excelentes resultados uniformes”*. Aparentemente, alguns pacientes com câncer terminal foram curados !!! Escusado será dizer que nenhum relatório científico foi publicado. No entanto, em 1998, a Dra. Emma Borrelli e eu pensamos que a sauna ozonizada poderia ser outra opção terapêutica com a vantagem da não invasão, particularmente importante em pacientes com acesso venoso deteriorado. Encontramos um excelente local para realizar nosso estudo: um resort termal em no meio dos Alpes Dolomitas (Raphael Clinic em Roncegno, Trento). Tivemos a sorte de ter a colaboração entusiástica de sete médicos de meia-idade que atuaram como voluntários. O objetivo do nosso programa era avaliar os seguintes aspectos:

a) possíveis variações da PO arterial e venosa 2 pCO₂ O pH foi examinado antes (pré), imediatamente após (final) e 0,5, 1,0 e 24 horas após um período em uma cabine de sauna na presença de oxigênio

ozônio (maio de 1998) ou apenas oxigênio (controle, setembro de 1998).

Infelizmente, apenas PO venosa² Os valores foram obtidos porque nossos colegas se opuseram à coleta de sangue arterial.

b) Modificações da massa corporal, temperatura oral, pressão arterial diastólica e sistólica e padrão de ECG.

c) Uma questão importante foi **examinar possíveis variações de marcadores peroxidativos no plasma durante e após o tratamento**. Em outras palavras, queríamos verificar se uma exposição de 20 minutos ao ozônio em quase toda a superfície cutânea poderia induzir um estresse oxidativo e, se sim, se isso seria tolerável e levaria a um benefício terapêutico. Todos os detalhes podem ser lidos no artigo original (Bocci et al., 1999).

A cabine era feita de plástico laminado e, após subtração do volume da carroceria, tinha um volume residual interno de cerca de 440 L. O fluxo de gás através da cabine (uma mistura de **cerca de 97% de O₂ e 3% de O₃ ou médico puro² foi de 1 l / min. O volume de gás deve ser limitado** para evitar qualquer risco de explosão. A concentração de ozônio foi avaliada em tempo real com um fotômetro portátil. Qualquer aumento interno da pressão barométrica na cabine era impedido por um tubo externo de silicone conectado a um destruidor de ozônio. A concentração máxima de ozônio foi atingida no final da sessão e foi estimada em não mais de 0,90 mcg / ml, ou seja, muitas vezes menor que a concentração mínima de ozônio usada durante o tratamento local de úlceras torácicas durante o mesmo período (Werkmeister, 1995) . O vapor era gerado na cabine por um aquecedor controlado termostaticamente a 90 ° C e ligado 10 minutos antes do sujeito entrar na cabine. Duas toalhas e uma folha de polietileno foram enroladas no pescoço do paciente para impedir a respiração do ozônio. Embora as portas estivessem bem fechadas por meio de juntas resistentes ao ozônio, elas foram isoladas com a folha de polietileno e as toalhas para evitar vazamentos de gás na sala. Uma cabine melhorada e com melhor isolamento está sendo testada. A sessão durou 20 minutos, durante os quais a temperatura máxima dentro da cabine atingiu 46-50 ° C com uma umidade de 100% comparável a um banho turco. Pouco antes de as portas serem abertas, o fluxo de gás foi interrompido e o gás interno foi rapidamente aspirado pela saída para impedir a respiração do ozônio pelo sujeito e pelo assistente. A determinação de várias variáveis foi realizada antes, imediatamente após e depois 0,5, 1,0, 24 horas após a sessão. A temperatura corporal (oral) também foi medida no meio da sessão. Eletrocardiogramas padrão de 12 derivações foram registrados antes e após a sessão. A massa corporal foi avaliada com uma balança eletrônica com erro de 50 g. A análise dos gases no sangue foi realizada com um analisador padrão de gases no sangue. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram medidas com um esfigmomanômetro padrão do manguito.

Cada voluntário foi submetido a uma exposição de 20 minutos na cabine saturada de vapor de água, na presença de oxigênio-ozônio ou apenas oxigênio, ou seja, ele serviu como seu próprio controle.

Houve um aumento significativo da temperatura corporal, que atingiu um pico no final do tratamento e diminuiu rapidamente a partir de então. A temperatura oral máxima variou entre 37,5 ° C e 39,3 ° C. Houve uma redução concomitante na massa corporal (200-600 g). Da mesma forma, a pressão arterial diminuiu um pouco, mas se recuperou nos próximos 30 a 60 minutos.

Houve um aumento significativo de PvO₂ e diminuição do PvCO₂ no final da sessão e por 1 h após a exposição ao oxigênio-ozônio ou oxigênio sozinho; o aumento de PvO₂ após a exposição ao oxigênio por si só não foi significativamente maior do que após a exposição a ambos os gases. Os valores para eritrócitos e hematócrito aumentaram imediatamente após a exposição de 20 minutos. Diminuíram posteriormente, provavelmente devido à reidratação, e estavam quase normais após 24 horas

Nós notamos um aumento inicial significativo de leucócitos, seguido de uma diminuição 1 h após a exposição ao oxigênio-ozônio.

Os dados experimentais sobre as alterações dos níveis plasmáticos da oxidação dos grupos antioxidante total (TAS), peroxidação (TBARS) e proteína-tiol (PTG) foram bastante surpreendentes: **os antioxidantes diminuíram, mas permaneceram em um nível substancial, os níveis de peroxidação aumentaram acentuadamente, de maneira linear até uma hora após o final da sessão, enquanto os grupos proteína-tiol diminuíram durante o mesmo período.** Todos os valores retornaram à linha de base 24 horas depois e, apesar do aumento da peroxidação, **nenhuma hemólise foi observada a qualquer momento.** Curiosamente, mesmo a exposição ao oxigênio induziu uma tendência semelhante, embora as modificações dos níveis plasmáticos tenham sido menos acentuadas.

Também investigamos se os níveis plasmáticos de três marcadores representativos mudaram após **o O₂ O₃ exposição. Os níveis de IL-8 aumentaram significativamente 30 minutos após a exposição.** Por outro lado, os níveis de mieloperoxidase (MPO) e fator de crescimento transformador (TGF-beta1) não mudaram ou tenderam a diminuir.

Os níveis plasmáticos de enzimas hepáticas e creatinina permaneceram dentro da faixa normal. O leitor interessado pode examinar os diagramas e dados numéricos na publicação original (Bocci et al., 1999). Todos os indivíduos toleraram a exposição a gases ou oxigênio isoladamente, sem relatar efeitos adversos imediatos ou subsequentes. A ingestão oral de água foi permitida no final da sauna. Quatro indivíduos desfrutaram da sauna, mas dois relataram que teriam dificuldade em tolerar um período superior a 20 minutos na cabine.

Embora este estudo preliminar tenha apresentado algumas armadilhas, foi informativo, mas será útil examinar a relevância da hipertermia. Além disso, poderíamos ter examinado o efeito da hipertermia sozinha, o que por si só é bastante interessante. Gostamos de ler uma resenha recente sobre os "Benefícios e riscos do banho em sauna" (Hannuksela e Ellahham, 2001). **Ao contrário do banho turco (45-48 ° C e umidade em cerca de 100%), a sauna tem uma temperatura variando entre 80-100 ° C no nível do rosto do banhista e 30 ° C no nível do chão e uma umidade relativa de cerca de 20%.** Um bom ponto de

nosso estudo foi controlar os mesmos indivíduos apenas com oxigênio. **A insuflação de oxigênio por si só é realmente capaz de aumentar a peroxidação durante o período hipertérmico.** Os resultados são ainda mais surpreendentes se considerarmos que o fluxo de gás foi de apenas 1 L / min e, portanto, o volume total de 20 L de oxigênio foi diluído em cerca de 440 L de ar contido na cabine. Isso sugere que **o aquecimento por si só deve superar o efeito do oxigênio sozinho.** Contudo, **o ozônio explica claramente o aumento linear significativo dos valores de peroxidação medidos até uma hora após a sessão.**

Vamos examinar os riscos: primeiro, toxicidade do ozônio para o trato respiratório. Não deve haver contaminação do ar ambiental com ozônio nem inalação de ozônio e tomamos precauções para evitar isso. A cabine deve estar bem fechada, a sala deve ser bem ventilada, o conteúdo gasoso da cabine deve ser aspirado rapidamente antes de ser aberto e um monitor que detecte o nível de ozônio deve estar ligado.

Em segundo lugar, a toxicidade do ozônio para a pele. A depleção de antioxidantes e o aumento de malonyldialdeído (MDA) nas camadas epidérmicas externas estão bem documentados, mas em nosso estudo a concentração final de ozônio na cabine pode atingir no máximo 0,9 mcg / ml no final da sessão de 20 minutos. A concentração final de ozônio aumenta lentamente porque devemos levar em consideração a grande diluição com uma pequena perda, porque a cabine permanece à pressão normal e a rápida deterioração do ozônio a cerca de 40 ° C (cerca de 18 min). Assim, a concentração final é cerca de 10 a 20 vezes menor que a utilizada durante as aplicações tópicas finais em úlceras de pele ou decúbito (Werkmeister, 1995). Em conclusão, **não observamos toxicidade aguda ou crônica.**

Em terceiro lugar, toxicidade sistêmica do ozônio. Não tínhamos informações sobre isso mas concluímos que **o ozônio se decomporia inteiramente na superfície cutânea e apenas alguns ROS e LOPs gerados poderiam ser absorvidos e entrar na circulação.** O esquema mostrado na Figura 8 dá uma idéia do local de ação e destino do ozônio na pele. No entanto, já sabíamos que o sangue é bastante resistente ao ozônio, e os tecidos e fluidos corporais têm um ótimo reservatório de compostos antioxidantes, além da capacidade de regenerá-los. **Previmos que a diluição, a quebra metabólica e a excreção renal minimizariam o aumento, se houver, de LOPs presentes no pool de plasma. Contrariamente à nossa expectativa, houve um aumento muito significativo de LOPs em circulação que continuou muito após a sessão, sugerindo um fluxo constante da pele prevalecendo sobre o catabolismo.** Seria interessante seguir a cinética em 1,5-2-3-4 horas para localizar o pico e o padrão de diminuição. Os valores de PTG mostraram uma diminuição consistente, enquanto (tranquilizadamente) os valores de TAS diminuíram apenas um pouco e temporariamente. **O estresse oxidativo induzido teve uma vida útil curta e não causou hemólise ou qualquer modificação de parâmetros sanguíneos importantes.** As enzimas hepáticas e os níveis plasmáticos de creatinina permaneceram inalterados. Os níveis plasmáticos de mieloperoxidase, um marcador sensível da atividade dos neutrófilos (Boxer e Smolen, 1988), não se alteraram. Não

A toxicidade após BOEX repetido foi observada para a pele, mas usamos a precaução de proteger as toupeiras em risco com um creme rico em vitamina E. **Nenhum de nossos voluntários, nem vários pacientes, relataram efeitos colaterais agudos ou tardios.** Por razões experimentais, o autor passou por muitas BOEX, em momentos diferentes, e cada vez que experimentou uma sensação de grande energia e euforia pelos próximos dias. De fato, seria agradável ter tempo para fazê-lo duas vezes por semana! Um sentimento semelhante de bem-estar foi reivindicado por alguns pacientes, que tentaram repetidamente esse procedimento.

Existe uma explicação para esse bom sentimento e é devido ao ozônio, à sauna ou a ambos? Certamente, podemos dizer que o AHT (insuflação retal é menos eficaz) também dá uma sensação de bem-estar, mas no caso do BOEX a própria hipertermia pode contribuir. Durante muito tempo, desejamos avaliar as alterações hormonais relacionadas à ozonoterapia e esse estudo provavelmente esclareceria esse problema e ampliaria nossa visão. Nós achamos isso **as mudanças hormonais de curto prazo durante e após o banho na sauna, particularmente o aumento do hormônio do crescimento e da beta-endorfina, são bastante interessantes** (Hannuksela e Ellahham, 2001). É intrigante que o banho de sauna a longo prazo ajude a baixar a pressão arterial em pacientes hipertensos, apesar da ativação transitória do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como esperado, essas alterações são breves e reversíveis, e o mesmo pode ocorrer para a ozonoterapia. Ainda não se sabe se o ozônio potencializa os efeitos da hipertermia, mas ambos os estímulos são provavelmente responsáveis por desencadear um efeito psiconeuroimunológico através da liberação de uma cascata de hormônios, como CRH, ACTH, cortisol, DHEA, hormônio do crescimento e assim por diante. Após as descobertas de Payne e Krueger (1992) e a postulação de Reichlin (1993), não se pode deixar de pensar em que profundidade a terapia com ozônio pode influenciar a relação imuno-neuroendócrina e quão relevante é sua contribuição para o efeito terapêutico.

Em quarto lugar, o ozônio ativa um estresse oxidativo perigoso? Embora tenhamos notado um aumento sistêmico notável da peroxidação, foi transitório, uma vez que os níveis retornaram à linha de base após 24 horas. Se o leitor percorreu as páginas anteriores, provavelmente perceberá que **queremos intencionalmente induzir um estresse oxidativo agudo em pacientes, usando AHT (e talvez até com insuflação retal).** Provavelmente também pode ser percebido que **esse estresse deve ser adequado (caso contrário, é um placebo), calculado (ou seja, nem abaixo nem muito acima dos limiares) e transitório. Isso é importante porque não queremos substituir o sistema de defesa antioxidante nem causar toxicidade, mas queremos dar um choque atóxico e preciso a um organismo que, por várias razões, se perdeu.**

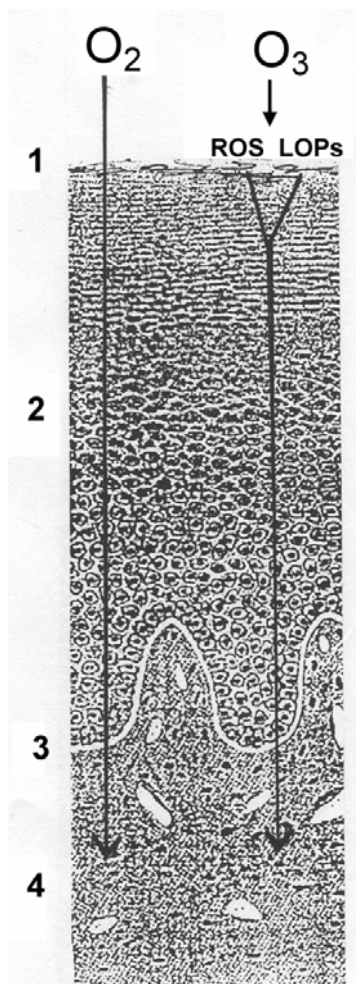


Figura 8. Uma vista esquemática do destino do ozônio na pele durante o BOEX. O ozônio se dissolve no filme água-sebo sobrepondo a camada externa do estrato córneo e reage imediatamente com os PUFAs, gerando EROs (HO_2) e LOPs. Esses compostos pode ser parcialmente absorvido e passar através da barreira transcutânea, facilitada pela intensa vasodilatação induzida pela hipertermia. Os capilares linfáticos e venosos podem transferir rapidamente LOPs para a circulação geral, induzindo efeitos sistêmicos. Os números indicam:

1) O estrato córneo revestido com uma película hidrolipídica superficial, na qual o ozônio se dissolve e gera EROs e LOPs. 2) Camada de Malpighi. 3) A camada celular basal. 4) A derme.

Um estudo que devemos fazer o mais rápido possível é avaliar e comparar a farmacocinética dos POP (mesmo que sejam vários e heterogêneos) em pacientes solteiros durante:

- a) um AHT padrão
- b) um BOEX

c) insuflação retal padrão.

Ao avaliar vários parâmetros e compará-los após cada um desses procedimentos, poderíamos ter uma boa idéia da magnitude das modificações bioquímicas e de seus benefícios terapêuticos.

Outro estudo importante é avaliar qual desses três procedimentos é mais eficaz para elevar a adaptação ao estresse oxidativo crônico (COS) e, ao fazê-lo, produzir melhora clínica.

Em quinto lugar, o BOEX ao oxigênio tem algumas vantagens? Durante o tratamento, há uma perda de 300-500 g de água devido à transpiração intensa, normal para o banho na sauna. Essa perda de água é ridiculamente anunciada como muito benéfica porque o "corpo se livra das toxinas oxidadas" dessa maneira!

A hiperoxigenação transitória também é considerada relevante, mas seria absurdo aumentar a PO₂ níveis através da pele quando poderíamos aumentá-los muito mais simplesmente respirando oxigênio umidificado por uma hora.

O estresse térmico transitório associado ao estresse oxidativo agudo é possivelmente uma vantagem, pois pode melhorar e acelerar a adaptação à COS. **A hipertermia moderada modula positivamente o sistema imunológico durante a infecção e o câncer.** Por outro lado, a hipertermia excessiva apresenta vários riscos (insuficiência cardiovascular, etc.), induz um estado hipercatabólico e depressão imunológica; portanto, deve ser evitado. Uma leucocitose inicial, seguida de uma leucopenia modesta, foi observada após a exposição ao oxigênio-ozônio em nosso estudo e provavelmente devido a uma liberação transitória de IL-8. Isso concorda bem com nossos dados anteriores (Bocci et al., 1998b), mostrando que a IL-8 é uma quimiocina que é liberada rapidamente por leucócitos no sangue que foi brevemente exposto ao oxigênio-ozônio. Pode ser útil em pacientes com infecções, mas é necessário explorar ainda mais esse achado e procurar outras citocinas como IL-2, IL-12, IFN e GM-CSF. A liberação simultânea de algumas citocinas pró-inflamatórias pode aumentar temporariamente o efeito hipertermático. Apesar de nossa abordagem aproximada,

Qual pode ser a utilidade prática do BOEX e ele tem futuro? Se ouvirmos a publicidade comercial, que pretende curar o câncer e a AIDS, ela terá um futuro brilhante. No entanto, não acreditamos que o futuro da ozonoterapia esteja nas reivindicações dos charlatães. No entanto, gostaríamos de comparar os prós e contras dos métodos atuais. Se alguém usar o método AHT padrão e otimizado, poderá tratar lentamente várias doenças sem nenhum risco para o paciente, **mas é necessária uma punção venosa.**

A insuflação retal é extremamente fácil de fazer (uma vez instruído pelo ozonoterapeuta, o paciente pode fazê-lo em casa sozinho), muito barato e praticamente livre de riscos. No entanto, é frequentemente contestado e a administração de uma dosagem precisa é sempre incerta, embora possa ser benéfica em certas patologias.

O BOEX tem vantagens distintas: é simples de executar, razoavelmente barato, não invasivo (sem punção venosa) e não envolve o manuseio de sangue potencialmente infeccioso, um ponto muito apreciado pelo pessoal médico. Observamos alguns problemas: a cabine deve estar bem isolada e o BOEX é melhor realizado em uma clínica bem organizada ou em um resort termal com sala de entrada, sala de tratamento e sala adjacente para permitir um descanso confortável de uma hora para o paciente e outro quarto com chuveiro. Ainda não se sabe se essa abordagem se tornará realmente útil para os ensaios clínicos randomizados, mas neste estágio parece representar uma ferramenta promissora para modificar a resposta biológica em alguns estados patológicos:

- **Doenças virais crônicas (HBV, HCV, herpes I e II, HIV, HPV). Pode ser útil no tratamento da síndrome da fadiga crônica (SFC), mesmo que provavelmente não seja uma doença viral.**
- **Câncer metastático, para evitar quimioterapia paliativa, geralmente inútil e associada a uma qualidade de vida muito ruim. No entanto, poderia até ser tentado como imunoadjuvante em estágios iniciais com a poliquimioterapia.**
- **Vasculopatias, particularmente isquemia de membros posteriores devido a aterosclerose, doença de Buerger e diabetes. Úlceras necróticas e lesões distróficas devem ser tratadas simultaneamente com terapia tópica. Pacientes com aterosclerose coronariana grave, infarto do miocárdio recente ou hipertensão grave podem ser submetidos a BOEX, mas sem hipertermia, começando com um período de 10 minutos e aumentando lentamente. Pacientes com asma e BPCO também devem ser tratados com cautela.**
- **ARMD, particularmente a forma atrófica. Manter o aquecimento em um nível baixo.**
- **Esclerodermia com fenômeno de Raynaud.**
- **Queimaduras moderadas, para prevenir ou reduzir infecções bacterianas e melhorar a cicatrização.**
- **Algumas lesões tendinosas musculares em atletas, para reduzir a contração muscular e aliviar a dor.**
- **Doenças de pele, como infecções, psoríase, talvez dermatite atópica e eczema.**
- **Lipodistrofias avançadas, como a doença de Madelung. A lipodistrofia que ocorre durante a HAART também pode ser vantajosamente tratada**

Nosso protocolo provisório prevê um curso de terapia duas vezes por semana durante a primeira e a segunda semana, mas deve levar em consideração a idade, estágio e tipo de doença do paciente. Insistimos sempre no paradigma “comece devagar, vá devagar” para permitir a adaptação ao COS. O aquecimento, portanto, a temperatura da cabine deve ser gradualmente aumentada de 30 ° C para não mais que 42 ° C, com períodos de 10 minutos até um máximo de 20 min.

6 CIRCULAÇÃO EXTRACORPOREAL DE SANGUE CONTRA OXIGÊNIO-OZONO (EBOO)

Tanto no AHT quanto no EBOO, o sangue é tratado ex vivo diretamente ou com a intermediação de uma membrana. O último procedimento se assemelha a uma diálise clássica com a diferença substancial de que a mistura gasosa: o oxigênio-ozônio flui dentro das fibras ocas e o sangue flui, na direção oposta, no lado externo da membrana. Essa abordagem foi desenvolvida com a colaboração entusiástica do Prof. Nicola Di Paolo, que tem sido um dos poucos clínicos interessados em ozonoterapia. Nossa investigação começou com o pé errado em 1991, mas, ao contrário de outros que também tiveram a ideia de realizar um sistema semelhante à diálise, corrigimos nossa idéia. Infelizmente, ainda hoje, charlatões inescrupulosos usam o sistema de diálise que explora pacientes com câncer e infectados pelo HIV com uma técnica ineficaz e tóxica no Quênia, Índia, México e Malásia.

Nossos resultados, detalhados em outra parte (Bocci et al., 1999b; 2001c; Bocci e Di Paolo, 2004; Di Paolo et al., 2000; 2002), **esclareceram que esta aparentemente óbvio de fato, o método provou ser um problema formidável que, apenas recentemente, foi resolvido usando oxigenadores biocompatíveis (e não filtros de diálise) e continuamente monitorar resultados bioquímicos,**

qual é a única maneira de otimizar o método. O sistema final consiste em um gerador preciso de ozônio, alimentado por oxigênio terapêutico on-line, capaz de fornecer um fluxo constante da mistura de gases por horas. No passado, avaliamos parâmetros bioquímicos e toxicidade usando concentrações de ozônio de 3 a 80 mcg / ml, mas agora, com trocadores de gás muito eficientes, podemos usar concentrações de ozônio variando de 0,2 a 1 mcg / ml ao longo da sessão. Nunca me canso de repetir que o ozônio é um gás tóxico e, quando usado como medicamento, deve ser usado com muita cautela e dentro de uma janela terapêutica definida.

Nos últimos três anos, testamos vários tipos de oxigenadores, que são os "pulmões" resistentes ao ozônio do sistema. Isso é essencial para **evitar vazamentos de compostos tóxicos no sangue e isso pode acontecer com filtros de diálise em vez de oxigenadores** atualmente usado em cirurgia cardiovascular. Estes são feitos com membranas microporosas compostas por polietileno ou polipropileno. Eles são hidrofóbicos, permeáveis apenas aos gases e, diferentemente dos filtros de diálise, não formam nenhum ultrafiltrado. A troca de oxigênio, ozônio e dióxido de carbono ocorre através da membrana sem formação de bolhas, excluindo assim qualquer risco de embolia gasosa. As trocas gasosas são proporcionais à superfície da membrana que varia de cerca de 0,3 a 1,6 metros quadrados. Além disso, varia de acordo com o trânsito sanguíneo

tempo, pressão hidrostática, temperatura, solubilidade e pressão parcial dos gases nas superfícies **opostas da membrana. No caso apenas de oxigênio, PvO₂ os valores são alcançados** implicando a saturação total da hemoglobina com um volume variável de oxigênio dissolvido fisicamente na água plasmática. No entanto, devo esclarecer imediatamente que, considerando que o volume de sangue exposto a gases por minuto é cerca de 1/60 do volume de sangue circulando **por minuto, a oxigenação em si tem uma relevância mínima. Por outro lado, o ozônio se comporta** de maneira bem diferente do oxigênio, porque, em primeiro lugar, é dez vezes mais solúvel e, em segundo lugar, devido ao seu forte potencial oxidante ($E^{\circ} = +2.076 \text{ V}$), ele reage instantaneamente com o PUFA, além de reduzir os compostos presentes. no plasma. Portanto, é razoável supor que o ozônio reaja imediatamente na interface gás-sangue.

Durante a cirurgia cardiovascular com duração de várias horas, os oxigenadores permanecem viáveis, embora vários estudos tenham observado algumas modificações imunológicas indesejáveis, particularmente a ativação do complemento, uma ativação leve de leucócitos e uma diminuição na contagem de plaquetas (Edmunds, 1998; Dernek et al., 1999; Stiller et al. 2001). Esses fenômenos, embora incômodos, devem ser esperados, pois as fibras ocas apresentam uma superfície estranha aos componentes do sangue. No entanto, quando iniciamos um estudo pré-clínico em ovelhas usando oxigenadores padrão e heparina de acordo com o procedimento padrão, ficamos desapontados ao notar que, na presença de oxigênio-ozônio, o oxigenador decaiu rapidamente e o fluxo sanguíneo foi bloqueado em cerca de 5 a 5 minutos. 10 min O oxigenador permaneceu viável usando somente o oxigênio, mas assim que foram adicionadas baixas concentrações de ozônio (3-5 mcg / ml), entupiu-se rápida e irreversivelmente. No início, não estava claro se o ozônio poderia ativar a ativação de fatores de coagulação ou plaquetas. Duas observações críticas ajudaram a esclarecer esse problema. A primeira **foi a substituição da heparina pelo citrato de Na (em dose completa para quelar o Ca plasmático 2+ nível)** permitiu normalizar a circulação extracorpórea de sangue nas ovelhas, mesmo usando altas concentrações de ozônio (até 80 mcg / ml). Em segundo lugar, e mais convincente, foi a observação feita usando plasma rico em plaquetas humano, prp (Bocci et al., 1999a). Além da adição de ozônio, a prp na heparina mostrou uma rápida agregação enquanto permanecia normal no citrato, para que pudéssemos visualizar a seguinte sequência de eventos:

Prp + Ca heparinizado 2+ + O₂ - O₃	agregação de adesão
liberação de fatores de desgranulação	coagulação

Outros dados de Iuliano et al. (1997) apoiaram nossa observação de que, na presença de Ca⁺⁺ fisiológico O ozônio ativa os receptores de membrana, causando danos irreversíveis.

Concluimos o estudo pré-clínico usando citrato e, examinando vários parâmetros bioquímicos, aprendemos como o sangue ex vivo se comporta na presença de concentrações progressivas mais altas de ozônio (Bocci et al., 1999b). O status antioxidante total (TAS) e os grupos tiol proteico (PTG) praticamente reduziram pela metade com uma concentração de ozônio de 35 mcg / ml e a

o conteúdo de GSH eritrocítico também foi significativamente reduzido. A oxigenação sanguínea, embora permanecesse em valores suprafisiológicos, diminuiu na saída, mostrando que de fato mais ozônio não é melhor. No geral, os resultados sugeriram que poderíamos obter melhores resultados com concentrações muito baixas de ozônio. A infusão de citrato também apresentou desvantagens críticas, como a indução de hipocalcemia e acidose graves que tiveram que ser continuamente corrigidas por uma reinfusão simultânea de Ca^{++} e NaHCO_3

No entanto, foi reconfortante observar que os parâmetros bioquímicos normalizaram rapidamente no final do EBOO e as ovelhas não apresentaram sinais agudos ou crônicos de toxicidade, confirmando que a capacidade do sistema antioxidante é capaz de domar a atividade do ozônio. Apesar desses resultados encorajadores, entendemos que o problema da agregação plaquetária precisava ser resolvido porque o uso de citrato era pouco prático e um tanto arriscado.

Para esclarecer o problema, examinamos oxigenadores perfundidos com sangue suíno heparinizado in vitro. Um controle exposto ao oxigênio sozinho por 60 min mostrou apenas uma adesão mínima de plaquetas na superfície externa das fibras. Em contraste, após 5 minutos de exposição ao ozônio (mesmo a uma concentração de 5 mcg / ml), a superfície de polipropileno foi revestida com uma camada espessa composta principalmente de plaquetas. Este resultado indicou que **oxigenadores revestidos com heparina**, que parecem biocompatíveis no desvio cardiopulmonar usual (Videm et al., 1999), **não impeça a ativação plaquetária na presença de ozônio.**

Assim, a difusão inicial de ambos os gases foi excelente: o pvO_2 elevados até 500 mmHg e os valores de TBARS aumentaram 3-6 vezes do valor basal. No entanto, em alguns minutos, o pvO_2 caiu progressivamente e a peroxidação cessou completamente. **Após 10 min, pvO_2 os níveis se tornaram irrelevantes porque mesmo a difusão de oxigênio foi totalmente impedida. Isso ocorreu devido ao revestimento de plaquetas, além de coágulos de fibrina e células sanguíneas grossas o suficiente para bloquear qualquer transferência de gás.** Postulamos que os gases ainda estão saindo dos microporos de polipropileno, mas, enquanto o oxigênio permanece preso, o ozônio reage com as plaquetas aderentes, levando à oclusão total.

Nosso trabalho permaneceu parado por alguns anos até que pudéssemos obter os oxigenadores mais avançados tecnologicamente, onde a superfície externa foi revestida com vários compostos. Vale ressaltar que os oxigenadores revestidos com heparina não foram capazes de impedir a ativação plaquetária. Por outro lado, os novos tipos de oxigenadores revestidos com albumina ou fosforilcolina são biocompatíveis e apresentam melhor desempenho não apenas em cirurgia cardiovascular, mas nos permitiram realizar EBOO satisfatoriamente em pacientes heparinizados. **A camada biocompatível na superfície do polipropileno, em conjunto com o uso de concentrações muito baixas de ozônio, atrasa acentuadamente a adesão plaquetária e permite que o tratamento seja realizado em uma hora.**

Com a aprovação do Comitê de Ética da Universidade de Siena, todas as perfusões foram e são realizadas na Unidade de Diálise da Universidade Policlínica. O sistema EBOO final é mostrado esquematicamente na Figura 9.

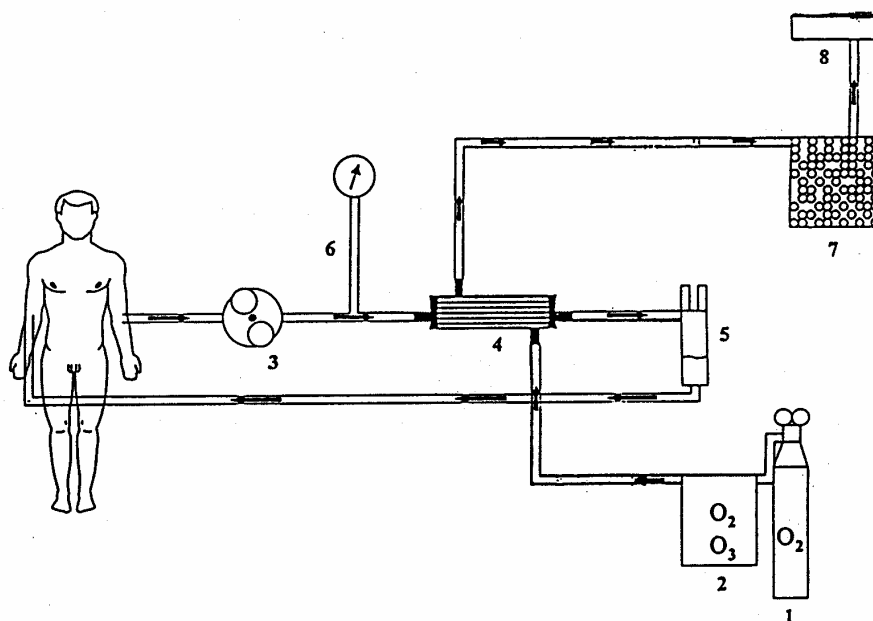


Figura 9. Uma vista esquemática do aparelho EBOO simplificado. 1) fornecimento de oxigênio 2) gerador de ozônio com fotômetro 3) bomba de sangue com rolo 4) oxigenador-ozonizador de fibra óptica 5) duas armadilhas de ar com filtros de sangue em série 6) monitor de pressão arterial 7) armadilha de sílica gel 8) armadilha de sílica gel 8) destruidor de ozônio

O oxigenador é feito com milhares de revestimentos externos fibras ócas de polipropileno bloqueadas com poliuretano (resistente ao ozônio) em uma caixa de policarbonato. A membrana de oxigenação em uso atual tem uma área de superfície de 0,6 m². A circulação extracorpórea é realizada usando um aparelho de última geração normalmente usado para hemodiálise. Pouco antes da perfusão, o oxigenador e as linhas são rotineiramente lavados com 1 L de solução salina antes de serem conectados aos cateteres. A circulação sanguínea venovenosa é realizada por meio de conjuntos de agulhas padrão de fistula arteriovenosa (geralmente G17), usadas com muito cuidado para manter o acesso venoso em boas condições. Um bolus de 5.000 UI de Na-heparina não fracionada diluída com 10 ml de solução salina é injetado 5 min antes de iniciar o processo de ozonização e uma entrega lenta subsequente de uma solução diluída de heparina se mostrou desnecessária. A circulação extracorpórea é estabelecida mantendo o fluxo sanguíneo em 80-90 ml / min durante toda a perfusão.

Embora não sejam formados microembolia gasosa, para segurança extrema, a linha que retorna o sangue arterial ao paciente é intercalada com uma armadilha de ar e um filtro sanguíneo. Qualquer vestígio de **vapor de água, possivelmente presente nos gases de escape que contenham CO₂ e a maior parte do** oxigênio-ozônio é retida pela armadilha de sílica gel antes do destruidor de ozônio. No final da perfusão de 1 hora, 250 ml de solução salina são adicionados ao circuito para minimizar a perda de sangue. Nesta fase, o oxigenador possui um trocador de calor desnecessário e será eliminado posteriormente, reduzindo assim o volume de ferragem.

O ozônio é produzido por um gerador especialmente projetado, capaz de fornecer fluxos de gás que variam de 25 a 100 L / hora e concentrações de ozônio entre 0,1 -10,0 mcg / ml. O ozônio representa menos de 0,2-0,5% da mistura gasosa monitorada por fotometria e visualizada em tempo real. Verificamos periodicamente a fotometria por titulação iodométrica. Todos os materiais utilizados no sistema são estéreis, resistentes ao ozônio e usados apenas uma vez.

O sistema atualmente em uso é muito satisfatório e permite ozonizar todo o reservatório de sangue em uma hora. O protocolo atual examina os efeitos biológicos e terapêuticos de doze sessões de EBOO (duas vezes por semana) em pacientes com isquemia crônica de membros contra um padrão-ouro. A concentração muito baixa de ozônio, embora seja incapaz de sobrecarregar o potente sistema antioxidante do sangue, pode ativar várias vias bioquímicas. Isso é interessante porque, por um lado, mostra a grande capacidade dos antioxidantes de neutralizar a oxidação e, por outro, é necessário administrar uma dose de ozônio acima de um valor limiar para estimular atividades biológicas. **Nenhum efeito tóxico foi observado.**

a) A circulação extracorpórea de sangue contra o oxigênio-ozônio é uma novidade e tornou-se realidade. A principal característica é que os níveis de ozonização devem ser mantidos em níveis muito baixos, porque um tratamento corresponde a cerca de vinte AHT convencionais realizados simultaneamente.

b) Os aspectos técnicos e metodológicos foram resolvidos satisfatoriamente e são suscetíveis a novas melhorias.

c) Devido à maior eficiência do oxigenador, até 5 L de sangue / hora pode ser exposto a concentrações muito baixas de ozônio, logo acima dos limiares da janela terapêutica. Para aumentar a tolerância ao ozônio, o primeiro e o segundo EBOOs duram apenas 30 e 45 min, respectivamente.

d) Como ocorre na circulação pulmonar, a eficiência do fibras ocas permitem a troca de gases em um minuto. Escusado será dizer que apenas uma proporção menor dos dois gases atua no sangue que flui.

e) Tanto a oxigenação quanto a ozonização permanecem eficazes sem qualquer aumento da pressão venosa.

f) Em pacientes arteriopáticos (grau III e IV), as melhorias clínicas subjetivas e objetivas foram frequentemente observadas após o primeiro tratamento. Os tratamentos ortodoxos geralmente não proporcionam uma melhoria tão rápida. De fato, essa abordagem foi desenvolvida para o tratamento de pacientes críticos.

g) Nem desordem metabólica, nem alterações na química do sangue, nem qualquer efeito tóxico foi observado durante ou meses após o ciclo.

h) É necessário provar objetivamente os dados clínicos e apoiá-los com os dados laboratoriais que avaliam: 1) adaptação ao estresse oxidativo crônico, medindo os níveis de enzimas antioxidantes; 2) várias proteínas do estresse oxidativo, principalmente a proteína do estresse térmico (HSP32) ou a heme-oxigenase (HO-1), 3) valores de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG); 4) níveis hormonais capazes de explicar a sensação de bem-estar e desaparecimento da dor; 5) qualquer modificação dos níveis de lipoproteínas, colesterol e fibrinogênio de baixa e alta densidade; e 6) o status imunológico. Parece interessante avaliar se um dos mecanismos ativados pela ozonoterapia envolve a liberação e a ativação de células estaminais autóctones. Se isso acontecer, representará uma terapia funcional e anatômica. Isso pode representar um dos mais

efeitos importantes e vamos tentar visualizar uma possível neoangiogênese.

Algumas desvantagens possíveis devem ser levadas em consideração: 1) o custo do oxigenador descartável, incluindo materiais auxiliares, está agora perto de 700 Euros, mas pode diminuir quando a aplicação for usada em todo o mundo.

2) O custo de um técnico qualificado. 3) A potencial deterioração do acesso venoso. 4) A necessidade ocasional de inserir um cateter na veia central para continuar o ciclo, com o risco de infecção relacionado (isso ocorreu recentemente em dois pacientes, que tiveram que interromper o tratamento). O último problema pode ser reduzido usando cateteres melhorados impregnados com substâncias antibacterianas (Wenzel e Edmond, 1999).

Nesta fase, nos sentimos compelidos a verificar vigorosamente os benefícios terapêuticos do EBOO nas seguintes áreas:

a) **Membros isquêmicos críticos e inoperáveis (estágio III e IV, LericheFontaine) quando a amputação permanece a única opção.** Tratamentos médicos (iloprost

infusão, pentoxifilina, estimulação elétrica da medula espinhal, anticoagulantes, antiagregação plaquetária, fármacos antiateroscleróticos, etc.) ajudam, mas raramente são bem-sucedidos (Bergqvist, 1999). O procedimento cirúrgico da arterialização venosa distal parece promissor (Taylor et al., 1999), mas também é um procedimento complexo e experimental. No entanto, uma comparação dessas abordagens parece útil para maiores progressos;

b) **Miocardopatias isquêmicas em estágio terminal, previamente operadas sem sucesso;**

c) **Isquemia cerebral aguda, para ser tratado com EBOO o quanto antes para reoxigenar as áreas hipoisquêmicas (penumbra) e infartadas, limitando a morte neuronal e favorecendo uma recuperação mais rápida.** Os neurologistas preferem a abordagem trombolítica e têm medo de testar a ozonoterapia.

d) **Hepatite crônica pelo HCV em pacientes resistentes ou intolerantes ao IFN ou porque recusam terapia ortodoxa;**

e) **Insuficiência renal crônica, sempre acompanhada de imunossupressão e estresse oxidativo crônico** (Witko-Sarsat et al., 1998; Morena et al., 2000) agrava continuamente o distúrbio metabólico (Bocci, 2002). Nesse caso, o oxigenador pode estar situado paralelamente ao filtro de diálise e usado após a sessão de diálise após uma infusão em bolus de antioxidantes para reconstituir uma capacidade antioxidante suficiente esgotada durante a diálise (Capítulo 9, Seção IX).

Em outras doenças como:

f) Câncer metastático, quimiorresistente e lipodistrofias primárias ou secundárias graves (para tratamento com inibidores da protease do HIV), a utilidade do EBOO continua a ser considerada contra a validade e o custo-benefício dessa abordagem.

CONCLUSÕES: hoje a ozonoterapia pode ser realizada usando seis modalidades diferentes. Além dos métodos antigos, mas ainda bastante válidos, de auto-hemoterapia maior e menor e insuflação retal, desenvolvemos e avaliamos outras opções, como a exposição quase total do corpo ao oxigênio-ozônio e ao EBOO. Em pacientes com acesso venoso precário, como substituto do sangue, agora estamos usando a solução de glicoperóxido, que representa uma forma de terapia biooxidativa com uma lógica clara e a vantagem de ser barata e potencialmente útil para milhões de pessoas sem assistência médica. Embora todos esses procedimentos devam ser controlados e supervisionados por médicos especialistas em ozonoterapia, alguns deles podem ser usados em casa pelo paciente. O ozônio nunca deve ser respirado, mas, se a dose estiver adaptada à potente capacidade antioxidante dos fluidos corporais, os métodos descritos acima oferecem vantagens terapêuticas flexíveis e notáveis. Finalmente, quando necessário, combinei com sucesso AHTs maiores e menores, RI, BOEX, bem como a infusão de gluco-peróxido.

O objetivo central da ozonoterapia é dar um choque atômico preciso a um organismo que, por várias razões, se perdeu; a esperança é que choques repetidos e oportunos reajustem várias funções biológicas por meio de muitos mensageiros (ROS, LOPs e autacoids gerados pelo ozônio) entregues pela circulação de sangue para todo o corpo. Criamos o termo “choque terapêutico” para simbolizar a possibilidade de reativar as capacidades positivas naturais para restaurar a saúde ou, em palavras melhores, estimular o “vis medicatrix naturae”.

Acredito que a indução simultânea de um estresse oxidativo agudo e calculado com precisão em diferentes áreas como sangue, pele e sistema mucoso intestinal pode resultar em uma resposta mais abrangente e talvez sinérgica do sistema de defesa corporal. De fato, doenças crônicas devem ser atacadas de diferentes ângulos e temos evidências de que o

a estimulação de várias vias bioquímicas em diferentes órgãos pode ser terapeuticamente benéfica.

Capítulo 7

A TOXICIDADE POTENCIAL DO OZÔNIO. EFEITOS SECUNDÁRIOS E CONTRAINDICAÇÕES DA OZONOTERAPIA

Uma boa razão para a impopularidade da ozonoterapia no campo da medicina é que a toxicidade do ozônio é considerada igual à do ROS. De fato, existem diferenças substanciais porque **a ozonoterapia é ocasional e pode ser controlada, enquanto a formação endógena de ERO permanece imperturbável ao longo da vida** (Farber et al., 1990; Ames et al., 1993).

A topografia da formação de ERO também é bem diferente: as mitocôndrias, que convertem 95% do oxigênio inalado em água inofensiva, são a principal fonte de ERO, uma vez que pelo menos 3% de oxigênio é convertido em superóxido, O_2^-

(Richter et al., 1988, 1995). Dismutação de superóxido por SODs (Fridovich, 1995; Carlsson et al., 1995) é a fonte de H_2O_2 cuja redução pode gerar o temível radical hidroxila inespecífico, OH. Halliwell (1994) estimou que um ser humano de 70 kg produz nada menos que 0,147 moles ou 5 g / dia de superóxido, enquanto **um AHT utiliza no máximo 20 mg de ozônio, equivalente a menos de 0,4% da produção diária mínima de superóxido!**

A enorme formação de ERO endógena nas mitocôndrias, profundamente imersa na célula, explica os danos ao DNA mitocondrial (Wiseman e Halliwell, 1996), que é oxidado cerca de 10 vezes mais que o DNA nuclear (Richter et al., 1988) e permanece persistentemente danificado (Yakes e Van Houten, 1997). Inversamente, **o ozônio atua de fora no plasma, que possui um enorme reservatório de antioxidantes**. No entanto, a dose de ozônio adicionada ao sangue deve atingir um nível limite para gerar H_2O_2 suficiente que passa do plasma para o citoplasma das células sanguíneas, onde desencadeia vários efeitos biológicos. Não escondemos o fato de que, para o ozônio agir, precisamos induzir um estresse oxidativo agudo, transitório e calculado, que é rapidamente corrigido pelo sistema antioxidante. Assim, não há dúvida quanto à formação de radicais peróxil, hidroxialdeídos e talvez traços de OH e HOCl no plasma. O que é importante notar é que todos os compostos celulares vitais, como enzimas, proteínas, RNA e DNA

(Van der Zee et al., 1987; Stadtman e Oliver, 1991; Ames et al., 1993), são poupados durante a decomposição extracelular do ozônio.

Particularmente nos EUA, a ozonoterapia é considerada um "bárbaro" terapia e inescrupulosos ozonoterapeutas e charlatães fizeram o possível para reforçar esse conceito. No entanto, agora é hora de esclarecer esse problema; sem preconceitos, devemos avaliar os méritos e deméritos e pôr fim à confusão entre o estresse oxidativo constante (COS) devido ao oxigênio e o estresse agudo ocasional devido ao ozônio.

Sabendo a importância das lesões oxidativas de DNA no envelhecimento e no câncer, não me surpreendo quando perguntadas com frequência: **o ozônio é mutagênico? E a ozonoterapia acelera o envelhecimento?**

Eu já discuti em detalhes (Bocci, 1996; 2002; 2004) uma série de relatórios sobre essas questões. Os resultados têm sido frequentemente controversos porque alguns autores (Goldstein e Balchum, 1967; Freeman et al., 1979), trabalhando com eritrócitos lavados com solução salina ou com culturas de tecidos privadas de antioxidantes, observaram um dano ou alterações mutagênicas nas células expostas ao ozônio por um período de tempo. Uma vez que as células são lavadas em uma solução salina livre de proteínas, removendo assim antioxidantes preciosos, o oxigênio e o ozônio se tornam citotóxicos, como Halliwell (2003) e nós (Larini et al., 2003; 2004) enfatizamos novamente. Em um passado recente, Galleano e Puntarulo (1995), Leist et al., (1996), Matos et al., (2000) e Dumaswala et al.,

Victorin (1992), que revisou lindamente esse tópico, afirmou que "não foram relatados efeitos citogenéticos para células da medula óssea ou espermatozoides e os poucos estudos experimentais e epidemiológicos com seres humanos não permitem concluir os efeitos citogenéticos do ozônio em humanos. linfócitos ". O último estudo de Diaz et al. (1995) é importante porque foi realizado especificamente em linfócitos de oito pacientes com retinite pigmentosa antes e após 15 tratamentos de AHT. Os resultados não mostraram diferenças significativas nas trocas cromáticas irmãs (SCE), na frequência de micronúcleos e nos valores do índice de proliferação entre os linfócitos controle e tratados com ozônio. Por outro lado, Diaz-Llera et al., (2002) demonstraram que uma exposição de uma hora a **SANGUE DILUÍDO EM SALINA** até 5 mM de ozônio induz efeitos genotóxicos nos leucócitos humanos. No entanto, durante o AHT, **CHEIO DE SANGUE** é exposto por apenas alguns minutos a concentrações de ozônio entre 0,21 e 1,68 Mm que explicam claramente por que o ozônio não é mutagênico na prática. Um estudo cuidadoso de Shinriki et al., (1998) não demonstrou danos celulares nem hemólise do sangue humano expostos exatamente sem técnica a concentrações de ozônio de até 100 mcg / ml por ml de sangue.

No que diz respeito à indução de tumores, adenomas pulmonares foram induzidos na cepa sensível A / J, mas não em camundongos machos Swiss-Webster após

4,5 meses de exposição por inalação a 0,8 ppm de ozônio (Last et al., 1987). Witschi et al. (1999) concluíram que estudos em animais não apóiam a idéia de que o ozônio é um carcinógeno pulmonar.

Tentando resumir esse tópico importante, parece que **a falta de antioxidantes naturais é fundamental para permitir alterações mutagênicas nas células expostas ao ozônio in vitro por um período de tempo.** Após a remoção do plasma, a lavagem e a ressuspensão em meios fisiológicos sem ou com apenas uma pequena quantidade de antioxidantes, eritrócitos e outras células (Larini e Bocci. 2004) tornam-se muito sensíveis a concentrações muito baixas de ozônio, como demonstrado por hemólise ou apoptose intensa. Em vez de estigmatizar a ozonoterapia como tóxica, publicou artigos (Goldstein e Bachum, 1967; Gooch et al., 1976; Freeman et al., 1979; Sato et al., 1999; Fukunaga et al.,

1999) deveria ter apontado a importância dos antioxidantes na prevenção de danos.

Outro erro foi cometido por vários biólogos celulares, mantendo as culturas celulares sob constante exposição ao ozônio (Merz et al., 1975; Tarkington et al., 1994) em níveis extremamente baixos, mas por várias horas ou dias. A conclusão de que o ozônio é tóxico, mesmo em níveis mínimos, é enganosa: primeiro, o nível de antioxidantes nos meios de cultura de tecidos é muito menor do que no plasma e, mais seriamente, **os autores não levaram em consideração a dose cumulativa de ozônio.** Embora eu já mencionei esse ponto, é apropriado lembrar ao leitor que a solubilidade do ozônio é muito alta: de acordo com a lei de Henry, a cada segundo o ozônio se solubiliza na água, reage e desaparece, para que mais ozônio se solubilize e reaja, e esse processo continua por dias! Embora mínimas, todas essas **reações contínuas levam a concentrações crescentes de H_2O_2 , OH, 4-HNE, etc., que permanecem** inalterados devido à escassez e consumo de antioxidantes e, portanto, tornam-se tóxicos.

Portanto, com o tempo, até a menor concentração de ozônio se torna tóxica.

Por outro lado, a exposição do sangue ao oxigênio-ozônio é realizada com concentrações de ozônio dentro da janela terapêutica e termina após um minuto durante o EBOO e cerca de 5 minutos durante o AHT. No entanto, se o ozonoterapeuta usar concentrações de ozônio acima de 100 mcg / ml ou solução salina ozonizada, ele comete outro erro. Um exemplo típico é representado pela infusão intravenosa de soro fisiológico ozonizado: Foksinski et al. (1999) infundido em pacientes com doença arterial oclusiva periférica (DAOP) 500 ml de solução salina ozonizada por 1 h (!). Obviamente sem se preocupar com o alto conteúdo de HOCl recém-formado; eles registraram um aumento de 450% de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) no DNA linfocitário isolado de alguns desses pacientes infelizes. 8-OHdG é um marcador que indica a ocorrência de oxidação do DNA. Assim, os resultados de Foksinski devem impedir absolutamente (como esclarecido no capítulo 6) o uso de solução salina ozonizada. Um resultado interessante, mas não inesperado, deste estudo foi que apenas 3 de 6 pacientes apresentaram a aparência desse marcador, sugerindo uma possível sensibilidade genética a agentes oxidantes. Kleeberger et al. (1997) foram

o primeiro a mostrar que uma cepa suscetível de camundongos apresenta diferente sensibilidade ao ozônio (ver também Cho et al., 2001). Infelizmente, o estado da arte ozonoterapêutica ainda é primordial demais para permitir o exame do padrão genético das enzimas antioxidantes em pacientes putativos. No entanto, é necessário verificar os níveis de TAS no plasma e verificar se os pacientes apresentam deficiência de G-6PD.

Um fato tranquilizador é que, após milhões de sessões de AHT realizadas na Alemanha, Áustria, Suíça e Itália, não foram relatados efeitos colaterais agudos ou crônicos sérios, nem um aumento na incidência de câncer. No entanto, isso não nos impede de melhorar nossos controles, monitorando o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica em pacientes durante e após a ozonoterapia, por exemplo, **medindo F₂-isoprostanos (F₂-IsoPs), hidroperóxidos e / ou outros parâmetros no plasma ou na urina.** É mais fácil falar do que fazer, mas espero que em breve um teste específico e confiável para uso clínico de rotina esteja disponível. Além disso, nunca devemos reduzir nossa atenção ao uso de geradores precisos de ozônio e doses de ozônio que são biologicamente ativas, mas atóxicas. Se funcionarmos corretamente, talvez no devido tempo a comunidade científica aceite o conceito de que a ozonoterapia não é comparável à toxicidade endógena ao longo da vida da ERO.

Em conclusão, não posso deixar de dizer que o ozônio é potencialmente tóxico e mutagênico (como todos os medicamentos citotóxicos!), Mas até agora nossos dados experimentais e evidências clínicas não mostraram nenhum risco. Jacobs (1982) examinou cuidadosamente todos os possíveis efeitos negativos da ozonoterapia. Apesar da famosa "toxicidade" do ozônio, parece que a incidência é de apenas 0,0007%, uma das mais baixas da medicina. Quatro mortes por injeção direta do gás foram incluídas em seus dados, mas desde 1982 ocorreram outras mortes por negligência, das quais pelo menos três na Itália. Portanto, os dados de Jacobs são valiosos apenas em relação a efeitos colaterais como náusea, dor de cabeça, cansaço e outros.

O leitor terá que confiar na experiência italiana: no Congresso de Verona (1999), o Dr. Giuseppe Amato, que sempre trabalhou no Hospital de Conegliano (Veneto) e é um ozonoterapeuta muito escrupuloso, relatou apenas efeitos colaterais menores e sem sequelas em mil pacientes tratados com AHT por vários anos. Nossa experiência no Hospital Universitário de Siena também é significativa: desde 1995, realizamos cerca de 8000 AHT em pacientes com ARMD e cerca de 100 em pacientes com fibromiosite, além de cerca de 800 sessões de EBOO, inúmeras aplicações tópicas em úlceras crônicas dos membros e aplicações diretas (intradisc) ou indiretas (acupuntura química com ozônio oxigênio nos músculos paravertebrais) em cerca de 80 pacientes com dor nas costas.

Em primeiro lugar, em relação aos efeitos colaterais que ocorrem durante e após o AHT, devemos distinguir cerca de 5000 tratamentos realizados entre 1995 e junho 2000, infelizmente, usando sacos de autotransusão de PVC. Eles continham 63 ml de DPC (até 450 ml de sangue podiam ser coletados), mas geralmente apenas 200 a 250 ml de sangue eram retirados para tratar pacientes com DRA. Para evitar qualquer

contaminação, o excesso de CPD (cerca de 30 ml) não foi descartado e foi responsável por um dos seguintes efeitos colaterais. Além disso, os sacos plásticos de autotransfusão apresentavam as seguintes desvantagens:

a) A punção venosa foi realizada com agulha de fístula venosa (G17)

e, ocasionalmente, alguns pacientes desmaiavam de medo. Nenhum caso de lipotímia foi observado, provavelmente porque, após a coleta de sangue durante o processo de ozonização, um volume de cerca de 100 ml de solução salina foi infundido pela mesma agulha.

b) Alguns pacientes (quase sempre mulheres) relataram uma sensação de formigamento nos lábios e na língua, mais frequentemente no final da reinfusão. Isso não ocorreu com infusão muito lenta, nem com o novo sistema atóxico (solução de citrato de sódio bem calibrada para o volume sanguíneo), nem com sangue heparinizado; conseqüentemente **este sintoma foi atribuído a uma reinfusão excessivamente rápida com uma hipocalcemia leve transitória devido ao excesso de citrato.**

c) Durante a reinfusão sanguínea, mais frequentemente as mulheres (10-15%) têm relataram náusea, sensação de inchaço no estômago e um gosto metálico estranho na boca, que poderia ser devido ao estearato de Zn ou hexanoato de Zn-2-etil presente como aditivo em sacos de PVC.

d) Por cerca de 1 dia após os primeiros 4-5 tratamentos, 20 a 30% dos homens e mulheres relataram sentir-se cansadas. Outros 10-20% não apresentaram sintomas, enquanto 50% relataram uma sensação de bem-estar. Deve-se notar que em todos esses pacientes (60 a 80 anos), o AHT foi realizado com uma concentração constante de ozônio de 65-70 mcg / ml por ml de sangue, sem aumentar a dose. Em retrospecto, isso foi um erro e, particularmente em pacientes idosos, devemos começar com uma dose baixa de ozônio (20 mcg / ml) e aumentar lentamente a escala de 40 a 50 mcg / ml. Desde 2001, adotamos a estratégia: "comece baixo (10-20 mcg / ml), vá devagar" (até 40-80 mcg / ml, se necessário).

e) Após 4-12 sessões de AHT, quatro pacientes do sexo feminino (uma com histórico de um episódio de choque anafilático em uma picada de vespa) teve uma súbita erupção cutânea eritematosa difusa, com prurido, náusea, ondas de calor e leve hipotensão, no final de uma reinfusão sanguínea. A infusão intravenosa de 1 g de Na-succinato de metil-prednisolona aliviou os sintomas em cerca de 2 h. Curiosamente, antes de se submeter à ozonoterapia, um desses pacientes participou como controle e recebeu 12 AHT oxigenado (sem ozônio presente) sem nenhum problema. Esses casos de intolerância definitiva foram atribuídos à sensibilização progressiva a um imunógeno devido a ftalatos ligados a lipoproteínas ou a outros componentes aditivos ao PVC liberados após a adição de ozônio.

De junho de 2000 a março de 2004, utilizamos o novo sistema atóxico (vidro, etc.), um volume preciso de citrato de Na a 3,8% no sangue (1: 9 v / v ou 25-225 ml ou 30-270 ml) e o aumento lento da concentração de ozônio (geralmente de 10 a 60 mcg / ml). **TODOS OS EFEITOS SECUNDÁRIOS ACIMA MENCIONADOS DESAPARECERAM, E NENHUM OUTRO APARECEU.** Além disso, nenhuma intolerância alérgica tem

FOI OBSERVADO. PORQUE A GARRAFA DE VIDRO ESTÁ SOB VÁCUO, O SANGUE É DESENHADO FÁCIL E RAPIDAMENTE COM UMA AGULHA MENOR (G19). EM QUALQUER CASO O USO DE SACOS DE PVC FOI PROIBIDO PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Atualmente, o ozônio é amplamente utilizado em ortopedia, principalmente no caso de dores lombares (capítulo 9, seção XIII) e tornou-se moda injetar a mistura gasosa de oxigênio-ozônio nos pontos-gatilho detectáveis nos músculos paravertebrais dos pacientes. Eu defini essa abordagem como "acupuntura química" (Bocci, 1998a) e uma provável explicação é que o ozônio atua localmente nos nociceptores e evoca uma resposta antinociceptiva rápida e eficaz (em cerca de 2/3 dos pacientes) por meio de mediadores químicos. Enquanto a injeção intradisc direta de oxigênio-ozônio (para degradar os proteoglicanos do hêmia de disco) permanece nas mãos de ortopedistas e neurocirurgiões, alguns médicos decidem durante a noite se tomarem etapeutas do ozônio e, com o incentivo oportunista de um vendedor de gerador de ozônio, comece a praticar o método indireto sem saber nada sobre o ozônio. Essa situação apresenta alguns riscos: em maio de 2001, uma morte em Nápoles ocorreu devido a essa terapia. Imediatamente após a injeção IM, o ozônio se dissolve localmente na água intersticial e gera vários ROS: se, na primeira administração, a concentração de ozônio for 20-25 mcg / ml e o volume de gás exceder 10 ml, uma dor muito aguda pode ocasionalmente causar vagalidade. hipertonia (efeitos negativos inotrópicos e cronotrópicos), que podem culminar em parada cardíaca. Se o paciente tiver sorte, ele se recuperará ou sofrerá apenas lipotímia transitória (bradicardia, hipotensão, transpiração profusa, o ozônio se dissolve localmente na água intersticial e gera vários ROS: se, na primeira administração, a concentração de ozônio for 20-25 mcg / ml e o volume de gás exceder 10 ml, uma dor muito aguda poderá ocasionalmente causar hipertonos vagais (inotrópicos e cronotrópicos efeitos negativos), que podem culminar em parada cardíaca. Se o paciente tiver sorte, ele se recuperará ou sofrerá apenas lipotímia transitória (bradicardia, hipotensão, transpiração profusa, o ozônio se dissolve localmente na água intersticial e gera vários ROS: se, na primeira administração, a concentração de ozônio for 20-25 mcg / ml e o volume de gás exceder 10 ml, uma dor muito aguda poderá ocasionalmente causar hipertonos vagais (inotrópicos e cronotrópicos efeitos negativos), que podem culminar em perda transitória de consciência etc.). **Portanto, é aconselhável praticar a "acupuntura química" com a precaução usual e injetando o gás muito lentamente. É aconselhável lembrar o paciente do aforismo "sem dor, sem ganho" e que a dor será suportável e durará apenas alguns minutos. Em geral, a melhora da dor nas costas supera a dor terapêutica transitória, de modo que a adesão é boa. Com uma injeção adequada, o risco de embolia por oxigênio é nulo e apenas um caso de hematoma subcutâneo foi relatado (Fabris et al., 2001). A injeção intradisc direta pode apresentar efeitos colaterais muito leves e cefaléia transitória rara. No entanto, no caso de hêmia de disco cervical em um jovem atleta, Alexandre et al. (1999) relataram que o paciente apresentava um amaxose fugax bilateral após a injeção, que felizmente revertia após um dia.**

Se a ozonoterapia for realizada corretamente, tende a não causar problemas, mas o ozonoterapeuta deve ser capaz de superar qualquer emergência, porque uma intervenção retardada pode terminar com a morte. Ele deve conhecer todas as etapas do suporte básico de vida (BLS) e ter em mãos o Ambu, oxigênio médico, possivelmente um desfibrilador externo automático e

algumas ampolas de adrenalina, atropina e corticosteróides (Cummins, 1994).

Por outro lado, a ozonoterapia obtém efeitos positivos: cerca de 2/3 dos pacientes, particularmente aqueles que se sentem deprimidos e astênicos, relatam uma sensação de bem-estar e euforia após alguns tratamentos. Ainda não se sabe se isso é devido à "realização" do procedimento ou ao ozônio ou ao oxigênio, ou a todos esses fatores. Durante muito tempo, desejei realizar um estudo cinético do padrão hormonal (CRH, ACTH, Cortisol, DHEA, GH, - endorfina, níveis plasmáticos de somatostatina) após esses tipos de tratamento. Desnecessário dizer que esse estudo deve ser realizado com controles apropriados e, infelizmente, isso implicará na coleta de muitas amostras de sangue. Será mais difícil avaliar se também existe um aumento concomitante de serotonina e / ou dopamina.

Uma pergunta não resolvida é a hora ideal do dia para executar as abordagens sistêmicas. Com base nos ritmos circadianos de hormônios cruciais, acredito que a tarde é o período preferível (Bocci, 1985b), mas isso nem sempre é possível.

A OZONETERAPIA PODE INTERFERIR COM O TRATAMENTO CONVENCIONAL?

Antes de empreender a ozonoterapia, o médico deve conhecer todo o histórico médico do paciente e os medicamentos em uso atual. Mattassi et al., (Não publicado), observaram uma hipotensão acentuada repentina após a rápida reinfusão do sangue ozonizado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Esse efeito pode ser devido à ativação da cascata caliceína-cinogênio, conforme relatado por Shiba et al (1997) e Abe et al (1998). No entanto, a bradicinina plasmática é degradada em minutos e uma infusão muito lenta reduz esse efeito adverso. Confirmamos as observações de Mattassi em dois pacientes e posso sugerir o seguinte: em primeiro lugar, avise o paciente para não tomar o inibidor da ECA no dia do tratamento da AHT; segundo, diminua a infusão de sangue ozonizado e, em terceiro lugar, mantenha pronto um medicamento vasopressivo.

EXISTEM CONTRA-INDICAÇÕES PARA OZONETERAPIA?

Isso é particularmente importante para a terapia sistêmica e o risco da ozonoterapia deve ser ponderado em relação à condição clínica do paciente. Além disso, as seguintes situações impedem ou limitam seu uso:

a) Pacientes com déficit significativo de G-6PD. O favismo é um hemolítico doença observada em algumas pessoas sem a enzima. **Essa enzima fornece equivalentes redutores cruciais capazes de abolir a oxidação excessiva e a hemólise intensiva (O problema da suscetibilidade genética ao ozônio é certamente apropriado (McDonnell, 1991; Prows et al., 1997; Kleeberger et al., 1997) e, além dos níveis individuais de TAS, cada paciente tem um perfil enzimático diferente, absorção e absorção diferentes. metabolismo de antioxidantes e assim por diante. No entanto, ainda estamos em um estágio muito rudimentar no que diz respeito à resolução desses problemas.**

b) Gravidez, particularmente na fase inicial, para excluir qualquer mutagênico risco, embora seja improvável.

c) Pacientes em tratamento com inibidores da ECA.

d) Situações anormais com hipertireoidismo, trombocitopenia e grave instabilidade cardio-vascular.

e) Alergia ao ozônio foi reivindicada, mas o que é? Eu acho que o A hipersensibilidade de pacientes asmáticos que respiram o ar poluído com ozônio criou alguma confusão (McConnell et al., 2002).

O USO PROLONGADO DA OZONOTERAPIA DÁ AUMENTO A SEQUELAS COMO TUMORES, DOENÇA DEGENERATIVA, ETC.?

A questão é teoricamente apropriada porque o ozônio induz a ERO e estes são, pelo menos em parte, responsáveis por muitas doenças e envelhecimento. Esta é a sexta vez que proponho que todas as Autoridades de Saúde nacionais obriguem todos os ozonoterapeutas (que deveriam ser médicos com treinamento específico apropriado) a manter um registro médico no qual devem registrar todos os eventos patológicos que aparecem nos pacientes durante e após a ozonoterapia.

O seguinte formulário pode ser útil:

Sobrenome e Nome Sexo Idade
 Endereço Tipo de
 emprego Diagnóstico
 **Tipo de O₂- O₃ tratamento**.....
 Período de tratamento: de a Evolução clínica
 Sempre que possível, o paciente deve ser acompanhado nos anos seguintes e deve-se observar se a doença melhora ou persiste ou piora, bem como o possível aparecimento de novas patologias relacionadas ao estresse oxidativo.

Grande atenção deve ser dada a:

agranulocitose, asma, aterosclerose, displasia ou atrofia da medula óssea, catarata, doenças degenerativas, enfisema, fibrose (músculos paravertebrais), doenças gastrointestinais, hepatite, hipertensão, leucemia e outras neoplasias hematológicas, esclerose múltipla, doenças neurodegenerativas (Parkinson, demências) esclerose, artrite reumatóide, esclerodermia, carcinomas de pele, LES, tumores sólidos, outros.

CONCLUSÕES: como outras abordagens médicas que utilizam drogas potentes, a ozonoterapia pode apresentar alguns riscos, que podem ser evitados se o ozonoterapeuta estiver teoricamente e praticamente bem preparado. O uso de doses criteriosas de ozônio relacionadas à capacidade antioxidante de tecidos e fluidos corporais exclui o risco de citotoxicidade e mutagenicidade. Os efeitos adversos, observados com o uso de sacolas de PVC e um excesso de citrato, são agora

totalmente evitado com o uso do método otimizado usando garrafas de vidro resistentes a ozônio. Deve-se tomar muito cuidado ao injetar a mistura gasosa diretamente nos músculos paravertebrais: se isso for feito corretamente, a maioria dos pacientes obedece bem à terapia. Existem alguns casos em que a ozonioterapia é contra-indicada e, sempre que possível, devemos acompanhar os pacientes nos anos subseqüentes e observar qualquer possível toxicidade ou novas patologias.

Capítulo 8

OZÔNIO É REALMENTE UM "MEDICAMENTO MARAVILHOSO"?

Mesmo que o leitor tenha folheado apenas os capítulos anteriores, ele deveria ter percebido que o ozônio tem um enorme potencial terapêutico que, até agora, foi desconsiderado, se não obstruído pelas autoridades médicas mundiais. As razões para adiar o uso do ozônio são múltiplas: enquanto os charlatões e os etapeutas inexperientes do ozônio são os culpados pelo mau trabalho, outros aspectos como interesses comerciais, preconceito, falta de conhecimento e visão médica míope fizeram o possível para impedir um progresso substancial.

Antes de examinar a utilidade do ozônio em várias doenças (Capítulo 9), gostaria de resumir o número de efeitos biológicos induzidos por esse gás no corpo após a estimulação de sangue, pele, subcutâneo, músculos e lúmen intestinal. Obviamente, o sangue é o melhor veículo para transmitir as mensagens geradas pelo ozônio, mas outros tecidos têm uma relevância cooperativa.

Minhas palavras não devem ser mal interpretadas no sentido de que eu sempre dou importância primordial à medicina ortodoxa integrada, quando necessário, pela ozonoterapia. Veremos que existem doenças vasculares, como úlceras crônicas e feridas que nunca cicatrizam, onde a terapia com ozônio é essencial, enquanto em outras doenças ela tem um papel útil, mas apenas complementar.

A vasodilatação causada pelo aumento da liberação de NO, nitrosotíóis (Joyner e Dietz, 1997; Kashiba et al., 1999) e autácóides podem salvar áreas isquêmicas nos membros, coração, cérebro, rins e pulmões. Um aumento na oferta e liberação de oxigênio e nutrientes é crucial para a recuperação de células moribundas, para que uma intervenção oportuna possa evitar danos irreversíveis e possivelmente a morte.

A liberação de uma série de fatores de crescimento de plaquetas e células endoteliais, embora quase impossível de descrever em detalhes farmacológicos e cinéticos, mostra sua importância examinando todos os dias a cura extraordinariamente rápida de úlceras necróticas, particularmente aprimorada pela aplicação tópica de água e óleo ozonizados .

Pelo menos todos concordam com as propriedades desinfetantes do ozônio em relação à maioria dos patógenos, mas, nos países ocidentais, a aptidão mental para usar o ozônio com lucro, principalmente em infecções crônicas (grandes abscessos, peritonites, osteomielites etc.), ainda é primordial. Quantos milhares de pacientes com choque séptico e tóxico poderiam ter sido salvos se os médicos tivessem aceitado meu conselho de tratá-los vigorosamente com a terapia com ozônio?

Apesar de meu primeiro interesse no ozônio ter sido confirmado pela descoberta de que os oxidantes podem induzir a liberação de citocinas como o TNF alfa (Bocci e Paulesu, 1990), ainda há muito trabalho a ser feito para prever totalmente a ativação ou efeito modulador do ozônio no sistema imunológico após vários meses de terapia. No entanto, obtivemos algumas evidências de que a ozonoterapia pode ser um adjuvante útil para pacientes com infecções por HCV e HIV. Nesse sentido, todo o hype feito pelos charlatães sobre a administração direta intravenosa de ozônio como uma via capaz de "curar" a AIDS é altamente deplorável, principalmente porque serviu para explorar a boa fé de pacientes desesperados. Na verdade, isso não acontece apenas nesse campo, porque, na última década, também foi feito muito barulho pela medicina oficial em relação à terapia genética de tumores (Wadhwa et al., 2002; Noguchi, 2003) e mais recentemente antiangiogênese. Uma história triste semelhante é repetida todos os dias ao realizar uma quimioterapia delirante e de alta intensidade, que muitas vezes destrói os últimos recursos do paciente. Na seção sobre câncer (VI, capítulo 9), expandirei o conceito de que, embora uma quimioterapia inicial e bem focada possa ser rentável para se livrar do tumor a granel ou residual, continue teimosamente a administração de medicamentos citotóxicos paliativos à quimiorresistência) está errado, porque **o prolongamento de alguns meses de sobrevivência é pago pelos pacientes que sofrem.**

Quando nomeio o ozônio "a droga milagrosa" do século XXI, não estou exagerando como uma retaliação tola a um ceticismo injustificado, mas porque tenho boas razões para acreditar que a ozonoterapia prolongada pode permitir quatro fenômenos extraordinários:

A) a indução de proteínas de choque oxidativo (OSP),

B) a regulação positiva de enzimas antioxidantes,

C) portanto, a redução, se não a normalização da oxidação

estresse e

D) liberação aprimorada de células estaminais da medula óssea (BMSC).

Todos os que estão cientes das tendências biológicas atuais concordam que essas idéias não são exageradas.

Em relação aos pontos A e B), o significado teleológico da OSP aparece bem demonstrado em bactérias, fungos, plantas e mamíferos. Estes resultados são realmente fascinantes.

Qualquer mudança no ambiente externo ou no "meio" interno perturba a homeostase celular, mas se o estresse for tolerável ou tiver uma intensidade graduada, a célula poderá se adaptar a ele e sobreviver. Se for violenta demais, a célula programa sua própria morte ou apoptose (Jacobson, 1996). O grande número de estresses inclui hipertermia, hiperóxia, hipóxia, isquemia, produção excessiva de ROS e LOPs, metais pesados, etanol, hipoglicemia, modificações de pH, infecções virais, bacterianas e parasitárias, antibióticos, malignidade,

radiação,

inibidores metabólicos, análogos de aminoácidos e, provavelmente, estresse mental e distúrbios hormonais. Obviamente, **O OZÔNIO DEVE SER INCLUÍDO:**

proteínas de estresse térmico (HSP70) são expressas após a inalação de ozônio (Su e Gordon, 1997) e uma atenuação da inflamação induzida por ozônio foi registrada após exposição diária repetida (Christian et al., 1998). Em relação à variedade de estresses, a célula ou regula positivamente ou sintetiza provavelmente cem ou mais novas proteínas, como HSPs, proteínas reguladas por glicose (GRPs) e OSPs, que permitem que a célula resista a estresses novos e ainda mais intensos. Como foi observado no campo das citocinas, também neste caso existe uma aparente redundância, com o objetivo final de estabelecer "tolerância ao estresse" e garantir a sobrevivência celular. Paracelso (1493-1541) já tinha essa intuição e, na "Natureza da doença", escreveu que "o corpo possui a alta arte de destruir, mas também restaurar a saúde". Os romanos, vinte séculos atrás, já adivinhou o poder da "vis medicatrix naturae", ou em outras palavras, da capacidade natural do organismo de curar a si próprio quando estimulado adequadamente. A abordagem farmacológica moderna, embora útil, muitas vezes pode ter um objetivo muito estreito.

Acredito que o futuro da ozonoterapia repousa em parte no pedestal da OSP, mas será necessário demonstrar a melhor forma de obter, sua relevância e amplitude. O conceito é antigo e foi nomeado de maneiras diferentes apenas porque foi observado em diferentes condições patológicas: Murry et al. (1986) foi pioneiro no conceito de "pré-condicionamento isquêmico" para o coração, que após um breve período não letal de isquemia pode se tornar resistente ao infarto por um insulto isquêmico subsequente. Goldman (1996) introduziu o termo "**Hormesis**" para explicar "o efeito benéfico de uma exposição de baixo nível a um agente que é prejudicial em altos níveis", por exemplo, doses muito baixas de radiação induzem uma resposta adaptativa a uma dose alta em linfócitos humanos (Olivieri et al., 1984; Wolff,

1996). Calabrese e Baldwin (2001) e Calabrese (2002) apresentaram numerosos exemplos de respostas estimulatórias após estímulos abaixo do limiar toxicológico. Este conceito ecoa o pensamento de Aristóteles (384322B.C.): "Principium quantitate minimum, potestate autem maximum" ou seja, uma quantidade mínima de uma droga (ozônio!) Exibe efeitos potentes.

"Pré-condicionamento oxidativo" foi alcançada por isquemia quente ou hipertermia (Kume et al., 1996; Yamamoto et al., 2000), isquemia transitória de membros (Sun et al., 1999), AHT (Bocci, 1996a, c) e IR de ozônio (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004; Gonzalez, 2004). Contudo, ***Quando o ozônio é usado, o termo "tolerância ao ozônio" ou "adaptação à COS" parece mais apropriado porque especifica o agente indutor. Enfrentamos um verdadeiro paradoxo, uma vez que o ozônio, o "gás tóxico", pode ser transformado em uma droga útil capaz de reajustar um estado irreversível do estresse oxidativo crônico.***

Existem várias patologias, como aterosclerose, diabetes, isquemia, hiper-homocisteinemia, neurodegeneração, nefropatias, infecções virais crônicas, doenças auto-imunes e câncer, onde um desequilíbrio vicioso entre oxidantes e antioxidantes se estabelece firmemente, levando a mais

ou menos rapidamente até a morte. Hoje também estamos preocupados com a *obesidade* epidemia como um sério fator de risco à saúde.

Como a medicina moderna pode corrigir isso? Vamos primeiro considerar **as estratégias ortodoxas para reduzir o estresse oxidativo nessas doenças**. Devido à grande variedade de distúrbios metabólicos, as abordagens visam:

1) Inibir xantina oxidase reduzir a formação de superóxido usando alopurinol (Farquharson et al., 2002).

2) Inibir NAD (P) H oxidase (Lambeth, 2004). Uma ação direta continua sendo um problema farmacológico não resolvido.

3) Inibir o sistema renina-angiotensina. Conversão de angiotensina inibidores da enzima (ECA) e antagonistas dos receptores Ang-II são medicamentos amplamente utilizados para reduzir efetivamente a pressão sanguínea e, curiosamente, também podem reduzir o **estresse oxidativo inibindo a NAD (P) H oxidase**. Por outro lado, **Ca²⁺ bloqueadores de canais**, bloqueadores beta e bloqueadores de receptores alfa são anti-hipertensivos, mas não melhoram o status antioxidante em pacientes (Baykal et al., 2003). A administração de diuréticos é útil, mas é transitória.

4) Inibir 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que é a principal enzima da biossíntese do colesterol. Atualmente, existe uma variedade de estatinas lipofílicas e hidrofílicas capazes de diminuir os níveis séricos de colesterol, aumentar o número de receptores hepáticos de LDL e modular os processos fisiopatológicos em pacientes com síndromes coronárias agudas (Spencer et al., 2004). As estatinas provaram ser muito mais do que simples agentes hipolipemiantes (Liao, 2002) porque, ao bloquearem a síntese de intermediários isoprenóides críticos, expressam vários outros efeitos, tais como: a inibição da NAD (P) H oxidase, o aumento da expressão de NO sintetase endotelial e do ativador do plasminogênio do tipo tecido, enquanto a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio e da endotelina-1 são inibidas. Assim, a multiplicidade de efeitos hepáticos e extra-hepáticos, reduzindo a inflamação, a progressão do tumor (Katano et al., 2004) e uma reatividade imune excessiva (Vollmer et al., 2004) aumentaram as estatinas no nível de uma “droga milagrosa” comparável à penicilina antiga (Roberts, 1996). As estatinas também parecem capazes de mobilizar células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea (Llavadot et al., 2001) e, praticamente todos os meses, um novo efeito benéfico é descoberto. Um problema com estatinas maravilhosas é o custo, o que limita seu uso a uma minoria inaceitável de pacientes (Topol, 2004).

5) Inibir o excesso de produção de oxidantes pela administração de vitaminas antioxidantes ou de uma “dieta saudável” enriquecida com polifenóis e flavonóides (vinho tinto, azeite, etc). Sabe-se também que a administração de compostos contendo tiol (NAC e ácido alfa lipóico) pode inibir a oxidação do LDL. Parece uma solução fácil, mas a **ADMINISTRAÇÃO DE ANTIOXIDANTES** realmente funciona? Esse é um tema recorrente e moderno, discutido com frequência por vitamínólogos e charlatães, que podem intoxicar pacientes com megadoses de selênio, zinco, ferro e

vitaminas A, C e E. Cientistas competentes muitas vezes colocam a questão de saber se a suplementação com antioxidantes (terapia antioxidante, AT) reduz os danos oxidativos nos seres humanos. A conclusão é que uma dose equilibrada pode ser essencial durante o crescimento e útil em condições relacionadas ao estresse oxidativo, mas há poucas evidências de que possa ser um remédio definitivo (Hennekens et al., 1994; Packer et al., 1997; Zino et al., 1997; Clinton, 1998; Halliwell, 1999 a, b; McCall e Frei, 1999; Pryor, 2000; Polidori et al.,

2001, 2004; Bender, 2002; Vivekananthan et al., 2003; Seifried et al., 2003; Ames, 2004). Uma quantidade excessiva pode modular a síntese de HSPs e realmente reduzir a síntese de HO-1 (Peng et al., 2000). Se quisermos enfrentar esse problema de forma realista, devemos considerar:

- a) a incerteza da absorção intestinal;
- b) a variabilidade individual do metabolismo e excreção;
- c) a captação variável e freqüentemente reduzida de antioxidantes pela célula;
- d) a possível síntese reduzida de GSH (observada na infecção pelo HIV);
- e) a potencial toxicidade de doses excessivas;
- f) a incapacidade dos antioxidantes de estimular a síntese de enzimas antioxidantes;

- g) caso contrário, para inibir esse processo.

Portanto, o problema da suplementação com antioxidantes deve ser seriamente considerado e, embora seja certamente útil administrar uma quantidade correta e equilibrada, não pode fazer milagres.

6) Inibir a produção de superóxido por administração prolongada de larginina (Enwonwu, 1989; Morris et al., 2000), que é o substrato para a síntese de NO.

7) Inibir a produção excessiva de superóxido por miméticos de SOD (Fontana et al., 1999), porque a administração de uma enzima exógena, incapaz de entrar na célula, mostrou-se inútil. A indução de SOD por transferência de genes está na moda, mas, até que possamos controlar a expressão do transgene e a distribuição homogênea do vetor em todo o sistema vascular, permanece uma possibilidade teórica difícil de realizar.

8) Inibir o aumento dos níveis de homocisteína no plasma porque a auto-oxidação do seu grupo sulfidril gera superóxido e peróxido de hidrogênio
naquela pode se tornar citotóxico para a endotélio,
A hiper-homocisteinemia pode ser mantida sob controle pela administração diária de ácido fólico mais vitaminas B6 e B12 (Das, 2003) e pelo aumento do nível plasmático de adenosina (Riksen et al., 2003).

9) Inibir a agregação plaquetária com aspirina, ticlopidina e similares.

10) Inibir a síntese de autacóides pró-inflamatórios pela administração diária (2 g) de PUFAs n-3 presentes no óleo de peixe, que aumentam a geração de PGs de 3 séries e LTs de 5 séries, que são anti-inflamatórios (Belluzzi et al., 1996; Mori et al. 2003).

11) Inibir hiperglicemia regulando cuidadosamente a ingestão calórica com abundância de legumes frescos e adotando um estilo de vida correto sem fumar

e encontre tempo para pelo menos 30 minutos de um exercício físico moderado (Fontana et al., 2004).

Acabei de resumir as estratégias terapêuticas mais relevantes que a medicina ortodoxa oferece para reduzir o estresse oxidativo crônico: com exceção da estatina e dos agentes anti-hipertensivos, o uso deles separadamente faz pouco sentido e não pode resolver o problema. **Mesmo que isso implique tomar seis ou mais comprimidos diariamente, essa terapia a longo prazo é recomendada apesar do custo.** Se o paciente estiver em conformidade, a evidência real é que a morbimortalidade de pacientes gravemente doentes diminui acentuadamente, sugerindo que **este tratamento multiforme pode retardar a involução.**

Algum sentido em sugerir terapia com ozônio? O ozônio não pode remover as principais causas dessas doenças, mas é capaz de reverter o estresse oxidativo crônico (Figura 10).

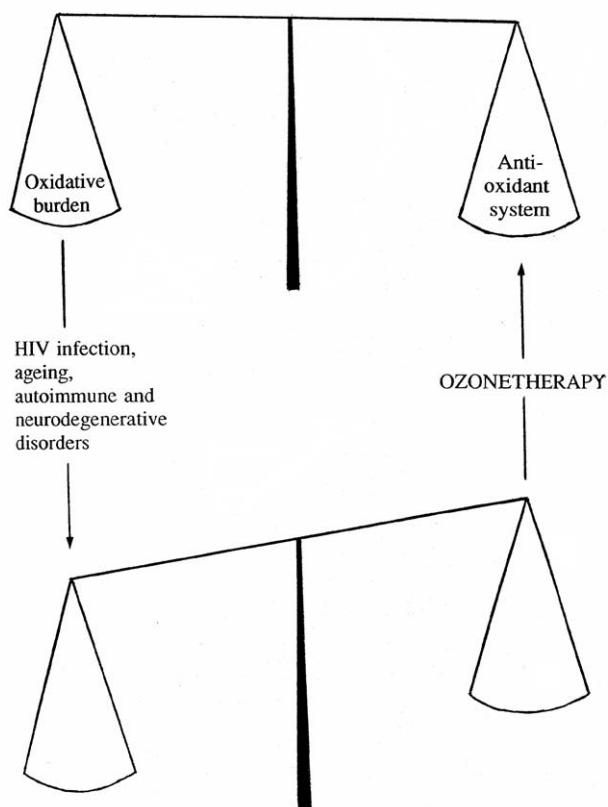


Figura 10. O equilíbrio redox normal e patológico. O esquema sugere que, ao regular positivamente a expressão de OSP e enzimas antioxidantes, a ozonoterapia pode favorecer a normalização do equilíbrio redox prejudicado.

Só o ozônio pode fazer tanto quanto os onze tratamentos listados acima?

Eu encaro o tratamento com ozônio como um estresse oxidativo transitório e calculado, resultando em uma espécie de "choque terapêutico" para o organismo doente.

O ozônio percebe esse choque porque gera vários mensageiros que podem atingir todas as células do

organismo. Como isso pode acontecer? Antes de tudo, é necessário distinguir os tratamentos locais dos parenterais.

Entre os últimos, a AHT principal, a infusão de "peróxido de gluco" e o EBOO são razoavelmente precisos, e o peróxido de hidrogênio infundido, mas principalmente os LOPs com uma meia-vida longa, são os agentes putativos mais importantes. BOEX e RI são abordagens pouco imprecisas, mas, no entanto, provavelmente colocam LOPs, gerados na superfície do intestino cutâneo e mucoso, na circulação. Assim, durante e imediatamente após um desses tratamentos, as células do corpo recebem repentinamente um pulso de LOPs e autocóides recém-gerados. Como já foi mencionado no Capítulo 4, esses compostos são heterogêneos e sofrem diluição e metabolismo (Vasilios et al., 2000). Acima de um certo nível, eles são citotóxicos, enquanto abaixo de 1 μM , eles podem atuar como mensageiros fisiológicos após a ligação aos receptores celulares, e esse é um bom motivo para iniciar a ozonoterapia com doses baixas de ozônio, ampliadas lentamente e com cautela. Uma maneira possível de interromper a anergia celular, devido a um estresse oxidativo crônico, pode ser uma estimulação atóxica e adequada dos receptores da membrana celular através de algumas moléculas de LOP. Se a célula ainda é capaz de transduzir a mensagem para o núcleo, via fosforilação de proteínas cinases e similares, pode representar o sinal de alarme capaz de reativar a expressão gênica, levando à síntese de OSPs e enzimas antioxidantes. Embora uma concentração muito alta de LOPs ou uma doença muito avançada termine com a morte celular, uma estimulação muito baixa e gradual pode favorecer um reequilíbrio do equilíbrio oxidante-antioxidante, como mostra a Figura 10. Uma maneira possível de interromper a anergia celular, devido a um estresse oxidativo crônico, pode ser uma estimulação atóxica e adequada dos receptores da membrana celular através de algumas moléculas de LOP. Se a célula ainda é capaz de transduzir a mensagem para o núcleo, via fosforilação de proteínas cinases e similares, pode representar o sinal de alarme capaz de reativar a expressão g

Experimentos em animais de laboratório (Leon et al., 1998; Barber et al., 1999; Peralta et al., 1999, 2000; Borrego et al., 2004) tratados diariamente com IR de ozônio mostraram uma adaptação realmente surpreendente à COS, com conseqüente resistência a isquemia prolongada ou compostos tóxicos, dentro de duas semanas (10 tratamentos). É claro que os resultados experimentais em ratos não são a última palavra, porque em um voluntário saudável (Fig.11), bem como em pacientes com HIV, descobri que demorava de 2 a 4 semanas (5 a 9 AHT; duas vezes por semana) para detectar um nível plasmático aumentado de SOD e uma diminuição concomitante do nível TBARS.

Quais proteínas e enzimas são importantes na correção da COS?

Esse problema foi extensivamente investigado nos últimos 15 anos e demonstrou que a hiperóxia e a ERO podem induzir níveis aumentados de SODs, GSH-Pxs, GSSGR e 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). Todos esses dados foram extremamente encorajadores para avaliar os efeitos da ozonoterapia.

Continuamos a investigar os níveis de enzimas antioxidantes, G6PD (Puskas et al., 2000) e alguns OSPs induzíveis por peróxido de hidrogênio e ozônio (Jornot et al., 1991; Cardile et al., 1995; Kiang e Tsokos, 1998), antes, durante e depois da ozonoterapia. Estamos particularmente interessados em analisar o padrão de HO-1 (ou HSP-32), porque mesmo uma exposição suave do sangue ao ozônio provavelmente libera traços de heme e sua decomposição gera moléculas benéficas, como CO e bilirrubina (Abraham et al.,

1996), bem como Fe livre $2+$ que, se não for prontamente quelatado, pode atuar como um pró-oxidante (Dong et al., 2000; Ryter e Tyrrell, 2000; Snyder e Baranano,

2001). **No todo, HO-1 está se tornando uma enzima mais interessante**

(Galbraith, 1999; Zuckerbraun e Billiar, 2003), envolvidos na proteção da pele (Reeve e Tyrrell, 1999), evitando toxicidade aguda do heme e sobrecarga de ferro (Nath et al., 2000), na supressão da apoptose das células endoteliais (Brouard et al., 2000), no bloqueio do crescimento de células musculares lisas vasculares (Durante, 2003), na rejeição de transplantes cardíacos de camundongo para rato (Sato et al., 2001) e na proteção de coração, fígado, rins e pulmões contra isquemia / reperfusão e lesão por hiperóxia (Csonka et al., 1999; Amersi et al., 1999; Otterbein, 1999; Miyazono et al., 2002; Choi et al., 2003; Wagner et al., 2003).

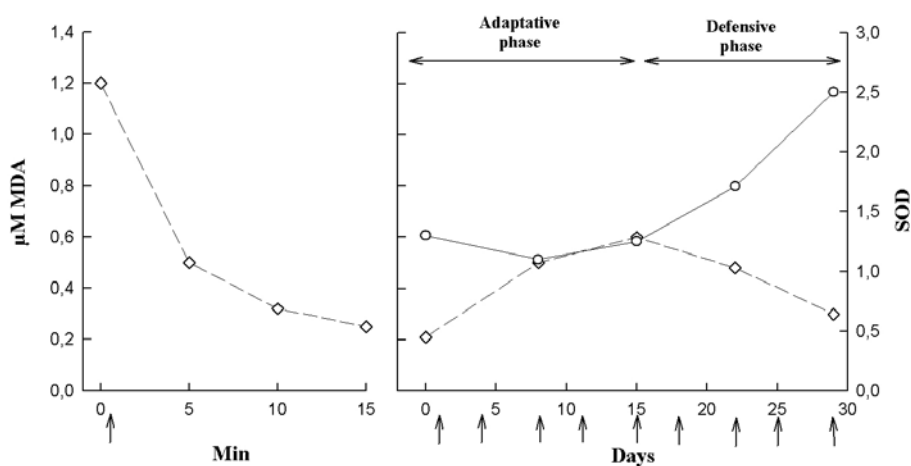


Figura 11. Resposta de um paciente com DRAM a uma infusão única (lado esquerdo) ou intermitente (lado direito) de AHT ozonizado (300 g de sangue tratado com uma dose de ozônio de 21 mg por sessão). MDA, malonyldialdeído () e Mn-SOD (U / ml de plasma) são relatados nas ordenadas.

As setas indicam a hora da reinfusão do sangue.

Portanto, já existem evidências de que a adaptação à COS pode ser realizada com ozonoterapia. Antes de iniciar a ozonoterapia, nós

deve pelo menos determinar o TAS de cada paciente. Se isso não for possível e se o paciente estiver em estado crítico (caquexia, anorexia, muita dor, etc.), sinto que é necessário dar uma suplementação diária de antioxidantes bem equilibrada e confiável, uma semana antes da ozonoterapia, calibrada em um nível correto. Além disso, no caso de uma abordagem exigente, como a EBOO realizada em pacientes críticos, podemos começar com curtos períodos de tratamento (apenas 20 minutos,

seguido de 30, 40, 50 e finalmente 60 minutos, correspondendo ao 1º, 2º, 3º, 4º e 5º tratamento, respectivamente). **Prescrevemos regularmente a seguinte suplementação oral diária:**

- **0,5 g de vitamina C (manhã). Esta dose satura o corpo**

(Levine et al., 1996). Não vejo nenhuma necessidade de uma megadose que possa ser apenas parcialmente absorvida, possa extinguir a atividade do ozônio, agir como oxidante e, muito provavelmente, ser rapidamente eliminada com urina altamente acidificada. Em pacientes críticos, essa dose pode ser duplicada (Polidori et al., 2004).

- **0,6 g de NAC (de manhã ou à noite) (Bridgeman et al., 1991; Hack et al., 1998) como precursor do GSH. Gostaria de lembrar que a administração exógena (oral ou / e IV) do GSH, com algumas exceções notáveis (envenenamento hepático etc.) é um absurdo bioquímico e farmacológico. Em situações particulares, esta dose foi aumentada quatro vezes. (Hack et al., 1998; Tepel et al., 2003).**

- **um complexo multivitamínico aprovado (doses RD) incluindo vitamina E, ácido alfa lipóico e selênio;**

- **uma rica ingestão de frutas e vegetais frescos.**

Este regime antioxidante pode ser mantido durante toda a terapia e nos permitirá aumentar progressivamente a dose de ozônio sem risco. **Minha crença é que, a menos que possamos aumentar ATIVAMENTE a capacidade antioxidante intracelular, mesmo que os fluidos corporais sejam inundados com antioxidantes exógenos, não há esperança de reabilitar a célula e alcançar um resultado terapêutico.**

Eu gostaria de poder dar uma resposta definitiva se a terapia com ozônio pode ser tão boa ou até melhor do que os onze tratamentos discutidos anteriormente e não faz sentido debater essa questão, a menos que possamos compará-los em um ensaio clínico randomizado. Esta é certamente uma tarefa impossível para os nossos meios e a medicina ortodoxa nunca a entreterá porque **estatinas por si só representam um "negócio" colossal**. Por enquanto e pelo bem do paciente, só posso sugerir a aceitação de terapia ortodoxa associada à terapia de ozônio menos invasiva para obter o efeito máximo com um mínimo desconforto.

O ponto final D) diz respeito à emocionante possibilidade de melhorar a oxigenação dos tecidos isquêmicos, promovendo a angiogênese. Já foi demonstrado que as células tronco autólogas da medula óssea (BMSC) ou / e as células progenitoras endoteliais (CEP) podem desempenhar um papel na aceleração da angiogênese do miocárdio humano, melhorando a perfusão da

zona de infarto que leva à regeneração (Strauer et al., 2001; Orlic et al., 2001; Schwartz e Curfman, 2002; Aicher et al., 2003).

Antes de mais, vamos considerar como a medicina convencional tentou resolver esse problema. Duas abordagens principais foram usadas: a primeira consiste na coleta de BMSC autólogo e no transplante por via intracoronária ou transendocárdica. A invasividade desse método pode limitar sua aplicação clínica. O segundo explora a liberação de SC na circulação após a administração do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Após a coleta de células-tronco hemopoéticas enriquecidas (usando CD34 como marcador de SC) da circulação, estas foram infundidas por via intracoronária. Este método é bastante prático, mas existe o risco de reestenose intra-stent (Kang et al., 2004). Assim, embora ambas as abordagens possam melhorar a perfusão do miocárdio, elas não parecem procedimentos ideais.

A terapia com ozônio pode ser vantajosa, pois melhora rapidamente a oxigenação e o metabolismo dos tecidos isquêmicos e pode mobilizar SC endógena, evitando a necessidade de coletar e transfundir células. A hipótese de que a ozonoterapia poderia aumentar a liberação de CE da medula óssea foi apresentada há algum tempo (Bocci, 2002) por explicar a remissão surpreendentemente duradoura em dois dos sete pacientes cardiopatas após o tratamento com EBOO, quando o efeito terapêutico usual dura apenas alguns meses. Tornou-se óbvio imaginar que um tipo de reparo do miocárdio poderia ter ocorrido se o BMSC tivesse permanecido na zona de infarto e regenerado o miocárdio necrótico, mas, lamentavelmente, uma avaliação apropriada não pôde ser realizada. Também é possível, embora **menos provável, que *no local* a replicação de cardiomiócitos permitiu a substituição do tecido cicatricial do miocárdio.** Em uma revisão brilhante, von Harsdorf et al., (2004) discutiram essa possibilidade como a abordagem “newt” que foi claramente mostrada em anfíbios.

Mesmo que a localização do CE permaneça indescritível, parece que todos os órgãos (fígado, cérebro, músculo esquelético, pele e agora até câncer) são dotados dessas células, mas o verdadeiro tesouro parece ser a medula óssea que contém cerca de 1% de hematopoético e cerca de 0,05% das células-tronco mesenquimais (CTM). Foi demonstrado (Barakat et al., 2004) que em ratos, após injeção intraperitoneal de ozônio em concentrações variáveis (4,0, 40,0 e 75,0 mcg / ml), uma indução de neoangiogênese pode ser alcançada no músculo esquelético e cardíaco com a concentração média de ozônio. **Se isso acontece durante a terapia prolongada com ozônio, permanece indeterminado, mas é um dos caminhos mais interessantes da pesquisa.** Afinal, quase todos os dias, observamos uma cicatrização muito mais rápida de úlceras cutâneas em pacientes com isquemia crônica de membros submetidos à ozonoterapia, então por que a reconstrução da pele não poderia refletir o reparo do coração!

A ideia de que a terapia com ozônio poderia mobilizar BMSC é apoiada por dados bioquímicos sólidos: há quatro anos, demonstramos que os POPs presentes no plasma humano ozonizado induzem NO sintase (NOs) no endotélio humano.

células e medimos uma liberação significativa de NO e nitrosotióis (Valacchi e Bocci, 2000). Esses compostos são de fundamental importância na fisiologia do leito vascular, pois aumentam a vasodilatação e inibem a adesão à agregação de leucócitos plaquetários e a proliferação de células musculares (Joyner e Dietz, 1997; Kashiba et al., 1999; Stamler, 2004). Aicher et al., (2003) acrescentaram o achado crucial de que a indução de NOs endoteliais é essencial para a neovascularização porque o NO ativa a metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) indispensável para a mobilização de SC.

Em conclusão, este processo pode ser distinguido em quatro fases:

Eu. MOBILIZAÇÃO ou LANÇAMENTO de BMSC, MSC e EPC. A re-infusão de sangue ozonizado representa um estresse agudo, calculado com precisão, capaz de estimular a medula óssea por meio de LOPs e, possivelmente, autócides, fatores de crescimento e citocinas. ***A súbita mudança homeostática no microambiente da medula óssea causada por esses mensageiros (particularmente o NO) pode muito bem ser uma maneira eficaz de aumentar a produção de células-tronco.***

ii. A VIAGEM AO ALVO: BMSC, MSC e EPC circulatório não se perdem na vasta extensão do leito vascular e, eventualmente, ***casa em um local lesionado que provavelmente é uma área isquêmica e / ou infartada.***

iii. O HOMING pode ser determinado por mecanismos quimioatrativos, pois um tecido danificado pode liberar fatores quimiotáticos ou expressar novos receptores onde o SC pode atracar.

iv. INCORPORAÇÃO e REPARO DE TECIDOS, com o devido tempo, podem ocorrer por proliferação e diferenciação apropriada de SC, graças à oxigenação aprimorada e presença de fatores de crescimento no microambiente. Se isso estiver correto, ***até um pequeno número de SC pode eventualmente ser suficiente para reconstruir a zona infartada.***

Embora os humanos não tenham o poder de regenerar os órgãos, exceto o fígado, o estado da arte atual é encorajador para o coração e também pode ajudar a poupar amputações de membros em alguns pacientes. Um resultado surpreendente observado em um de nossos pacientes no 4º estágio da DAOP após a ozonioterapia nos levou a acreditar que apenas a nova formação de uma rede circulatória eficiente poderia permitir a recuperação de um dano aparentemente irreversível. ***Contudo, pacientes altamente comprometidos com síndrome dismetabólica avançada parecem incapazes de se recuperar.*** Há poucas dúvidas de que, além de um tempo e eficácia corretos da terapia, fatores genéticos, metabólicos e neuroendócrinos desempenham um papel importante no resultado final, pois apenas uma minoria de pacientes tem uma resposta positiva. Os resultados obtidos com a infusão de prostanóides são inferiores à terapia com ozônio, sugerindo que o ozônio merece ser analisado em profundidade. Não será fácil, mas faremos o possível para investigar com análise instrumental refinada se esse processo de reparo realmente ocorrer em pacientes vasculopatas tratados com ozonioterapia. Se a ozonioterapia realmente oferecer uma vantagem sobre a administração mais elaborada de células estaminais por vias especiais (Strauer e

Kornowsky, 2003), deveria ser seriamente investigado porque poderíamos ajudar de maneira fácil e barata um número muito maior de pacientes críticos.

Uma observação final diz respeito à duração de um tratamento terapêutico com ozônio e se permite "cura" uma doença. Por volta de 80 dC, Tácito escreveu "nature infirmitatis humanae tardiora sunt remedia quam mala" ou, com base na natureza da fragilidade humana, os remédios funcionam mais lentamente que as doenças. Isso permanece verdadeiro hoje em dia tanto para a medicina ortodoxa quanto para a ozonoterapia. Com esta abordagem complementar, leva algum tempo para perceber uma melhora real e isso depende muito do estado do paciente, idade, tipo de doença, qualidade do tratamento e também da capacidade do ozonoterapeuta. Além disso, a ozonoterapia raramente pode "cura" uma doença mas pode corrigir ou bloquear sua progressão e o benefício geralmente pode ser conservado com uma terapia de manutenção.

CONCLUSÕES: este capítulo foi escrito para descrever o número de benefícios potenciais obtidos com a ozonoterapia. Existe uma possibilidade real de que, combinando o uso dos melhores medicamentos (inibidores de estatina e hipertensão) com a ozonoterapia, possamos realmente derrotar o infame estresse oxidativo crônico (COS) com todos os **é negativo** consequências. À medida que avançamos lentamente e observamos a validade da terapia com ozônio em novas doenças, ficamos surpresos com a amplitude de ação dessa abordagem e com a sua toxicidade contra as previsões mais negras. É lamentável que, por falta de organização e recursos (praticamente nada em comparação com a medicina ortodoxa!), As pesquisas básicas e clínicas avancem no ritmo de um caracol. No entanto, eles permitem apresentar novas e interessantes idéias científicas que indicariam a capacidade do ozônio de restaurar a saúde, se pudermos provar sua exatidão.

Capítulo 9

A APLICAÇÃO CLÍNICA DA OZONOTERAPIA

O leitor pode estar ansioso para examinar em quais doenças a ozonoterapia pode ser usada com eficiência e ficará impressionado com a versatilidade dessa abordagem complementar (Tabela 5). O fato de as aplicações médicas serem numerosas expõe o ozonoterapeuta a escárnio médico, porque observadores superficiais ou céticos sarcásticos consideram a ozonoterapia como a panacéia moderna. Isso ocorre porque o ozônio, como o oxigênio, é uma molécula capaz de agir simultaneamente em vários componentes do sangue com funções diferentes. Os mensageiros de ozônio ROS e LOPs podem atuar local ou sistemicamente em praticamente todas as células de um organismo. **Em contraste com o dogma de que "o ozônio é sempre tóxico", três décadas de experiência clínica, embora adquirido principalmente em clínicas particulares em milhões de pacientes, demonstraram que o ozônio pode atuar como desinfetante, doador de oxigênio, imunomodulador, indutor paradoxal de enzimas antioxidantes, intensificador metabólico, indutor da óxido nítrico sintetase endotelial e possivelmente ativador de células-tronco com conseqüente neovascularização e reconstrução tecidual.**

Tabela 5. A ozonioterapia pode ser usada nas seguintes especialidades médicas

Angiologia	Ginecologia	Pneumologia
Cardiologia	Hepatologia	Reumatologia
Cosmetologia	Infectivologia	Estomatologia
Odontologia	Terapia intensiva	Cirurgia
Dermatologia	Neurologia	Urologia
Gastroenterologia	Oncologia	
Gerontologia	Ortopedia	

A Figura 2 (capítulo 4) tentou dar uma idéia abrangente de como as células sanguíneas e os POPs interagem com ozônio interagem com vários órgãos após a reação inicial do ozônio com os componentes do plasma. Uma das diferenças substanciais entre a farmacologia clássica e ozonoterapia é que essa abordagem gera um número heterogêneo de compostos que, em

concentrações submicromolares, podem desencadear uma variedade de atividades funcionais, portanto, múltiplas respostas terapêuticas raramente são obtidas com um único medicamento. Sabemos que as doenças crônicas são o resultado de várias disfunções e o uso de uma abordagem reducionista pode ser desvantajoso. De fato, os pacientes ateroscleróticos costumam reclamar que durante o dia devem se lembrar de tomar seis ou sete medicamentos, como estatina, ácido fólico, antioxidantes, um agente antiplaquetário, um anticoagulante, um inibidor da ECA etc., para manter a doença sob controle. Este exemplo é mencionado não por desconsiderar a medicina convencional, mas por apontar uma realidade que apresenta alguns problemas de adesão e eventual resultado. Na verdade, as estatinas produzem efeitos pleiotrópicos que se assemelham ao ozônio porque, ao inibir a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, uma enzima crucial para o colesterol e não-esteróides

isoprenóide compostos biossíntese, eles ter efeitos imunossupressores antiateroscleróticos e surpreendentes (Mach, 2003; Vollmer et al., 2004; McCarey et al., 2004).

Por outro lado, também a ozonoterapia tem desvantagens: o ozônio é um gás intrinsecamente tóxico que não pode ser respirado, não pode ser armazenado e deve ser usado com cautela e competência. Assim, a ozonoterapia pode ser realizada apenas pelos médicos após um treinamento adequado em ozonoterapia, usando um gerador preciso de ozônio equipado com um fotômetro bem calibrado. É lamentável que também seja realizado com ozonizadores imprecisos por charlatães e especuladores sem qualificação médica e esse fato comprometa a credibilidade da ozonoterapia no campo da medicina. Esperamos que essa desvantagem seja superada quando a ozonoterapia se tornar parte da medicina oficial e todos os hospitais públicos tiverem um serviço adequado. No futuro, com supervisão médica e um ozonizador adequado, será possível realizar, pelo menos em parte, alguma automedicação utilizando insuflação retal ou / e exposição corporal (BOEX).

O principal problema continua sendo a escassez de ensaios clínicos e a dificuldade de conhecer e organizar resultados clínicos confiáveis, obtidos por cada um dos terapeutas do ozônio. Como consequência, os árbitros sugeriram fazer os primeiros estudos com animais. Essa sugestão não é realista porque, além da insuflação retal ou administração intraperitoneal de gás (com problemas óbvios), os animais de laboratório não são adequados para examinar o valor da AHT prolongada. Além disso, como milhões de AHTs transportados em humanos já provaram sua eficácia e atoxicidade, por que devemos perder tempo com modelos animais? Muitas vezes aconteceu que, **até mesmo resultados extremamente bem-sucedidos com tumores humanos transplantados em camundongos (veja o clamor de “linfócitos infiltrantes de tumores” e a frenética mídia desencadeada pelo artigo do New York Times que relata o efeito antiangiogênico da “endostatina”) não foram reproduzidos no cenário clínico!**

Embora eu admire alguns resultados importantes e nítidos obtidos com ensaios clínicos randomizados, todos nós temos que considerar que, por trás desses estudos, existem milhares de bioquímicos, imunologistas, farmacologistas, cientistas clínicos, estatísticos e, ainda mais importante, indústrias farmacêuticas gigantes que fornecem enormes fundos para a pesquisa. Mesmo assim, por estarem sempre com pressa de vender o novo medicamento, eles cometem erros e, recentemente, uma estatina teve que ser retirada por causa de efeitos mortais. Portanto, é injusto quando os árbitros desconsideram nossos esforços quase “heróicos” para realizar um estudo clínico sem um patrocinador e nenhuma outra ajuda profissional. **Do alto de suas cadeiras, eles não gostam de ler ou receber os comentários dos árbitros sobre artigos relacionados à ozonoterapia, declarando solenemente que “o tópico está sendo pouco pesquisado, a qualidade é muito baixa e o tema não é de grande interesse para a comunidade. um leitor internacional ”.** Nada poderia ser mais falso do que essas afirmações, porque abordamos questões críticas em que a medicina oficial falha em ser satisfatória, como isquemia crônica de membros e coração, DRAA e feridas e úlceras cutâneas crônicas que nunca cicatrizam. Embora seja verdade que alguns etioterapeutas do ozônio tratem a celulite trivial para ganhar a vida, esse tópico é certamente irrelevante, mas é injusto tirar conclusões negativas sobre toda a abordagem.

As autoridades italianas de saúde, bem apoiadas por médicos convencionais, que não sabem nada sobre a ozonoterapia, também desdenham nosso trabalho: durante os últimos 12 anos, eles fizeram o possível para rejeitar nossos esforços, impedindo a realização da ozonoterapia em hospitais públicos com o costume desculpe que o ozônio seja tóxico ou que seja mal utilizado devido à falta de regulamentos precisos. Portanto, **não apenas não há apoio financeiro, mas o mais indecente é que esses juízes supremos estão cheios de preconceitos e se recusam a entender até os conceitos mais simples dessa terapia.**

No entanto, não estou implorando indulgência porque qualquer abordagem complementar deve aceitar e se submeter aos regulamentos endossados pela medicina convencional e deve esclarecer se um tratamento é realmente eficaz e atóxico. Descreverei os resultados alcançados até agora apresentando dados de qualquer ensaio clínico disponível ou uma “melhor série de casos” ou resultados anedóticos, porém confiáveis. Será mostrado que, em muitas doenças, a medicina convencional é bastante adequada e a ozonoterapia não representa necessariamente o tratamento de primeira escolha. De fato, o médico especialista em ozonioterapia deve conhecer todas as terapias convencionais “padrão ouro” e usá-las.

Somente quando o melhor tratamento padrão não é satisfatório, o ozonoterapeuta pode propor a opção da ozonoterapia, apenas se tiver certeza de sua eficácia. Também é possível que, em algumas doenças, a ozonoterapia possa complementar o tratamento convencional e acelerar a resolução da doença.

Eu também afirmaria que **o termo “medicina alternativa” deve ser rejeitado porque a ozonoterapia ainda é uma abordagem experimental e não pode ser antitética, mas apenas complementar.** Apesar de importante

progredir, a medicina convencional ainda é incapaz de proporcionar uma melhora significativa em algumas doenças. portanto **é eticamente correto tirar proveito da ozonoterapia quando o melhor tratamento ortodoxo falhar.**

Nas próximas dezoito seções, os efeitos biológicos e clínicos da terapia com oxigênio-ozônio serão discutidos e ficará evidente que essa abordagem pode ser de importância crítica em algumas doenças, útil se combinada à medicina ortodoxa em outras e, até o momento, inútil em poucos.

1 DOENÇAS INFECCIOSAS (BACTERIANAS, VIRAL, FUNGAL, PARASÍTICA)

Não há dúvida de que o ozônio pode ter um papel terapêutico importante em vários tipos **de infecções, pois gera ERO (O_2^- , OH, H_2O_2 , NO e HOCl), também produzidos por** granulócitos e macrófagos durante um processo infeccioso (Badwey e Karnowsky, 1980; Chanock et al., 1994; Anderson et al., 1997; Saran et al., 1999; Titheradge, 1999; Babior, 2000) Além disso, os neutrófilos têm uma riqueza de proteínas antimicrobianas em seus grânulos e liberam citocinas pró-inflamatórias que, exercendo uma variedade de efeitos, também causam danos aos tecidos (Witko-Sarsat et al., 2000). Nieva e Wentworth (2004) **consideram a possibilidade de o ozônio ser produzido *na Vivo* via via de oxidação da água catalisada por anticorpos através de um diidrogenotróxido postulado (H_2O_3) intermediário. Para nossa surpresa, parece que **A natureza é capaz de gerar gases e reativos****

moléculas (CO, NO e O_3) que, em quantidades vestigiais, podem exibir papéis fisiológicos críticos, enquanto, durante a inflamação, quantidades excessivas causam um estresse oxidativo continuamente prejudicial. Essa realidade reforça minha convicção de que o ozônio, usado em doses apropriadas, pode ser terapêuticamente útil.

Observamos que, devido à difusão de bactérias resistentes a antibióticos, os países ricos continuam a usar antibióticos caros e muitas vezes ineficazes, enquanto os países pobres usam o ozônio que é bastante ativo e ainda não induziu resistência. O ozônio é empregado de maneira lucrativa como uma mistura de gás composta de oxigênio e ozônio, que deve estar bem contida em uma bolsa resistente ao ozônio e saturada com vapor de água ou, melhor ainda, como água e óleos bidestilados com ozônio (a serem usados apenas topicamente) tratamento de feridas de guerra, infecções anaeróbicas, úlceras tróficas e queimaduras (Miroshin e Kontorshikova,

1995). Celulite, abscessos, fissuras anais, decúbito (escaras), fístulas, doenças fúngicas, furunculose, gengivite, osteomielite inveterada, peritonite, sinusite, estomatite, vulvovaginite e distúrbios na cicatrização de feridas demonstraram melhorar rapidamente porque **As soluções ozonizadas exibem um efeito de limpeza e agem como um poderoso desinfetante, que mata até bactérias resistentes a antibióticos ou anaeróbicas.** No geral, ozonizado

As soluções controlam o sangramento, melhoram o metabolismo e reduzem a infecção (Payr, 1935; Aubourg, 1940; Rokitansky, 1982; Werkmeister, 1995; Shaschova et al., 1995; Filippi e Kirschner, 1995; Wasser, 1995a; Bulinin et al., 1995; Kudravcev et al., 1995; Kasumjan et al., 1995; Steinhart et al., 1999).

Nos países pobres, por pura necessidade, os médicos tiveram que inventar todo tipo de maneiras de empregar o gás, ou mais facilmente a água ozonizada, para evitar a contaminação ambiental. **Nos países ocidentais, ainda precisamos criar uma atitude mental para o uso lucrativo do ozônio.** No entanto, estou convencido de que, assim que o pessoal médico perceber as vantagens, ele será utilizado em geral, em benefício dos pacientes. Além disso, com o atual aumento dos custos médicos, a ozonoterapia merece atenção, pois reduz a assistência hospitalar e é extremamente barata. Obviamente, precisaremos explicar como o ozônio funciona e mostrar quais concentrações de ozônio são apropriadas para uma infecção ou lesão específica. O esquema relatado na Figura 4 (capítulo 5) mostra que uma concentração de 80 mcg / ml (como gás) pode ser usada apenas durante a primeira fase, na qual há pus, bactérias e tecido necrótico. A ferida deve ser limpa e exposta ao gás por apenas 10 a 15 minutos. A água bidestilada ozonizada com 80 mcg / ml tem um conteúdo efetivo de cerca de 20 mcg / ml de ozônio e é muito mais prática para limpar a ferida e trocar a compressa ao longo do dia. O óleo ozonizado pode ser aplicado a qualquer hora e certamente durante a noite. À medida que a infecção regride, as concentrações de ozônio devem ser reduzidas para 2-5 mcg / ml para evitar citotoxicidade e ativar o metabolismo local, a proliferação celular e a síntese de citocinas (PDGF, bFGF, TGF 1, EGF, KGF), de modo a promover a síntese da matriz intercelular e do processo de cicatrização (Beck et al., 1993; Pierce et al., 1995; Sporn e Roberts, 1993; Schmid et al., 1993; Slavin, 1996; Martin, 1997). O tratamento tópico é fácil de realizar porque a observação diária da ferida é um bom guia; no entanto, ajuda saber que tempo, paciência e conformidade são bons aliados. O óleo ozonizado pode ser aplicado a qualquer hora e certamente durante a noite. À medida que a infecção regride, as concentrações de ozônio devem ser reduzidas para 2-5 mcg / ml para evitar citotoxicidade e ativar o metabolismo local, a proliferação celular e a síntese de citocinas (PDGF, bFGF, TGF 1, EGF, KGF), de modo a promover a síntese da matriz intercelular e do processo de cicatrização (Beck et al., 1993; Pierce et al., 1995; Sporn e Roberts, 1993; Schmid et al., 1993; Slavin, 1996; Martin, 1997). O tratamento tópico é fácil de realizar porque a observação diária da ferida é um bom guia; no entanto, ajuda saber que tempo, paciência e conformidade são bons aliados. O óleo ozonizado pode ser aplicado a qualquer hora e certamente durante a noite. À medida que a infecção regride, as concentrações de ozônio devem ser reduzidas para 2-5 mcg / ml para evitar citotoxicidade e ativar o metab

O problema é mais complexo nas infecções sistêmicas (peritonite, grandes abscessos, empiema pleural), possivelmente complicado com choque tóxico e séptico. Nos Estados Unidos, cerca de meio milhão de pacientes por ano desenvolvem sepse e os relatórios de mortalidade variam entre 30 e 70%. A fisiopatologia da sepse grave é altamente complexa e inclui a ativação do sistema imunológico inato, uma alteração profunda das funções das células endoteliais e do sistema hemostático com liberação anormal de mediadores inflamatórios e falência de múltiplos órgãos (Cohen, 2002; Aird, 2003). Mais uma vez, resultados muito bem-sucedidos de modelos animais de sepse não foram traduzidos para o cenário clínico e o histórico de intervenções terapêuticas foi referido como o "cemitério para empresas farmacêuticas". Novas abordagens parecem promissoras e, particularmente, os benefícios e riscos da proteína C ativada (drotrecogina alfa) foram discutidos recentemente (Warren et al., 2002; Riedemann et al., 2003). No passado, devido à falta de um tratamento eficaz, tentei repetidamente avaliar se a ozonoterapia era realizada.

na unidade de terapia intensiva pode ter qualquer valor (Seção XV), mas minhas propostas sempre foram rejeitadas porque, no caso da morte do paciente, o ozonoterapeuta tem medo de ser considerado responsável e perseguido penalmente. Existem boas razões para justificar a aplicação da ozonoterapia: a remoção de material purulento e a lavagem rápida com água ozonizada podem ser úteis, particularmente combinadas com a AHT, que, durante a fase aguda, pode ser realizada 2-4 vezes ao dia em baixas concentrações de ozônio (20-25 mcg / ml por ml de sangue). O AHT ozonizado tem como objetivo melhorar a perfusão, oxigenação e metabolismo dos tecidos, mas não aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, que já são superinduzidas por toxinas bacterianas. Também está claro que ele não pode esterilizar sangue: embora a maioria dos patógenos suspensos na água seja sensível ao ozônio, eles se tornam bastante resistentes no plasma por causa da proteção exercida pelos antioxidantes endógenos. A injeção direta de gás IV, semelhante à esterilização da água potável em um aqueduto, é simplesmente uma idéia maluca e é proibida.

No caso de úlceras sépticas e feridas, o tratamento tópico deve ser associado aos AHTs, pois existe um sinergismo que leva a uma cicatrização mais rápida. O problema das úlceras que nunca cicatrizam devido a diabetes, aterosclerose, velhice e paralisia é um dos mais angustiantes dos nossos tempos e há milhões de pacientes que sofrem com apenas uma leve esperança de resolvê-lo. O custo também é alto e, se as autoridades médicas endossarem e desenvolverem a ozonoterapia, elas ajudarão a uma verdadeira revolução no tratamento médico dessa afecção.

Osteomielite crônica, embora menos frequente, é uma doença com complicações graves. Até o momento, tratamos cinco pacientes, três mulheres (idade: 51, 81 e 83 anos com fissura e paraplegia, uremia e uremia mais diabetes, respectivamente) e dois homens (39 e 63 anos com abscesso dentário inicial ou mieloma múltiplo). , respectivamente).

Todos esses casos apresentavam uma fístula liberando secreção fétida, febre séptica e dois eram caquéticos e letárgicos. Eles foram tratados por períodos de 6 a 10 semanas com vários antibióticos de amplo espectro, sem melhora. Esses pacientes tiveram sorte porque acabaram sendo tratados com ozonoterapia da seguinte maneira:

em uma sala bem ventilada, foi realizada a insuflação direta de 20 ml de gás (concentração de ozônio: 70 mcg / ml), através de um cateter de polietileno profundamente inserido na fístula, a cada 4-5 minutos por uma hora, duas vezes ao dia pela primeira vez 6 a 9 dias, seguidos de instilação de azeite ozonizado, que permaneceu a noite toda. Durante a primeira semana, o tratamento tópico foi combinado com um AHT diário (dependendo do peso corporal, 200-300 ml de sangue foram ozonizados com concentrações crescentes de ozônio de 40 a 70 mcg / ml por ml de sangue). Foi realizada terapia de suporte com antipiréticos e antioxidantes sem antibióticos. Em média, após uma semana, a secreção purulenta cessou e a febre também diminuiu. **O tratamento tópico continuou uma vez ao dia por 1 a 3 meses e acredita-se ter sido o mais**

importante. Durante esse período, a AHT foi realizada três vezes por semana e provavelmente foi responsável por melhorar as condições gerais. Quando a água ozonizada estava disponível, também era usada intermitentemente com o gás. O cronograma acima pode parecer aproximado e depende do julgamento do ozonoterapeuta de aumentar ou diminuir a frequência e a intensidade do tratamento que, em qualquer caso, deve ter como objetivo primeiro erradicar as infecções locais suportadas por bactérias resistentes a antibióticos e, em segundo lugar, para estimular o sistema imunológico.

Tivemos mais dois pacientes onde pudemos avaliar a **validade e eficácia da combinação de AHT e terapia tópica**. O primeiro caso foi de um paciente crônico (um ano e dois meses) **empiema**

desenvolvido após ressecção cirúrgica do pulmão esquerdo por neoplasia. Todos os melhores medicamentos ortodoxos provaram ser inúteis e a ozonoterapia foi tentada como último recurso. AHTs (225 ml de sangue com 25 ml de citrato de sódio 3,8%, mais 225 ml de gás com concentrações crescentes de ozônio de 20 a 70 mcg / ml por ml de sangue) foram realizados três vezes por semana durante um mês e depois duas vezes no segundo mês e pareciam úteis para revigorar o paciente. Contudo **a terapia tópica foi crucial na eliminação lenta das secreções**: primeiro, através da fístula, usando um cateter de polipropileno, lavamos a cavidade pleural com água ozonizada recém-preparada (a concentração inicial de ozônio era de 20 mcg / ml, mas foi progressivamente reduzida para 3-4 mcg / ml) e, após drenando a água, insuflamos diariamente por duas semanas cerca de 800 ml de gás (oxigênio-ozônio) em concentrações progressivamente mais baixas (de 60 mcg / ml a 5 mcg / ml) todos os dias durante as primeiras duas semanas e depois a cada dois dias. O pneumotórax foi aberto pela fístula. Perto do final do segundo mês, o paciente foi praticamente curado e a aplicação tópica de óleo ozonizado melhorou a cicatrização da fístula.

O segundo resultado impressionante foi alcançado em uma mulher de 67 anos de idade, submetida a diálise por vários anos. **A infecção inicial começou com uma ferida na cama na área coccígea**, mas, apesar da terapia convencional intensiva, a infecção se espalhou para as duas pernas **evoluindo para um fasciitis necrosante**. Um dermatologista

cuidou do paciente e, após um análise microbiológica, antibióticos administrados e antibioticoterapia tópica. No entanto, o paciente piorou progressivamente com febre séptica e estado semicomatoso. Após os familiares assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, poderíamos realizar (EBOO) e tópico

ozonoterapia. Este último foi realizado aplicando continuamente compressas embebidas em água ozonizada durante o dia e óleo ozonizado durante a noite. Mais uma vez, essa combinação terapêutica curou (Figura 12) o paciente em cerca de dois meses (Di Paolo et al., 2002).



Figura 12. Os resultados surpreendentes obtidos em um paciente com fasciite necrosante tratado com tratamentos parentéricos (EBOO) e tópicos (água e óleo ozonizados). Lesões necróticas extensas estavam presentes entre as nádegas, nas pernas e nos calcanhares. Antes (esquerda) e depois (direita) dos tratamentos.

Outro infecção que recentemente atraiu grande atenção é mantido **por Helicobacter Pylori (Hp)**. Trata-se de uma bactéria microaerofílica gram-negativa que, adquirida na infância, infecta o estômago de cerca de 5080% das crianças e permanece por toda a vida (Rowland, 2000). Mais tarde, cerca de 50% dos indivíduos podem apresentar úlcera, gastrite crônica e possivelmente adenocarcinoma gástrico e linfoma de células B gástricas. Surpreendentemente, o Hp prospera no ambiente ácido do estômago, ativando seu próprio

o período com creme de cetoconazol 2% duas vezes ao dia foi curado (Menendez et al., 2002). Usando o óleo de oliva ozonizado topicamente, alcançamos resultados incríveis em uma variedade de infecções crônicas, particularmente relevantes em diabéticos e pacientes inválidos; de fato, agora acreditamos que **essa preparação simples é eficaz não apenas porque é um bom desinfetante, mas porque é capaz de estimular o processo de cicatrização**. Gostaria de enfatizar que, assim que os preconceitos desaparecem e os médicos se conscientizam desse fato e experimentam o óleo ozonizado com bons resultados, **será amplamente utilizado em todo o mundo, com grande satisfação para o paciente**.

Infecções vaginais sustentadas por *Chlamidia*, *Candida* e *Trichomonas* tornaram-se frequentes em mulheres jovens e pode ser tratado com antifúngicos sistêmicos e tópicos. No entanto, se não puderem ser erradicadas, a lavagem vaginal com água e óleo ozonizados aplicados como pessário terá eficácia igual, se não superior.

Giardíase é uma infecção parasitária causada pelo protozoário *Giardia lamblia*, comum em áreas com pouco saneamento e presente mesmo nos Estados Unidos.

Criptosporidiose também é uma doença diarréica, causada por protozoários do gênero *Cryptosporidium*. Bons medicamentos como o metronidazol são eficazes, mas têm alguns efeitos colaterais. Em Cuba, no início eles costumavam beber água ozonizada, pelo menos quatro de cinco copos por dia com o estômago vazio por períodos repetidos de 10 dias, separados por um intervalo de 1 semana. De acordo com Sardina et al. (1991), até 48% dos pacientes se tornaram assintomáticos após o segundo ciclo. A ingestão de óleo ozonizado parece mais eficaz, mas é difícil de engolir. Uma administração melhorada é representada por cápsulas (possivelmente gastrorresistentes) cheias com óleo ozonizado. Um ciclo de 10 dias "curou" 79% das crianças, enquanto os 21% restantes mostraram uma melhora acentuada dos sintomas, mas ainda tinham cistos ou trofozoítos nas fezes (Menendez et al., 1995). Não foram relatados efeitos colaterais.

Não há necessidade de relatar outros estudos, pois a modalidade terapêutica é a mesma. Contudo, **certamente vale a pena lembrar essa abordagem para uso em países pobres da África, Ásia e América do Sul afetados por várias doenças fúngicas e parasitárias**. Áreas sem eletricidade não podem produzir ozônio e água ozonizada. **Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) deve promover uma produção padrão e muito econômica de óleo ozonizado (que se mantém bem) e distribuí-lo quando necessário**. Estou tentando promover esse empreendimento, embora possa ter pouco valor, a menos que possamos reduzir a taxa de infecção melhorando o saneamento em todas as direções.

Apenas algumas palavras sobre malária, que continua sendo outro flagelo do nosso tempo, causando mais de 1 milhão de mortes por ano. Infelizmente, os mosquitos anófeles se tornaram resistentes aos inseticidas, mas agora espera-se que o protozoário *Plasmodium falciparum* permanecerá sensível à terapia combinada à base de artemisinina. Há quase 20 anos, Dockrell e Playfair mostraram em ratos que o peróxido de hidrogênio é capaz de matar o *Plasmodium*

yoelii. No XV Congresso da IOA (Londres, 10 a 15 de setembro de 2001), Viebahn-Hansler et al. relataram que o crescimento do parasita pode ser inibido pelo ozônio a uma concentração de 80 mcg / ml após a ozonização de uma suspensão de células sanguíneas. Em contraste com a opinião sarcástica de muitos cientistas de que o ozônio é uma panacéia, duvido que a ozonoterapia seja útil porque os parasitas são bem protegidos pelo sistema antioxidante plasmático e celular, além de estarem escondidos no baço e em outros santuários. Além disso, o tratamento do sangue com ozônio é uma abordagem exigente e seria difícil de organizar nos países tropicais para o tratamento de milhões de pessoas. **Uma solução possível pode ser o uso da solução de peróxido de glúco, porque é razoavelmente simples de preparar e não há necessidade de energia elétrica. No entanto, sinto-me pessimista em desperdiçar nossos escassos recursos em doenças como o HIV e a malária, para as quais a administração de medicamentos orais ou uma vacina há muito procurada parece racional e poderia ser mais útil em larga escala.**

1.1 Infecções virais.

É provável que hoje haja um bilhão de pessoas afetadas por infecções virais crônicas e a ação desinfetante potente do ozônio venha à mente como uma possível solução útil. Enquanto a maioria dos vírus envoltos em lipídios em meios aquosos é sensível ao ozônio porque o ozônio oxida facilmente glicoproteínas e lipoproteínas do envelope externo (Akey e Walton, 1985; Shinriki et al., 1988; Vaughn et al., 1990; Wells et al., 1991; Carpendale e Freeberg,

1991), **a atividade virucida se torna incerta quando os vírus estão em estado biológico fluidos ou, pior ainda, quando são intracelulares (hepatócitos, epitélios, linfócitos CD4 +, monócitos, células gliais e neuronais) porque, ironicamente, o potente sistema antioxidante protege a integridade viral. Isso enfatiza mais uma vez a irracionalidade da injeção direta de gás IV realizada ainda hoje em países sem controle médico.** Os charlatões exploram pacientes angustiados e espalham notícias falsas e sensacionais de que esse método cura pacientes e, dessa maneira, comprometem o progresso e a aceitação da ozonoterapia.

Para explorar se a ozonoterapia pode ser útil em doenças virais, desde 1990 (Bocci e Paulesu, 1990) examinamos a possibilidade de o ozônio agir in vivo. Os seguintes mecanismos podem ter alguma relevância:

a) Um tratamento prolongado com ozonoterapia parece capaz de induzir uma adaptação à COS, portanto, um reequilíbrio do estado redox celular, que é um processo fundamental para a inibição da replicação do HIV, HBV e HCV (De Maria et al., 1996, Romero et al., 1998, Akaike et al., 1998; Morisco et al. al., 2004). Como exemplo, por meio de alguns componentes virais,

Por exemplo, transativador da transcrição do HIV-1 (proteína Tat), o HIV é capaz de inibir ou regular de maneira negativa a síntese de enzimas antioxidantes, como a SOD

e GSH-Px. Isso induz um estresse oxidativo crônico intracelular (aumento de O₂⁻, OH), que favorece a replicação viral e, ao acelerar a morte celular, aumenta a expansão da doença (Ho, 1997). Existem dados experimentais inequívocos (Westendorp et al., 1995; De Maria et al., 1996; Ranjbar e Holmes, 1996; Schwarz, 1996; Akaike et al., 1998; Larrea et al., 1998; Romero et al., 1998; Rubartelli et al., 1998) que concordam plenamente com o fato de que um excesso de NAC, GSH e cistamina suprime a replicação in vitro do HIV (Roederer et al., 1990; Kalebic et al., 1991; Bergamini et al., 1994), enquanto uma deficiência de GSH prejudica a sobrevivência (Herzenberg et al., 1997). O aumento da liberação de Tat extracelular, associado ao IFN circulante, também suprime a ativação das células imunes e inibe a produção de quimiocinas CC,

b) A indução da síntese de citocinas, como IFNs e ILs, no sangue ozonizado demonstrou ser possível. *Embora o ozônio seja um indutor fraco, os linfócitos e monócitos reinfundidos, ao migrar pelo sistema linfóide, podem ativar outras células que, com o tempo, levarão a uma estimulação do sistema imunológico.* Isso pode representar um processo importante, porque se sabe que uma doença viral aguda se torna crônica, ou porque o vírus é particularmente virulento, ou porque a população viral heterogênea evolui rapidamente e escapa ao controle imunológico ou porque o sistema imunológico se torna tolerante aos antígenos virais e se torna incapaz de neutralizar a infecção. Além disso, além da indução de HO-1, uma enzima muito protetora, a liberação de algumas proteínas de choque térmico (HSP), como HSP60, HSP70 e HSP90, está em ordem. Essas proteínas são ativadores potentes de

o sistema imunológico inato, capaz de induzir a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelo sistema monócito-macrófago e a ativação de células apresentadoras de antígenos.

c) A terapia com oxigênio e ozônio certamente melhora a oxigenação e o metabolismo hepático e, de fato, sempre descobrimos que os níveis plasmáticos de fibrinogênio e protrombina tendem a normalizar-se em pacientes infectados, sugerindo uma melhora na síntese proteica hepática. Ainda não foi esclarecido se a ozonoterapia é capaz de aumentar a liberação de fatores de crescimento de hepatócitos ou de TGF alfa, o que pode melhorar a regeneração hepática.

d) Durante a ozonização do sangue ex vivo para o AHT menor, usando concentrações de ozônio próximas a 90 mcg / ml por ml de sangue, *pode ser possível induzir a oxidação de componentes virais livres*, o que poderia representar uma vacina inativada e imunogênica.

e) É muito provável que a ozonoterapia ativa o sistema psicossomático, permitindo assim a liberação do hormônio do crescimento, ACTH-cortisol e possivelmente hormônios neurotônicos e neurotransmissores. Se nós pudéssemos Para demonstrar esse ponto, esclareceríamos por que os pacientes infectados relatam uma sensação de euforia e bem-estar durante a terapia. Obviamente, o desaparecimento da astenia e da depressão, uma redução da síndrome do desperdício, associada à falta de efeitos colaterais, representam resultados positivos.

f) Na infecção pelo HIV, a ozonoterapia pode corrigir a hiperlipidemia e a lipodistrofia adquirida que acompanha complicações metabólicas e cardiovasculares (Kotler, 2003; Garg, 2004).

Farei alguns comentários para cada tipo de infecção viral.

1.1.1 infecção por HIV-1

Desde 1993, devido a falsas alegações de charlatães, os meios de comunicação desinformaram o público, vangloriando-se de que a ozonoterapia ou a oxigenação hiperbárica poderiam curar a infecção pelo HIV. A divulgação de notícias sensacionais é uma propensão típica, mas repreensível, dos praticantes de medicina complementar, incluindo a ozonoterapia. Durante o período 1991-1995, a epidemia estava aumentando, a monoterapia com AZT era pouco útil e apenas um estudo usando a ozonoterapia foi surpreendentemente aceito e publicado na AIDS (Garber et al., 1991). Este trabalho, mal concebido, não mostrou eficácia nem toxicidade. Deixo ao leitor a decisão sobre sua validade científica, porque apenas 10 ml de sangue infeccioso foram tratados com uma concentração desconhecida de ozônio mais calor, mais irradiação com UV antes de serem reinjetados por via intramuscular como uma espécie de auto-hemoterapia menor.

Em 1995, muitos pacientes recusaram o AZT porque eram mais tóxicos do que eficazes e me pediram para realizar a ozonoterapia, principalmente porque as notícias da Alemanha obtiveram excelentes resultados com grandes AHT. Distintos médicos e virologistas me avisaram que a ozonoterapia, por ser uma abordagem oxidativa, poderia piorar a doença que por si só estava induzindo um estado hiperoxidativo. Uma esperança, que em retrospectiva provou estar correta, foi a ozonoterapia poder reverter lentamente o desequilíbrio e normalizar o estado redox, limitando assim a replicação viral. O estudo acumulou dez pacientes, durou cerca de 7 meses e três pacientes foram submetidos a 54 AHTs, recebendo uma dose total de 1080 mg de ozônio de 1080 mg distribuída uniformemente em

16,2 L de sangue (Bocci et al., 1998c).

Embora o estudo tenha analisado um número limitado de pacientes, medições repetidas de marcadores virológicos relevantes indicaram que **ozonoterapia realizada com um método preciso (que, infelizmente, naquela época usava sacos de PVC**

para autotransusão naquela liberado micropartículas e ftalatos de plástico imunossupressores) nem melhorou nem piorou a dinâmica da replicação do HIV-1. Os linfócitos CD4 + aumentaram ligeiramente ($p = 0,066$) de 272 ± 99 para 341 ± 133 . A terapia foi interrompida em um paciente após dois meses porque a carga viral no plasma mostrou um aumento acentuado. O DNA do HIV-1 no plasma permaneceu estável (~ 57.000 cópias / 10^6 CD4) e os níveis de RNA do HIV-1 também permaneceram praticamente invariáveis, exceto em um caso. A soro 2-micro-globulina aumentou significativamente, possivelmente como resultado do aprimoramento imunológico mediado por ozonoterapia. A análise dos três pacientes tratados a longo prazo com ozônio na semana 24 confirmou contagens sustentadas de CD4 e uma carga viral estável. Enquanto na imprensa leiga lá

houve muitas alegações não documentadas de que a ozonoterapia é eficaz na infecção pelo HIV-1; não pudemos documentar nenhuma vantagem substancial (isso foi devido ao uso de sacolas de PVC?), embora nenhum paciente tenha relatado efeitos colaterais, os parâmetros hematológicos continuaram estáveis e alguns pacientes relataram sensação de bem-estar e diminuição da incidência de candidíase oral e herpes labial. De qualquer forma, contra as previsões mais pessimistas, a ozonoterapia não prejudicou os pacientes e é possível que a adaptação documentada à COS contrarie o estresse oxidativo estabelecido pelo vírus. De fato, em dois pacientes, medimos um aumento significativo da SOD eritrocítica após 4 e 5 AHTs (Bocci, 1996a).

Mesmo hoje em dia, continuo me perguntando se estava errado ao selecionar a concentração de ozônio (~ 68 µg / ml por ml de sangue), ou a programação, ou o uso de sacolas de PVC ou o que mais? Também lamento não ter conseguido refazer esses pacientes e ver como eles se saíram.

Após a visão esclarecedora de Ho (1997) e a introdução muito atrasada da terapia anti-retroviral altamente mais racional (HAART), a replicação viral é geralmente tão bem inibida que os níveis de vírus livre no plasma tornam-se indetectáveis em cerca de duas vezes. Terços dos pacientes e a morbimortalidade diminuíram acentuadamente. Apesar desse grande progresso, ainda não é possível erradicar o vírus (Chun e Fauci, 1999), a HAART contínua é tóxica (Hruz et al., 2001), difícil de aderir e cara (embora tenha a vantagem de autoadministração) e, portanto, a medicina oficial propôs seguir a “terapia intermitente estruturada” (Ruiz et al., 2001) com a possível administração SC de IL-2 para estimular a proliferação linfocitária e a recuperação do sistema imunológico.

Assim, uma pergunta freqüentemente colocada é:

hoje faz algum sentido pensar que a ozonoterapia poderia ajudar os pacientes com HIV? Minha resposta permanece: sim e não! Não, se queremos substituir o HAART pelo ozônio. O primeiro está em evolução contínua e freqüentemente recebemos medicamentos ainda mais potentes e menos tóxicos, reduzindo assim as falhas no tratamento devido à indução de resistência ou baixa adesão (Lalezari et al.,

2003). Apesar das anedotas que recebo dos charlatães, estou convencido de que o ozônio não pode corresponder à HAART na remoção do HIV do plasma, quando sabemos que bloquear a replicação viral é um passo fundamental.

No entanto, a ozonoterapia pode ser útil como terapia complementar pelos seguintes motivos:

a) Agora, com a nova opção do BOEX (ou pelo menos RI), temos um prático, barato e acima de tudo não invasivo abordagem (sem punção venosa ou risco de infecção).

b) Usando um aumento gradual das concentrações de ozônio (de baixa a meio: 20-40 mcg / ml), podemos alcançar:

b1) adaptação à COS, daí um reequilíbrio do estado redox celular, que é um processo fundamental para a inibição da replicação do HIV.

b2) correção de hiperlipidemia e lipodistrofia periférica. b3) uma correção da síndrome de desperdício em vez de administrar GH e DHEA recombinante (Murphy e Longo, 2000).

b4) sensação de euforia, neutralizando astenia e depressão.

Os mesmos objetivos podem ser alcançados usando o AHT, mas essa abordagem é tecnicamente mais complexa, invasiva, mais cara e contestada pelo pessoal médico. Se queremos avaliar se a ozonoterapia tem algum valor, devemos realizar estudos apropriados em colaboração com infectivologistas especialistas, mas, **a fim de satisfazer o interesse supremo do paciente, devemos primeiro usar o melhor da medicina oficial possivelmente ajudada pela ozonoterapia.**

1.1.2 Hepatite crônica B e C

As infecções crônicas por HBV e HCV afetam 350 ou 300 milhões de pessoas em todo o mundo, respectivamente. Os números variam em diferentes países e, por exemplo, a Itália e o Egito têm cerca de 2 e 10 milhões de pacientes, respectivamente. Há também uma distribuição geográfica diferente dos seis genótipos de HCV conhecidos e mais de 50 subtipos: na Europa e nos EUA, genótipo 1, é o mais virulento e frequente, enquanto os genótipos 2 e 3 têm baixa prevalência. Os genótipos 4 e 5 são dominantes na África e o genótipo 6 prevalece na Ásia. As diferenças de genótipo influenciam profundamente a suscetibilidade à terapia antiviral (Hui et al., 2003; Zeuzem, 2004).

As doenças crônicas da hepatite são menos dramáticas que o HIV, mas certamente são doenças muito sérias do ponto de vista socioeconômico. Nem todos os pacientes relatam uma doença agressiva e a maioria tem uma infecção leve que pode perdurar por 20 a 30 anos. No entanto, mais cedo ou mais tarde, dependendo do sexo, etnia, idade, genótipo, carga viral, dieta, alcoolismo, obesidade e qualidade de vida, vários pacientes desenvolvem cirrose hepática, ascite, carcinoma hepatocelular e, eventualmente, doença hepática em estágio terminal. Além disso, a hepatite pode se complicar por crioglobulinemia, vasculite, glomerulonefrite proliferativa por membrana e artrite (Johnson et al., 1994).

Existe alguma evidência clínica de que a ozonoterapia é útil na hepatite crônica? Até recentemente, tínhamos apenas comunicações anedóticas e insignificantes e uma publicação de Knock et al. (1987) que relataram "resultados mais que satisfatórios" (?) Em pacientes com infecção crônica por HBV tratados com ozônio via IR. Em colaboração com o Dr. G. Amato, um dos mais confiáveis etioterapeutas italianos, realizamos dois estudos piloto: o primeiro, em 1997, administrou 40 AHTs, tratados com uma concentração de ozônio não superior a 40 mcg / ml por ml de sangue. para nove pacientes em cinco meses. **Foi um fracasso sem resultados, provavelmente devido à baixa concentração de ozônio e ao uso de sacos de PVC para autotransfusão. O segundo estudo em 14 pacientes começou em 1999 e usamos garrafas de vidro atóxico para o AHT e uma concentração constante de ozônio de 70 mcg / ml por ml de sangue.**

Infelizmente, o horário, ajustado às possibilidades do hospital, era inadequado: três AHTs por semana, durante três semanas, seguidos por um AHT todos os meses, durante um ano. **Todas as três enzimas hepáticas (SGOT, SGPT e GGT) diminuíram progressivamente e estavam dentro da faixa normal ($p < 0,01$) após 12 meses, mas os testes virais permaneceram positivos** (Amato et al., 2000). Embora os resultados tenham sido animadores, o cronograma foi ruim e um tratamento mensal parecia absolutamente insuficiente, ciente de que mesmo um cronograma anual apertado com o IFN é parcialmente eficaz. Percebemos que a falta de financiamento e a impossibilidade de realizar tratamentos domiciliares dificultavam a pesquisa.

Desde o último congresso do seminário em Munique (23 a 25 de maio de 2003), a perspectiva mudou graças ao ensaio clínico realizado pelo professor Nabil Mawsouf et al., (2004) no Egito. O estudo incluiu 60 pacientes (45 homens e 15 mulheres, idade entre 34 e 65 anos) com infecção crônica pelo HCV (genótipo 4), tratados com AHT e RI durante os primeiros dois meses, três meses por semana e depois duas vezes por semana durante os quatro meses seguintes. Cada AHT incluiu 150 ml de sangue e um volume equivalente de gás, dos quais a concentração de ozônio foi corretamente atualizada de 25 até 60 mcg / ml por ml de sangue. O IR foi realizado com concentrações de ozônio de 20 a 40 mcg / ml e volumes de gás de 300 a 350 ml. Como eu discuti antes, **Embora a abordagem do IR seja muito aproximada, a associação com a AHT é significativa e pode apresentar um efeito sinérgico.**

Testes extensivos realizados após 8 e 24 semanas mostraram um declínio altamente significativo da carga viral (até 95%) e uma correção acentuada dos níveis plasmáticos das transaminases. Não foram relatados efeitos colaterais e a conclusão preliminar foi que a ozonoterapia provou ser eficaz, barata e segura. Este é um primeiro estudo sério mas os autores concluíram que será necessário acompanhar esses pacientes e programar um estudo randomizado, duplo-cego e placebo, com duração de 12 meses. Considerando a complexidade dos procedimentos e a necessidade de uma conformidade total, estou me perguntando o quão ética, embora cientificamente correta, seja a avaliação do placebo (somente oxigênio). Neste estágio, sou incapaz de avaliar quantos desses 60 pacientes tiveram uma resposta total e durável para fazer uma comparação com o padrão-ouro real.

Desde o início dos anos 80, o IFN alfa tem sido considerado o tratamento de escolha, embora até o final do século passado, sua atividade terapêutica não fosse impressionante. Mesmo após terapia intensiva (meio ano), até 50% dos pacientes apresentaram uma boa resposta clínica, mas cerca de metade deles, particularmente aqueles incluindo os genótipos 1 e 4, recidivou logo. Os efeitos colaterais, isto é, a síndrome típica da gripe, foram mais frequentes durante o primeiro mês de terapia e os pacientes idosos mostraram um estado depressivo preocupante (Bocci, 1988a; Musselman et al., 2001), ocasionalmente levando ao suicídio. Cerca de 20% dos pacientes se recusaram a continuar a terapia e aqueles com trombocitopenia, anemia e fibrose hepática precisavam ser tratados com cautela. O último

A inovação veio com a introdução mais racional da combinação: IFN alfa 2a (2) pegilado (Peg) ou 2b (1,5-2,5 mcg / kg), mais ribavirina (0,8-1,2 g / dia) por pelo menos seis meses. O Peg IFN alfa é um IFN "retardado" com uma meia-vida muito longa, com a grande vantagem de o paciente poder fazer uma auto-injeção uma vez por semana. Notavelmente, a taxa de resposta agora é de 30 a 43% após seis meses de terapia para os genótipos 1 e 4 e até 62% para os genótipos 2 e 3. No entanto, também o Peg IFN induz efeitos adversos semelhantes aos da contraparte não regulamentada e da ribavirina, um análogo de nucleosídeo de purina oral, ocasionalmente induz anemia hemolítica (Zeuzem,

2004).

Devido à vacinação eficaz, **A infecção crônica por HBV está se tornando menos frequente, mas o risco de desenvolver cirrose e câncer de fígado permanece alto.** A medicina ortodoxa está fornecendo novas estratégias terapêuticas eficazes baseadas no IFN, que possui propriedades antivirais e imunomoduladoras, e vários análogos de nucleosídeo / nucleotídeo, como lamivudina, famcyclovir, adefovir dipivoxil, etc., que inibem a polimerase do HBV. Vacinas e oligonucleotídeos antisense completam o armamentário, o que é promissor principalmente porque combina medicamentos com diferentes mecanismos de ação (Boni et al., 1998; Dianzani, 1999; Pianko e McHutchison, 1999). Geralmente, uma terapia intensiva de seis meses provoca uma resposta positiva em cerca de 40% dos pacientes e esse é um resultado notável.

Quase todos os dias os pacientes italianos ligam para mim e pedem meu conselho. Eu sempre sugiro ir ao centro de hepatologia mais próximo e iniciar a terapia com IFN. Alguns pacientes têm medo de efeitos colaterais e outros dizem que são intolerantes ou não respondem a ele. Essa digressão tem dois propósitos: o primeiro é informar o ozonoterapeuta sobre o estado da arte, **porque ela / ele tem o dever de informar completamente o paciente sobre a terapia com IFN.** O segundo é salientar que a medicina ortodoxa recebe bastante financiamento de agências nacionais e indústrias farmacêuticas multinacionais, interessadas em desenvolver medicamentos para recuperar seus investimentos e obter lucro. Em comparação, a ozonoterapia é como uma formiga para um elefante: sem financiamento, sem laboratórios, sem clínicas e desorganização total. Além disso, há outra grande desvantagem: embora a terapia com IFN seja cara, o Serviço Nacional de Saúde paga o medicamento e o paciente, uma vez instruído, pode fazê-lo facilmente em casa e visitar o hospital a cada três meses para um check-up. Por outro lado, exceto pelo RI muito empírico ainda duvidoso, o AHT deve ser realizado em particular e o paciente deve arcar com os encargos financeiros do próprio bolso. Além disso, o pessoal médico é hostil ao ozônio e ao manuseio do sangue infectado. **Portanto, embora a ozonoterapia seja relativamente barata, não podemos avaliar a relação custo / benefício, porque os benefícios ainda não foram demonstrados definitivamente.** Na Itália, isso não é possível, mas há esperança de que outros países como o Egito possam fazer estudos adicionais. **Ainda acredito que devemos esclarecer se a ozonoterapia tem algum mérito.** Isso só pode ser feito por ensaios clínicos randomizados, comparando

ozonoterapia contra o padrão-ouro ortodoxo. A avaliação do oxigênio por si só será importante porque a relevância das remissões espontâneas deve ser esclarecida, mas o aspecto ético é difícil de aceitar e, em qualquer caso, devemos garantir que os pacientes serão tratados adequadamente em uma segunda fase.

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

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

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, quarta semana: 50 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 11,25 mg por tratamento, quinta semana: 60 mcg / ml para uma dose total de ozônio de 13,50 mg por tratamento, sexta semana: 70 mcg / ml para um total dose de ozônio de 15,75 mg por tratamento, a ser continuada por 24 semanas (48 sessões), a menos que surja um problema. Sempre devemos aplicar a estratégia de "começar devagar, ir devagar" para conseguir a adaptação ao estresse oxidativo agudo imposto pelo ozônio. A terapia pode ser continuada uma vez por semana durante o segundo semestre, dependendo dos resultados. Os possíveis cronogramas para o RI e o BOEX foram indicados nas seções relativas. Os pacientes devem tomar o suplemento antioxidante oral diário usual.

- a) Depuração permanente do RNA sérico do HCV, testada com o sistema mais 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 (níveis de SGOT, SGPT, GGT, bilirrubina). Teste como em (a).
- c) Resultados histológicos do fígado, sempre que possível antes e 3 meses após o curso de 6 meses. Se a biópsia hepática for recusada, pode ser usado um teste substituto para avaliar indiretamente a fibrose hepática. Além disso, além de todos os testes bioquímicos de rotina, o 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 PCR.

Pacientes com HIV, autoanticorpos, auto-imune, hepatite, hipogamaglobulemia, hemocromatose, metástase hepática, incipiente cirrose, a manifestação extra-hepática da infecção pelo HCV deve ser excluída.

Obviamente, o tratamento deve ser gratuito e os pacientes controle têm o direito de serem tratados com ozonioterapia após o primeiro semestre. Essa troca pode ser realmente interessante para demonstrar claramente o papel do ozônio. Seria muito importante ter os resultados deste estudo e eu ficaria feliz em colaborar com qualquer pessoa seriamente interessada em conduzi-lo. **Se eles mostrarem que pelo menos 40% dos pacientes respondem bem, a ozonoterapia pode ser útil em pacientes que não toleram IFN, em pacientes idosos particularmente sensíveis a efeitos psicóticos, em pacientes com hepatite C com níveis séricos normais de aminotransferase, mas com viremia (Hirsch e Wright, 2000), em pacientes após transplante de fígado e em pacientes que não podem arcar com o custo do IFN.**

Como a melhor combinação convencional atual (Peg IFNNN -2a com ribavirina) é boa, mas não totalmente satisfatória, ela pode ser complementada com um tratamento com AHT por semana, o que pode reduzir a gravidade dos efeitos adversos e melhorar a imunotivação.

Além disso, com base em nossa experiência, mostrando claramente que um curso curto de ozonoterapia não pode reduzir a carga viral, poderíamos testar uma abordagem híbrida: primeiro, reduza a carga viral com um tratamento intensivo curto (2 semanas) com IFN (Neumann et al. al., 1998) ou IFN- (Ikeda et al., 2000) seguido por AHT de acordo com o esquema descrito acima.

Concluindo, gostaria de agradecer ao professor Mawsouf e colaboradores por seu estudo mostrar, pela primeira vez, uma séria possibilidade de usar a ozonoterapia com eficiência, para que hoje possamos dizer que a ozonoterapia pode ser útil para complementar a terapia ortodoxa para obter um resultado favorável. Gostaria de fazer um apelo a todos os hepatogistas para que abandonem preconceitos absurdos, a fim de intensificar a pesquisa em nome de muitos pacientes que aguardam um tratamento adequado.

1.1.3 Infecções herpéticas e *Herpes Zoster*

Vírus do herpes simplex (HSV-1 e HSV-2, *vírus afta*) causar infecções humanas envolvendo superfícies mucocutâneas, o SNC e possivelmente órgãos viscerais em pacientes imunossuprimidos. O HSV-1 é o principal responsável por causar herpes oral-facial, mas pode se espalhar para causar uma infecção ocular herpética que pode levar à cegueira da córnea. O HSV-2 é frequentemente responsável por lesões na genitália e se repete periodicamente. A infecção pelo dedo pelo HSV (whitlow herpético) geralmente representa uma complicação do herpes oral ou genital.

Embora essas infecções sejam geralmente limitadas, sua recorrência frequente compromete a qualidade de vida do paciente (Arvin e Prober, 1997). A quimioterapia antiviral eficaz é predominantemente baseada em sistemas sistêmicos (orais e / ou IV)

administração de análogos nucleósidos: aciclovir, famcyclovir e valaciclovir (Kimberlin e Rouse, 2004). O ganciclovir foi particularmente eficaz na inibição da replicação do citomegalovírus (CMV) antes do desenvolvimento de pneumonia por CMV e retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos. (Crumpacker, 2004). Ocasionalmente, devido a cepas resistentes ao aciclovir, esses medicamentos podem ser menos eficazes.

O controle da infecção pelo HSV pode ser alcançado por uma vacina, que chegou atrasada e mostrou eficácia apenas em mulheres previamente infectadas pelo HSV-1. Uma terapia promissora para o herpes genital é o uso local de um gel contendo um modificador de resposta imune chamado resiquimod, capaz de estimular a produção de anticorpos e citocinas (Bishop et al., 2001).

Queratite herpética pode ser tratado com IFN oftálmico ou IFN mais aciclovir.

Herpes zoster (HZ) ou telhas, ou fogo de Santo Antônio é uma doença angustiante que afeta cerca de 1% da população acima de 60 anos. É causada pelo vírus varicela-zoster, que permanece em estado de repouso nos gânglios da raiz nervosa após a recuperação da catapora. O vírus pode ser reativado durante um estado imunossupressor causado pelo envelhecimento, quimioterapia, infecções crônicas ou uso de esteróides. Causa erupção cutânea vesicular dermatomal unilateral associada a dor intensa. A frequência de localização é: dermatômeros trigêmeos (16%), torácicos (50%), cervicais (14%) e lombares (12%). Se a doença não for tratada, a dor pode durar meses e pode ser complicada por neuralgia pós-herpética (NPH). Essa complicação é rara em pacientes jovens e de meia idade (30 a 50 anos), mas é frequente em pacientes idosos. A PHN deve ser evitada com terapia intensiva o mais cedo possível. Quanto mais cedo um tratamento apropriado for iniciado, melhor. Infelizmente, a incidência dessa complicação aumenta com a idade e com a depressão imunológica. Parece que a microinfusão de anestésicos por via peridural, iniciada no máximo uma semana após o aparecimento do exantema cutâneo, pode reduzir a incidência e minimizar a dor. Ao bloquear o transporte axonoplasmático, os anestésicos locais podem impedir a difusão do vírus HZ nos neurônios da medula espinhal, reduzindo assim a morte neuronal e a consequente alodinia e alterações anormais.

sensações. O anti-epilético, gabapentina, é amplamente utilizado, mas nem sempre é eficaz. A profilaxia em pacientes acima de 60 anos e em risco foi parcialmente realizada pela administração de imunoglobulina zoster específica (ZIG) ou pela vacina contra as telhas (NIAID, Bethesda, EUA, 1999). A quimioterapia antiviral baseia-se no aciclovir, valaciclovir ou, provavelmente ainda melhor, famcyclovir com ou sem prednisolona (Wood et al., 1994), mas eles têm pouco efeito na cicatrização de lesões ou dor na pele. O uso de corticosteróides é controverso: embora eles

reduzir inflamação, eles inibir cura e melhorar imunossupressão, que é exatamente o que favorece o vírus. A administração de amitriptina (25 mg por 3 meses) parece reduzir a dor (Dworkin, 1999). Tomar medicamentos antivirais continuamente pode reduzir ou suprimir a herpética

infecções, mas são caras, podem causar efeitos adversos e induzir resistência viral.

É isso que o medicamento oficial oferece hoje, mas não pode necessariamente satisfazer todos os pacientes. Embora essa doença não seja mortal, é dolorosa e pode se tornar grave em pacientes imunossuprimidos. Parece que a ozonoterapia pode, por si só, ser útil ou complementar os tratamentos ortodoxos.

Mattassi et al., (1985) trataram 20 pacientes, dos quais 11 apresentavam herpes simples e 9 tinham HZ. Acredito que os pacientes foram tratados com 5 a 12 injeções intravenosas (!) De oxigênio-ozônio. Após algumas injeções, todos os pacientes superaram o episódio infeccioso e apenas alguns tiveram recorrência ao longo de vários anos. Nenhum dos pacientes teve efeitos colaterais. Afirmou-se que os resultados eram incrivelmente rápidos e que, para ter sucesso, a terapia deve ser iniciada assim que a lesão aparecer. O Dr. J. Delgado, do Centro de Pesquisa Médica e Cirúrgica de Havana, tratou 15 pacientes que sofrem de HZ com infecções diárias por IM de gases e aplicações tópicas de óleo de girassol ozonizado. Ele notou uma melhora acentuada após alguns dias e todos os pacientes foram curados após duas semanas, sem mostrar recaídas. Ele concluiu que "o baixo custo, a fácil disponibilidade e aplicação simples tornaram a ozonioterapia o tratamento de escolha". Konrad, trabalhando em São Paulo (Brasil), relatou (1995, 2001) que o AHT foi eficaz em ambas as infecções herpéticas e foi capaz de minimizar a complicação da NPH avaliada em 55 pacientes. É notável o trabalho do Dr. G Amato no tratamento de pacientes com NPH realizados no Hospital "DeGironcoli" de Conegliano (Veneto) na Itália durante a última década (Comunicação pessoal). Embora seja um estudo aberto, é digno de nota e atende 180 pacientes (84 homens e 96 mulheres) entre 40 e 85 anos de idade: G Amato no tratamento de pacientes com NPS realizados no Hospital "DeGironcoli" de Conegliano (Veneto), na Itália, durante a última década, é notável (Comunicação pessoal). Embora seja um estudo aberto, é digno de nota e atende 180 pacientes (84 homens e 96 mulheres) entre 40 e 85 anos de idade: G Amato no tratamento de pacientes com NPS realizados no Hospital "DeGironcoli" de Conegliano (Veneto), na Itália, durante a última década, é notável (Comunicação pessoal). Embora seja um estudo aberto, é digno de nota e atende 180 pacientes (84 homens e 96 mulheres) entre 40 e 85 anos de idade:

Idade 40-50: 30 pacientes (16,7%). Idade
51-70: 60 pacientes (33,3%). Idade 71-80: 54
pacientes (30%). Idade 81-85: 36 pacientes
(20%). A localização do HZ era a seguinte:

Região ocular: 18 pacientes. Cabeça, pescoço e
braços: 30 pacientes. Tórax: 30 pacientes.
Região lombar: 48 pacientes. Membros: 54
pacientes.

Infelizmente, os pacientes sempre chegavam ao hospital com algum atraso quando médicos anteriores se sentiam incapazes de lidar com a dor intensa da infecção aguda por HZ. A avaliação da dor foi realizada com a escala visual analógica (EVA). Com base em experiências anteriores, Amato decidiu abandonar todos os medicamentos convencionais e examinar a ozonoterapia associada à microinfusão de anestésicos (geralmente 12 ml de marcaína a 0,25% ao dia), principalmente através da via peridural para bloquear o sistema simpático.

relação ao dermatomo que apresenta a erupção cutânea. O uso concomitante de duas terapias ou a falta de controle é suscetível de críticas, mas no caso da NPH foi realizado por razões éticas, a fim de reduzir a dor.

Amato procedeu sistematicamente para executar:

- a) **AHT (150 ml de sangue coletado em citrato de Na e uma dose total de ozônio de 10,5 mg ou 70 mcg / ml) todos os dias por 4 dias consecutivos e depois a cada dois dias por 2 semanas (pelo menos 10 tratamentos).**
- b) **Tratamento local usando compressas umedecidas com água ozonizada durante o dia e aplicação de óleo ozonizado à noite.** O tratamento tópico alivia a dor e melhora a cicatrização.
- c) **Simpaticólise do gânglio estrelado ou de outros gânglios em vários níveis.**

Devido ao fato de que pacientes com menos de 50 anos raramente desenvolvem NPH, foram submetidos apenas à ozonoterapia. A dor desapareceu após 2-3 dias (ou seja, após 2-3 AHT) e o exantema também melhorou muito rapidamente. Três pacientes (de 30) desenvolveram PHN após 2 meses e foram prontamente tratados com anestésicos. No entanto, nos indivíduos com mais de 50 (150 pacientes), Amato acreditava ser eticamente correto praticar ambas as terapias de forma profilática, porque elas corriam um risco real de desenvolver NPH.

O tratamento anestésico foi realizado diariamente por não mais que 10 dias no nível do gânglio estrelado e por não mais que 20 dias em outros locais.

Em média, após 3-4 dias, a dor desapareceu em cerca de 90% dos pacientes e, embora o tratamento adicional parecesse desnecessário, ele continuou por até 20 dias, a fim de prevenir a NPH mais tarde. Todos os pacientes foram acompanhados por 2 a 5 anos: dos 99 pacientes com mais de 50 anos e tratados como indicado acima na primeira semana, apenas 12 desenvolveram NPH leve que foi tratada com sucesso com ambas as terapias. Dos 51 pacientes restantes tratados com atraso superior a uma semana, o percentual aumentou e foi em relação ao atraso. **Em conclusão, parece que a combinação de ozonoterapia com intervenção anestésica é mais eficaz na prevenção da NPH em pacientes acima de 50 anos. Notavelmente, os pacientes não usaram nenhum medicamento antiviral.**

Em vista da dificuldade de gerenciar a PHN, os resultados parecem impressionantes. Por pura necessidade, eles não têm controle (apenas oxigênio) e, nesse sentido, devo relatar outro estudo surpreendente. Olwin et al. (1997) descobriram que **AHT menor (10 ml de sangue NÃO tratado com oxigênio-ozônio ou somente oxigênio) foi eficaz na eliminação de sequelas clínicas em 8 de 12 (66%) pacientes com HAS torácica, em 9 de 9 (100%) pacientes com HZ oftálmica e em 1 com HZ na região lombar da coxa.** Eles alegaram (dados não apresentados) que os níveis de IFN, IFN e IL-4 estavam aumentados nos pacientes dentro de 24 horas após a injeção de sangue IM. Eles também mencionaram que outros 25 casos de infecções por herpes de vários tipos produziram resultados favoráveis, observando que a taxa de sucesso depende da intervenção precoce. Um atraso de 2-13 meses entre os primeiros sintomas e tratamento produz resultados negativos. Como este relatório

originado de instituições confiáveis (Centro Médico Rush Presbyterian St. Luke e Departamento de Ciências da Vida, ITT Research Institute, Chicago, EUA), os dados devem ser confiáveis. Se forem, eles suportam parcialmente os dados de Amato; no entanto, eles refutam o valor do oxigênio-ozônio. Além disso, **se forem verdadeiras, as autoridades sanitárias e a medicina oficial têm a obrigação de verificá-las**: independentemente do ceticismo em relação ao ozônio, parece ridículo usar medicamentos caros quando algumas injeções triviais de sangue autólogo na nádega do paciente podem aliviar dores terríveis em 2 a 8 dias. No entanto, cientistas e médicos competentes obviamente não se preocupam em acreditar ou ler artigos publicados no Journal of Alternative and Complementary Medicine e preferem administrar medicamentos antivirais. Gostaria de lembrar que o AHT menor é uma prática médica antiga (Maddox e Back, 1935; Hardwick, 1940; Martindale e Capper, 1952); até eu a realizei em 1953, quando eu era estagiária em Clínica Médica! Minha interpretação é que o AHT menor, sem ou melhor com o ozônio, atua como uma vacina e estou convencido de que a ozonização aumenta a imunogenicidade das partículas virais.

No capítulo 6, as abordagens do chamado AHT "maior" e "menor" foram amplamente descritas. Se o acesso venoso estiver ausente, podemos usar a opção RI ou BOEX. **O AHT menor, sem ou com ozônio, é uma abordagem interessante de imunoenvhecimento e é fácil, simples, barato e rápido de executar.** Começando com uma dose baixa e aumentando gradualmente, podemos ozonizar 5 ml de sangue (70-90 mcg / ml e para cima), seguido de injeção IM três vezes por semana e depois desacelerar assim que as lesões estiverem curadas e a dor estiver foi. **O tratamento local também é importante e eficaz quando combinado com o AHT.** Pode ser realizada facilmente aplicando e trocando repetidamente uma compressa umedecida em água ozonizada e óleo ozonizado à noite. Supositórios vaginais ou retais de óleo ozonizado podem ser empregados no herpes genital-anorretal. Devemos tentar iniciar o tratamento assim que os sintomas cutâneos-mucosos prodrômicos aparecerem; a reativação viral deve ser suprimida o mais rápido possível, pois reduz a complicação da NPH. Parece necessário alertar todos os clínicos gerais para enviar pacientes com HZ para a unidade especial de PHN no hospital assim que eles fizerem o diagnóstico.

CONCLUSÕES: As infecções herpéticas são dolorosas, e as doenças depressivas e particularmente as causadas pelo HSV-I e HSV-II são recorrentes. Eles não podem ser subestimados porque adquirem uma qualidade de vida muito ruim. Parece que as infecções herpéticas e o temível HZ com a possível combinação de NPH podem ser razoavelmente bem tratados com medicamentos antivirais ou ozonoterapia. No entanto, para os muitos pacientes que sofrem mais ou menos frequentemente dessas afecções, essa é uma informação insatisfatória, porque eles querem apenas saber qual é o tratamento mais rápido e eficaz. Seria um grande avanço se pudéssemos programar um estudo comparativo, incluindo três braços: antivirais, ozonoterapia e ambos. Um estudo tão grande envolve centenas

pacientes, muitos clínicos e grandes recursos para várias análises e está além de nossa possibilidade. Somente líderes imaginativos da saúde pública poderiam empreender esse esforço, mas eles existem?

Enquanto isso, a solução que pode produzir o melhor e duradouro resultado (se não a cura) pode ser obtida COMBINANDO os agentes antivirais ortodoxos com maior ozonizada, mais auto-hemoterapia menor e aplicação tópica de óleo ozonizado. O herpes genital é a infecção que muitas vezes causa efeitos psicológicos graves e a maioria dos pacientes se sente arrasada ao aprender o diagnóstico. Essa é a razão pela qual recomendo fortemente uma terapia combinada realizada por um período prolongado e com probabilidade de reduzir a recorrência e o risco de transmissão.

1.1.4 Infecções por papilomavírus (HPV)

O HPV infecta o epitélio da pele ou das mucosas e pode produzir verrugas ou neoplasias benignas e malignas. Verrugas comuns (*Verrucae vulgaris e plana*) pode estar presente em crianças, enquanto as verrugas plantares (*Verrucae plantaris*) são dolorosas e bastante comuns em adultos jovens. A incidência de verrugas venéreas (*Condiloma acuminado*) aumentou, particularmente em mulheres, e representa uma doença sexualmente transmissível comum (Cannistra e Niloff, 1996). Os genótipos virais 6 e 11 apresentam baixo risco e podem causar displasia modesta do epitélio cervical uterino, conhecido como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC I). Genótipos virais 16, 18,

31, 33 e 35 são mais carcinogênicas e podem induzir uma NIC II ou a forma mais grave, NIC III (Liaw et al., 1999). Os papilomas da laringe são típicos de crianças e podem produzir obstrução das vias aéreas com risco de vida. Verrugas anogenitais (verrugas venéreas) podem atingir proporções monstruosas e podem estar associadas ao câncer do colo do útero.

As terapias convencionais eficazes incluem criocirurgia, excisão cirúrgica e ablação com laser. Os tratamentos tópicos com antimetabólitos e preparações de podophyllum são pouco resolutivos, porque o vírus está espalhado na camada celular basal e persiste se o sistema imunológico não conseguir destruir as células infectadas. O uso de IFNalpha e IFNbeta tem sido bem sucedido na papilomatose laríngea e parcialmente útil (resposta de 30 a 40%) na prevenção de recorrências venéreas do HPV mesmo após tratamento prolongado (Friedman-Kien et al., 1988; Kirby et al., 1988; Weck et al., 1988; Bocci et al., 1990). Tanto o custo quanto os efeitos adversos dos IFNs reduzem a conformidade. O fato de a infecção pelo HPV ser um importante fator de risco para o carcinoma é bem conhecido e várias vacinas contra o HPV estão sendo testadas. Contudo, **a ozoneterapia pode ser útil como terapia complementar**. Que eu saiba, ainda faltam dados confiáveis, mas pode valer a pena avaliar um protocolo na esperança de erradicar infecções cervicais-vaginais. A terapia deve combinar abordagens parenterais, como AHT maior ou menor, RI ou BOEX, com tratamento local. **Após o procedimento cirúrgico básico**

sempre importante para remover a maior parte do tecido infectado, existem várias possibilidades: uma é a injeção intralesional de pequenos volumes de O_2-O_3 (de 10 a 20 mcg / ml). As injeções infiltradas de gás devem ser feitas lentamente e com muito cuidado, possivelmente na base da verruga; conforme relatado para o IFN beta, eles são dolorosos e o paciente pode desanimar. A insuflação intravaginal de gás (concentração: 30-50 mcg / ml) por alguns segundos é mais aceitável, como observado durante o tratamento de vaginite bacteriana e fúngica. A instilação de água ozonizada (concentração final de ozônio ~ 20 mcg / ml) por 5 a 10 minutos pode ser feita em casa e a aplicação de um pessário de óleo ozonizado todas as noites é prática e certamente muito mais barata que um gel IFN beta. A aplicação de um pessário de óleo ozonizado antes da relação sexual pode impedir a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis.

O benefício da ozonoterapia ainda precisa ser verificado, mas não há riscos, efeitos colaterais e certamente um baixo custo. A possibilidade de minimizar o derramamento viral, reduzindo assim o potencial de transmissão aos parceiros sexuais, não é uma vantagem trivial.

1.1.5 O resfriado comum

Esta infecção viral afeta pelo menos uma vez por ano a maioria da população. As manifestações bem conhecidas do resfriado comum, como rinorreia, congestão nasal, lacrimação e espirros, são frequentemente acompanhada de dor de garganta, mal-estar e dor de cabeça. Embora o resfriado comum se resolva sem sequelas em 4 a 9 dias, é uma infecção muito incômoda. Indivíduos normais não precisam de tratamento específico, mas pacientes imunossuprimidos correm risco de infecções pulmonares e podem ser **profilaticamente tratado com IFNs**. Inibidores da ligação viral às células da mucosa ainda não estão disponíveis, mas serão caros e dificilmente eficazes.

Enormes fundos foram gastos na esperança de que algumas aplicações de IFNs pulverizadas no surgimento dos primeiros sintomas abortassem a infecção. De fato, as aplicações são sempre tarde demais: para estabelecer o estado antiviral, o IFN deve se ligar aos receptores celulares algumas horas antes da invasão viral. A abordagem do IFN tem sido um erro financeiro porque os efeitos adversos locais do IFN são piores que a própria infecção. O ozônio como gás é tóxico para a mucosa nasal e respiratória e não deve ser usado. No entanto, em nosso laboratório, durante os últimos cinco anos, preparamos muita água bidestilada ozonizada todos os dias. Está pronto após 5 minutos de ozônio borbulhante (concentração de 80 mcg / ml) em água. A concentração final de ozônio é de cerca de 20 mcg / ml e, se for armazenada em uma garrafa de vidro com uma torneira apertada de Teflon, mantém por dois dias, mesmo que a concentração de ozônio diminua progressivamente. Se alguém achar que está resfriado, pode aspirar a água ozonizada nas narinas 3-4 vezes ao dia e pode levar a garrafa para casa para uso posterior. A água passa para a rinofaringe e é

eliminado, mas não é prejudicial se ingerido. Também ajuda a gargarejar a água ozonizada ao mesmo tempo. Embora a aspiração nasal de água ozonizada cause irritação transitória (10-15 segundos), é inacreditável a rapidez com que a congestão nasal, o edema sinusal e a faringodinia desaparecem rapidamente por 3-5 horas, após as quais é necessário repetir o procedimento. A inalação de óleo ozonizado ajuda a noite. A infecção desaparece em 3-4 dias, mas é muito mais tolerável do que se não fosse tratada. Sempre que possível, um AHT principal diário durante os 3-4 dias iniciais alivia a astenia.

Essa abordagem é bastante empírica e, considerando a instabilidade da água ozonizada, é difícil desenvolver um sistema prático.

CONCLUSÕES: pode-se dizer que o ozônio, apesar de sua potente atividade desinfetante in vitro, NÃO é tão ativo in vivo porque os patógenos são normalmente protegidos pelos antioxidantes plasmáticos e celulares. Este ponto deve ser enfatizado para impedir a direta intravenoso administração de gás em pacientes praticados por charlatães, o que muitas vezes leva a embolia mortal por oxigênio. mesmo assim o ozônio pode ser útil em doenças infecciosas ativando mecanismos auxiliares. Felizmente, a medicina ortodoxa disponibilizou vários antivirais, que, quando usados em COMBINAÇÃO, são eficazes (mas nem sempre curativos) na rápida eliminação de vírus do plasma e das células. Infelizmente, a esperança de erradicar o HIV não se tornou realidade e, neste momento, a ozonoterapia pode se tornar útil porque é capaz de ativar várias vias bioquímicas e imunológicas que eventualmente podem reduzir ainda mais a morbidade. Essa é uma visão realista que lamentavelmente não é compartilhada por infectivologistas ortodoxos, mas espera-se que a tendência de tratar doenças crônicas e complexas com abordagens reducionistas desapareça quando os clínicos ficarem convencidos da eficácia e da toxicidade da ozonoterapia. O que está em jogo não é a validade de uma ou de outra abordagem, mas o bem-estar do paciente!

2) DOENÇAS ISQUÊMICAS (ISQUEMA DE MEMBRO HISTÓRICO, ISQUEMA CEREBRAL E DO CORAÇÃO, ESTASE VENOSA)

Depois de ter testado a ozonoterapia em uma variedade de doenças, **os melhores resultados clínicos foram alcançados em doenças isquêmicas**. Uma obstrução parcial das artérias dos membros devido a aterosclerose (Luis, 2000) ou diabetes ou doença de Buerger (tromboangiite obliterante) leva a uma redução progressiva do fluxo sanguíneo para os pés. A falta de perfusão leva à isquemia do tecido e, possivelmente, à morte celular. Qualquer trauma menor, normalmente irrelevante, facilita a formação de uma úlcera, que não cicatriza porque faltam oxigênio, nutrientes e mediadores solúveis envolvidos no processo de reparo.

A isquemia aguda de membro, frequentemente causada por oclusão trombótica aguda de estenose preexistente ou embolia, requer atenção médica ou cirúrgica imediata. Aterosclerose, diabetes, tabagismo e uma vida estressante são fatores responsáveis pelo aumento da isquemia crônica dos membros, o que representa uma carga socioeconômica grave. Na Europa, com base na classificação de Leriche Fointaine, distinguimos quatro estágios,

- **estágio I:** Sensação de frio ou dormência nos pés e dedos dos pés. A temperatura da pele é reduzida. O pé está pálido e frequentemente se torna cianótico.
- **estágio II:** Parestesia e hipoestesia, primeiramente localizadas e sucessivamente difundidas em todo o pé. Hiporreflexia. Esta é a fase com defeito neurológico incipiente. Claudicação intermitente. A dor pode cessar com o repouso.
- **estágio III:** Dor em repouso com exacerbação noturna. A cianose se torna bem evidente em um ou vários dedos, com lesão trófica incipiente ou úlcera franca. (Taxa de amputação é ~ 15%).
- **estágio IV:** Necrose parcial ou total de um ou vários dedos. A dor geralmente se torna insuportável (a taxa de amputação é de ~ 50%).

Os objetivos das terapias ortodoxas para vasculopatias são os seguintes:

- a) Prevenção de isquemia crítica de membros.
- b) Redução ou desaparecimento da dor provocada por hipóxia ou / e estimulação de nociceptores.
- c) Melhoria do trofismo com melhora da cura e da qualidade de vida, e
- d) Redução da taxa de amputação.

O angiologista possui várias técnicas não invasivas precisas para avaliar objetivamente a gravidade da doença arterial oclusiva periférica (DAOP). Estudos epidemiológicos extensos demonstraram que esses pacientes têm praticamente o mesmo risco relativo de morte por causas cardiovasculares que os pacientes com histórico de doença cerebrovascular ou coronária. Até agora, o POAD tem sido o mais acessível a ser avaliado com a ozonoterapia. Os seguintes parâmetros estão sendo usados para avaliar a eficácia terapêutica:

1) Claudicação distância em metros.

2) Tempo (segundos) para percorrer uma certa distância.

3) Um importante valor preditivo é dado por o índice tornozelo-braquial

(ABI). É avaliado usando um estetoscópio de ultra-som Doppler portátil de 5 a 7 MHz.

O intervalo normal de valores é 0,91-1,30, que diminui para 0,90-0,41 na DAOP leve a moderada e abaixo de 0,40 na DAOP grave. Pacientes com ITB abaixo de 0,40 apresentam alto risco de evento cardiovascular e apresentam mortalidade anual de cerca de 25%.

4) Pressão sistólica do dedo do pé inferior a 30 mm Hg.

5) Estenose arterial (em porcentagem) em um ou mais níveis.

6) Angiografia convencional. Este é um teste muito útil, mas não pode

ser repetido com frequência e é necessário primeiro avaliar a função renal.

7) Usando um eletrodo de agulha polarográfica, é possível medir o pO_2 e o pH no nível muscular.

8) Análise da forma de onda Doppler e teste de esforço com Doppler.

9) **Avaliação termométrica**

10) **Avaliação clínica e fotográfica de lesões tróficas** com medidas do tamanho e profundidade da lesão.

Antes de receber terapia com ozônio, o paciente deve ser avaliado quanto a qualquer possível revascularização e existem vários procedimentos operativos tentando alcançar a desobstrução do vaso ou a recanalização por meio de um stent ou de um desvio. No entanto, a simpatectomia lombar não é mais realizada porque não aumenta o fluxo sanguíneo para o músculo. A estimulação da medula espinhal também não impede a amputação (Klomp et al., 1999). No extremo, Taylor et al. (1999) demonstraram que a arterialização venosa distal é um procedimento único, com possibilidades promissoras para o resgate de pacientes isquêmicos críticos,

membros inoperáveis (estágio IV). **Além da cirurgia, a medicina ortodoxa oferece várias opções terapêuticas, incluindo medidas de suporte úteis,** como parar de fumar, dieta antiaterosclerótica (com n-3PUFA), exercício (Davies, 2000) e tratamentos hipocalórica adequada e farmacológicos da seguinte forma:

1) **Vasodilatadores** deve ser capaz de melhorar o fluxo sanguíneo colateral e evitar "roubar" o sangue de músculos sub-perfundidos. **Pentoxifilina** pode aumentar a oxigenação nos tecidos isquêmicos, aumentando o fluxo sanguíneo para a microcirculação. Pode melhorar a reologia sanguínea, diminuindo a viscosidade do sangue e aumentar a flexibilidade dos eritrócitos. No entanto, um ECR duplo-cego recente não mostrou diferença significativa nas taxas de cicatrização de úlceras venosas puras entre os pacientes que tomavam pentoxifilina e os que tomavam placebo (Dale et al., 1999). Em 1999, o FDA aprovou o cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase tipo 3, que ao aumentar a concentração de AMPc causa **vasodilatação e reduz a claudicação. PGE₁ e um análogo estável da prostaciclina (iloprost) foram infundidos em pacientes com isquemia crítica da perna (Wigley et al., 1994). Esses compostos, denominados prostanóides, pode inibir a síntese de tromboxanos, melhorar a deformabilidade dos eritrócitos, reduzir a viscosidade do sangue, inibir a produção e liberação de EROs, proteinases e leucotrienos (LTB₄) dos neutrófilos, induzem vasodilatação para aumentar a produção de NO e aumentar a fibrinólise pela ativação do plasminogênio tecidual ou da urocinase. Além disso, parece que o aumento do consumo de glicose é acompanhado por uma produção reduzida de lactato e por uma síntese protéica estimulada do músculo esquelético. Curiosamente, a ozonoterapia exerce mecanismos de ação semelhantes.**

Embora o cilostazol e o iloprost melhorem a DAOP, eles causam dores de cabeça, palpitações e tonturas frequentes e não devem ser usados em pacientes que também apresentam insuficiência cardíaca.

2) **A progressão da aterosclerose pode demorar por tratamento da** hipercolesterolemia com estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase, 40 mg

pró-matriz) e fibratos (Spencer et al., 2004). Esses dois medicamentos não devem ser utilizados simultaneamente devido ao risco de rabdomiólise fatal (Lane e Phillips, 2003). **Inibidores da agregação plaquetária** (aspirina, ticlopidina, clopidogrel), representam um pilar terapêutico enquanto a intervenção trombolítica não ajuda realmente os pacientes com DAOP. **Propionil levocarnitina melhora o metabolismo muscular e parece útil para melhorar a qualidade de vida, mas certamente não resolve o problema central.** Escusado será dizer que, **pacientes diabéticos devem ser mantidos sob controle estrito, a concentração sérica de homocisteína deve ser reduzida e hipertensão controlada com inibidores da ECA ou receptores solúveis em angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos, se necessário.**

O prognóstico de pacientes graves com DAOP é sombrio, com deterioração progressiva que limita sua capacidade de realizar atividades diárias. Esses pacientes costumam reclamar da necessidade de tomar 6-9 comprimidos por dia e a adesão tende a ser ruim com o tempo. Embora a terapia tente estabilizar a progressão da doença, novas abordagens foram propostas para gerar novos vasos e corrigir a isquemia: **terapia neoangiogênica e fatores de crescimento usando VEGF, bFGF e HGF** injetados sistemicamente ou injetados nas áreas isquêmicas foram testados com alguma melhora (Lederman et al., 2002). Como esses fatores têm uma vida útil breve, um efeito mais durável provavelmente será alcançado com a terapia genética na esperança de encontrar um vetor ideal (Laitinen et al., 1998). A última tentativa biotecnológica está sendo realizada com **células estaminais obtidas principalmente da medula óssea do paciente e talvez de células embrionárias no futuro** (Tateishi-Yuyama et al., 2002). Uma possibilidade interessante discutida no capítulo 8 é que a ozonioterapia possa mobilizar o BMSC e permita a neovascularização do membro isquêmico, desde que o paciente não seja comprometido muito seriamente pela síndrome dismetabólica (diabetes, uremia, aterosclerose avançada, etc.)

Não é de surpreender que os pacientes procurem outros tratamentos que possam melhorar sua condição. No campo da medicina complementar, várias abordagens, como acupuntura, homeopatia, fitoterapia, meditação e medicina chinesa, foram experimentadas com efeitos modestos semelhantes ao placebo.

A terapia com oxigênio e ozônio merece atenção, embora os angiologistas ortodoxos a encarem com ceticismo. Meu sentimento é que os pacientes devem primeiro seguir a terapia médica multiforme tradicional e, se os resultados forem insatisfatórios, podem ser submetidos à ozonioterapia, pois os resultados alcançados até agora indicam uma vantagem significativa. Nesse campo, até recentemente, o trabalho de Rokitansky (1981, 1982) foi reverenciado como o melhor: ele avaliou dois grupos de pacientes, dos quais o primeiro (232) foi tratado com a administração intra-arterial direta (IA) de oxigênio-ozônio na artéria femoral e um segundo grupo (140) receberam terapia convencional de vasodilatação. A melhora mais acentuada foi determinada na isquemia crônica dos membros, estágio II, pacientes (80% versus 43,8%, respectivamente). A taxa de amputação diminuiu

de 15 a 10% para o estágio III e de 50 a 27% para os pacientes, estágio IV, tratados com ozônio intra-arterial (IA) mais ensacamento tópico. Mattassi et al. Deram um passo à frente quando, em 1987, compararam a injeção de gás IA com o AHT clássico e provaram que o último método produziu melhores resultados sem nenhuma complicação local. Um estudo semelhante com resultados análogos foi publicado por Romero et al., Em 1988. **A administração de gás da IA agora é proibida porque é menos eficaz e arriscada.** Um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado por Kraft et al., (1998), que examinou o efeito do AHT em 17 pacientes com hipertensão leve. Embora a metodologia fosse exemplar, eles investigaram a doença incorreta e só conseguiram mostrar uma diminuição transitória (cerca de quatro meses) da pressão arterial que poderia ser facilmente alcançada por remédios convencionais, se não simplesmente por uma dieta com pouco sal!

Uma observação interessante foi feita por Amato (2000) sobre o efeito do AHT como uma terapia única para angina abdominal (AA). Esta é uma síndrome abdominal rara e dolorosa que se manifesta após uma refeição, provavelmente devido a uma isquemia transitória localizada do intestino. A correção vascular cirúrgica normalmente resolve o problema, mas nos três idosos estudados por Amato isso não era viável. Um ciclo de 10 AHTs (150 ml de sangue tratado com ozônio: 20-40 mcg / ml por ml de sangue) seguido de terapia de manutenção (um tratamento por mês) resolveu o problema muito bem e os pacientes, sem mais medo de fazer uma refeição, mostrou uma melhora acentuada sem efeitos colaterais. A paciente mais velha, uma mulher de 87 anos, é submetida a essa terapia desde 1994, comprovando, sem sombra de dúvida, a toxicidade do ozônio.

Recentemente **estudos importantes, analisados com técnicas modernas, apareceram claramente indicando que a ozonoterapia pode produzir uma melhora significativa no fluxo sanguíneo e na oxigenação nos tecidos isquêmicos:** parece que os músculos mais mal oxigenados se beneficiaram mais com a terapia, embora esse resultado tenha sido alcançado após apenas dois AHTs (Clavo et al., 2003). Em comparação à linha de base, o fluxo sanguíneo carotídeo comum aumentou em 75% após o terceiro AHT (Clavo et al., 2004). Giunta et al., (2001) trataram 27 pacientes da POAD (estágio clínico II e III) com AHT ozonizado e detectaram uma melhora dos parâmetros heuroeológicos e um aumento da oferta de oxigênio aos tecidos isquêmicos. Dois artigos de um grupo polonês demonstraram, em comparação com um grupo de controle de oxigênio, a eficácia clínica do AHT ozonizado em pacientes hemodializados com claudicação intermitente, sem efeitos colaterais (Tylicki et al., 2001; 2003; 2004; Biedunkiewicz et al. 2004). **Esses resultados confirmam totalmente a postulação de que o ozônio, via ROS e LOPs, ativa várias vias bioquímicas, aumentando o fluxo vascular nas áreas isquêmicas. Além da vasodilatação decorrente dos S-nitrosotióis e do fornecimento aprimorado de oxigênio, a liberação de fatores de crescimento (PDGF, TGF-beta e VEGF) das plaquetas ativadas influencia muito a regeneração tecidual.** Informações anedóticas sugerem que o AHT também pode ser proficiente em pacientes com doença de Raynaud

(Cooke et al., 1997), onde a infusão de iloprost provou ser eficaz para palição a curto prazo (Block e Sequeira, 2001).

Mais uma vez, gostaria de enfatizar a extraordinária eficácia de combinar o AHT com a terapia tópica (gás ou melhor, água e óleo ozonizados) para permitir a cura de decúbito grave ou úlceras necróticas nos membros. Em relação às úlceras nos membros, independentemente da etiologia (aterosclerose, doença de Buerger, diabetes, fenômeno de Raynaud), elas cicatrizam, mesmo em casos excepcionais (Figura 13) descritos por De Monte et al. (2004). Na primeira, uma mulher foi tratada inicialmente com simpatectomia lombar química percutânea (fenol), suplementada com infusão contínua (0,5 ml / hora) de bupivacaína a 0,15% via cateter peridural; esse tratamento controlava apenas a dor. O segundo caso foi um homem com ulcerações dolorosas bilaterais nas pernas devido a uma vasculite. Um cateter peridural lombar que administra 0,5 ml / hora de bupivacaína 0,20% e 0. 125 mg / hora de morfina (3 mg / dia) mal controlavam a dor e as úlceras pioravam. Em ambos os casos, a cura foi alcançada com a remoção dos cateteres e a realização **de AHT, mas, como a terapia tópica com óleo ozonizado foi não realizado, os pacientes foram submetidos a um número extremamente alto de AHTs.**

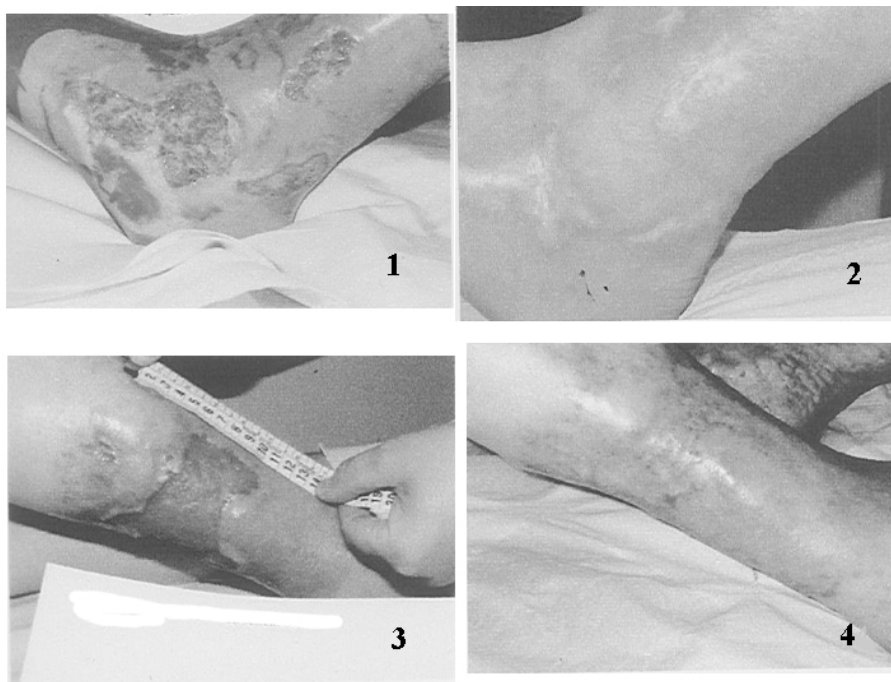


Figura 13. AHT ozonizado em pacientes com vasculite antes (1) e após (2) 70 tratamentos. Paciente diabético antes (3) e depois (4) de 40 tratamentos. Ambos tiveram uma cura completa das ulcerações

Devido à alta frequência de isquemia crônica dos membros, **Muitas vezes me perguntam qual, entre os prostanóides (o padrão ouro ortodoxo) e a ozonoterapia, é o tratamento que eu selecionaria.** Não há dúvida quanto ao uso dos medicamentos convencionais básicos (aspirina, estatina, inibidores da hipertensão, etc.), mas, com base na minha experiência clínica, prefiro a ozonoterapia. **Ambos os procedimentos precisam de punção venosa mas as prostanóides precisam ser administradas por um longo período de tempo, pelo menos 12 horas, contra 15 a 20 minutos no sangue ozonizado. Os prostanóides costumam obter efeitos colaterais como dor, edema e eritema após infusão intra-arterial do membro. Na infusão intravenosa, os pacientes geralmente se queixam de cefaléia, afrontamentos, náusea, vômito, diarreia, hipotensão ocasional, dispnéia e mais raramente hipertermia. A ozonioterapia não é apenas absolutamente livre de efeitos adversos, mas a maioria dos pacientes se sente eufórica e enérgica nos próximos dias.** Além disso **Hoje, a ozonoterapia é a única abordagem capaz de normalizar o estresse oxidativo crônico devido ao envelhecimento, aterosclerose e diabetes.** Um ciclo terapêutico consistente (16-20 tratamentos) seguido de dois tratamentos mensais durante anos pode realmente mudar um futuro sombrio. **O custo dos prostanóides varia entre 1300-2000 Euros por ano, enquanto o custo dos materiais descartáveis para 30 tratamentos é de cerca de 300 Euros.** Embora os pacientes estejam sempre entusiasmados em repetir um ciclo de ozonoterapia, eles são reticentes com prostanóides.

Úlceras por estase venosa foram tratados e também curam rapidamente com o tratamento combinado. No entanto, as flebopatias têm atraído menos interesse do que as arteriopatias e costumam ser tratadas cirurgicamente. Se a hipertensão venosa não puder ser compensada por mecanismos fisiológicos, ela aumentará a permeabilidade ao nível da microcirculação, hipertensão linfática, edema e possivelmente úlceras torácicas. Posso relatar apenas uma investigação (Lo Prete, 2000) realizada em pacientes com varicosidade prolongada, que avaliou parâmetros subjetivos (flebgia, sensação de peso ou dor ortostática,

formulação e parestesia), objetivo

parâmetros (edema noturno, edema constante, dermatemia hemossiderínica, hipodermite fibrosa, eczema, ulcerações cutâneas) e parâmetros instrumentais (pletismografia à luz refletida, videocapilaroscopia com sonda óptica e avaliação da circunferência da panturrilha e do tornozelo-maléolo). Havia 15 pacientes (14 mulheres e 1 homem), de 20 a 60 anos, com acentuada varicosidade complicada por doenças venosas crônicas.

insuficiência.

A ozonoterapia foi realizada por SC e injeção perivenosa de até 300 ml de gás (O₂ + O₃) a uma concentração de ozônio de 8 mcg / ml em 60 locais (5 ml por local). Havia dois tratamentos por semana, repetidos por 12 semanas (total de 24 sessões).

Houve uma redução acentuada da estase venosa periférica, provavelmente devido à melhoria da microcirculação. O CE e a administração perdedora de gás causaram dor modesta, mas transitória. Não deve ser injetado mais de 5 ml por local. Não há outros efeitos adversos. Tratamento tópico simultâneo

melhora a cicatrização de úlceras torácicas. A associação com AHT pode melhorar ainda mais o tratamento.

Como terapia de ozônio é uma abordagem válida no tratamento de distúrbios vasculares dos membros, há poucas dúvidas de que também possa ser útil para isquemia miocárdica e cerebral, porque pode: a) aumentar a oferta de oxigênio, glicose e ATP por vários mecanismos discutidos nos capítulos 4 e 8; b) **melhorar a neoangiogênese e possivelmente a implantação de BMSC**; c) induzir os fenômenos de pré-condicionamento através da regulação positiva da expressão de enzimas antioxidantes, HO-1 e HSPs; ed) desencadear uma resposta neuro-humoral para melhorar a qualidade de vida.

Devido à natureza sistêmica da aterosclerose, o coração e o SNC apresentam alto risco nos pacientes com DAOP e, de fato, há uma incidência bastante alta de infarto do miocárdio ou derrame isquêmico nesses pacientes. É por isso que **estamos testando a validade do EBOO em pacientes cardiopatas em estágio terminal quando o transplante ou a revascularização cirúrgica não é viável**. Nossos estudos metodológicos (Bocci et al., 1999 b; 2001 c; Bocci e Di Paolo, 2004) e um estudo preliminar (Di Paolo et al., 2000) em vários pacientes apresentaram resultados que, embora encorajadores, são considerados anedóticos porque o exame angiocardiógráfico não pôde ser repetido após o tratamento. Ainda estamos confusos com a melhora prolongada de dois desses pacientes, que pode ter sido causada por uma neoangiogênese cardíaca eficaz induzida pela terapia com ozônio. Este projeto ainda está em andamento e foi adiado por dificuldades técnicas devido à necessidade de aperfeiçoar o trocador de gás e o gerador de ozônio. Por enquanto, existem dois estudos que devem ser considerados meramente indicativos: o estudo russo foi realizado em 39 pacientes com aterosclerose coronariana avançada. Eles foram submetidos a cinco infusões diárias (por 20 dias) de solução salina ozonizada. Eu acredito que a ozonização foi realizada em uma concentração muito baixa de ozônio (talvez 2-3 mcg / ml), de modo que os níveis de HOCl não eram muito altos e, portanto, não eram muito cáusticos! Devo dizer que estou morto contra esse procedimento. No entanto, Zhulina et al. (1993) concluíram que o tratamento era eficaz porque os ataques de angina diminuíram de uma média de 6 para cerca de 2 por dia. Não houve controles com solução salina oxigenada ou solução salina simples, o que pode ter demonstrado a relevância de um efeito placebo. (1993) concluíram que o tratamento era eficaz porque os ataques de angina diminuíram de uma média de 6 para cerca de 2 por dia. Não houve controles com solução salina oxigenada ou solução salina simples, o que pode ter demonstrado a relevância de um efeito placebo. (1993) concluíram que o tratamento era eficaz porque os ataques de angina diminuíram de uma média de 6 para cerca de 2 por dia. Não houve controles com solução salina oxigenada ou solução salina simples, o que pode ter demonstrado a relevância de um efeito placebo. *Em vez de usar a solução salina ozonizada, sugiro enfatizar a infusão da "solução de peróxido de gluco", que tem uma lógica precisa e é atóxico.* O segundo estudo foi de Hernandez et al. (1995), que realizaram AHTs, cinco dias por semana, em um total de 15 tratamentos, em 22 pacientes cardiopatas. Eles encontraram uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de colesterol e LDL (veremos se podemos confirmar esse achado após o EBOO) e um aumento das GSH-Px e G-6PD eritrocíticas, o que está alinhado com o fenômeno de adaptação à COS paradoxalmente induzido pelo ozônio. Embora o aumento de enzimas antioxidantes seja um bom resultado, uma possível vantagem para a circulação coronariana permanece incerta.

Desde 2002, **a grande esperança da medicina moderna é usar angiopoietinas ou terapia genética ou células-tronco para provocar angiogênese terapêutica em pacientes com doença miocárdica crônica corrigindo a degeneração progressiva** (Patterson e Runge, 2000; Jackson et al., 2001). No entanto, enquanto essas novas abordagens amadurecem (Stamm et al., 2003; Tse et al., 2003; Murry et al., 2004), não vejo nada de errado na avaliação da terapia com ozônio, pois também pode aumentar a mobilização do tronco endógeno. células. **isquemia por**

Em cerca de 80% dos pacientes, **acidente vascular cerebral isquêmico resultante de** processos aterotrombóticos ou tromboembólicos. O AVC é um grande fardo de saúde pública em todo o mundo e pode atingir pessoas relativamente jovens no auge de sua atividade intelectual e, se não fatal, pode ser altamente debilitante (Warlow et al., 2003). Felizmente, Handel e Pasteur, para citar alguns, foram capazes de dar grandes contribuições à música e à ciência, apesar de sofrerem um derrame. A medicina moderna desenvolveu medidas profiláticas, discutidas anteriormente, capazes de reduzir o risco de ataques isquêmicos transitórios (AITs) ou de acidente vascular cerebral em indivíduos propensos em 20 a 30% (Gubitz e Sandercock, 2000). Além disso,

medicamentos anti-ateroscleróticos e, E se necessário, carótida endarterectomia parece benéfica. No caso de um acidente vascular cerebral agudo, a terapia deve começar no menor tempo possível (de 0,5 a 2 horas) para reperfundir a penumbra isquêmica ao redor do núcleo de um infarto cerebral. Os atrasos são predominantemente na fase pré-hospitalar e podem ser fatais ou causar invalidez permanente. **A hipóxia induz uma cascata de distúrbios metabólicos, como acidose tecidual, redução dos níveis de ATP, Ca²⁺**

sobrecarga, ativação de receptores de glutamato, abertura de canal de N-metil-D-aspartato (NMDA), liberação de ROS e proteinases, **levando à morte neuronal** (Small et al., 1999; Rosenberg, 1999).

Desde a década de 1990, a lise do coágulo usando o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (Tpa), com a devida cautela para evitar hemorragia cerebral, tem sido aplicada para reduzir o tempo de reperfusão e reduzir os danos neuronais. A trombólise intravenosa é uma espécie de cirurgia endovascular operada pela enzima e é uma das descobertas notáveis da medicina moderna. Seis estudos clínicos realizados em 300 hospitais de 18 países e incluindo 2775 pacientes confirmaram que os melhores resultados são obtidos se a terapia trombolítica for **realizada o mais rápido possível (1-2 horas) após os primeiros sintomas do derrame (Lancet: 363, 768-774, 2004).**

No que diz respeito à terapia com ozônio, um estudo preliminar foi relatado pelo Dr. G. Wasser, um terapeuta de ozônio alemão, que tratou pacientes com AVC em particular, com todas as possíveis desvantagens inerentes. Ele relatou no XII Congresso da IOA (Lille, 1995, b) que havia tratado vários pacientes algum tempo após sofrerem um derrame agudo. Apesar dessa limitação, o uso diário de AHT parece ter melhorado o resultado, no sentido de que nenhum paciente morreu e eles aparentemente se recuperaram muito rapidamente. Em Cuba, onde há falta de Tpa, muitas unidades de emergência hospitalares têm geradores de ozônio à mão

e pacientes com AVC são tratados com sorte o mais rápido possível com a terapia com oxigenozona. Consequentemente, em 1998, Rodríguez et al. (pessoal comunicação), usando teste de avaliação multidimensional, examinou 150 pacientes antes e após a fase de ozonioterapia, observando uma melhoria surpreendente em 86% dos pacientes, com, como esperado, melhores resultados quando os tratamentos foram realizados na fase inicial. Infelizmente, esses resultados não recebem crédito nos países ocidentais

Na minha universidade, encontrei um grande desinteresse; os neurologistas não querem arriscar o que consideram um tratamento válido convencional (trombólise) para a incerteza da ozonioterapia. Essa aptidão é bastante correta, porque a vida do paciente é a questão mais importante. Se uma auto-hemoterapia ozonizada rápida e intensiva melhorasse, a trombólise permanece desconhecida e esse dilema provavelmente será respondido em um país pobre sem o medicamento caro. Eu acredito que um estudo controlado usando Tpa ou ozonioterapia, ou **ainda melhor uma combinação dos dois**, realizado o mais cedo possível após um acidente vascular cerebral, seria informativo e poderia ajudar a salvar vidas, reduzir a incapacidade e os custos hospitalares.

CONCLUSÕES: uma combinação da medicina ortodoxa básica e um prolongamento ao longo da vida da terapia com ozônio é potencialmente capaz de corrigir o estresse oxidativo crônico subjacente à doença vascular e restaurar a saúde em pacientes graves. Isso se deve aos efeitos multiformes e simultâneos suscitados pela terapia com ozônio, uma virtude não compartilhada por outras abordagens. Os pacientes estão muito interessados em saber qual será o melhor e mais simples caminho para tirar o máximo proveito da terapia com ozônio. Entre as abordagens descritas (capítulo 6): AHT, RI, BOEX e a infusão de “peróxido de glicose” são as menos invasivas, bem toleradas e absolutamente atóxicas a longo prazo. O RI é o menos caro e o paciente instruído pode fazê-lo em casa. Nesse caso, as concentrações de ozônio podem variar de 5 mcg iniciais a 20 mcg / ml, aumento progressivo do volume de gás de 150 ml para 450 ml em 2 semanas Os outros métodos, dependendo do estágio da doença, requerem dois ciclos (de 14 a 20 tratamentos cada) por ano, com pelo menos um tratamento mensal como manutenção. A isquemia crônica dos membros geralmente é acompanhada por uma úlcera que nunca cicatriza, a menos que normalizemos o fornecimento de oxigênio e estimulemos a regeneração tecidual. Nesta doença, o ozônio transmite suas melhores mensagens e se comporta realmente como uma droga maravilhosa quando o ozonoterapeuta combina o AHT ozonizado com a terapia tópica domiciliar com óleo ozonizado. A indução e liberação local de fatores de crescimento em um tecido estéril e revascularizado têm uma importância fundamental para o processo de cicatrização. O resultado clínico decepcionante dos estudos sobre fatores de crescimento (Bennett et al., 2003) se deve ao fato de que hormônios exógenos aplicados em um tecido infectado e isquêmico são inúteis. Quase desnecessário dizer que o paciente deve continuar

a terapia convencional básica que visa bloquear a progressão da doença.

3) TRANSTORNOS DEGENERATIVOS RETINAIS

Existem alguns distúrbios degenerativos da retina e do nervo óptico que são progressivos e irreversíveis, para os quais nenhuma terapia se mostrou eficaz. Esses são:

- 1) degeneração macular relacionada à idade (DMRI),
- 2) miopia degenerativa,
- 3) Distúrbios vasculares da retina devido a diabetes,
- 4) Retinal distúrbios hereditários-degenerativos dos quais retinite pigmentosa é típica,
- 5) Neuropatias ópticas isquêmicas e
- 6) Glaucoma.

Apesar de a maioria dos oftalmologistas serem céticos, desde 1995, mostramos que o AHT ozonizado pode melhorar a acuidade da visão, principalmente para as afecções n. 1, 2 e 5. ***Embora não possa normalizar a visão ou "curar" a doença, oferece a chance de melhorar a qualidade de vida***

Antes de tudo, parece valer a pena lembrar brevemente o aspecto anatômico da retina para entender completamente a fisiopatologia e a lógica da terapia. A retina é uma membrana transparente que reveste o interior do olho, capaz de receber e processar os estímulos visuais que chegam do mundo externo. Sua face externa está em contato com a membrana de Bruch, que separa os coróides vasculares do epitélio pigmentar da retina (EPR), que representa a conexão histológica e funcional com os fotorreceptores (hastes e cones) situados na camada externa. A retina neurosensorial é uma das estruturas mais complexas do corpo porque é separada em dez camadas, dos quais os fotorreceptores estão localizados na camada externa, enquanto os axônios das células ganglionares (neurônios de segunda ordem) são colocados na camada interna para formar o nervo óptico. O EPR é vital para a integridade dos fotorreceptores. Exerce funções cruciais, como a fagocitose diária de cerca de 10% das pontas dos segmentos externos dos fotorreceptores, a reciclagem de vitamina A e a transferência de oxigênio e nutrientes dos coróides para os fotorreceptores e retina externa.

A área central da retina é referida como a *mácula lutea* (cerca de 2 mm de diâmetro) e no centro está a *foveola*, uma área de cerca de 0,35 mm de diâmetro, onde a retina é muito fina (cerca de 130 µm) e avascular (Kimura et al., 2003). o *foveola* possui a maior concentração de cones e é responsável pela acuidade visual, ou seja, pela detecção dos melhores detalhes de qualquer objeto. Por suas necessidades metabólicas, o *foveola* depende inteiramente da circulação do choriocapillaris porque não há vasos retinianos e,

entre os vários tecidos do corpo, ele tem um consumo muito maior de oxigênio do que o fígado, o rim e o cérebro. Assim, torna-se compreensível que a falta de oxigênio leve rapidamente à perda de visão periférica e / ou central por degeneração das células neurosensoriais (D'Amico, 1994). A degeneração neuronal desencadeada pela isquemia leva à morte celular pela participação simultânea de vários processos deletérios, como explosões de radicais livres, **geração de peroxinitrito, Ca^{2+} - dano induzido e toxicidade ao glutamato.** Seddon et al. (2004) detectaram uma boa correlação entre o nível sérico da proteína C-reativa (PCR) e a DMRI, implicando o papel da inflamação na patogênese da doença. Isso é possível principalmente em pacientes obesos, que fumam e foram expostos a luz excessiva. Por outro lado, a isquemia induz a produção de uma angiopoietina: o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimula uma neoangiogênese imperfeita, que é a formação de vasos sanguíneos anormais que crescem dos coriocapilares através do EPR. **Embora essa seja a tentativa natural de corrigir a hipóxia, ela acaba criando uma rede vascular anormal que rompe o delicado equilíbrio entre o EPR e os fotorreceptores.** A hiperpermeabilidade simultânea favorece o vazamento de componentes plasmáticos responsáveis pela formação de um exsudato (ou mesmo hemorragia): isso causa um descolamento seroso da retina capaz de excluir definitivamente os fotorreceptores dos estímulos luminosos. A complexidade das modificações fisiopatológicas não exclui a possibilidade de definir novas abordagens farmacológicas capazes de limitar a lesão neurotóxica. No entanto, eles ainda não estão disponíveis e, entretanto, a terapia com oxigênio e ozônio parece um tratamento viável para o tratamento de alguns distúrbios isquêmicos e neurodegenerativos.

Uma porcentagem crescente da população está envelhecendo e a manutenção de uma boa qualidade de vida para idosos impõe uma pressão cada vez maior aos serviços nacionais de saúde. A ARMD representa a principal causa de perda visual irreversível em países desenvolvidos em pessoas acima de 50 anos, afetando 20 a 30% das pessoas acima de 65 anos (Bressler et al., 1988; Pauleikoff e Koch, 1995; Chopdar et al., 2003). Como se espera que esta seção da população aumente durante o próximo século, a ARMD está se tornando um sério problema de saúde pública. Owen et al., (2003) relataram que no Reino Unido existem 214000 pacientes cegos ou com visão parcial, que, até o ano de 2011, aumentará para 239000. Nos EUA, entre 6 e 10 milhões de americanos são cegos por ARMD (Evans 2001).

A etiologia da ARMD permanece incerta, mas pode ser devido a vários fatores como envelhecimento (> 55 anos), predisposição genética, tabagismo (Vingerling et al., 1996), exposição excessiva à luz solar, causando estresse fotooxidativo (Cruickshanks et al., 1993; Darzins et al., 1997), íris azul, hipermetropia, doenças vasculares com hipertensão e possivelmente uma deficiência nutricional de zinco e antioxidantes (luteína, zeaxantina, etc.). Além disso, em pacientes afetados com a forma "seca", a mutação da proteína ABCR

parece relevante. Trata-se de uma proteína transportadora detectada no segmento externo de células-tronco que, por mutação, pode favorecer o acúmulo de material degradado capaz de interferir no metabolismo da retina. Esses fatores, em certa medida, reduzem a perfusão coróide, causam anormalidades vasculares e hemoreológicas e estresse oxidativo crônico, levando à morte de células ganglionares da retina e de fotorreceptores.

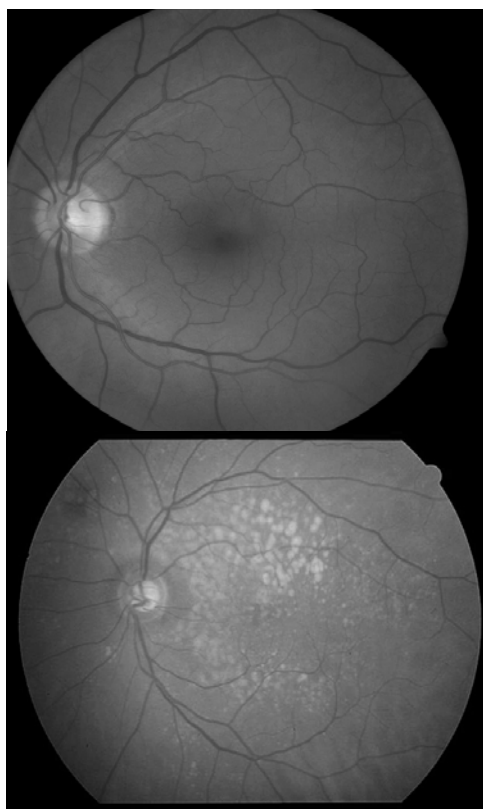


Figura 14. Imagem de um fundo ocular normal (superior) com a mácula lutea no centro. Na parte inferior, o fundo ocular de uma forma seca de um paciente com DMRI mostra um número conspícuo de drusas (por cortesia do Dr. R. Mettan, Kornwesthein, Alemanha).

Duas formas principais de ARMD foram descritas:

- **"seco" (não exsudativo, atrófico) Formato**, caracterizado pela presença de atrofia drusen (dura, mole, mista) e areolar (geográfica) do epitélio pigmentar da retina (EPR). Essa forma ocorre em 80-95% dos pacientes e a deterioração visual é lenta e se torna grave em apenas 5-10% dos casos, em relação à localização e à área de atrofia.

- **"molhado" (exsudativo-neovascular) Formato**, caracterizada por neovascularização coróide, descolamento do EPR e disciforme fibrovascular

cicatrizes. É bastante raro (5-20% dos pacientes), mas está associado a um mau prognóstico visual devido à perda da visão central em cerca de 75% dos casos.

Os sinais mais frequentes de ARMD são:

1) ***perturbação do EPR***, E que pode parecer interrompido em pequenas áreas de hipo e hiperpigmentação (alterações pigmentares) ou podem ficar ausentes, formando grandes áreas de atrofia (atrofia areolar [geográfica]). O EPR parece liberar normalmente o fator de crescimento derivado do epitélio pigmentado (PEDF) que tem efeitos antiangiogênicos e antivasoperabilidade e provavelmente permite a proliferação normal do EPR (King e Suzuma, 2000; Chader, 2001; Chader, 2001; Rasmussen et al., 2001; Liu et al., 2004).

2) ***drusen***. Essas lesões são oftalmoscopicamente visíveis como manchas amarelas pálidas que podem ocorrer individualmente ou em grupos por toda a mácula e também na periferia da retina. Eles consistem em um acúmulo de material amorfo (duro, macio ou misto) entre o EPR e a membrana de Bruch, resultando em uma elevação microscópica do EPR. Embora sua origem exata permaneça desconhecida, as teorias atuais favorecem o acúmulo de lipídios oxidados, polissacarídeos, glicosaminoglicanos, lipofuscina e outros detritos celulares derivados de células do EPR comprometidos pela idade ou por outros fatores. Crabb et al., (2002) levantaram a hipótese de que LESÃO OXIDATIVA contribui para a patogênese da ARMD e proteínas oxidadas podem ter um papel importante na formação de drusen.

1990). Este conceito está alinhado com outras doenças relacionadas à idade, como doenças neurodegenerativas.

3) ***neovascularização coróide***. Em resposta à isquemia, os vasos coróides proliferam através da membrana de Bruch sob o EPR e, freqüentemente continuam sua extensão para o espaço sub-retiniano, interrompendo as relações anatômicas e funcionais cruciais. A neovascularização é provavelmente estimulada e mediada por angiopoietinas, provavelmente produzidas por células endoteliais em condições hipóxicas. O vazamento abundante desses vasos novos e anormais resulta em *descolamento exsudativo de*

o RPE ou

hemorragias, que pode estar confinado à área sob o RPE ou pode se estender sob a retina. O curso natural desse processo é a evolução fibrótica, com formação de um *cicatriz disciforme*. Um objetivo terapêutico óbvio é suprimir a secreção de VEGF com compostos antiangiogênicos ou estimular a síntese de PEDF (Liu et al., 2004).

Os sintomas mais frequentes das alterações da mácula são:

- **diminuição da acuidade visual** (perda da visão central, visão colorida, capacidade de ver detalhes finos),
- **metamorfopsia** (distorção da forma dos objetos em vista),
- **escotoma paracentro-central**, isso é uma espécie de ponto preto redondo. Ao examinar a Figura 15, o leitor pode determinar rapidamente se sofre de algum desses sintomas.

A perda de visão na DMRI é o resultado da morte de fotorreceptores, ocorrendo quando as células EPR às quais estão associadas se deterioram e morrem. A perda de visão resultante de alterações drusas e pigmentares (estágios iniciais da doença) é altamente variável: a maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta apenas uma pequena perda visual ou metamorfopsia. Com o desenvolvimento progressivo de áreas maiores de atrofia do EPR envolvendo a *foveola*,

a acuidade visual diminui abruptamente e os escotomas relativos ou absolutos aparecem dentro dos 10 graus centrais do campo visual. A perda súbita e substancial da visão central, em uma área maior e frequentemente em idade mais precoce, geralmente é o resultado da neovascularização coróide, com descolamento seroso ou hemorrágico do EPR. O curso clínico natural da DMRI é progressivo e a acuidade visual final é geralmente <20/200 (Piguet et al., 1992; Sarks et al., 1988; Klein et al., 1993, 1997).

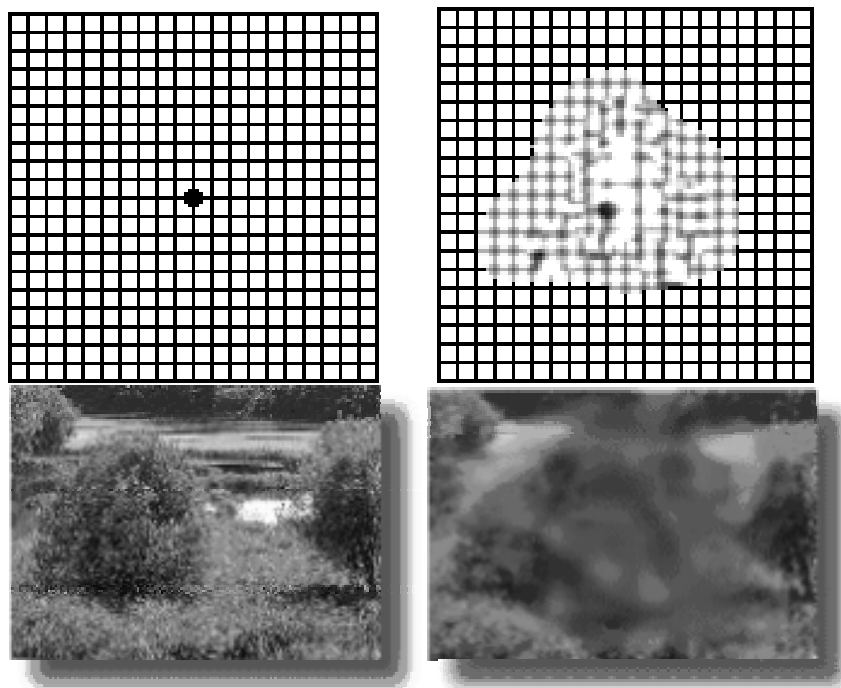


Figura 15. O teste de Amsler. O teste deve ser realizado a uma distância normal de leitura (30 cm), usando seus melhores óculos. Fixe um olho no borrão preto no centro da grade enquanto o outro olho está coberto. Depois teste o outro olho. As linhas devem ser vistas perfeitamente alinhadas. Se as linhas ou as imagens aparecerem distorcidas ou se um ponto preto ou cinza aparecer no centro da imagem (escotoma), consulte urgentemente o seu oftalmologista, pois pode ser afetado por degeneração macular. Esquerda, visão normal; visão patológica direita

A maioria potenciais terapias foram endereçadas à forma "úmida" de DRA para reduzir a neovascularização: fotocoagulação a laser (grupo de fotocoagulação Macular, 1991; Figueroa et al., 1996) indicado apenas para pacientes selecionados com extrafoveal e justafoveal bem definidos

membranas neovasculares, a terapia fotodinâmica mais seletiva usando verteporfina que pode ser aplicada às membranas subfoveais (Verteporfin Study Group, 2003; Chan et al., 2003), várias abordagens médicas, como radioterapia (Finger et al., 2003), compostos antiangiogênicos como o IFN alfa2a (Fung 1991), endostatina e cirurgia sub-retiniana, direcionadas para remover a membrana neovascular ofensiva. Todas essas terapias têm como objetivo interromper o curso natural da doença ou pelo menos retardá-la, mas não conseguem recuperar a acuidade visual perdida e podem ter efeitos colaterais perturbadores.

Em vez disso, para a forma pré-angiogênica "seca" da DMRI, não há terapias úteis, e alguns tratamentos postulados permanecem controversos. Com base no papel do estresse oxidativo na patogênese da doença, o efeito protetor de vários suplementos alimentares, como o zinco (Newsome et al., 1988), antioxidantes como as vitaminas A, C e E (Sperduto et al., 1990 Seddon et al., 1994; West et al., 1994;), os carotenóides antioxidantes populares atualmente como luteína e zeaxantina (Chopdar et al., 2003; Krinsky et al., 2003), bem como estatinas (van Leeuwen et al. ., 2003) foram investigadas e, de acordo com os resultados do Grupo de Pesquisa sobre Doenças Oculares Relacionadas à Idade (2001), a única possibilidade desses pacientes de reduzir o risco de progressão da doença é a **administração oral contínua de antioxidantes. Certamente esses compostos não prejudicam, mas, embora úteis, não melhoram a visão.** Em pacientes anêmicos, a administração de eritropoietina (EPO) pode ser benéfica porque fotorreceptores ou células ganglionares da retina podem degenerar em condições hipóxicas. Este aspecto, que eu saiba, ainda não foi avaliado em um ensaio clínico.

Resumidamente, já sabemos que a ozonização do sangue traz vários efeitos, como:

Melhoria da reologia do sangue.

Melhoria da via glicolítica nos eritrócitos. A ativação do desvio de hexose-monofosfato em eritrócitos com um possível aumento dos níveis de 2,3-DPG.

Maior disponibilidade e entrega de oxigênio aos tecidos hipóxicos devido a uma mudança à direita da HbO₂ curva de dissociação.

Aumento da concentração dos níveis de ATP nos eritrócitos, com possível liberação de microrreceptores em locais hipóxicos.

Vasodilatação pela liberação aumentada de óxido nítrico ou prostaciclina.

Liberação de fatores de crescimento de plaquetas e citocinas de leucócitos.

Regulação positiva do sistema antioxidante enzimático e tolerância ao ozônio.

Atividade aprimorada de HO-1 com liberação de CO e bilirrubina.

O aspecto fascinante da ozonoterapia é a capacidade de ativar a cooperação de vários mecanismos de defesa contra lesões isquêmicas e neurotóxicas, prevenindo a morte celular. Desde 1995, devido à falta de uma terapia ortodoxa para a forma seca da DMRI, considerou-se interessante realizar uma investigação no Departamento de Oftalmologia e Neurocirurgia da Universidade de Siena, usando o método clássico da AHT, para verificar a segurança do método e a utilidade clínica dessa abordagem, comparando-a com um grupo de controle. Dentro de 6,5-7,5 semanas, avaliamos o efeito de um ciclo de 12-13 AHT ozonizado em 54 pacientes e apenas de AHT oxigenado (controle) em 23 pacientes. Nos grupos de terapia com ozônio e controle, houve uma ligeira prevalência de homens com idade variando de 63 a 81 anos. Todos apresentavam a forma seca, predominantemente com drusa suave e confluenta, seguida pela forma de atrofia geográfica. A acuidade visual basal média (equivalentes logMar) foi

$1,27 \pm 0,49$ ou $0,95 \pm 0,5$ para o grupo tratado ou controle, respectivamente. Deve-se enfatizar que o tipo de tratamento é o mesmo, exceto que o sangue foi exposto apenas ao oxigênio. A medicina ortodoxa requer um controle, mas hoje isso parece antiético. A melhor acuidade visual à distância corrigida (gráfico de Snellen) e um exame biomicroscópico e oftalmoscópico completo com pressão intra-ocular medida por tonometria de aplanção foram registrados antes do primeiro tratamento (linha de base), após o último (linha de base), depois do último (pós-tratamento) e depois, quando possível, a cada 3 meses por até 18 meses; além disso, para verificar a segurança dos AHTs prolongados, os parâmetros hematológicos gerais (contagem de células sanguíneas, proteínas plasmáticas, lipídios plasmáticos, testes de coagulação e fibrinólise) foram registrados no tempo inicial e após o final do ciclo de tratamentos.

Em relação aos resultados optalmológicos, a mudança na acuidade visual da linha de base em cada exame de acompanhamento foi o principal parâmetro usado para verificar a resposta, se houver, ao AHT, em comparação com o grupo controle. A melhor média da acuidade visual corrigida à distância (equivalentes logMar) foi significativamente melhorada no grupo de tratamento de pacientes com DRA seca, enquanto no grupo controle apenas uma melhora modesta na acuidade visual à distância média foi observada, o que não foi estatisticamente significativo.

No grupo de tratamento, observamos uma melhora na acuidade visual superior a 2 linhas de ETDRS em 36 pacientes (66,6%), igual ou menor que 2 linhas de ETDRS em 18 pacientes (33,3%); no grupo controle, foi observada uma melhora na acuidade visual superior a 2 linhas ETDRS em 7 pacientes (30,4%), igual ou menor que 2 linhas ETDRS em 16 pacientes (68,5%). Essas diferenças foram estatisticamente significantes (qui-quadrado).

No grupo de tratamento, para nossa surpresa, a melhora permaneceu razoavelmente estável durante o primeiro semestre e depois diminuiu lentamente, mas após 18 meses, apenas uma melhoria visual mínima permaneceu em comparação com os valores de acuidade avaliados no início do estudo (Figura 16) Com base no tempo de vida útil dos eritrócitos (4 meses) e na dose bioquímica curta usual

memória, não esperávamos esse resultado. No grupo controle, após 6 meses, a acuidade visual retornou aos valores pré-tratamento e o curso natural da DMRI seca progrediu, com sua perda visual contínua e rápida.

Vários dados laboratoriais relatados na Tabela 6 mostram que o AHT não causa modificações significativas nos parâmetros críticos medidos imediatamente antes e no final do tratamento. Os níveis típicos de enzimas hepáticas também não foram modificados. Em alguns pacientes, verificamos que não havia aumento da peroxidação. Os níveis de 2,3-DPG permaneceram praticamente constantes, mas aumentaram apenas em alguns pacientes com baixo nível básico. Os níveis de SOD aumentaram ligeiramente após as primeiras 5 sessões e retornaram aos valores normais. O ligeiro aumento de G6PDH também não foi significativo. Esses dados precisam ser investigados em um grupo muito maior de pacientes e durante uma terapia prolongada.

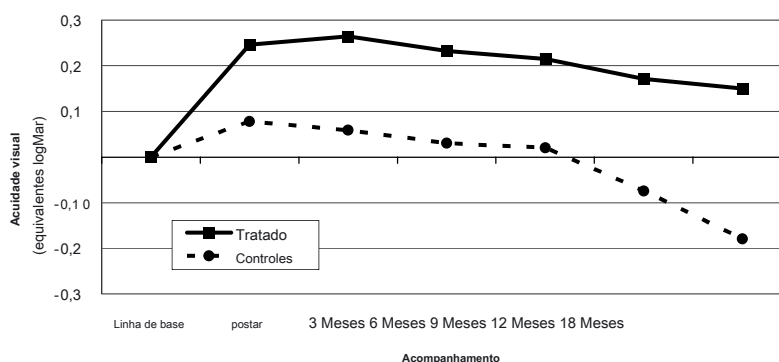


Figura 16. Alterações da acuidade visual em relação à linha de base observada durante o estudo.

Não observamos efeitos colaterais durante ou após o tratamento. Na verdade, a maioria dos pacientes relatou uma melhora de suas condições gerais, particularmente em termos de aumento de resistência, apetite, concentração mental e memória. A adesão dos pacientes foi excelente e, além disso, eles aceitaram e acompanharam com entusiasmo o tratamento de manutenção. O único problema perceptível é que alguns pacientes tiveram um acesso venoso ruim, e isso ocasionalmente exigiu mais de uma punção venosa. Se absolutamente necessário, esse problema agora é resolvido com a infusão da solução de “peróxido de gluco” com uma agulha muito pequena.

Atualmente, não existe outra terapia médica eficaz para a forma atrófica da DMRI. Muitos desses pacientes, ainda ativos fisicamente e mentalmente, estão muito preocupados com a falta de um tratamento eficaz e, embora existam novos caminhos de pesquisa, levará algum tempo até que sejam transferidos para a prateleira do farmacêutico. Nesta base **sentimos que é eticamente correto usar a ozonioterapia não apenas porque os pacientes**

aprecio isso, mas porque essa abordagem é baseada em reações bioquímicas precisas e não é tóxico. Lamentamos profundamente que ortodoxo

Os oftalmologistas, informados dessa possibilidade e sem conhecer nada sobre a terapia com ozônio, continuam céticos sem levar em consideração os pacientes.

Tabela 6. Exames laboratoriais realizados em 54 pacientes com DRA seca antes (pré) e após (post) 13-15 sessões de AHT ozonizado. TT

	PRÉ	POSTAR
<i>Células sanguíneas</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 (pág.)	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
Leucócitos (K / μ l)	6,3 \pm 0,3	6,4 \pm 0,3
<i>Testes de coagulação</i>		
Fibrinogênio (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
um PTT (s)	31,7 \pm 0,7	30,3 \pm 0,6
TT (s)	19,4 \pm 0,7	19,6 \pm 0,3
<i>Testes de fibrinólise</i>		
t-PA (ng / ml) (seg.)	11,2 \pm 0,8	10,4 \pm 0,9
PAI1 (UI / ml)	11,2 \pm 1,4	13,1 \pm 1,6
Teste de FM (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
Dímero D (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>Testes de plaquetas</i>		
PF4 (UI / ml)	4,6 \pm 0,8	3,8 \pm 0,5
-TG (UI / ml)	27,1 \pm 2,0	29,2 \pm 2,9
<i>Proteínas plasmáticas</i>		
Proteinemia (g / dl)	6,8 \pm 0,4	6,9 \pm 0,5
Plasminogênio (g / l)	0,12 \pm 0,4	0,12 \pm 0,6
Fibronectina (mg / dl)	43,3 \pm 1,5	45,4 \pm 2,2
<i>Lipídios plasmáticos</i>		
HDL (mgf / dl)	60,2 \pm 2,6	54,9 \pm 2,8
Colesterol (mg / dl)	285,5 \pm 8,9	278,9 \pm 8,5
Triglicerídeos (mg / dl)	119,9 \pm 13,9	114,4 \pm 10,5

Os resultados apresentados na Figura 16 sugerem que, após um ciclo de 14 a 16 tratamentos, a terapia não deve ser interrompida por um semestre e, na verdade, deve ser continuada o tempo todo com uma frequência reduzida. No momento, estamos avaliando se um **terapia de manutenção de um tratamento mensal** é suficiente. Parece que o efeito clínico observado ocorre quando um volume de cerca de 1,5 litros de sangue é tratado com ozônio, mas atinge um platô após a exposição de cerca de 3 litros de sangue. Se um horário diferente (três vezes por semana), volumes maiores de sangue, uso de heparina em vez de DPC, uma concentração diferente de ozônio ou um tratamento mais prolongado são capazes de melhorar o resultado, particularmente em pacientes que não respondem, continua a ser investigado. Não será uma tarefa fácil, pois envolverá um grande número de pacientes e tempo que está além das minhas possibilidades pessoais.

É razoável prever que um efeito benéfico na rede circulatória coróide-retiniana e no nível de fotorreceptores ocorra apenas quando uma massa crítica de sangue, apesar da diluição e da movimentação de eritrócitos, sofreu ozonização e ativou vários fatores. A suplementação oral antioxidante diária assumida por nossos pacientes durante o ciclo, embora por si só seja incapaz de melhorar a DMRI, deve ser continuada ao longo da vida, porque em idosos as deficiências comuns de micronutrientes causam deterioração mitocondrial com vazamento de oxidante, levando ao envelhecimento acelerado e à morte celular (Ames, 2004). Essa interpretação também é apoiada pela falta de aumento significativo dos níveis plasmáticos de produtos de peroxidação, o que indica falta de toxicidade do ozônio. Embora a maioria dos pacientes com ARMD obtenha uma melhora de 0. **No entanto, em pacientes quase cegos, mesmo um pequeno ganho não pode ser desconsiderado porque eles relatam uma melhor qualidade de vida e são menos deprimidos.**

Embora também estejamos cientes da possibilidade de um efeito placebo, considerado por Zajicek (1995) como a força curadora da natureza, consideramos que não pode ser importante porque alguns pacientes não apresentam melhoras e, na melhor das hipóteses, sua duração é não consistente com a inclinação diferente das curvas da acuidade visual muda durante o tempo no grupo de tratamento comparado ao grupo controle (Figura 16).

Finalmente, a total falta de efeitos colaterais e a excelente adesão de todos os pacientes precisam de um comentário. Não há dúvida de que o ozônio tem uma potencial toxicidade, mas essa desvantagem teórica não representa um problema, pois estamos usando concentrações bem determinadas, precisas e baixas de ozônio em relação ao volume sanguíneo ou, em outras palavras, estamos atuando de maneira calculada e muito estresse oxidativo transitório, que não deve ser confundido com o estresse oxidativo endógeno e crônico. A sensação incomum de bem-estar após a AHT na maioria dos pacientes não está necessariamente associada à melhora

acuidade visual e pode ser devido à liberação de hormônios e neurotransmissores não identificados.

Um aspecto que deve ser discutido é o que, **entre os três tipos de tratamento a seguir para DRA: terapia com ozônio, oxigenoterapia hiperbárica (HOT) e reoferese, é a mais eficaz?** Essa é uma pergunta que ocasionalmente é feita por pacientes bem informados. O HOT realmente aumenta a oxigenação do sangue e dos tecidos, mas apenas durante o tratamento habitual de duas horas e isso não proporciona nenhuma vantagem substancial. A reoferese é usada para remover, através da técnica de purificação extracorpórea, substâncias como fibrinogênio, **colesterol, alfa 2- macroglobulina e assim por diante que possam contribuir para a progressão da DMRI.** Obviamente, ele não corrige os distúrbios metabólicos que podem ser alcançados com medicamentos orais e pouco faz para aumentar a oxigenação no nível da retina. Além disso, é mais invasivo porque os dois braços devem ser canulados com agulhas grandes (G17), cada tratamento leva quase duas horas e é caro. Como comparação, a terapia clássica de ozônio é conceitualmente mais racional e, de fato, muito mais eficaz, fácil de executar, menos onerosa e bem aceita pelos pacientes.

Cerca de 20% da DMRI (forma seca) não responde à terapia provavelmente porque a degeneração da retina não é mais reversível e é por isso que alguns pacientes tentaram acupuntura com vantagem mínima ou inexistente. Escusado será dizer que o paciente está livre para se submeter a qualquer outra terapia, mas espero que ele receba conselhos objetivos.

Por razões de compaixão e solicitação premente dos pacientes, tentamos realizar a ozonioterapia em alguns casos de **ARM D (forma exsudativa)**, mas a vantagem foi mínima e restrita apenas à visão periférica, de modo que é imperativo excluir a esperança de melhoria real. Pacientes com neovascularização coroidal idiopática subfoveal agora podem ser tratados com terapia fotodinâmica usando verteporfina (Chan et al., 2003) e talvez depois disso possamos implementar uma vantagem com a terapia com ozônio. No entanto, não consegui avaliar essa abordagem devido ao ceticismo dos oftalmologistas ortodoxos. Embora sejam necessárias mais investigações, **a possibilidade de bloquear uma permeabilidade vascular excessiva após uma injeção intravítrea de PEDF é uma abordagem promissora**

(Rasmussen et al., 2001; Liu et al., 2004).

Ocasionalmente, tratamos outros distúrbios da retina e nervo óptico, para as quais não há outras opções, com ozonioterapia. Observamos alguma melhora inesperada em pacientes com miopia degenerativa e neuropatias ópticas isquêmicas e, portanto, parece correto não deixar pedra sobre pedra.

Retinite pigmentosa é outra doença dramática devido a distúrbios multigênicos e progressivos que afetam homens desde tenra idade. Na Itália existem 30 40.000 pacientes e como as mutações estão localizadas no cromossomo X, pode ser possível, com análises cuidadosas, reduzir o número de recém-nascidos com defeito no futuro próximo. Nesta patologia não há defeito circulatório

portanto, a terapia com ozônio não pode ajudar esses pacientes e seria desonesto suscitar até a menor esperança. No entanto, devido à pressão dos pais, em alguns pacientes jovens realizamos gratuitamente um ciclo de ozonioterapia. Eles relataram uma melhora tênue e transitória e absolutamente sem efeitos colaterais. Nesta fase, a perspectiva de uma terapia eficaz permanece fraca, mas, pelo menos teoricamente, a terapia genética ou a possibilidade de implantar células estaminais normais (embrionárias) ou um microchip semicondutor na retina (Humayan, 2001) pode oferecer uma possível melhora. No entanto, todas essas abordagens, embora estejam na moda atualmente, levarão algum tempo para serem realizadas.

Embora uma avaliação de 10 pacientes com retinite pigmentosa realizada em Cuba possa ter sido feita com boas intenções, ela parece complicada e, eventualmente, inútil. Uma abordagem multi-técnica que consiste em: um regime de estimulação elétrica, AHT e cirurgia ocular não havia sido validada por um oftalmologista em Boston, quando os pacientes americanos voltaram para casa. Na verdade, foi sugerido que, em comparação com uma suplementação excessiva de vitamina A que, na minha opinião, pode ser tóxica, essa intervenção complexa pode piorar o curso da doença (Berson et al., 1996; Weleber, 1996). Assim, o problema de uma terapia eficaz da retinite pigmentosa permanece aberto e eu gostaria de fazer um apelo para evitar terapia inútil e decepção para os pacientes

Não posso deixar de mencionar que Radu et al., (2003) sugeriram o uso da isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico ou Accutane), uma droga de uso comum na acne (embora conhecida por causar defeitos de nascimento), como possível tratamento para degeneração retiniana ou macular associada ao acúmulo de lipofucsina. Esta terapia pode ser particularmente útil em crianças com **doença de Stargardt recessiva**, que é uma forma herdada de degeneração macular associada a um acúmulo precoce de pigmentos fluorescentes de lipofucsina no EPR. Nesta doença, a lipofucsina acumula A2E, um conjugado de aldeído de vitamina A que não pode ser degradado e causa um efeito semelhante a detergente nas membranas celulares, com resultados mortais. Não existe outro tratamento para retardar a morte rápida das células EPR, portanto, de fotorreceptores.

Finalmente **Retinopatia diabética** é uma das várias complicações oculares do diabetes tipo 1 e tipo 2 e é uma causa comum de perda visual na população em idade ativa (ver também a síndrome dismetabólica, Seção VII) isto é caracterizada por vários graus de microaneurismas, hemorragias, exsudatos, neovascularização e espessamento da retina envolvendo a mácula ou a retina periférica ou ambas (Frank, 2004). Quanto mais cedo o tratamento, melhor é o resultado (Kohner, 2003). Um controle rigoroso do diabetes e da pressão arterial pode reduzir significativamente a progressão da retinopatia. **Os tratamentos atuais e eficazes são realizados com fotocoagulação a laser na retina e vitrectomia.** Por outro lado, a clínica

estudos que testam a eficácia potencial de inibidores da aldose redutase, aspirina (Kohner, 2003b), aminoguanidina (para bloquear a formação de produtos finais de glicação avançada, AGEs) e inibidores de VEGF têm sido decepcionantes (Kohner, 2003a). Um estudo avaliando a terapia genética PEDF está em andamento. Ainda não está previsto um estudo clínico com ozonioterapia, mas há uma base racional para o uso da ozonioterapia como tratamento de suporte, com AHT ou com a auto-administração de ozônio via IR.

A seguinte anotação pode ser útil: Em setembro de 2003, tomei a decisão de realizar a infusão da solução de "gluco-peróxido" em mulheres com ARMD (forma seca) com acesso venoso extremamente ruim ou deixá-las sem tratamento. Como foi esclarecido no capítulo 6, esta solução pode ser facilmente infundida através de uma pequena agulha (borboleta G25) em uma pequena veia das costas da mão. Sempre aplicando o conceito de indução de tolerância a um estresse oxidativo agudo e calculado, segui a estratégia do "comece devagar, vá devagar". Assim, começo com uma solução com uma concentração final de peróxido de hidrogênio de 0,03% (8,8 mM) que é aumentada lentamente, pelo 7º tratamento, até 0,12% (35,2 mM). O volume de 250 ml é administrado em infusão em cerca de 20 a 30 minutos, sem problemas nem efeitos colaterais. De acordo com a teoria de que o peróxido de hidrogênio é um dos mensageiros de ERO mais importantes, o efeito terapêutico verificado pelo oftalmologista nesses pacientes ao final do tratamento é praticamente comparável ao obtido pelo AHT. Este resultado será relatado em detalhes em um futuro próximo (Bocci et al., Manuscrito em preparação). ***Uma limitação é que a solução de "glicoperóxido" NÃO PODE ser usada em diabéticos, mas, mesmo assim, outros pacientes com difícil acesso venoso podem ser ajudados.***

CONCLUSÕES: parece-nos que, embora a terapia com ozônio seja uma abordagem médica complementar bastante desconhecida e boicotada (por oftalmologistas ortodoxos), ela não deve ser vista com ceticismo e, com as limitações objetivamente discutidas acima, merece ser aplicada em pacientes adequados, Mesmo recuperando apenas uma fração de sua acuidade visual original, quando não há OUTRO TRATAMENTO ÚTIL, os pacientes ficam muito agradecidos, como demonstrado por uma excelente adesão ao longo dos anos.

4) DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A etiologia hipotética e a patogênese de distúrbios neurodegenerativos como doença de Parkinson, Menkes, Alzheimer e Wilson, demências senis e vasculares, esclerose lateral amiotrófica, disfunção do nervo óptico, glaucoma primário de ângulo aberto, hipoacusia bilateral neurossensorial e maculopatias têm sido amplamente discutidas e discutidas. , embora tenham características distintas, **têm em comum o recurso de**

estresse oxidativo crônico (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 e Coyle, 1996; Back, 1998; Halliwell, 2001; Rowland e Schneider, 2001; Perry et al., 2002; SteeceCollier et al., 2002; Butterfield e Lauderback, 2002). São doenças angustiantes, estejam afetando os jovens no auge de seu desempenho físico ou grandes mentes que, em alguns anos, afundam no esquecimento.

O processo fisiológico do envelhecimento é dotado, felizmente em menor grau, de anormalidades bioquímicas semelhantes, e esse fato nos obriga a entender os mecanismos e a colocar em ação idéias inovadoras para retardar o envelhecimento e a neurodegeneração. De fato, o prolongamento progressivo da vida humana é acompanhado por um aumento de doenças neurodegenerativas: o risco ao longo da vida da doença de Alzheimer foi estimado em cerca de 13% entre os europeus, de modo que, com alguma aproximação, uma em cada dez mulheres, que vivem até 80 e um em cada sete homens, que vivem até 76 anos, desenvolverão a doença. Há boas evidências de que **a combinação de predisposição genética, familiaridade, dano oxidativo ao longo da vida, dieta excessiva ou mal equilibrada, exposição a íons de metais de transição, intoxicação por álcool e fumaça de cigarro, falta de exercício físico e diabetes desempenha um papel na aceleração da degeneração celular**. Assim, embora o *primum movens* permaneça desconhecido, **uma vez ligado, é perpetuado ou aprimorado por uma homeostase desequilibrada de redução de oxidação**.

A fisiopatologia é bastante variável: em alguns casos, há uma inflamação crônica, possivelmente iniciada pela deposição de produtos finais de glicação avançada (AGE) com a liberação de ROS, LOPs (4-hidroxi-2,3-trans-nonanal) e Citocinas pró-inflamatórias; em outros casos, podemos observar um defeito bioquímico, como baixo conteúdo de GSH (Ault e Lawrence, 2003) ou uma diminuição de enzimas antioxidantes (GSH-Pxs, SOD, catalase) associadas à ligação inadequada de metal; em outros casos, há liberação excessiva de superóxido de ânion e NO, portanto de ONOO- e nitrotirosina citotóxica (Dedon e Tannenbaum, 2004), **ou de noradrenalina dos terminais pré-sinápticos ou de glutamato com Ca²⁺ influxo e ativação de proteínas cinases, fosfolipases, etc.** (Pardo et al., 1995; Nakao et al., 1995; Ceballos-Picot et al., 1996a; Markesbery 1997; Aejmelaeus 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).

Os ozonoterapeutas devem estar cientes da intensa atividade de pesquisa que tenta encontrar drogas capazes de atrasar ou bloquear a degeneração e a morte neuronais: os antioxidantes hidrofílicos e lipofílicos usuais tomados em quantidades apropriadas via SO não são prejudiciais, mas são modestamente eficazes (McCall e Frei, 1999; Engelhart et al., 2002), porque apenas uma pequena porcentagem atinge o CNS. Quelantes de metais podem ajudar a reduzir os metais de transição livres e a formação de OH, mas é preciso prestar atenção para não exceder com a terapia de quelação. Além disso, vários inibidores da recaptção da dopamina, da síntese de NO

e de receptores ionotrópicos para bloquear a neurotoxicidade do glutamato estão sendo testados (Reisberg et al., 2003).

As abordagens mais orientadas biologicamente estão tentando usar fatores neurotróficos ou transplantar células fetais dopaminérgicas ou células-tronco em áreas selecionadas (Weber e Butcher, 2001). Pelo menos em teoria, as células-tronco embrionárias, se compatíveis com o receptor, na presença de fatores de crescimento apropriados (?), Poderiam ser persuadidas a produzir uma linha de células necessárias para reparar ou substituir neurônios que morrem ricos em dopamina. Entre as doenças neurodegenerativas, a doença de Parkinson é a ideal, porque a degeneração é bastante restrita a áreas específicas de neurônios dopaminérgicos (Lang e Lozano, 1998 a, b). Se o problema ético for superado, levará um tempo considerável para praticamente alcançar a clonagem terapêutica porque, para evitar a rejeição, devemos transferir o núcleo de uma das células epiteliais do próprio paciente para um óvulo humano, cujo núcleo foi removido e, depois de sinais idôneos, reverte o genoma do paciente ao seu estado embrionário. Uma solução mais simples foi proposta por Mezey et al., (2003). Eles demonstraram que alguns SC presentes em transplantes de medula óssea de doadores masculinos humanos em mulheres irradiadas por câncer poderiam ser detectados, *post-mortem*,

no hipocampo e no córtex cerebral dos receptores. Embora esse resultado confirme um resultado anterior em ratos, o número já pequeno de "novos" neurônios em humanos é 10 a 25 vezes menor do que o observado em roedores. Além disso, não sabemos se a irradiação do SNC pode ter facilitado a migração e o retorno do BMSC para o cérebro. Apesar dessas advertências, esse interessante resultado encoraja a busca por esse caminho de pesquisa que evitará problemas éticos e de rejeição e poderá adquirir uma enorme importância prática. **Obviamente o problema crítico é como podemos ativar uma grande migração de BMSC para o CNS, substituindo neurônios mortos ou moribundos e estou mais preocupado em realizar esse primeiro passo do que o sucessivo de diferenciar o SC em neurônios eficientes.** Eu gosto de supor que repetidos "choques terapêuticos" induzidos por HAT ozonizado (via LOPs) são capazes de estimular a liberação de BMSC porque os estresses oxidativos transitórios e agudos perturbam a homeostase no ambiente da medula óssea

POSSÍVELMENTE ANERGICO em pacientes com neurodegeneração. A medicina ortodoxa tem uma opção melhor? Como não tenho conhecimento de nenhuma outra possibilidade, insistiria em realizar a terapia com ozônio em pacientes com doenças neurodegenerativas e derrames recentes. A chance de obter algum benefício foi avaliada no capítulo 8.

A terapia farmacológica é certamente útil (a levodopa ainda é uma terapia eficaz após três décadas!), Mas apenas por um tempo limitado e não impede a progressão da doença. A combinação de várias terapias experimentais promete melhorar as limitações atuais, mas ainda estamos travando uma guerra praticamente perdida porque as doenças neurodegenerativas são projetadas para superar até o câncer como a segunda causa de morte até o ano 2040 (Lilienfeld e Perl, 1993).

À primeira vista, parece irracional propor um tratamento considerado um “choque terapêutico” para doenças neurodegenerativas, com base em uma série de estresse oxidativo breve e calculado. Contudo, **essa abordagem,** no **combinação com terapia farmacológica, pode exercer um efeito paradoxal e reverter ou estabilizar uma situação irreversível.** A idéia é que uma escalada gradual da dose de ozônio (de 10 a 30-40 mcg / ml por ml de sangue) possa aumentar o fluxo sanguíneo cerebral (Clavo et al., 2004), melhorar o metabolismo e corrigir a estresse oxidativo crônico. Em termos práticos, ao receber gradualmente quantidades vestigiais de LOPs, as células neuronais sob estresse oxidativo constante podem reativar a síntese deprimida de enzimas antioxidantes, que é a chave crucial para normalizar o estado redox e evitar a morte celular. Além disso, a indução local da heme oxigenase-1 teria um papel crítico na redução adicional do dano oxidativo. Talvez seja útil lembrar que essa enzima causaria a liberação local de CO e bilirrubina, que atua como um potente antioxidante do peroxinitrito (Minetti et al., 1998).

Hoje não existe outra abordagem farmacológica capaz de atingir esse objetivo, que pode ser realizado, sem qualquer complexidade biotecnológica, simplesmente ozonizando o sangue por alguns minutos. Obviamente, quanto mais cedo começarmos a terapia com ozônio, melhor, porque não há esperança de reavivar neurônios mortos. **Permanece hipotético se alguns LOPs particulares, alcançando em quantidades vestigiais a região substantia nigra do cérebro, são capazes de estimular algumas células estaminais adormecidas e induzir sua diferenciação.** Além dos resultados de Mezey, essa é outra possibilidade ainda mais simples que a que envolve o BMSC. Se esse for o caso, a ozonioterapia simplesmente realizará o sonho moderno e evitará a clonagem de células. Mais do que nunca, persisto na minha opinião de que, se a neurodegeneração não se dever a um defeito genético irreversível (como esclerose lateral amiotrófica, ELA ou doença de Lou Gehrig, por exemplo), a administração criteriosa do ozônio pode ser útil. Embora eu saiba, e repito para todos, que o ozônio é intrinsecamente tóxico e deve ser usado com cuidado, não vejo nenhum risco em avaliar esse problema com a infusão de AHT ou de infusão de “peróxido de glico”, ou BOEX, ou simplesmente , em casa, com RI diário. Na pior das hipóteses, mesmo se não obtivermos um resultado positivo, os pacientes não serão prejudicados e provavelmente se sentirão melhor.

Se, em nossos países, o dogma sobre a toxicidade do ozônio persistir e as autoridades de saúde continuarem a negligenciar esse problema, será difícil fazer progressos. Felizmente, os médicos cubanos realizaram um estudo: foi um ECR duplo-cego em 60 pacientes afetados por **demências senis: o grupo A (30 pacientes) foi tratado com O₂-O₃ por IR diário (50 mcg / ml) por 21 dias e grupo B apenas com oxigênio.** Embora eu não esteja entusiasmado com a via de administração (RI), este é um estudo pioneiro a ser levado em consideração. Utilizando vários testes psicométricos (condição mental, capacidade de medicação auto-administrada e avaliação das atividades diárias), demonstrou

que 73-90% dos pacientes tratados com ozônio apresentaram melhora acentuada sem nenhum efeito adverso (Rodriguez et al., 1993). Portanto, se a ozonoterapia é realmente útil, continuamos negando a possibilidade de muitos pacientes.

Se pudermos realizar um estudo, será importante não apenas avaliar os efeitos terapêuticos, mas também esclarecer os mecanismos de ação. Rodriguez et al., (1993) e Clavo et al., (2004) já demonstraram que a ozonoterapia pode melhorar simultaneamente o fluxo sanguíneo e o suprimento de oxigênio ao tecido hipóxico. É então possível prever um aumento da glicólise aeróbica nas células hipofuncionais, que, ao retomar o metabolismo normal, pode restaurar o conteúdo normal de ATP e a relação GSH / GSSG. Os LOPs gerados durante a lipoperoxidação do plasma ou absorvidos da mucosa retal (IR) ou da pele (BOEX) serão diluídos no pool de plasma e quantidades vestigiais podem passar através da barreira hematoencefálica para alcançar os locais de neurodegeneração e aumentar a síntese celular de enzimas antioxidantes, que é o passo crucial para reajustar o sistema redox de células danificadas. Um aumento na liberação de dopamina ou hormônios do crescimento neuronal e a ativação de células-tronco residentes permanecem especulativas, mas não são idéias muito absurdas.

A possibilidade de que a doença de Alzheimer, associada a uma deposição de agregados amilóides insolúveis, reflita um desequilíbrio de NO / superóxido foi considerada por Thomas et al. (1996). A implicação terapêutica é que uma prevalência de NO sobre superóxido é vantajosa e pode inibir a agregação. Isso pode ser alcançado pela administração de miméticos exógenos de SOD e / ou antioxidantes, mas, curiosamente, o AHT ozonizado pode corrigir o desequilíbrio, induzindo SOD e a produção de NO ao mesmo tempo. Duas anotações de advertência parecem estar em ordem: a primeira é que a recuperação funcional pode ser alcançada apenas em pacientes iniciais ou não muito avançados e, em segundo lugar, um cronograma ideal de AHT ainda não foi elaborado, embora pareça razoável começar com uma baixa concentração de ozônio (10-20 mcg / ml) e aumentá-la lentamente (em 3-4 semanas) para 35-40 mcg / ml por ml de sangue, duas vezes por semana. Para o IR, eu sugeriria começar com uma dose tão baixa quanto 5 mcg / ml e atualizar lentamente para um máximo de 25 mcg / ml e um volume de 600 ml de gás, cinco vezes por semana. Nesse caso, acho que a concentração (50 mcg / ml) usada constantemente por Rodriguez et al. (1993) é excessivo e freqüentemente causa câibras intestinais. Se realmente ocorrer uma melhora, pode ser necessário continuar o tratamento em casa quinzenalmente por toda a vida. Eu acho que a concentração (50 mcg / ml) usada constantemente por Rodriguez et al. (1993) é excessivo e freqüentemente causa câibras intestinais. Se realmente ocorrer uma melhora, pode ser necessário continuar o tratamento em casa quinzenalmente por toda a vida. Eu acho que a concentração (50 mcg / ml) usada constantemente por Rodriguez et al. (1993) é excessivo e freqüentemente causa câibras intestinais. Se realmente ocorrer uma melhora, pode ser necessário continuar o tratamento em casa quinzenalmente por toda a vida.

Deve ser explicado e entendido que um ciclo de ozonoterapia não pode resolver o problema: todas as células têm uma memória bioquímica mais ou menos longa e devem ser estimuladas pelos LOPs em intervalos curtos. Nosso estudo sobre a ARMD tem sido muito instrutivo nesse sentido e DEVEMOS SER HONESTA COM OS PACIENTES ESCLARECENDO QUE A TERAPIA OZÔNICA PODE SER REALMENTE ÚTIL, NO SENTIDO DE QUE PODE REATIVAR MUITAS FUNÇÕES BIOLÓGICAS DESAPARECIDAS,

MAS NÃO PODE “curar” a doença e, na melhor das hipóteses, pode bloquear sua **progressão. Portanto, é essencial se submeter a uma TERAPIA DE MANUTENÇÃO.** Pacientes com doenças neurodegenerativas submetidas à ozonoterapia devem receber suplementação antioxidante oral, pois são frequentemente desnutridos e podem ter uma baixa capacidade antioxidante. Embora exista um consenso geral sobre a administração de antioxidantes, as doses diárias variam entre os autores (Morena et al., 2000; Peng et al., 2000; Halliwell, 2001; Engelhart et al., 2002; Polidori et al., 2004). mas acredita-se que a dosagem sugerida (capítulo 8) seja suficiente. O valor terapêutico do Ginkgo biloba na redução dos sintomas de declínio da função mental foi avaliado por Curtis-Prior et al., (1999), mas esse tópico permanece controverso.

CONCLUSÕES: Os distúrbios neurodegenerativos afetam cerca de 50 milhões de pessoas no mundo e têm um impacto socioeconômico extraordinário e cada vez mais negativo sobre as famílias e a sociedade. Embora uma melhor compreensão dos eventos degenerativos possa permitir a criação de terapias médicas capazes de retardar o desaparecimento de populações críticas de neurônios, não devemos desconsiderar o efeito corroborante da ozonoterapia, particularmente no estágio inicial da doença. Se a terapia com ozônio for dotada com a capacidade de mobilizar BMSC ou ativar SC adormecido no cérebro, poderemos alterar drasticamente um prognóstico sombrio. No mínimo, os pacientes precisam apenas obter uma melhor qualidade de vida, associando terapias médicas úteis à ozonoterapia.

5) DOENÇAS AUTOIMUNES. A TERAPIA DO OZÔNIO PODE MELHOR QUE ANTICORPOS PARA O TNF ALFA?

As doenças autoimunes mais relevantes, como artrite reumatóide (AR), síndrome de Sjogren, vasculite, esclerose múltipla (EM), doença de Crohn, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico e diabetes tipo 1, afetam cerca de 5% da população nos países ocidentais.

A etiologia dessas doenças permanece incerta, mas a suscetibilidade genética, infecções virais ou bacterianas não esclarecidas, idade e sexo estão desempenhando um papel. Por outro lado, nos últimos 25 anos, foram feitos progressos consideráveis nos mecanismos patogênicos, os quais, com forte prevalência em mulheres e com diferentes localizações, apresentam uma notável semelhança, sugerindo que a causa primária ativa várias ofensivas idênticas mecanismos. Diferentes tecidos (articular, mucosa intestinal, mielina, pele etc.) tornam-se infiltrados por macrófagos, neutrófilos e linfócitos T citotóxicos (CTL), responsáveis por uma liberação anormal de ERO e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, IL-

15, IL-18, TNF, IFN), enquanto as citocinas inibidoras (IL-10, IL-11, TGF 1) são amplamente suprimidas (Kuruwilla et al., 1991; Brandes et al., 1991; Taga et al., 1993 ; Akdis et al., 1998; Letterio e Roberts, 1998; McInnes e Liew, 1998; Pizarro et al., 1999; Perdue, 1999; Dinarello, 1999; Herrmann et al.,

2000). Este é um aspecto mais interessante a ser lembrado para o desenvolvimento de uma abordagem terapêutica, porque o conceito básico é esgotar ou eliminar células ofensivas e restabelecer o equilíbrio. Devo informar o leitor que, entre as células imunes que produzem citocinas pró-inflamatórias ou citocinas inibitórias (ou imunossupressoras), uma competição pode surgir de tempos em tempos, embora normalmente exista um equilíbrio fisiológico que visa manter uma condição saudável. O conceito chinês de yin-yang, ou de escuridão que se opõe à luz, é bem adequado aqui para explicar que o sistema imunológico, ao longo da vida, deve estar pronto para responder mais positiva ou negativamente, de maneira a neutralizar estímulos nocivos e homeostase recíproca, ou seja, equilíbrio o mais rápido possível.

Infelizmente, nas doenças auto-imunes, a geração de células auto-reativas e a liberação de mediadores pró-inflamatórios causam lesão tecidual, inchaço e dor.

Mossman e Sad (1996) foram os primeiros a mostrar que os linfócitos CD4 + (células T auxiliares), dependendo do tipo de estímulo, podem sofrer uma mudança profunda em direção ao fenótipo Th1 pró-inflamatório (geralmente produzindo IL-1, IL-2, IL-18, IFN, TNF) ou a fenótipo Th2 imunossupressor (produzindo IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e TGF 1).

Uma representação esquemática é mostrada na Figura 17, embora a Natureza seja muito mais complexa do que nossa mente e, muitas vezes, algumas células T CD4 + não podem ser agrupadas em um subconjunto Th1 ou Th2 (Th3?) Porque exibem um padrão heterogêneo de citocinas. No entanto, as respostas imunes patológicas, pelo menos em parte, apóiam o padrão de produção de citocinas associado ao Th1 ou Th2 predominante.

estado imunológico. As respostas do tipo Th1 estão associadas a reações de inflamação e defesa, incluindo reações citolíticas, enquanto as respostas do tipo Th2 são caracterizadas por imunidade mediada por anticorpos. Deve-se ter em mente que a interação entre os dois tipos de respostas é recíproca e, portanto, as citocinas do tipo Th1 são inibidoras das respostas do tipo Th2 e vice-versa. Como exemplo, IL-4 pode inibir a produção de IL-12, enquanto IL-4, IL-10 e IL-13 antagonizam as propriedades de ativação de macrófagos do IFN e IL-2.

Assim, o principal objetivo terapêutico é reverter e normalizar o desequilíbrio T-helper type1 / T-helper type2.

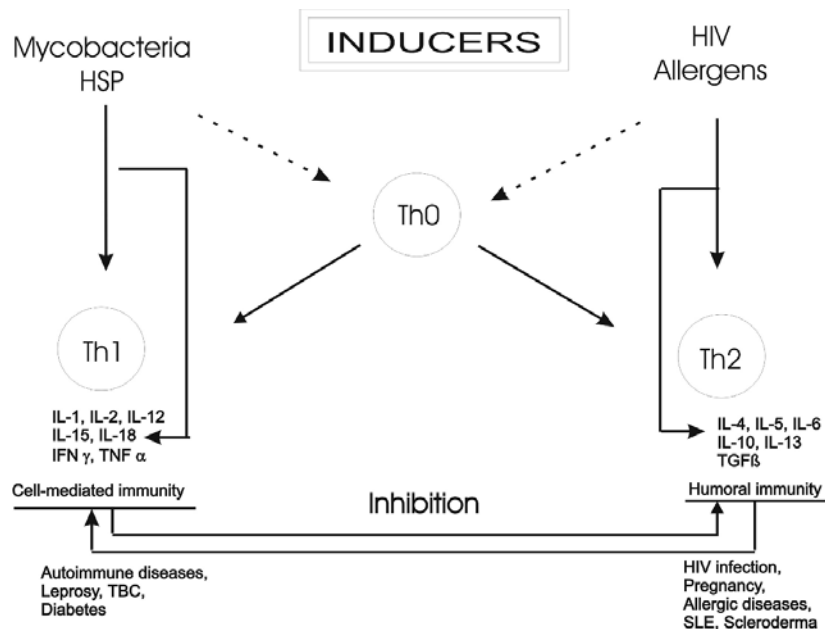


Figura 17. Uma representação esquemática do equilíbrio imunológico entre linfócitos T CD4+ com um fenótipo Th1 ou Th2. A primeira libera citocinas pró-inflamatórias, enquanto a segunda libera citocinas imunossupressoras: existe uma inibição recíproca e seria interessante investigar se a terapia com ozônio pode reequilibrar um estado desimmune.

Além das citocinas, a ativação de enzimas, como a fosfolipase A₂ (PLA₂) metaloproteinases (colagenases, elastases), catepsinas B e D e ativadores do plasminogênio causam a liberação de compostos que levam à morte celular e desintegração da matriz intercelular e / ou mielina, perpetuando e agravando uma involução negativa. Liberação local da substância P, calcitonina grp (peptídeo relacionado ao gene), bradiquinina, leucotrienos, LTB₄ (um potente fator quimiotático e hiperpermeabilizante), PGE₂ PGD₂

IGP₂ (vasodilatadores), TxA₂ e F₂-os isoprostanos (ambos os vasoconstritores) causam mais estragos e provocam edema e dor (Cracowski et al., 2000). Curiosamente, esses eicosanóides (PG de 2 séries e LT de 4 séries) derivam do ácido araquidônico (AA, 20: 4n-6), enquanto LTs da série 5 e PGs da série 3, derivados do ácido eicosapentaenóico 5, 8, 11, 14, 17 (EPA, 20: 5n-3) e do ácido docosahexaenóico 4, 7, 10, 13, 16, 19 (DHA, 22: 6n-3), são muito menos flogogênicos, mas estão praticamente ausentes (Purasiri et al., 1997). O EPA e o DHA, bem conhecidos como óleos de peixe, inibem competitivamente a conversão de AA em PGs, exercendo assim efeitos inibitórios úteis na inflamação e respostas imunes inadequadas (Calder, 1998; Mori et al., 2003). É por isso que uma dieta rica em PUFA n-3 tem sido defendida para o tratamento de várias condições inflamatórias crônicas típicas de doenças autoimunes

(Belluzzi et al., 1996).

Ao longo dos anos, com o entendimento progressivo dos mecanismos patogênicos, a medicina ortodoxa tem se esforçado muito para oferecer a terapia mais eficaz. No entanto, apenas recentemente, obteve bons resultados, não isentos de efeitos adversos e complicações imprevistas. No entanto, o ozoneterapeuta tem o dever de apresentar as seguintes opções descritas extensivamente por Hanauer e Dassopoulos (2001). Para fins didáticos, primeiro enumerarei os tratamentos convencionais básicos:

A) Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e ulcerativa)

colite são distúrbios inflamatórios crônicos a princípio provavelmente iniciados por uma quebra na regulação das respostas imunes da mucosa a antígenos e bactérias entéricas complicados por isquêmicos, trombótico e eventos inflamatórios (Ardizzone e Bianchi Porro, 2002; Hatoum et al., 2003). O grande número de abordagens terapêuticas convencionais reflete nossa dificuldade de controlar diferentes mecanismos patogênicos:

1) Sulfassalazina (ácido 5-aminosalicílico ou 5-ASA) 2-4 g / matriz, é administrado por via oral ou / e tópica na forma de uma preparação de liberação lenta.

2) Corticosteróides, entre os quais a budesonida é um novo composto com alta potência mucosa (formulação de enema) e baixa atividade sistêmica. Menciono esses dois compostos porque são inibidores específicos do NFκB, o que permite a síntese de IL-1 e TNF (Auphan et al., 1995; Wahl et al., 1998).

3) Antibióticos, como metronidazol e ciprofloxacina, usados isoladamente ou em combinação. Em comparação com o placebo, a rifamixina não mostrou nenhum benefício (Gionchetti et al., 1999).

4) Medicamentos imunomoduladores: azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolimus (FK 506), talidomida. Eles têm diferentes mecanismos de ação, mas inibem substancialmente a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, TNF). Provavelmente, as estatinas serão úteis!

5) Citocinas imunossupressoras para inibir o tipo Th1 >> tipo Th2 resposta excessiva. IL-10 e IL-11 parecem suprimir funções efetoras e produção de citocinas do tipo Th1 (Taga et al., 1993; Akdis e Blaser, 2001). Alguns estudos mostraram a segurança e a tolerância, mas a eficácia final permanece desconhecida. Uma possibilidade interessante, até agora avaliada na colite de camundongos, é o aumento da liberação de IL-10 no lúmen intestinal por bactérias geneticamente modificadas. A IL-10 pode ser absorvida por uma via paracelular e pode regular negativamente a ativação das células T na submucosa (Steidler et al., 2000). Em camundongos, Lee e Chau (2002) demonstraram que a IL-10 induz a expressão da maravilhosa enzima HO-1, conhecida por reduzir o estresse oxidativo crônico. O TGF 1 também pode ser eficaz, mas ainda não foi testado. A utilidade do IFN permanece ambígua.

6) Manipulação da flora intestinal normal para alcançar tolerância oral. E se os auto-antígenos responsáveis possam ser identificados, sua administração oral pode

induzir uma tolerância imunológica e representar um tratamento racional. Parece importante reajustar a microflora intestinal porque interage continuamente com enterócitos e com o sistema linfóide associado à mucosa. Existem promissores, porém sem fundamento, resultados após a administração de bactérias competitivas como: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Streptococcus thermophilus* contra bactérias patogênicas. Essa abordagem complementar não deve ser desconsiderada, pois é atóxica e pode se tornar ainda mais útil modificando o ambiente luminal pela terapia intermitente de hidrocolon. Um ambiente ecológico correto também pode ser restaurado pela microflora administrada via enema.

7) Suporte dietético. Como mencionado anteriormente, uma dieta enriquecida com n-3 Os PUFAs presentes no óleo de peixe geram (via ciclooxigenase e lipoxigenase) PGs da série 3 e LTs da série 5, que são anti-inflamatórios e podem reequilibrar o padrão Th1-Th2 (Hodgson, 1996; Mori et al., 2003). Os PUFAs N-3 podem ser facilmente tomados em cápsulas (Belluzzi et al., 1996) ou emulsionados com leite. Embora essa abordagem provavelmente não seja suficiente para resolver o problema, ela é recomendada porque também é útil na prevenção da aterosclerose e pode ser continuada por toda a vida.

8) Administração do hormônio do crescimento (via SC) por quatro meses (Slonim et al., 2000). A dose ideal, o cronograma e a duração da resposta ainda precisam ser definidos.

9) O efeito aparentemente útil do tabagismo na colite ulcerosa (mas não na doença de Crohn) é muito intrigante e, apesar de alguns resultados encorajadores com a administração transdérmica ou nicotina retal, seu papel terapêutico eficaz permanece incerto.

10) Modulação da atividade do nervo vago: a ativação do colinérgico A via anti-inflamatória pode fornecer uma vantagem terapêutica para doenças inflamatórias. Essa idéia interessante, discutida por Tracey (2002), possivelmente avaliada pela implantação de um dispositivo semelhante a marca-passo, é apoiada pelo achado clínico de que a administração de nicotina reduz a gravidade da colite ulcerosa.

11) A oxigenoterapia hiperbárica tem sido descrita como útil em casos graves ou doença de Crohn perineal refratária. Noyer e Brandt, (1999) relataram 16 respostas completas em 22 pacientes.

B) As seguintes terapias convencionais de artrite reumatóide (AR)

tem como objetivo aliviar a dor, reduzir e possivelmente resolver a inflamação crônica causando degeneração da cartilagem e a erosão do osso justa-articular. A liberação local excessiva de TNF alfa parece ser o principal culpado (Feldmann e Maini, 2001):

1) Anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Além do velho aspirina, incluem ibuprofeno, indometacina, naproxeno, sulindac, etc. Todos estão associados a pelo menos irritação gástrica. Comprimidos revestidos ou outras vias de administração podem limitar um dano potencial. A última geração

os inibidores da ciclooxigenase II parecem ser bastante eficazes e têm menos efeitos adversos (Fitzgerald e Patrono, 2001).

2) terapia com glicocorticóides. Tem sido amplamente utilizado e é eficaz, mas sua o uso prolongado envolve efeitos colaterais graves.

3) Imunossupressor terapia. Azatioprina, ciclofosfamida, o metotrexato em dose baixa intermitente pode ser útil, mas deve ser dada atenção aos efeitos adversos.

4) Drogas modificadoras de doenças, como D-penicilamina, sulfassalazina, ouro compostos, são parcialmente úteis, mas há evidências mínimas de que eles atrasam a erosão óssea ou permitem uma cura real.

5) Uma estatina pode mediar efeitos anti-inflamatórios modestos, mas benéficos e reduzir a morbidade cardiovascular (McCarey et al., 2004).

C) Psoríase é um distúrbio inflamatório crônico da pele que afeta 1 a 2% das pessoas.

Embora a doença possa não ser tão incapacitante quanto a doença de Crohn e a artrite reumatóide, muitas vezes causa deficiências físicas e mentais. A psoríase é caracterizada pela infiltração da pele pelas células T ativadas e uma proliferação excepcional de queratinócitos. Aqui é discutido com as doenças anteriores, porque a concentração de TNF alfa, muito alta nas lesões psoriáticas, sugere um importante papel patogênico (Bonifati e Ameglio, 1999).

Os tratamentos convencionais dependem do tipo, localização e extensão das lesões:

1) Glicocorticóides tópicos são mais eficazes quando usados em conjunto com um agente queratolítico. Corticosteróides e ciclosporina A têm sido utilizados sistemicamente.

2) Luz ultravioleta A (UV-A) combinada para uso oral ou tópico psoralens é muito eficaz, mas a toxicidade potencial limita seu uso. Uma atenção semelhante deve ser dada ao usar o metotrexato ou o etretinato retinóide sintético, que é um potente teratogênio.

Os tratamentos convencionais das doenças acabadas de descrever têm sido pouco eficazes e acompanhados por efeitos colaterais relevantes. **Nos anos 80, o papel patológico da IL-1 e do TNF alfa tornou-se evidente e, dentre várias idéias, uma era reduzir ou eliminar doenças auto-ímmunes dependentes de células T usando anticorpos monoclonais para moléculas de superfície de células T, como CD3, Proteína de fusão CD4, CD25 e CD52 ou IL 2-difteria-toxina.** Embora eles diminuam a progressão da doença, todos foram associados ao esgotamento de células T a longo prazo. Então, nas reuniões anuais do IFN, lembro que o Dr. M. Feldmann foi o primeiro a pioneiro, entre várias possibilidades teóricas, do uso de inibidores de TNF. Levou um tempo considerável para passar da bancada do laboratório para o lado da cama, **mas agora a biotecnologia permitiu a preparação de várias proteínas complexas, todas com o objetivo de reduzir inflamações nos diferentes sítios patológicos.** Hoje, os seguintes produtos estão disponíveis:

1) INFILIXIMAB é um anticorpo IgG1 monoclonal humanizado e derivado de camundongo contra o TNF (Maini et al., 1999; Present et al., 1999; Feldmann e Maini, 2001; Hanauer et al., 2002; Baert et al., 2003; Sands et al. 2004). Tem sido utilizado em pacientes com doença de Crohn e AR. O anticorpo, administrado durante uma infusão de 2 horas, permanece no pool intravascular com uma meia-vida média de 9,5 dias. A terapia é repetida geralmente a cada dois meses e é freqüentemente combinada com metotrexato para melhorar a resposta e reduzir a formação de autoanticorpos para o infliximabe.

2) ETANERCEPT é uma proteína de fusão solúvel em humanos recombinante do receptor TNF-Tipo II com IgG1 humana. Antagoniza os efeitos do TNF endógeno inibindo competitivamente sua interação com os receptores da superfície celular. (Lovell et al., 2000; Leonardi et al., 2003). Foi utilizado em pacientes com psoríase e AR. Esse modificador de resposta biológica (BRM) é auto-administrado via SC duas vezes por semana, mas alguns pacientes não gostam dessa via devido a dor e irritação no local da injeção.

Considerando que não apenas as células T, mas também os macrófagos, as células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) e as células B desempenham um papel no processo da doença, foram construídas moléculas complexas que podem bloquear a adesão intercelular ou impedir a liberação do segundo sinal coestimulatório necessário para uma ativação ideal das células T:

1) NATULIZUMAB é um anticorpo monoclonal humanizado contra a integrina alfa4-beta1. Em outras palavras, é um antagonista da integrina alfa-4 capaz de inibir a adesão de leucócitos (Ghosh et al., 2003; Miller et al., 2003). Foi utilizado em pacientes com esclerose múltipla e doença de Crohn.

2) EFALIZUMAB é novamente um modulador de células T. O anticorpo IgG1 monoclonal humanizado contra o antígeno associado à função leucocitária do tipo 1 (LFA-1) é capaz de inibir a ligação dos linfócitos T à molécula de adesão 1 (ICAM-1) presente na superfície das células endoteliais (Lebwohl et al. 2003). Foi utilizado em pacientes com psoríase.

3) PROTEÍNA DE FUSÃO CTLA4Ig. É construído fundindo geneticamente o domínio externo do CTLA4 humano à região constante da cadeia pesada da IgG1 humana. Ao bloquear o segundo sinal CD28 co-estimulatório nas células T, o CTLA4Ig impede a ligação das moléculas CD80 e CD86 presentes nas células apresentadoras de antígenos, para que as células T se tornem pouco responsivas ou sofram apoptose (Kremer et al., 2003). Curiosamente, a ligação acima na APC parece levar à produção de indoleamina-2,3-dioxigenase, que está associada à regulação negativa das respostas inflamatórias das células T, macrófagos e células dendríticas (Mellor e Munn, 1999). Foi utilizado para o tratamento da AR.

4) ANAKINRA. É o antagonista humano recombinante do receptor da IL-1 e neutraliza a atividade biológica da IL-1 e da beta. É administrado diariamente via SC na dose de 100 mg associada ao metotrexato em pacientes que não respondem ao infliximabe. A administração combinada de

Etanercept e Anakinra produz neutropenia com alto risco de infecções e sem melhora.

Ensaio clínico duplamente cegos muito impressionantes foram realizados em milhares de pacientes, envolvendo um grande número de cientistas, clínicos, analistas, estatísticos etc. As empresas de biotecnologia, durante os últimos 10 a 15 anos, devem ter investido bilhões de dólares antes que esses produtos fossem aprovados pelo FDA e pudessem ser vendidos no mercado. O custo real de um tratamento por paciente é de cerca de US \$ 12.000. A diversidade das abordagens terapêuticas não significa necessariamente que um anticorpo funcione melhor que outro. **Todos esses agentes biológicos destinam-se a bloquear moléculas nocivas ou / e interromper os sinais que iniciam uma inflamação crônica.**

Além de reduzir o influxo de células para os tecidos inflamados, elas parecem diminuir a produção sucessiva de TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF, ROS, prostaglandinas flogogênicas e reduzir a níveis sanguíneos de metaloproteinases da matriz e proteína C reativa. A frequência e via de administração variam entre infusões intravenosas intermitentes ou injeções semanais de SC. Alguns anticorpos precisam ser combinados com uma terapia concomitante com corticosteróides para reduzir a formação de autoanticorpos neutralizantes. Com algumas variações, **essas terapias produziram melhorias notáveis em 60 a 70% dos pacientes gravemente enfermos e a medicina oficial considera esses resultados como um avanço.** Por que alguns pacientes não respondem permanece incerto, mas é possível que o uso de uma terapia combinada usando simultaneamente um antagonista do receptor IL-1beta possa melhorar o resultado. Embora improvável, resta saber se um tratamento prolongado (2-3 anos) com esses inibidores é capaz de desligar essas doenças todos juntos. Se assim for, será um grande sucesso. **E a segurança?**

A taxa de eventos adversos é alta, mas raramente apresenta risco de vida (reação anafilática) e parece aceitável em comparação com o benefício clínico tangível. Qualquer pessoa interessada neste assunto pode ler a exaustiva revisão publicada por Reimold (2003).

Uma preocupação importante diz respeito à possibilidade de os pacientes desenvolverem em alguns anos câncer, infecções graves (tuberculose) ou uma síndrome do tipo lúpus (Keane et al., 2001). Isso já aconteceu em alguns pacientes e, ao causar imunossupressão, era de se esperar (Bell e Kamm, 2000; Sartor, 2000; Day, 2002; Emery e Buch, 2002; Fiocchi, 2004). Pessoalmente, sou bastante otimista, porque a idéia principal dessas terapias de bloqueio é reduzir o nível de moléculas nocivas localmente, onde são liberadas em concentrações excessivas. Se esse raciocínio estiver correto, **devemos nos abster de aumentar a dose inibitória, deixando intactas funções protetoras cruciais em outros locais.** Somente o tempo dará a resposta definitiva, mas devemos restringir o entusiasmo e exercer o máximo cuidado para não prejudicar nossos pacientes. PRIMUM NÃO NOCERE!

ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM).

Estou discutindo esta doença separadamente das anteriores, porque o tratamento de escolha é realizado com um composto diferente. Esta é uma doença trágica porque muitas vezes desativa jovens adultos quando estão prestes a mostrar seu mérito. A EM é uma doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC), provavelmente desencadeada inicialmente por uma infecção viral. Todos os médicos sabem que a EM é uma doença auto-imune mediada por células T, dirigida contra a mielina ou o oligodendrócitos do SNC, causando desmielinização e danos axonais responsáveis por uma incapacidade permanente posterior: pode recidivar (EM remitente-recorrente) ou ser muito agressiva (EM progressiva). Boas revisões do tópico estão disponíveis (Rudick et al., 1997; Karp et al., 2000; Polman e Uitdehaag, 2000; Keegan e Noseworthy, 2002; Revel, 2003).

A terapia médica ortodoxa é baseada em:

1) **Corticosteróides** (Milligan et al., 1986).

2) **Drogas imunossupressoras, nomeadamente azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e ciclosporina.** Todos esses medicamentos podem causar imunossupressão em diferentes graus e causar efeitos adversos graves. Curiosamente, um relatório preliminar sugeriu que a sinvastatina, atuando como uma droga imunossupressora, pode ter atividade terapêutica (Vollmer et al., 2004).

3) **Biológicos experimentais:** Globulinas imunes IV são agora raramente usadas. O copolímero 1 (COP) ou acetato de glatirâmero é uma mistura de polipeptídeos sintéticos compostos por quatro aminoácidos (Duda et al., 2000; Kipnis et al., 2000; Neuhaus et al., 2000; Karandikar et al., 2002; Boneschi et al., 2003;) induz uma mudança do perfil de citocinas Th-1 para Th-2 em pacientes tratados com COP e parece inibir células T específicas de antígeno.

4) **Num ensaio controlado com placebo, o tratamento com Natalizumab levou a menos lesões** inflamatórias no cérebro e menos recaídas ao longo de um período de seis meses em pacientes com EM rr (Miller et al., 2003).

5) O presente tratamento de escolha (para r-rMS) foi possível graças aos avanços **da biotecnologia (Revel, 2004), que permitiram a produção de IFN -1a em CHO de mamífero.** Este IFN tem uma glicosilação semelhante ao IFN de fibroblasto natural. O **segundo tipo, definido IFN -1b,** produzido em células bacterianas, é uma muteína, pois possui uma cisteína substituída por serina para manter a estabilidade estrutural. Também não possui a metionina N-terminal, não é glicosilada e é cerca de 10 a 14 vezes menos potente que o IFN-1a. Por essas razões, uma massa mais alta de proteína IFN deve ser injetada, o que pode ser responsável por um aumento da imunogenicidade e possivelmente atividade terapêutica reduzida (Antonelli et al., 1998; Sorensen et al., 2003). No entanto, Durelli et al. (2002) mostraram que esse não é o caso e, na verdade, a muteína foi mais eficaz após dois anos de tratamento.

Apesar da diferença bioquímica, ambas as formas de IFN (aprovadas pelas autoridades reguladoras dos EUA e da Europa) têm um efeito clínico útil,

caracterizada por uma redução de 30% da frequência e gravidade das exacerbações (Arnason, 1993; Rudick et al., 1997; Polman e Uitdehaag, 2000; Filippini et al., 2003; Miller, 2003; Revel, 2004). Os IFNs são razoavelmente bem tolerados. Infelizmente, devido a marcante farmacocinética e diferenças farmacodinâmicas (Bocci, 1981b; 1987b; 1988a; 1990a), o IFN 2a, que pode ser terapeuticamente útil e de baixo custo, causa eventos adversos que afetam negativamente a já má qualidade de vida desses pacientes (Nortvedt et al., 1999). No entanto, devido ao melhor perfil tóxico do IFN peguilado, seria interessante avaliar sua eficácia.

Esclarecemos que os IFNs são preferencialmente absorvidos pelo sistema linfático e, por quase não aparecerem no plasma, provocam apenas efeitos colaterais menores (Bocci et al., 1988). Esses IFNs agora são amplamente utilizados e, para minimizar a incapacidade a longo prazo, a terapia deve começar o mais rápido possível após o diagnóstico. A administração oral de IFN beta-1a foi considerada ineficaz (Polman et al., 2003). A forma progressiva da EM é muito menos responsiva a essa terapia.

Problemas como a dose e o cronograma ideais, o aparecimento de anticorpos neutralizantes (principalmente para o IFN -1b) que podem comprometer a eficácia, uma possível recaída ao interromper a terapia e o custo considerável fornecem um vislumbre de esperança de que um ECR sério baseado na ozonoterapia possa ser significativo. No caso da EM, nada de sério foi feito e minha tentativa de interessar três neurologistas foi em vão porque, como esperado, eles foram bem patrocinados por empresas que produzem IFN. Dois terapeutas do ozônio (um em Turim e outro em Milão) relataram que alcançaram "bons resultados" no tratamento de pacientes com EM e AR com AHT combinados com magnetoterapia ou terapia de quelação, de modo que isso não pode ser levado em consideração.

Houve um estudo realizado no Instituto de Reumatologia de Cuba em 1988 em 17 pacientes com AR tratados com injeções IM de oxigênio-ozônio (dose total de ozônio: 700 mcg) por 8 semanas, combinadas com AINE. Aparentemente, cerca de 25% dos pacientes tratados com ozônio tiveram uma pontuação 25% melhor que os controles, mas esse tipo de estudo não esclarece se a ozonoterapia pode ser útil.

No entanto, dois relatórios preliminares foram publicados por D'Ambrosio (2002) sobre a doença de Crohn e a colite ulcerosa tratados por oxigênio-ozônio administrado por via retal. 24 mulheres e 6 homens, com duração média da doença de 2,5 anos, foram inscritos. A terapia padrão para ambas as doenças consistia em insuflações retais de uma mistura gasosa na dose de 300-400 ml em cada sessão, inicialmente para reduzir a diarreia e para fins hemostáticos, em alta concentração (60 mcg / ml!), Subsequentemente reduzida no curso de tratamento. Os pacientes foram submetidos a um total de 30 sessões, com uma frequência inicial de dois tratamentos semanais, seguidos por um a cada duas semanas. O resultado foi decididamente positivo (normalização estável na endoscopia) em 50% dos pacientes e moderadamente útil em 37%, enquanto quatro pacientes pioraram. Pareceu útil

realizar um ciclo terapêutico a cada 6-8 meses. Embora eu não concorde com as dosagens de ozônio ou com o cronograma, este estudo parece encorajador.

Este primeiro estudo aberto estimula a pergunta: a ozonioterapia pode ser útil em doenças autoimunes? Devemos usá-lo em combinação com abordagens convencionais ou pode ser eficaz por si só? Entre outras abordagens complementares, acredito que a ozonioterapia é a única com bases racionais significativas. Se é verdade que a oxigenoterapia hiperbárica melhora a doença de Crohn perineal (Noyer e Brandt, 1999), a TERAPIA OZÔNICA PODE SER AINDA MAIS ÚTIL!

Nas doenças autoimunes (padrão: Th1 >> Th2), a ozonização do sangue com baixas e médias concentrações de ozônio (20-40 mcg / ml) pode regular positivamente as citocinas produzidas pelas células Th1 e acelerar a progressão da doença, enquanto altas concentrações (40- 80 ou mais, mcg / ml de gás por ml de sangue), produzindo uma alta concentração de LOPs tóxicos, podem matar células auto-reativas em proliferação, levando a uma fase de repouso. Além disso, a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias pode favorecer a liberação de Il-10 e TGF beta. Em outras palavras, doses baixas e médias de ozônio podem melhorar a progressão da doença, enquanto doses altas podem desregular o processo inflamatório. Certamente, mesmo resultados empíricos, mas confiáveis, de éterapeutas particulares do ozônio teriam sido úteis. Infelizmente, a maioria dos terapeutas do ozônio não possui um gerador confiável nem verifica com precisão a concentração de ozônio e a proporção de volume de sangue / gás. Além disso, ainda existe uma confusão extrema sobre o volume sanguíneo e o sistema de ozonização: alguns terapeutas da ozonização usam pequenas garrafas de vidro e apenas 50-100 ml de sangue, outros, como eu, usam garrafas de 500 ml e coletam entre 150 e 250 ml de sangue, enquanto alguns até usam o sistema hiperbárico, para o qual não temos dados laboratoriais. Outros insistem em usar sacos tóxicos de PVC de diferentes volumes, apesar de sua toxicidade e proibição pelo Ministério da Saúde italiano. Nos últimos cinco anos, tentei inutilmente corrigir essa situação anárquica que impede qualquer progresso. ainda existe uma confusão extrema sobre o volume sanguíneo e o sistema de ozonização: alguns terapeutas da ozonização usam pequenas garrafas de vidro e apenas 50-100 ml de sangue, outros, como eu, usam garrafas de 500 ml e coletam entre 150 e 250 ml de sangue, enquanto alguns até usam o sistema hiperbárico, para o qual não temos dados de laboratório. Outros insistem em usar sacos tóxicos de PVC de diferentes volumes, apesar de sua toxicidade e proibição pelo Ministério da Saúde italiano. Nos últimos cinco anos, tentei inutilmente corrigir essa situação anárquica que impede qualquer progresso. ainda existe uma confusão extrema sobre o volume sanguíneo e o sistema de ozonização: alguns terapeutas da ozonização usam pequenas garrafas de vidro e apenas 50-

Pelo menos, como hipótese de trabalho, devemos tentar ter algumas idéias básicas e condições padrão. Vamos primeiro considerar os parâmetros cruciais:

- 1) O alvo é representado por linfócitos CD4 + presentes principalmente como fenótipos Th1 em proliferação ativa. Embora possa não ser completamente verdade, uma suposição justa é que essas células estão de alguma forma sustentando a doença em andamento e uma abordagem possível é suprimir a secreção de citocinas do tipo Th1 (com atividade citolítica e melhoradora de ERO).
- 2) **O volume de sangue parece crítico por três razões:**
 - a) O número de linfócitos presentes e ativos durante o **processo de ozonização, porque serão diretamente afetados (via H₂O₂ e meia-vida muito curta ROS);**
 - b) O volume de plasma, porque contém todos os substratos submetidos a peroxidação direta que irá gerar

LOPs de meia-vida. Esses compostos (4-HNE, MDA, isoprostanos, possivelmente acroleína etc.) atuam imediatamente nos linfócitos em proliferação e também se ligam aos linfócitos em circulação após a reinfusão do sangue no doador. As células ativadas são mais propensas a serem inibidas do que as células em repouso.

- c) A concentração de ozônio (mcg / ml por ml de sangue), que pode ser dividido em: meio
- baixo (10-30 mcg / ml) (30-50
mcg / ml)
- alto (50-80 mcg / ml) muito alto
(80-120 mcg / ml).

Dependendo da capacidade do sistema antioxidante plasmático, a formação de EROs e LOPs, embora não seja proporcional à concentração de ozônio, aumenta com a dose de ozônio. A consequência é que as quantidades finais desses compostos, que devem agir como drogas citotóxicas, dependem do volume da dose de plasma e ozônio.

Portanto, uma dose baixa de ozônio dificilmente pode afetar os linfócitos presentes no sangue durante a ozonização e, devido à formação mínima de LOPs, também pode não afetar as células circulantes. Por outro lado, uma dose alta de ozônio pode empobrecer predominantemente linfócitos do tipo Th1 (via LOPs reinfundidos), retardando a doença. Embora seja ingênuo pensar que os LOPs inibam seletivamente linfócitos do tipo Th1, eles podem preferencialmente se ligar e inibir essas células porque estão em um estado ativado. Desnecessário dizer que o mesmo raciocínio pode ser usado para doenças alérgicas com um padrão Th2 >> Th1.

Deve-se enfatizar que essa é apenas uma hipótese de trabalho e ainda resta muito a ser aprendido antes de fazer recomendações definitivas. Além disso, como foi discutido nos capítulos 4 e 8, aconselhamos fortemente o ozonoterapeuta a aplicar o sistema de "dosagem de dose".

Em outras palavras, para induzir a tolerância ao ozônio, a estratégia "comece devagar, vá devagar" parece mais razoável. A seguir, é apresentado um exemplo esquemático de uma possível programação para os terapeutas da camada de ozônio que realizam AHT ozonizado em garrafas de vidro de 500 ml:

Tempo (semanas)	Número de tratamento	Volume de sangue (ml)	Concentração de ozônio ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Dose total de ozônio (mg)
1º	1	270	50	13,5
	2	270	50	13,5
	3	270	50	13,5
2º	4	270	60	16,2
	5	270	60	16,2
	6	225	70	15,7
3º	7	225	80	18,0
	8	225	80	18,0
	9	225	80	18,0

e assim por diante por pelo menos 26 tratamentos (8 semanas), a menos que efeitos colaterais imprevisíveis apareçam. Durante os próximos quatro meses, a terapia com ozônio pode ser continuada em alta concentração de ozônio, pelo menos duas vezes por semana (32 sessões).

Se o paciente tiver um acesso venoso difícil e não for diabético, podemos infundir a solução de "gluco-peróxido" começando com uma concentração de peróxido de hidrogênio de 0,03%, três vezes por semana, lentamente (em três semanas), aumentando a concentração até o máximo de 0,15%. Se o paciente melhorar e não relatar efeitos adversos, podemos continuar o tratamento por seis meses.

Para manter uma capacidade antioxidante suficiente, o paciente deve tomar uma dose diária de antioxidantes (capítulo 8) e, em seguida, é possível aumentar a concentração de ozônio para 90 mcg / ml. Usando o AHT ou a solução "gluco-peróxido" ou o BOEX, podemos despejar células auto-reativas. Uma investigação imunológica simultânea nos pacientes tratados deve ter como objetivo esclarecer se a ozonoterapia induz anergia aos linfócitos T citotóxicos.

A abordagem do RI, ASSOCIADA às parentais (AHT e BOEX), pode ser útil na indução de imunossupressão no intestino (consulte o Capítulo 6). Em um paciente com doença de Crohn, administramos com sucesso o azeite ozonizado de força média (2 g por dia pela manhã, antes do café da manhã), encerrado em quatro cápsulas gastrorresistentes. Além da insuflação de gás, também é aconselhável fazer um pequeno clisma (50 ml) de azeite levemente ozonizado uma vez por semana. O RI também pode inibir a flora bacteriana que é parcialmente responsável pela doença de Crohn. A ozonoterapia pode ser potencializada pela administração simultânea de probióticos e óleo de peixe (2 g por dia), facilmente ingeridos quando fechados em cápsulas gastroresistentes. Fístulas e abscessos nas doenças de Crohn podem ser tratadas por insuflação de ozônio ou óleo ozonizado.

Como e por que a ozonoterapia pode ser benéfica?

a) Sabemos que a terapia prolongada com ozônio induz uma indução generalizada de HO-1 e enzimas antioxidantes, extremamente importantes para corrigir o estresse oxidativo crônico. Hoje, paradoxalmente, apenas a terapia com ozônio pode fortalecer a adaptação ao estresse contínuo. Se conseguir

inibindo o clone de linfócitos citotóxicos, a produção reduzida de citocinas pró-inflamatórias pode facilitar a produção de IL-10, IL-11, TGF e talvez antagonista do receptor de IL-1 (IL-1 Ra), o que será um resultado prodigioso.

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 processo inflamatório crônico pode ser desligado lentamente apenas se pudermos realizar 6 meses de terapia.**

c) O “choque terapêutico” induzido pela retirada e reinfusão de o sangue ozonizado (AHT) ou a solução de “peróxido de gluco” ou pelo BOEX ou RI induz uma mudança homeostática transitória que, particularmente em pacientes graves, resulta em uma liberação hormonal repentina (possivelmente incluindo cortisol) que explica a sensação de bem-estar. **Essa resposta positiva nunca foi acompanhada por nenhum dos efeitos adversos observados em cerca de 90% dos pacientes tratados com anticorpos inibitórios.**

Por fim, colocarei aos leitores a pergunta mais relevante. Quem apoiará essas pesquisas? Quem pagará o pessoal médico e o enorme custo dos exames endoscópicos, radiológicos, histológicos, bioquímicos, imunológicos e clínicos? Em média, um estudo com 100 pacientes pode custar cerca de US \$ 600.000! (Emanuel et al., 2003). Não somos apoiados por nenhuma empresa farmacêutica e / ou biotecnológica porque a ozonoterapia não produz lucros. No entanto, se com nossa boa vontade pudermos provar a validade da terapia com ozônio, os Serviços Nacionais de Saúde de todos os países, particularmente aqueles com poucos recursos, poderão se interessar. Até agora, com base em minha experiência pessoal, tanto o serviço nacional de saúde italiano quanto a Organização Mundial de Saúde em Geneve provaram ser tendenciosos e não apoiarão esta pesquisa.

6 TERAPIA DO OZÔNIO NO CÂNCER

Embora alguns cânceres hematológicos estejam sendo tratados com sucesso, os cânceres sólidos comuns, que são a grande maioria, continuam a ser um problema para a humanidade (Bailar III e Gornik, 1997). Devido a diagnósticos anteriores e a alguns avanços terapêuticos, pela primeira vez nos países da Europa Ocidental, a mortalidade total por câncer foi moderadamente reduzida para ambos os sexos no período 1990-1994 (Levi et al., 1999). No entanto, devido ao prolongamento da vida útil, os valores da mortalidade geral por câncer (na Itália, cerca de 160.000 e nos EUA, cerca de 520.000 em 1993) ainda são dramáticos. Além disso, no mesmo período, a mortalidade por câncer ainda estava aumentando nos países da Europa Oriental. É improvável que isso mude logo, porque uma melhoria altamente desejável dos compostos quimioterapêuticos,

muito inespecífico e tóxico, pode vir muito lentamente. A busca por drogas altamente seletivas é incansável e alguns novos medicamentos, como o mesilato de imatinibe (um inibidor seletivo da tirosina quinase), um anticorpo monoclonal (trastuzumabe) contra

o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFr) e outro (bevacizumab) para o câncer colorretal metastático (Mayer, 2004) aparecem como um avanço até as células cancerígenas sofrerem mutação e se tornarem resistentes (Gorre et al., 2001). Uma campanha apropriada de prevenção do câncer, voltada à detecção precoce e ao uso de uma dieta adequada rica em fibras e antioxidantes (Dreher e Junod, 1996; Bailar III e Garnick, 1997; Kramer e Klausner, 1997), pode ajudar até certo ponto. No entanto, no geral, o tabagismo não diminui e passou parcialmente de homens para mulheres e para países do Terceiro Mundo. Um relatório da OMS prevê que as taxas mundiais de câncer podem dobrar até 2020, a menos que tomemos medidas rigorosas para promover uma dieta saudável, parar de fumar e melhorar o acesso à imunização viral (Eaton,

2003).

Os pilares da terapia são a cirurgia primeiro e depois a radioterapia e a quimioterapia. A terapia hormonal tem algumas aplicações mais específicas e, desde 1891, o sonho de Paul Ehrlich (a famosa bala mágica!) Era tornar a imunoterapia eficaz. Pelo menos teoricamente, a imunoterapia visa especificamente destruir apenas células neoplásicas, mas infelizmente essas células são pouco imunogênicas e diabolicamente equipadas para evitar ou suprimir o sistema imunológico. Apesar de inúmeras abordagens e teoricamente brilhantes, nenhuma 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 gênica imunológica funciona bem em tumores murinos experimentais, mas até agora tem sido decepcionante para os pacientes (Anderson, 1992; Bubenick, 1996; Roth e Cristiano, 1997; Parmiani et al., 2000). **O maior obstáculo para o sucesso da terapia contra o câncer é uma compreensão completa dos vários mecanismos usados pelas células tumorais para evitar o ataque imunológico.** Apesar de uma lógica significativa, a última decepção foi a terapia antiangiogênica (Carmeliet e Jain, 2000): funciona muito bem em camundongos (O'Reilly et al., 1997; Boehm et al., 1997; Perletti et al. 2000), mas não, como esperávamos, em tumores humanos, **embora inibidores angiogênicos (Oehler e Bicknell, 2000; Daly et al., 2003; Yang et al., 2003; Eskens, 2004;)**

COMBINADO com outras drogas ainda pode desempenhar um papel importante. Assim, depois de toda propaganda prematura e prejudicial dos meios de comunicação de massa, não surpreende que pacientes desesperados estejam sempre procurando outras possibilidades, particularmente no vasto campo de práticas médicas complementares (Cassileth e Chapman, 1996; Burstein et al., 1999) como dieta, nutrição e mudanças no estilo de vida, toque terapêutico (Rosa et al., 1998), controle mente-corpo (Flach e Seachrist, 1994; Sheldon, 2004) e medicina antroposófica baseada 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) incluíram o uso de agentes oxidantes (ozônio, peróxido de hidrogênio) na classe 5, entre terapias quelantes e metabólicas, tratamento celular e agentes antioxidantes. Vale ressaltar que o peróxido de hidrogênio foi avaliado como um agente antineoplásico por Zanvil Cohn na Universidade Rockefeller (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, a infusão da solução de “peróxido de gluco” está se tornando útil e prática e será incluída no protocolo sugerido para o tratamento do câncer.

Numa fase anterior, o ozônio foi testado em câncer por Varro (1966, 1974 e 1983) e Zabel (1960). Assim, embora a ozonoterapia tenha mais de 40 anos de idade, ela foi realizada em algumas clínicas privadas na Europa central, mas por várias razões, não totalmente correta, nunca foi aceita pela Medicina oficial e atualmente é desprezada na França, Inglaterra, EUA e mal tolerado na Itália.

A ozonoterapia é útil no câncer? Varro (1983) afirmou que, após cirurgia, quimioterapia e radioterapia, a maioria de seus pacientes particulares com câncer se beneficiava da ozonoterapia, pois sua qualidade de vida melhorava e eles sobreviveram por um longo período. No entanto, essas afirmações não foram validadas por dados estatísticos e não têm valor científico. Existem outros relatos anedóticos de auto-hemoterapia maior ou menor com efeitos benéficos: por exemplo, Beyerle (1996) tratou o câncer de próstata com resultados “fenomenais” (?). Para outros tipos de câncer (garganta, ovário, cólon e mama), ele comenta:

“Estamos vendo pacientes acamados há dois anos e enviados para casa para morrer. Eles estão se tornando ambulatoriais. O nível de energia deles está subindo. Eles estão ganhando peso. E vemos que essas fraturas espontâneas na coluna estão desaparecendo gradualmente. A força está retornando à musculatura. Não há dor na coluna vertebral”.

Não está claro por que o Dr. Beyerle não relatou os dados em uma revista médica revisada por pares, porque, conforme apresentados, são inúteis. Seus comentários foram gravados por um jornalista (Null, 1996) durante uma entrevista publicada na Penthouse, que certamente não é uma revista científica. Kief (1993a), em sua clínica em Ludwigshafen (Alemanha), usou a Imunoterapia Auto-Homóloga (AHIT) para tratar uma variedade de doenças malignas. O AHIT foi administrado diariamente por um período de quatro meses e ele afirmou que é:

“Custo-benefício, orientado individualmente, não apresenta efeitos colaterais, diminui a dor em 70% de todos os casos e aumenta a qualidade de vida e a vitalidade em aproximadamente 90% dos pacientes com câncer”.

O que o AHIT realmente era permanece um mistério (aparentemente uma mistura do sangue e da urina do paciente tratado com ozônio!) E, até onde eu sei, as autoridades sanitárias alemãs agora proibiram seu uso.

Em conclusão, hoje não há evidências sérias de que a ozonoterapia possa ser benéfica para pacientes com câncer porque:

Clínico randomizado, duplo-cego ensaios não foram realizado como deveriam ter sido feitas (Ernst e Resch, 1996).

Não está claro se os efeitos biológicos e / ou clínicos, se houver, são devidos ao oxigênio ou ao ozônio ou a ambos, ou simplesmente à transfusão de sangue.

A relevância do efeito placebo é desconhecida.

Com demasiada frequência, a ozonoterapia é realizada em conjunto com outras terapias convencionais ou naturais, para que qualquer resultado permaneça questionável.

Apesar dessas conclusões negativas, vale a pena discutir as características biológicas peculiares do ambiente tumoral em relação aos efeitos da terapia com ozônio, pois só podemos tentar essa abordagem se houver uma lógica sólida.

Hipóxia tumoral é um mecanismo bem reconhecido para a resistência de células neoplásicas a drogas anticâncer e radioterapia. O trabalho de Warburg na década de 1920 demonstrou que, mesmo na hipóxia, as células cancerígenas convertem intensamente a glicose em ácido láctico, mas, a menos que estejam em anoxia, o pH intracelular permanece neutro (pH 7,0-7,2) enquanto o pH é levemente ácido (6,8) no intersticial. fluido. **A hipóxia tumoral também é um fator relevante para melhorar a neoangiogênese, desdiferenciação e metástase** (Bush et al., 1978; Coleman, 1988; Gatenby et al., 1988; Vaupel e Hockel; 2000; Hockel e Vaupel, 2001; Brahimi-Horn et al., 2001; Harris, 2002; Fyles et al., 2002; Subarsky e Hill, 2003). **Os tumores primários e metastáticos prosperam em áreas onde a média de PO₂ é mais baixo que os tecidos normais e o hospedeiro parece incapaz de montar uma reação para restabelecer os níveis fisiológicos.** Uma vascularização anárquica geralmente implica vasos anômalos com fluxo sanguíneo variável, aumento da permeabilidade, edema, hipercoagulabilidade, progressão metastática e, portanto, mau prognóstico (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, o pO₂ no espaço alveolar (O₂ igual a 14%) é equivalente a 100 mm Hg (1 atmosfera = 760 mm Hg = 101,3 Pa) e o PO₂ de sangue arterial é de cerca de 98 mm Hg, a hemoglobina está totalmente saturada de Hb₄O₈ e há cerca de 0,3 ml / dL de oxigênio solubilizado em a plasma. Dependendo de seu metabolismo, tecidos (retina> rim> fígado> coração> cérebro, etc.) extraem do sangue quantidades variáveis de oxigênio (em média cerca de 25%, ou seja, 5 ml de oxigênio / dL de sangue) para que o sangue venoso tenha uma PO₂ de cerca de 40 mm Hg, com oxihemoglobina empobrecida

em média, apenas uma molécula de oxigênio. Assim, a quantidade de oxigênio dissolvido fisicamente no plasma é grosseiramente insuficiente para as necessidades dos tecidos e os 5 ml normalmente necessários de oxigênio / dL de sangue derivam da desoxigenação da oxihemoglobina. O ponto crucial é que, pelas razões mencionadas abaixo, os eritrócitos dos pacientes neoplásicos são incapazes de fornecer mais oxigênio ao tecido tumoral hipóxico.

Embora entre tumores diferentes e realmente dentro do mesmo tumor, haja uma acentuada heterogeneidade em termos de suprimento 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), **existe um consenso geral de que os tecidos neoplásicos preferem um microambiente hipóxico e ácido. Isso parece devido à combinação de um leito vascular aberrante, microvasos com vazamentos, pressão elevada do líquido intersticial, falta de linfáticos e fluxo sanguíneo reduzido.**

Em comparação com tecidos normais, a média de PO₂ nos tumores é menor que 1/4 (40-45 versus 2-10 mm Hg).

Para tecidos normais, a hipoxemia representa uma desvantagem metabólica consistente, enquanto observações experimentais levaram à conclusão de que a hipóxia é vantajosa para o 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). A superexpressão do fator indutor de hipóxia, HIF1- foi detectada na maioria dos tipos de tumor em comparação com os 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-1e no translocador nuclear de receptor de aril-hidrocarboneto (ARNT) ou HIF-1- (Semenza, 2001; 2003; Huang e Bunn, 2003). A disponibilidade do HIF-1 é determinada pelo HIF-1-, que é regulado no nível da proteína de maneira sensível ao oxigênio: **sob hipóxia, a proteína HIF-1 é estável, transloca-se ao núcleo e, após ligação ao HIF1-**

, **ativa a transcrição gênica de VEGF, eritropoietina e enzimas glicolíticas que permitem a adaptação das células neoplásicas à hipóxia. Por outro lado, durante a normoxia, o HIF-1-**

liga-se ao tumor de Von Hippel-Lindau

a proteína supressora, que é um dos componentes do complexo da multiproteína biquitina-E3-ligase, tem como alvo o HIF-1- para a proteólise proteossômica.

Assim, o estabelecimento de normoxia em tumores humanos deve inibir a superexpressão do HIF-1-, aumentar sua degradação e pode limitar a progressão e metástase do tumor.

Como foi mencionado, para bloquear a evolução maligna dos tumores, uma das abordagens mais estudadas é inibir a angiogênese

(Tosetti et al., 2002). Esse processo é claramente estimulado pela hipóxia (Carmeliet et al., 1998; Ryan e Johnson, 1998; Zhong et al., 1999; Brahimi-Horn et al., 2001; Denko e Giaccia, 2001; Harris, 2002; Harris, 2002; Subarsky e Hill , 2003; Semenza, 2003; Huang e Bunn, 2003; Falm, 2004), **mas um**

a correção direta do estado hipóxico parece um método mais direto para bloquear a progressão do câncer. **Se essa postulação estiver correta, pode ser proposta uma nova abordagem para restaurar constantemente a normoxia em tecidos hipóxicos.**

Mas será possível corrigir constantemente a hipóxia em pacientes com câncer? Será possível induzir uma restauração constante da normoxia em tumores hipóxicos?

Durante o século passado **várias estratégias foram propostas para melhorar a oxigenação de tumores.** O mais óbvio foi **respirando oxigênio puro** mas devido à sua toxicidade, isso só pode ser feito por períodos curtos, com apenas um aumento transitório da PO arterial₂ (Thomson et al., 2002).

Respiração de carbogênio isoladamente ou em combinação com outras terapias é prático e útil em grandes altitudes, mas não é resolutivo para pacientes neoplásicos (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;). **Oxigenoterapia hiperbárica é um procedimento pelo qual o oxigênio medicinal** quase puro é inspirado em uma câmara hermética a cerca de 2,6 atmosferas por duas horas (Dische et al., 1983; Bergo e Tyssebotn, 1999; Cianci, 2004). Durante esse período, o oxigênio solubilizado no plasma aumenta até 5 ml / dL e torna-se praticamente suficiente para satisfazer as necessidades teciduais, de modo que praticamente nenhuma molécula de oxigênio é liberada pela oxihemoglobina. Nessa situação, os tecidos neoplásicos podem se tornar temporariamente normóxicos, mas apenas se a vasoconstrição de órgãos não ocorrer (Bergofsky e Bertun, 1966).

Pacientes com câncer são freqüentemente anêmicos e recentemente, a fim de melhorar a **eficácia terapêutica e a fadiga, eritropoietina recombinante é usado** (Marrades et al., 1996; Littlewood et al., 2001), embora, mais recentemente, Henke et al., (2003) tenham alertado que isso não melhora o controle ou a sobrevida do câncer. Obviamente **transfusão de sangue ou portadores artificiais de oxigênio** podem ser utilizados (Song et al., 1987; Teicher e Rose, 1984), desde que não aumentem excessivamente a viscosidade do sangue e, mais uma vez, corrijam os microambientes hipóxicos

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 pode ser de alguma ajuda. Embora todas essas abordagens tenham algum mérito, elas não resolvem o problema de corrigir constantemente a hipóxia tumoral.

É então possível melhorar constantemente a entrega de oxigênio no ambiente do tumor por ozonotherapy? Vamos ver o que o ozônio é capaz de fazer!

Como qualquer outro gás, o ozônio se dissolve na água do plasma e desaparece imediatamente reagindo com compostos orgânicos (antioxidantes hidrossolúveis e lipofílicos, ácidos graxos insaturados, etc.), gerando vários mensageiros atuando em vários componentes do sangue e adquirindo antecipadamente (por

ROS) e efeitos biológicos tardios (por LOPs). Enquanto avaliamos o alcance da janela terapêutica, descobrimos que a concentração de ozônio deve atingir um limiar crítico para ser eficaz, caso contrário, resulta apenas em um efeito placebo. Um efeito precoce é devido a um aumento repentino de peróxido de hidrogênio, que ativa várias vias bioquímicas em eritrócitos, leucócitos, plaquetas e células endoteliais (Bocci, 2002; Stone e Collins,

2002). Os efeitos tardios são devidos a vários LOPs com meia-vida muito mais longa que os ROS. Após a reinfusão sanguínea no doador que começa 5 a 10 minutos após a ozonização do sangue, os LOPs sofrerão extensa diluição, catabolismo e excreção. Ao mesmo tempo, alguns dos LOPs ativam células endoteliais e parenquimatosas de vários órgãos, dentre os quais a medula óssea é particularmente relevante (Figura 2). Os LOPs também podem se ligar a células neoplásicas.

É sabido que todos os dias cerca de 0,8% do pool de eritrócitos, uma fração correspondente a **cerca de 40 ml de sangue, incluindo 2×10^{11} (Bocci, 1981a) eritrócitos com quatro meses de idade, são** absorvidos por órgãos eritrocetéticos. Uma programação intensiva prevista para pacientes com câncer inclui três grandes sessões de AHT semanalmente (incluindo 810 ml de sangue) por seis meses, permitindo a ozonização de cerca de 20 l de sangue, um volume provavelmente suficiente para corrigir o estado hipóxico. Portanto, **desde a primeira sessão, o ozônio causa duas importantes modificações, das quais a primeira acontece *ex vivo* e o segundo *na Vivo*.**

O primeiro ocorre na garrafa de vidro enquanto o ozônio se dissolve na água do plasma e gera peróxido de hidrogênio e lipoperóxidos que se comportam como segundos mensageiros: quase instantaneamente, eles entram nos eritrócitos e ativam várias vias **bioquímicas. Esses ROS são quase imediatamente reduzidos (H_2O_2 a água e ROO. hidroperóxido)** principalmente às custas do GSH.

Enquanto o GSH-Rd utiliza a coenzima NADPH para reciclar o GSSG para o nível original de GSH, o NADP oxidado é reduzido após a ativação da via da pentose fosfato, da qual G6PD é a enzima chave. Assim, a glicólise é acelerada com um consequente aumento dos níveis de ATP. Além disso, os eritrócitos reinfundidos, por um breve período, aumentam a liberação de oxigênio nos tecidos isquêmicos devido a uma mudança para a direita da curva de dissociação da oxigenasemoglobina devido a uma leve diminuição do pH intracelular (efeito Bohr) ou / e um aumento de 2, Níveis de 3-DPG.

O segundo e eu acredito modificação mais importante ocorre na medula óssea quando quantidades submicromolares de LOPs presentes no sangue reinfundido atingem vários órgãos, entre os quais a medula óssea, onde podem influenciar a diferenciação da linhagem eritroblástica. Enfatiza-se que cada AHT representa um estresse oxidativo calculado e muito transitório que, ao ativar o mecanismo adaptativo, resulta na geração de eritrócitos com **características bioquímicas aprimoradas. Estes "Eritrócitos supergifted", como os** chamamos, devido ao maior teor de 2,3-DPG e enzimas antioxidantes, durante a vida útil, tornam-se capazes de fornecer mais

oxigênio nos tecidos isquêmicos (Bocci, 2002; Rokitsky et al., 1981; Mattassi et al., 1987; Romero Valdes et al., 1993; Tylicki et al., 2001; 2003; 2003; 2003; Giunta et al., 2001; Clavo et al., 2003). A consequência de tratamentos repetidos, obviamente dependendo do volume de sangue ozonizado, da concentração de ozônio e do cronograma é que, após alguns tratamentos iniciais, uma coorte de "eritrócitos supergifiados" entrará em circulação todos os dias e substituirá implacavelmente os eritrócitos antigos gerados antes da terapia. Isso significa que, durante a ozonoterapia prolongada, a população de eritrócitos incluirá não apenas células com idades diferentes, mas, principalmente, eritrócitos com diferentes capacidades bioquímicas e funcionais. Em quatro pacientes com SDRA, após um curto ciclo de catorze tratamentos com AHT (cerca de

3,8 l de sangue foram ozonizados durante sete semanas), a separação gradiente de densidade de eritrócitos velhos e jovens (Micheli et al., 1985) mostrou um aumento acentuado de G6PD na fração eritrocítica jovem gerada durante o curso da ozonoterapia (Micheli et al., em preparação). Outras alterações bioquímicas relevantes, como a ativação da glicólise com aumento de ATP e

Os níveis de 2,3-DPG, particularmente em pacientes com níveis basais baixos, foram medidos em eritrócitos no final do ciclo. Além disso, embora a atividade enzimática não seja modificada pelo procedimento de ozonização, ela 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 dados anteriores relatados por Hernandez et al. (1995).

Que o ozônio possa induzir a liberação de eritrócitos com atividades funcionais aprimoradas não é surpreendente, porque o fenômeno de adaptação ao estresse oxidativo crônico (De Maio, 1999; Jolly e Morimoto, 2000) também definiu como "pré-condicionamento oxidativo" (Kume 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 os tratamentos repetidos induzem a síntese de várias proteínas de estresse oxidativo entre as quais HO-1 (ou proteína de estresse térmico 32), uma das enzimas mais protetoras, é um exemplo prototípico (Zuckerbraun e Billiar, 2003). Curiosamente, isso acontece em todos os organismos, de plantas a seres humanos, e também foi simplesmente denominado "tolerância ao ozônio" (Sharma e Davis, 1997; Burkey e Eason, 2002; Bocci, 1999a). **Nosso estresse terapêutico calculado no sangue ex vivo deve ser claramente diferenciado do estresse oxidativo, endógeno e ao longo da vida devido ao oxigênio, porque, embora pareça um paradoxo, a ozonoterapia pode regular positivamente as defesas antioxidantes.**

Com base na melhora clínica de pacientes com DRA e isquemia crônica dos membros (Mattassi et al., 1987; Romero Valdes et al., 1993; Tylicki et al., 2001; Giunta et al., 2001; Clavo et al., 2003) após apenas dois meses de terapia, é provável que a terapia de três a quatro meses possa provocar uma oxigenação normal dos tecidos neoplásicos. Esta possibilidade é apoiada por descobertas experimentais muito recentes 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, dada a excelente adesão do paciente demonstrada em outras doenças (Bocci, 2002). ROS e LOPs não apenas aumentam as funções eritrocíticas (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). Essa ativação multidirecional e simultânea leva a um aumento na liberação de NO, adenosina (Riksen et al., 2003), autácóides e contribui para melhorar a vascularização tecidual (Jia et al., 1996). De fato, os LOPs, interagindo com o endotélio, aumentam a formação de NO e NO-tiol, o que aumentará ainda mais o suprimento de oxigênio, melhorando a microcirculação do tumor. HO-1 aumentará a quebra do heme, produzindo um nível mais alto de bilirrubina, um potente antioxidante lipofílico (Minetti et al., 1998) e CO (Snyder e Baranano, 2001; Dore, 2002; Dore, 2002; Bak et al., 2002; Lee e Chau, 2002; Zuckerbraun e Billiar, 2003). A 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 traços de CO cooperam com o NO, favorecendo o relaxamento vascular (Bak et al., 2002).

A reinfusão de sangue ozonizado não significa infusão intravenosa de gás proibida 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 de que o ozônio pode inibir direta e seletivamente o crescimento de células neoplásicas (Sweet et al., 1980) é absolutamente irrelevante in vivo, a menos que o ozônio seja injetado diretamente em um nódulo neoplásico, que é um evento raro. A metástase hepática pode ser embolizada com pequenos volumes de ozônio através da artéria hepática. No entanto, além da normalização da hipóxia, **a ozonoterapia pode exibir outros efeitos biológicos interessantes que podem melhorar o resultado terapêutico**. Os LOPs reinfundidos em primeiro lugar são heterogêneos, mas incluem aldeídos citotóxicos, como malonyldialdeído e 4-hidroxi-2,3-alquenos (Esterbauer et al., 1991). Estes compostos sofrem diluição extensa e são parcialmente excretados e parcialmente catabolisados por enzimas como GSH-Transferase e aldeído-desidrogenases. Além disso, os LOPs podem ser absorvidos pelas células neoplásicas e podem sofrer apoptose. Se isso acontecer, a ozonoterapia atuará como um adjuvante quimioterapêutico, embora tenha sido demonstrado que células tumorais pouco diferenciadas e em rápida proliferação produzem, por um lado, grandes quantidades de peróxido de hidrogênio (Szatrowski e Nathan, 1991) e, por outro, 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 parecem estar em um estado de oxidação aumentada (Kondo et al., 1999). Esses novos resultados são difíceis de conciliar com hipóxia e indicam o nível de complexidade e capacidade de disfarçar as células malignas!

Em uma série de artigos antigos (Bocci et al., 1993a; 1993b; 1994; 1998b; Paulesu et al., 1991), mostramos que o ozônio, através da ação transitória do peróxido de hidrogênio, atua como um indutor moderado de citocinas nos leucócitos e, portanto, linfócitos e monócitos preparados, liberando citocinas em microambientes linfóides, podem levar lentamente a uma ativação concertada do sistema imunológico, geralmente suprimida pelo crescimento do tumor. Essa é uma possibilidade interessante, porque uma produção endógena e equilibrada de citocinas é conceitualmente mais eficaz e livre de tóxicos do que a administração exógena de uma única citocina (Bocci, 1988; 1998c).

Finalmente, depois de realizar milhões de AHTs nas últimas três décadas, podemos garantir que a ozonoterapia não produza efeitos adversos, mas na verdade melhora a qualidade de vida da maioria dos pacientes. Os mecanismos que produzem o estado de bem-estar e euforia ainda não são experimentalmente claros, mas é provável que ocorra uma liberação hormonal complexa de CRH, ACTH, cortisol, DHEA, hormônio do crescimento, endorfinas e modificações nos transmissores neurotônicos durante o "choque terapêutico" devido à reinfusão de sangue ozonizado (Bocci, 2002).

Em conclusão temos alguns argumentos racionais incentivando o uso da ozonoterapia no câncer:

- a) **Possível melhora da circulação sanguínea e fornecimento de oxigênio tecidos isquêmicos e neoplásicos.**
- b) **Melhoria do metabolismo geral.**
- c) **Corrija o estresse oxidativo crônico, regulando positivamente sistema antioxidante. Possível melhora do potencial redox celular.**

- d) **Induzir uma leve ativação do sistema imunológico e**
- e) **Buscar um estado de bem-estar em pacientes, ativando a neuro-sistema endócrino.**

Há agora **três perguntas que precisam ser respondidas:**

- 1) Em que estágio da doença, a ozonoterapia seria melhor utilizada?
- 2) Que tipo de experiência temos até agora?
- 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 uma grande carga tumoral ou metástases extensas induzem caxexia e um estado anérgico (Tisdale, 2002; Argiles et al., 2003). No entanto, uma ablação e cura completas são raras porque a disseminação hematogênica de células tumorais da mama na medula óssea ocorre em um estágio inicial da malignidade (Riethmuller et al., 1999; Pantel et al., 1999). Portanto, podemos presumir que, mesmo após uma operação bem-sucedida

(linfonodos negativos), o paciente, na pior das hipóteses, pode ter uma disseminação de 1000 a 10.000 células neoplásicas que, após superar a imunodepressão da anestesia e da cirurgia, podem permanecer inativas ou eliminadas pela vigilância do sistema imunológico. Existem vários compostos imunomoduladores convencionais, mas

Certamente A aplicação de a ozonoterapia parece ideal para pacientes com a chamada doença residual mínima.

Se houver metástases, o problema é muito mais complexo e a quimioterapia é amplamente utilizada com resultados mistos: freqüentemente as combinações de primeira linha podem ser úteis e eliminar uma grande quantidade de células neoplásicas.

Ciclos adicionais, mesmo intensivos, podem ou não ser úteis devido à resistência progressiva das células à quimioterapia. Além disso efeitos colaterais e toxicidade difusa empobrecem a qualidade de vida (QV). Os pacientes ficam deprimidos, anêmicos, neutropênicos, anoréticos e quase invariavelmente, relatam fadiga. Finalmente, essa complicação grave está recebendo a devida 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 que a quimioterapia e a radioterapia no câncer metastático? Podemos combinar os tratamentos? Qual é o melhor momento para realizar a terapia de ozônio durante o curso da doença?

Atualmente, a maioria dessas perguntas permanece sem resposta porque a ozonoterapia foi totalmente desconsiderada pela oncologia convencional, principalmente pelos quimioterapeutas.

Não posso deixar de comentar que drogas quimioterapêuticas são economicamente recompensadoras para muitas pessoas, enquanto o ozônio não é. Isso é muito insatisfatório, principalmente porque, apesar de um pequeno progresso, a taxa de mortalidade permanece alta e avanços resolutivos ainda não estão à vista. Por achar que essa é uma das questões mais importantes, acabei de discutir razões hipotéticas para prosseguir a avaliação da ozonoterapia, não como um procedimento capaz de curar a neoplasia, mas como um meio de desacelerar ou, possivelmente, estabilizar sua progressão, ou pelo menos para melhorar a QV, principalmente em pacientes idosos, mais suscetíveis aos graves efeitos colaterais da quimioterapia em altas doses.

Finalmente, em outubro de 2003, em uma clínica de caridade, pudemos iniciar um estudo aberto aplicando a ozonoterapia em pacientes com câncer resistentes à quimioterapia e fizemos algumas observações. Três pacientes submetidos à quimioterapia de alta dosagem e prolongada (1,5 a 2 anos), com desempenho de Karnofsky de 20 a 30%, apesar de uma excelente adesão, continuaram apresentando progressão da doença e faleceram em 3-4 semanas. Quatro pacientes, também com metástase difusa (geralmente fígado e pulmões), ascite inicial, edema, anemia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia com um status de Karnofsky de 40-50%, após 48-53 tratamentos,

relatou um melhora da qualidade de vida, mas o exame mostrou progressão do tumor. A experiência até agora obtida com baixas e médias concentrações de ozônio sugere que pacientes com câncer colorretal, na fase pré-terminal do

não pode ser recuperada, mas ainda não está claro se eles já atingiram o ponto sem retorno ou se uma ozonioterapia mais agressiva pode ser capaz de interromper a progressão. **Resultou claro que a quimioterapia paliativa realizada por 1-2 anos, não só não impediu uma grande expansão do tumor, mas também notou funções vitais deprimidas. Alguns oncologistas parecem mais preocupados em seguir um protocolo do que o paciente e esquecem o comando de Hipócrates "nihil nocere". O professor Cesare Maltoni costumava dizer que "é mais importante dar uma boa vida ao dia, em vez de dias horríveis à vida".**

Assim, uma conclusão preliminar é que embarcar um paciente pré-termo e quimiorresistente à ozonioterapia parece incorreto porque parece improvável modificar e reverter um sistema biológico profundamente intoxicado e anérgico. É difícil admitir porque os pacientes, literalmente exaustos com quimioterapia prolongada e inútil, estão deprimidos e ansiosos para encontrar um tratamento melhor. Essa situação é crítica porque um paciente desesperado pode ser vítima de um charlatão e não devemos esquecer que várias abordagens complementares não são eficazes nem seguras (Ernst, 2003).

No momento, o momento mais adequado para a realização da ozonioterapia parece ser:

- a) **Após cirurgia bem sucedida em pacientes com a doença residual mínima.**
- b) **Em combinação com quimioterapia de primeira linha ou radioterapia em pacientes inoperantes e tratados cirurgicamente.** Não há contra-indicações e, na verdade, a melhora da oxigenação tecidual pode potencializar quimioterapia e radioterapia.
- c) **Além disso a ozonioterapia pode reduzir seus efeitos colaterais típicos e levar a uma melhor tolerância e resultado.** Um aspecto interessante é que Jordan et al., (2002), no hospital Christie em Manchester (Reino Unido), já usaram um método inadequado (que é minha opinião) de administração de ozônio para melhorar a cura e aliviar a dor em reações cutâneas graves da radioterapia. Seria útil usar nossa metodologia para melhorar esse tratamento em um futuro próximo.

Obviamente, alguns tratamentos são praticamente inúteis e, **se quisermos mudar radicalmente a população eritrocítica ou induzir um "choque terapêutico", programamos um ciclo intensivo de pelo menos seis meses, seguido de uma terapia de manutenção para preservar o benefício, como observamos em pacientes com SDRA.** O esquema é o seguinte:

1) Dependendo do peso corporal, por meio de uma agulha borboleta G-19, coletamos no máximo 250 ml de sangue em uma garrafa de vidro de 500 ml, sob vácuo, adicionando previamente 28 ml de citrato de sódio, 3,8%, na proporção usual de 1: 9 (citrato: sangue). Misture delicadamente durante a coleta de sangue.

2) Em seguida, insuflamos no frasco 250 ml de gás (O₂ + O₃). a concentração de ozônio é progressivamente aumentada de 20 até 90 mcg / ml de gás por ml de sangue, em etapas de 5 mcg / ml para cada sessão. A concentração máxima

é alcançado após 15 sessões no final da 5ª semana. (TRÊS SESSÕES SEMANALMENTE em M., W. e F., ou T., Th. E S.).

3) O frasco é girado suavemente (para evitar a formação de espuma com danos aos eritrócitos) por cerca de 10 minutos para garantir a oxigenação e ozonização completa do sangue.

4) Durante esse intervalo, são infundidos 250 ml da "solução de peróxido de gluco". A concentração inicial de peróxido de hidrogênio de 0,03% (8,8 mM) é aumentada progressivamente até 0,15% (44,0 mM) em quatro etapas.

5) Usando o conjunto de infusão de sangue idôneo (com filtro), pré-cheio 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, pré-cheios com 5 ml de gás (concentração de ozônio: 90-95 mcg / ml). A seringa é agitada vigorosamente por um minuto e o sangue espumado é injetado no doador alternativamente, nos glúteos ou em dois locais subcutâneos. Este procedimento definido como AHT menor (Capítulo 6) deve agir como uma autovacina e um potente indutor de HO-1.

7) A insuflação retal de oxigênio-ozônio pode ser um tratamento adjuvante apenas se o paciente concordar em fazê-lo. Apenas um paciente fez isso, mas não sabemos se foi útil. Esperamos avaliar em breve o procedimento BOEX, porque não há necessidade de punção venosa e a hipertermia simultânea, embora transitória, pode ser benéfica (Alexander, 2003).

8) Recomenda-se que os pacientes, principalmente aqueles com falta de ar, usem equipamentos comuns de oxigênio em casa, e sejam submetidos a oxigenoterapia intermitente (1 hora, três vezes) todos os dias. Embora a maior parte do trabalho tenha sido realizada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o uso de oxigênio é certamente útil para a falta de ar no 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 após a terapia.

A sessão é concluída em uma hora e já realizamos quase 300 sessões sem nenhum problema, com a exceção de substituir em dois pacientes o acesso braquial por um central. Os pacientes nunca relataram efeitos adversos e a maioria notou menos fadiga. Em 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 ozonioterapia, ao desencadear diferentes mecanismos de ação, pode criar um ambiente hostil às células cancerígenas (Bocci, 1988c). Esta é uma nova linha de pensamento que afirma que a malignidade celular pode ser domada através do uso de um modificador biológico multiforme. A justificativa

da abordagem, um possível momento de aplicação, isoladamente em pacientes com doença residual mínima ou em combinação com tratamentos ortodoxos e o esquema terapêutico já utilizado, foi descrito em detalhes.

7) SÍNDROME DISMETABÓLICA E OZONOTERAPIA

A síndrome dismetabólica inclui várias anormalidades metabólicas, cuja resistência à insulina é uma das principais características. A insuficiência renal crônica (IRC) será discutida na Seção IX, mas o estresse prejudicial crônico da hemodiálise, inevitavelmente levando à aterosclerose acelerada, também pode levar a essa síndrome.

Se pelo menos três das cinco características diagnósticas a seguir estiverem presentes (Wilson e Grundy, 2003 a, b), podemos fazer o diagnóstico da síndrome dismetabólica:

- 1) Adiposidade abdominal (perímetro da cintura > 88 cm em mulheres, > 102 cm em homens).
- 2) HDL-Colesterol: <50mg / dL em mulheres, <40mg / dL em homens.
- 3) Triglicérides em jejum > 150 mg / dL (1,69 mmol / L)
- 4) Pressão sanguínea: > 130/85 mm Hg.
- 5) Glicemia de jejum > 110 mg / dL (> 6,1 mmol / L).

O diabetes é uma doença causada por pouco do hormônio insulina (diabetes tipo 1 ou diabetes dependente de insulina que afeta cerca de 10% das crianças) ou pelo mau uso da insulina do corpo (diabetes tipo 2 ou diabetes não insulino-independente, predominantemente afetando pacientes de meia idade e alguns adolescentes obesos). Nos países ocidentais, essa patologia afeta quase 6% da população, metade dos quais não são diagnosticados e, no entanto, o custo anual de atendimento excedeu US \$ 92 bilhões em 1999 (American Diabetes Association. Diabetes, 1996 Vital Statistics). Está se tornando uma espécie de epidemia (Rocchini, 2002), e o OMS projetou um número de 350 milhões em 2025. É triste que o número de pessoas famintas ou desnutridas seja maior que o superalimentado.

Essa situação torna a doença uma das piores se considerarmos o sofrimento humano e a carga socioeconômica. Nos EUA, os pacientes diabéticos representam 27% do orçamento médico federal e o pior é que há um milhão de pacientes diabéticos sofrendo de isquemia crônica dos membros com úlceras nos pés diabéticos. Essas úlceras não têm tendência a cicatrizar e, na verdade, podem se deteriorar, de modo que os diabéticos representam 50-70% das amputações anuais não traumáticas (Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA. Folha Nacional de Informações sobre Diabetes. Centers for Disease Control and Prevention,

Centro Nacional de Prevenção de Doenças Crônicas e Promoção da Saúde, 1º de novembro de 1997).

A hiperglicemia (HG), presente nos dois tipos de diabetes, causa uma variedade de distúrbios bioquímicos, levando a um dano vascular difuso responsável por várias manifestações patológicas. Há um fervor de estudos visando primeiro bloquear ou retardar o aparecimento do diabetes tipo 1, em segundo lugar, identificar os fatores ambientais e genéticos que causam o diabetes tipo 2 e, em terceiro lugar, sugerir possíveis caminhos para a prevenção ou o adiamento de complicações incapacitantes (Rosen et al. al., 2001; Grupo de Pesquisa do Programa de Prevenção de Diabetes, 2002). O problema crucial do diabetes é a hiperglicemia, devido à incapacidade de vários sistemas de controle em manter um nível plasmático normal de glicemia.

Uma questão relevante é: as complicações diabéticas podem ser prevenidas ou retardadas pela normalização da hiperglicemia? Isso pode ser conseguido pelo menos em parte se um controle metuculoso da hiperglicemia for mantido com uma dieta apropriada, medicamentos antidiabéticos orais (Inzucchi, 2002; Holmboe, 2002; Bell, 2004, a) ou administração de insulina (Pickup et al., 2002), associado ao exercício diário e a um estilo de vida correto. No entanto, devido a fatores genéticos e apesar de um controle sério, são encontradas complicações mesmo em pacientes com hiperglicemia transitória e leve. Ao longo dos anos, as seguintes complicações podem se desenvolver com diferentes

intensidade e localização. Circulatório as anormalidades são o denominador comum (Resnick e Howard, 2002) e estão presentes sob a forma de doenças microvasculares:

A retinopatia diabética (com catarata e glaucoma incipiente) é uma das principais causas de cegueira em cerca de 85% dos pacientes. Um controle muito rigoroso do diabetes pode reduzir a incidência e a progressão da retinopatia (Kohner, 2003, a; Frank, 2004).

A nefropatia diabética é uma das principais causas de incapacidade, necessidade de diálise e morte prematura.

A polineuropatia periférica diabética é uma das principais causas de morbidade (dor e impotência).

A aterosclerose acelerada freqüentemente se manifesta com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e oclusão vascular de membros complicada com necrose úlcera (pé diabético) levando a amputação (Jeffcoate e Harding, 2003).

Lipodistrofia aparentemente devido à atividade ineficaz da leptina ou / e dismetabolismo dos 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 ERO em oposição a uma depleção de antioxidantes.** O estresse oxidativo endógeno é intracelular e causa implacavelmente a degeneração celular e a morte. Além da necessidade de correção da hiperglicemia, *parece importante*

ajustar o desequilíbrio constante entre oxidantes e antioxidantes e, embora a administração de antioxidantes seja útil, não é suficiente para restaurar a homeostase celular.

O QUE SABEMOS SOBRE OS MECANISMOS DE DANOS INDUZIDOS POR HIPERGLICEMIA?

Durante a última década, os seguintes mecanismos moleculares foram implicados no dano vascular mediado pela glicose:

Maior formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs).

A hiperglicemia intracelular é o evento inicial na formação de AGEs intra e extracelulares: os AGEs, absorvidos pelos receptores celulares, estimulam a síntese de citocinas pró-inflamatórias e proteínas da matriz.

Aumento do fluxo da via poliol. A ativação da aldose redutase leva ao aumento da conversão de glicose em sorbitol.

Ativação de isoformas da proteína quinase C. Intracelular hiperglicemia aumenta a quantidade de diacilglicerol nas células vasculares dos diabéticos.

Aumento do fluxo da via da hexosamina. O excesso de glicose intracelular é desviado para a via da hexosamina, levando ao aumento da produção do fator de crescimento transformador 1 e do inibidor-1 do ativador do plasminogênio.

Esses quatro mecanismos foram revisados com precisão por Brownlee (2001). Curiosamente, de maneiras diferentes, eles induzem a superprodução de ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) pela cadeia mitocondrial de transporte de elétrons e deve-se dizer que, desde 1991, Baynes postulou que a alteração em pacientes diabéticos pode depender de um aumento do estresse oxidativo. West (2000) propôs um esquema que indica claramente a interação entre hiperglicemia e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, como os radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxila, acompanhados de uma depleção de compostos e enzimas antioxidantes.

Um nível aumentado de xantina oxidase no nível endotelial (Parks e Granger, 1983; Houston et al., 1999) **aumenta a liberação local de superóxido de ânion** que, ao reagir rapidamente com óxido nítrico, por um lado, diminui o relaxamento vascular (aumenta a agregação plaquetária!) e, por outro, permite a formação de ânion peroxinitrito (Stamler et al., 1992; Stamler, 2004; Kokura et al., 2002). Já sabemos que o **ânion peroxinitrito é altamente tóxico** e inativa várias enzimas cruciais para a sinalização celular correta (Mallozzi et al., 1997; Evans et al. 2002).

O equilíbrio desequilibrado entre espécies reativas de oxigênio e antioxidantes, particularmente uma baixa taxa reduzida de glutatona / glutatona oxidada, geralmente precede a hipertensão no diabetes. Outro círculo vicioso pode começar quando os AGEs ligados à membrana dos eritrócitos estimulam a produção de lipoperóxidos e a adesão ao endotélio. Esse processo, por sua vez, favorece a migração transendotelial de monócitos, com conseqüente

exacerbação do estresse oxidativo (Zoukourian et al., 1996; Rattan et al., 1997). Para interromper essa involução, há uma necessidade constante de conceber intervenções terapêuticas eficazes.

TERAPIAS ORTODOXAS PARA A SÍNDROME METABÓLICA Primeiro, todos os pacientes devem ser submetidos a verificações de rotina para acompanhar o curso da doença, como testes diários do nível de glicose no sangue (picada no dedo) e a cada trimestre a medição da hemoglobina glicada A1 c. Este é um bom marcador para revelar o nível médio de glicose no sangue ao longo do tempo. Além disso, devem verificar o peso corporal, pressão arterial, colesterol, triglicerídeos, biomarcadores típicos (níveis de peptídeo C-reativo, atividade da aldose redutase e frutolisina), níveis de proteína C-reativa e assim por diante.

Como fica claro que hiperglicemia representa um fator de risco contínuo,

são necessárias modalidades para melhorar o controle glicêmico e diferem para diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. Uma ingestão baixa em gorduras e uma dieta balanceada (1200-1500 Kcal) é eficaz na redução de peso e pode reverter a resistência à insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Um estilo de vida espartano é útil, mas a adesão a longo prazo geralmente é ruim e, conseqüentemente, a tendência predominante é adotar uma abordagem farmacológica que possa reduzir a carga de morbimortalidade devido à hiperglicemia. Bell (2004, a) sugeriu uma terapia oral tripla flexível para diabetes tipo 2 com a possível adição de insulina, se necessário. Infelizmente, apenas alguns pacientes entendem a importância de um controle contínuo e rigoroso da glicemia.

Como reequilibrar o potencial redox continua sendo um problema em aberto.

Uma abordagem óbvia é a administração ao longo da vida de uma dieta equilibrada de antioxidantes que forneceu resultados controversos. No entanto, embora não haja dúvida de que isso é útil em várias condições relacionadas ao estresse oxidativo, há evidências 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). As razões para explicar esse problema foram enumeradas e discutidas no capítulo 8. Portanto, uma suplementação oral adequada, embora não seja prejudicial, pode não ser suficiente

para bloquear as complicações do diabetes. Isso se torna compreensível, tendo em mente que a maior parte do dano celular é devido a uma produção excessiva intracelular de oxidantes que permanecem inativos por um conteúdo anormalmente baixo de GSH e função enzimática prejudicada realizada por várias enzimas (superóxido dismutação; GSH peroxidase; GSH redutase; catalase; glicose-6-fosfato desidrogenase), geralmente agindo de forma cooperativa. Além disso, pelo menos duas das principais enzimas que degradam a 4-HNE, a GSH-S-transferase e a aldeído desidrogenase, foram encontradas reduzidas nos microsomas hepáticos e nas mitocôndrias de ratos diabéticos (Traverso et al., 2002). Deve-se enfatizar que mesmo um nível plasmático normal de antioxidantes é incapaz de diminuir o estresse oxidativo intracelular, que é um processo contínuo que leva a uma

dano difuso e eventualmente morte celular. Além disso, a sobrecarga de ferro em pacientes diabéticos com doenças hemolíticas, embora usualmente tratada com terapia de quelação (Olivieri e Brittenham, 1997), só pode piorar o estresse oxidativo (Loebstein et al., 1998). Finalmente, **uma vez iniciado, o estresse oxidativo endógeno dura toda a vida e não pode ser comparado a um estresse oxidativo extremamente transitório e calculado que ocorre durante a terapia com ozônio.**

A TERAPIA OXIGÊNICA-OZÔNICA PODE REBALANÇAR O ESTRESSE OXIDATIVO E ESTABILIZAR A SÍNDROME DISMETABÓLICA?

Em primeiro lugar **Gostaria de enfatizar que a terapia de ozônio proposta não se destina a substituir o regime de tratamento ortodoxo por diabetes e a minimizar a morbidade cardiovascular.** Da mesma forma, todas as mudanças de estilo de vida sugeridas na última década, como redução congruente da ingestão de alimentos, incluindo consumo de gordura saturada, aumento da captação de óleo de peixe (Mori et al., 2003), fibras e antioxidantes, além de pelo menos 30 minutos de atividade física, **permanecem importância crucial. No entanto, na minha opinião, tudo isso, por melhor que seja, não é suficiente porque é incapaz de diminuir suficientemente o estresse oxidativo crônico e realmente estabilizar ou reverter a doença.**

No capítulo 8, todas as estratégias possíveis conhecidas hoje para reduzir o estresse oxidativo foram discutidas e emergiu que a ozonioterapia cuidadosamente realizada, **PARADOXICAMENTE**, induz uma resposta adaptativa única capaz de reduzir o estresse oxidativo endógeno.

Para a síndrome dismetabólica, proponho o tratamento usual com AHT

com base na exposição breve de um volume de sangue do paciente (no máximo 225 ml mais 25 ml de **citrate de 3,8% Na**) a um volume igual da mistura gasosa (**98% de O₂ e 2% de O₃**) com uma concentração baixa e média de ozônio a ser lentamente aumentada de 20 para 40 mcg / ml de gás por ml de sangue (0,42-0,83 mM) três vezes por semana durante o primeiro mês, duas vezes por semana no segundo e terceiro meses, seguido de uma terapia de manutenção de pelo menos um AHT mensalmente.

Infelizmente, pacientes diabéticos com acesso venoso inadequado não podem ser submetidos à infusão da solução “gluco-peróxido” mas poderia sofrer BOEX em doses leves de ozônio a uma temperatura moderada. Alguns pacientes podem preferir fazer insuflação auto-retal em casa também com dosagens leves de ozônio em dias alternados.

Que vestígios de EROs, particularmente o peróxido de hidrogênio, podem atuar como mensageiros fisiológicos não é mais surpreendente, porque agora está claro que eles são capazes de ativar várias vias bioquímicas e imunológicas nas células sanguíneas (capítulo 4). Além disso, quando o sangue ozonizado é reinfundido no doador ou os LOPs são absorvidos da pele ou da mucosa colorretal, primeiro o endotélio e depois 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 uma melhora

regulação de enzimas antioxidantes como SOD, GSH peroxidase, GSH redutase, GSH transferase, bem como glicose-6-fosfato desidrogenase.

Além disso, o fenômeno da adaptação ao estresse oxidativo crônico implica que os repetidos tratamentos com ozônio induzem a síntese de proteínas do estresse oxidativo, das quais HO-1 é um exemplo prototípico. Essa enzima prodigiosa produzirá um nível mais alto de bilirrubina (um antioxidante lipofílico igualmente potente como o tocoferol) e o CO. A enzima indiretamente reduz a constrição vascular porque suprime a expressão gênica da 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 aumentada pela terapia com ozônio (Valacchi e Bocci,

2000), é o vasodilatador e inibidor fisiológico mais importante da agregação e adesão de plaquetas e leucócitos ao endotélio, e certamente traços de CO cooperam com o NO no aumento do relaxamento vascular. Embora parte do NO liberado seja imediatamente eliminado pelo Fe^{2+}

Heme de hemoglobina, alguns são convertidos em compostos mais estáveis, como S-nitroso-hemoglobina e uma variedade de S-nitrosotióis (Jia et al., 1996; AlSa'doni e Ferro; 2000; Rafikova et al., 2002; Rassaf et al., 2002), que pode relaxar e aumentar o fluxo sanguíneo em vasos distantes do local de origem. Entretanto, no diabetes, o endotélio gera mais superóxido de ânion, o que neutraliza as atividades funcionais do NO e causa vasoconstrição dos vasos, além da ativação plaquetária e, portanto, é pelo menos em parte responsável pelo dano microvascular. A produção excessiva de superóxido de ânion e a conseqüente falta de equilíbrio do equilíbrio fisiológico entre NO e superóxido não se devem apenas às conseqüências dismetabólicas da hiperglicemia (West, 2000), mas também a uma quantidade aumentada de xantina oxidase ligada a células endoteliais (Houston et al., 1999). Esse fenômeno não ocorre apenas no diabetes, mas em várias patologias, como hepatite crônica, isquemia-reperfusão e anemias hemolíticas (Tan et al., 1993; Sarnesto et al., 1996). Não há dúvida de que um aumento constante de superóxido, portanto de peróxido de hidrogênio e possivelmente radicais hidroxila, prejudica as funções vasculares e instaura um estresse oxidativo crônico. Além disso, o superóxido não apenas consome parte do NO, mas também o converte em peroxinitrito responsável pela oxidação de proteínas e lipídios, o que explica bem a lesão progressiva do tecido (Beal, 2002). Também a ativação de granulócitos, via mieloperoxidase, produz ácido hipocloroso que é outro composto oxidante potente que introduz grupos carbonila nas proteínas (Levine, 2002). O dano pode ser estendido às células restantes no pâncreas ou pode alterar os receptores de insulina nos tecidos-alvo. Assim, um dos escopos para a terapia proposta é interromper esse ciclo involutivo de eventos renormalizando a proporção de óxido nítrico / superóxido no nível endotelial, o que eventualmente deve restaurar o fluxo sanguíneo normal e desacelerar o estado inflamatório sutil que perpetua o processo. . portanto um dos escopos para a terapia proposta é interromper esse ciclo involutivo de eventos renormalizando a relação óxido nítrico / superóxido no nível endotelial, o que eventualmente deve restaurar o fluxo sanguíneo normal e desacelerar o estado inflamatório sutil que perpetua o processo. portanto um dos escopos para a terapia proposta é interromper esse ciclo involutivo de eventos renormalizando a relação óxido nítrico / superóxido no nível endotelial, o que eventualmente deve restaurar o fluxo sanguíneo normal e desacelerar o estado inflamatório sutil que perpetua o processo. portanto **a ozonoterapia não apenas melhora a fisiologia da circulação,**

fato comprovado, mas possivelmente aumenta a secreção de insulina e / ou pode diminuir a resistência à ação da insulina. Em outras palavras, a ozonioterapia pode transformar um "vicioso" em um círculo "virtuoso".

**EXPERIMENTAL E CLÍNICA EVIDÊNCIA NAQUELA
OZONETERAPIA É ÚTIL EM DIABETES**

Um artigo que trata da ozonioterapia demonstrou que ratos estreptozotocindiabéticos tratados 10 vezes em duas semanas com oxigênio-ozônio (com uma concentração de ozônio de 50 mcg / ml) via insuflação retal mostraram, em comparação com os controles, uma hiperglicemia reduzida e de biomarcadores (aldose redutase e frutolisina) relacionada ao diabetes (Al-Dalain et al., 2001). Ao mesmo tempo, os níveis totais de hidroperóxidos e malondialdeído não diferiram do grupo controle e, além disso, a adaptação ao tratamento com ozônio foi demonstrada por um aumento significativo na fração solúvel de homogenatos do pâncreas de GSH, superóxido dismutase e catalase. Considerando que a insuflação retal 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 bons demais para ser verdade! É lamentável que a avaliação da abordagem AHT não seja tecnicamente viável no rato, mas, no entanto, a insuflação retal de gás, se realmente funcionar, tem a vantagem de não ser invasiva, simples e barata. Nesta fase, as evidências clínicas de que a ozonioterapia é útil foram observadas várias vezes por terapeutas da ozonioterapia, inclusive eu, mas um ensaio clínico controlado ainda precisa ser realizado. A isquemia crônica dos membros é frequentemente acompanhada de diabetes tipo 2 e esses pacientes foram tratados com vantagem com a AHT. A necessidade de reduzir a dose de insulina, sugerindo melhora da secreção de insulina ou / e aumento da sensibilidade do receptor, tornou-se uma observação comum. No entanto, parece urgente organizar um ensaio clínico apropriado para avaliar se um ciclo inicial, a inclusão de 28 tratamentos durante três meses (como mencionado anteriormente) pode modificar parâmetros críticos, incluindo níveis de peptídeos glicêmicos e reativos a C, glicosilação não enzimática, atividade da aldose redutase, AGEs e balanço antioxidante-prooxidante. Devido à estequiometria precisa do AHT, preferimos essa abordagem ao invés da insuflação retal. A estratégia adotada "comece devagar, vá devagar" parece a mais idônea para induzir a tolerância ao ozônio e o reequilíbrio do sistema redox. Tendo em mente que a ozonioterapia pode modificar os níveis glicêmicos, é imprescindível um controle rigoroso e, obviamente, seria muito interessante acompanhá-lo por vários meses. AGEs e o equilíbrio antioxidante-prooxidante. Devido à estequiometria precisa do AHT, preferimos essa abordagem ao invés da insuflação retal. A estratégia adotada "comece devagar, vá devagar" parece a mais idônea para induzir a tolerância ao ozônio e o reequilíbrio do sistema redox. Tendo em mente que a ozonioterapia pode modificar os níveis glicêmicos, é imprescindível um controle rigoroso e, obviamente, seria muito interessante acompanhá-lo por vários meses. AGEs e o equilíbrio antioxidante-prooxidante. Devido à estequiometria precisa do AHT, preferimos essa abordagem ao invés da insuflação retal. A estratégia adotada "comece devagar, vá devagar" parece a mais idônea para induzir a tolerância ao ozônio e o reequilíbrio do sistema redox. Tendo em mente que a ozonioterapia pode modificar os níveis glicêmicos, é imprescindível um controle rigoroso e, obviamente, seria muito interessante acompanhá-lo por vários meses.

É quase desnecessário dizer que se a ozonioterapia melhorar a condição diabética, ela deve ser continuada por um período indeterminado. Na DMRI e na isquemia crônica de membros, observamos que após o ciclo inicial, pelo menos um tratamento com AHT por mês parece suficiente para manter a melhora clínica. Além disso, pode valer a pena avaliar em um conjunto de pacientes se a insuflação retal de ozônio merece consideração. Isso ocorre porque os pacientes interessados, devidamente instruídos e verificados rotineiramente, podem realizar

administração por longos períodos, como geralmente é realizado por pacientes infectados pelo HIV.

CONCLUSÕES A síndrome dismetabólica é reconhecida como uma das doenças mais graves nos países ocidentais causadas por várias alterações metabólicas, como diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, aterosclerose, disfunção renal com o denominador comum representado por estresse oxidativo crônico. Embora a medicina ortodoxa possua vários medicamentos bons para bloquear a progressão do diabetes e da aterosclerose, continua ignorando a capacidade da ozonioterapia capaz de melhorar: a) circulação sanguínea e fornecimento de oxigênio aos tecidos isquêmicos; b) corrige o estresse oxidativo crônico, regulando positivamente o sistema antioxidante; c) induz, sem efeitos colaterais, um estado de bem-estar e euforia e d) pode melhorar a secreção de insulina ou sua eficácia. Pacientes diabéticos, particularmente aqueles com úlceras nos pés, são críticos e hoje eles ainda têm um prognóstico sombrio. Isso ocorre porque eles precisam de uma terapia multiforme com o objetivo de eliminar a infecção, a isquemia periférica e a neuropatia. Embora ainda não tenhamos certeza sobre a correção da disinsulinemia, testemunhamos melhorias dramáticas em pacientes prontos para amputação, realizando AHT e aplicação tópica diária de óleo ozonizado. Enquanto certamente não estamos negligenciando

a importância de medicamentos antidiabéticos, estatinas, anti-hipertensivos e assim por diante, julgamos deplorável desconsiderar o benefício de uma terapia combinada de ozônio.

8) QUALQUER DOENÇA HEMATOLÓGICA É TRATÁVEL COM TERAPIA COM OZÔNIO?

As doenças malignas hematológicas em crianças são tratadas com um sucesso notável pela medicina ortodoxa e duvido que a terapia com ozônio seja útil. Após o fracasso do IFN, a leucemia mielóide crônica, em adultos, agora é tratada com um novo medicamento: mesilato de imatinibe, que é um inibidor seletivo da tirosina quinase capaz de interromper a proliferação de células tumorais. A "terapia molecular" é um novo avanço, e espera-se que a possibilidade de adicionar drogas similares simultaneamente contrarie a tendência das células neoplásicas de se tornarem resistentes.

Existem duas doenças: anemia falciforme (SCA) e beta talassemia major (TM), que estão levando à deficiência de oxigênio no sangue acompanhada de outras manifestações graves em que a aplicação da ozonioterapia pode ser útil. Pacientes com síndrome da MT podem sobreviver se receberem transfusão sanguínea regular e infusão de desferrioxamina ou transplante de medula óssea de um doador adequado. **Entre as anemias hemolíticas, a SCA e a MT são as anemias crônicas hereditárias mais relevantes e comuns, devido a:**

síntese de cadeia de globina alterada ou prejudicada. A biossíntese alterada de β -globina leva a uma série de problemas como eritropoiese ineficaz, quebra acelerada de eritrócitos, sobrecarga de ferro, hipóxia tecidual, crescimento prejudicado e 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 a lesão peroxidativa do tecido acompanham a anemia e representam uma complicação inevitável que acelera as anormalidades de múltiplos órgãos (Livrea et al., 1996; Angelucci et al., 1997; 2000; Cighetti et al. 2002). Existe outra possibilidade de corrigir o estresse oxidativo crônico que, dia após dia, estabelece uma involução negativa? Melhorando a terapia quelante e um suplemento de antioxidantes (Asplund, 2002),

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, eu gostaria de examinar a validade de vários mecanismos que representam uma base racional para avaliar a eficácia da terapia com ozônio.

A anemia falciforme (SCA) ou drepanocitose é uma doença genética comum entre a população negra devido a um distúrbio autossômico recessivo que envolve uma única substituição de aminoácidos na subunidade beta de uma hemoglobina peculiar, denominada hemoglobina S (HbS) para distingui-la. a hemoglobina A normal do adulto (HbA). Vernon Ingram em 1954 fez a descoberta memorável que **HbS contém valina em vez de glutamato na posição 6 da cadeia β** e Linus Pauling em 1949 já haviam demonstrado que a HbS possui um ponto isoelétrico de 7,09 (oxyHb) e 6,91 (desoxyHb) em comparação com a Hb normal (6,87 e 6,68, respectivamente).

Pacientes com SCA são homocigotos para o gene anormal e até 35% dos eritrócitos são falciformes, enquanto os heterocigotos normalmente não são sintomáticos e 1% dos eritrócitos pode ser falciforme. Pacientes com SC homocigotos têm geralmente menos de 20% de HbF, 3% de HbA2 e 70-80% de HbS. **A foice ocorre quando os eritrócitos, passando através da circulação capilar (a pO_2 diminui de 98 para cerca de 40), libera oxigênio para os tecidos.** O processo de desoxigenação provoca uma rápida mudança na estrutura terciária da HbS com a formação de um precipitado intracelular constituído por fibras com 21,5 nm de espessura. Curiosamente, o HbF inibe a polimerização do HbS, de modo que os eritrócitos com um alto teor de HbF são protegidos de alguma forma contra a falcização.

Consequentemente, o eritrócito falciforme se torna rígido e deformado e, ao obstruir a circulação, provoca isquemia e infarto.

As crises oclusivas dos vasos devido ao aprisionamento físico ou aumento da adesão dos eritrócitos falciformes ao 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. De fato, há uma ativação de macrófagos, um aumento de leucócitos com liberação de citocinas e, conseqüentemente, uma alteração da adesão celular em relação a monócitos e neutrófilos (Muller, 2002). Embora qualquer órgão possa estar envolvido, o comprometimento das funções cardiopulmonar, hepática renal, esquelética, ocular e neurológica é mais comum (Prengher et al., 2002).

Assim, a SCA é uma doença grave e apenas 2% dos cerca de 120.000 bebês afetados nascidos na África sobrevivem até os cinco anos de idade. A medicina convencional praticamente não ajuda os pacientes nos países pobres. Em teoria, os afro-americanos poderiam ser submetidos a transplante de medula óssea, mas isso raramente é realizado e é acompanhado por uma mortalidade significativa (Hoppe e Walters, 2001). No futuro, a terapia gênica pode se tornar útil (Pawliuk et al., 2001). A administração de um medicamento por via oral pode ser prática, mas até o momento, entre agentes potencialmente melhoradores, como hidroxureia (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 crises dolorosas, mas a droga é um pouco tóxico, mutagênico e possivelmente imunossupressor (Steinberg, 1999). Clotrimazol, um Ca específico $2 + -$ K + ativado inibidor de canal, pode reduzir a desidratação deletéria dos eritrócitos falciformes, mas ainda precisa ser validado (Brugnara et al., 1996). Da mesma forma, o uso de anticorpos contra integrinas adesivas, embora possa funcionar como uma estratégia anti-oclusiva, ainda precisa ser testado (Kaul et al, 2000). Crises dolorosas podem ser tratadas com analgésicos, hidratação e administração de oxigênio (Steinberg, 1999). Um suplemento oral diário de ácido fólico é 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 pequenas anormalidades eritrocitárias a uma doença com risco de vida devido a grandes diferenças na síntese das cadeias de globina. Em contraste com o SCA discutido anteriormente, **as cadeias β de pacientes com MT têm uma estrutura normal, mas geralmente são quase indetectáveis.** A frequência genética da MT é de cerca de 0,1 na Sicília e em outras ilhas do Mediterrâneo, mas a doença também está presente na Ásia e na África. Dois pais heterozigotos (característica da β -talassemia) geram estatisticamente um em cada quatro filhos no estado homozigoto com β talassemia maior (TM) ou anemia de Cooley. **Os eritrócitos contêm um excesso de cadeias e praticamente poucas ou nenhuma cadeia β** (Scott et al., 1993). Devido à diminuição da solubilidade, as cadeias livres formam agregados insolúveis nos precursores dos eritrócitos na medula óssea. O resultado é uma extensa destruição intramedular dos eritróides e, em qualquer caso, uma curta vida útil dos eritrócitos circulantes. Esses defeitos causam anemia grave, hemólise periférica, liberação de ferro livre, hemossiderose, crescimento prejudicado, alterações anormais.

desenvolvimento e expectativa de vida curta. A hematopoiese extramedular hepática e esplênica é inútil. Pacientes com MT, capazes de regular positivamente

-a produção em cadeia tem um curso clínico menos severo porque as cadeias combinam-se com as cadeias livres para formar a hemoglobina fetal estável (HbF), que, no entanto, é incapaz de fornecer oxigênio conforme solicitado na vida normal.

Para prevenir a MT, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal são essenciais, mas nem sempre suficientes. Os pacientes podem ser apoiados com suplemento diário de ácido fólico e, para manter pelo menos um nível de 9 g Hb / dL, é necessária terapia de transfusão de doadores normais, mas isso, a longo prazo, implica aloimunização, risco de infecções virais e inevitavelmente sobrecarga fatal de ferro. Infusões constantes de desferrioxamina e flebotomia são eficazes (Angelucci et al., 1997), enquanto o valor da administração oral de deferiprona permanece incerto (Pippard e Weatherall,

2000). portanto em alguns pacientes, um excesso de Fe²⁺ melhora a formação de espécies radicais não suficientemente neutralizadas pelo sistema antioxidante.

O transplante de medula óssea, embora com algum risco, é capaz de modificar o prognóstico, mas não pode ser aplicado em larga escala. Curiosamente, foi descoberto que a proteína estabilizadora da hemoglobina alfa atua como acompanhante e bloqueia os efeitos deletérios da precipitação livre de Hb. Se a falta ou mutação do AHSP na MT revelar-se realmente prejudicial, a terapia gênica pode ajudar esses pacientes no futuro.

A terapia com oxigênio e ozônio pode ser útil e por quê?

Já temos a disponibilidade de alguns dados clínicos fornecidos pelo Centro Nacional de Pesquisa Científica em Havana. Médicos cubanos realizaram um ensaio clínico randomizado em 55 pacientes com SCA (30 experimentais e 25 controles). Uma mistura gasosa composta por cerca de 97% de oxigênio e 3% de ozônio foi administrada diariamente (5 dias por semana) por 3 semanas em 30 pacientes pela via retal por insuflação. O grupo controle recebeu apenas analgésicos, vasodilatadores e infusão de soro fisiológico IV. **O grupo tratado com ozônio apresentou um aumento na PO arterial₂ e uma frequência e gravidade significativamente reduzidas (em cerca de 50%) das crises dolorosas.** Nenhum efeito colateral foi registrado (Gomez et al., 1995).

Avanços básicos recentes e avaliação clínica resultados alcançados em
as vasculopatias que usam essa terapia parecem muito encorajadoras (capítulo 9, seção II) e seduzem o teste em hemoglobinopatias.

Deixe-me examinar os prós e os contras de um ciclo de tratamento com base no procedimento bem padronizado da auto-hemoterapia ozonizada usando 225 ml de sangue (+25 ml de citrato de Na em 3,8%) e 225 ml de gás em baixa concentração de ozônio (começando com 10 mcg / ml por ml de sangue e aumentando lentamente até 30 mcg / ml). A transfusão autóloga é bastante segura e o uso de baixas concentrações de ozônio não causa danos aos eritrócitos normais ou patológicos e afeta o aumento da hemólise permanece insignificante ($\pm 0,2\%$). Isso ocorre porque a atividade oxidante se esgota quando

O ozônio é solubilizado na água plasmática e reage instantaneamente com uma variedade de biomoléculas, nomeadamente PUFA, antioxidantes hidrossolúveis que geram ERO, principalmente peróxido de hidrogênio e uma variedade de LOPs.

Com base em nossa hipótese de trabalho, ROS e LOPs são os mensageiros de ozônio capazes de ativar várias vias bioquímicas e imunológicas nas células sanguíneas. Além disso, após a reinfusão sanguínea no doador, o endotélio inicialmente e as células parenquimatosas interagem com os LOPs. Agora temos boas evidências de que um curso prolongado de AHT é capaz de reativar vários processos biológicos que, simultânea ou sucessivamente, se combinam para melhorar a fisiologia da circulação e reduzir o estresse oxidativo crônico. Escusado será dizer **a terapia com ozônio não pode modificar as irregularidades genéticas**. No entanto, demonstramos que, devido à regulação positiva das enzimas antioxidantes co-ativadas pelo G6PD, os eritrócitos recém-formados são mais resistentes ao estresse oxidativo e, mais ou menos rapidamente, dependendo do esquema terapêutico, tornam-se uma grande proporção de células circulantes.

Enquanto qualquer AHT representa 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 ex vivo durante a exposição do sangue ao ozônio e transmitido ao doador durante a reinfusão sanguínea. **Deve ficar claro que, sem estresse, não haverá efeito biológico**. A síntese da proteína do estresse oxidativo (OSP), particularmente HO-1 ou HSP-32, é um exemplo claro. HO-1 aumentará a degradação do heme, resultando em um nível mais alto de bilirrubina (um poderoso antioxidante lipofílico) e CO (Morita e Kourembanas, 1995). Foi demonstrado que a expressão de HO-1 reduz a constrição vascular porque suprime a expressão gênica da endotelina-1 e inibe a proliferação de células do músculo liso (Duckers et al., 2001).

Demonstramos que as células endoteliais humanas que entram em contato com o plasma ozonizado, portanto os LOPs, aumentam a liberação de NO (Valacchi e Bocci, 2000). Este composto, após a ligação ao receptor nas células musculares lisas, ativa a guanilato ciclase, de modo que um nível aumentado de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) causa relaxamento e, assim, vasodilatação. É sabido que o NO inibe a agregação e adesão de plaquetas e leucócitos e certamente coopera com o CO na melhora do relaxamento vascular. Embora a meia-vida intravascular do NO seja de cerca de 2 ms, importantes vias bioquímicas que descrevem **a formação de S-nitroso-hemoglobina e S-nitrosotióis foi descrita (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 de tecidos isquêmicos distantes do local de origem**. A possibilidade de um aumento da vasodilatação não pode ser subestimada porque, na SCA, a oclusão dos vasos não é causada apenas por eritrócitos falciformes, mas é facilitada por vasoconstrição e obstrução devido à adesão de plaquetas e leucócitos ao

endotélio. Um estado inflamatório sutil com liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação plaquetária agrava ainda mais o processo.

Um relatório inicial mostrou que baixas concentrações de NO aumentariam a afinidade do oxigênio HbS quando os pacientes com SCA inalassem NO a 80 ppm no ar (Head et al., 1997). Esta teria sido uma abordagem terapêutica útil, mas dados recentes (Gladwin et al., 1999; Hrinczenko et al., 2000) esclareceram que o desvio à esquerda induzido em P50 se correlaciona com um aumento inaceitável da formação de metahemoglobina. Outro mecanismo que tem sido buscado é a 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).

No entanto, o importante papel do NO pode ser comprometido por uma liberação excessiva de superóxido de ânion: em condições fisiológicas, o endotélio produz quantidades mínimas de 1-10 μ M de NO e 1 nM de superóxido, mas o NO é rapidamente eliminado pelos eritrócitos (na verdade, o heme de ferro II da Hb) que explica sua meia-vida curta. **Embora o superóxido de ânion exiba atividades funcionais (vasoconstrição, ativação plaquetária etc.) exatamente o oposto do NO, em condições normais há uma espécie de equilíbrio.** Entretanto, em circunstâncias patológicas como hepatite crônica, isquemia-reperusão e hemoglobinopatias graves, o fígado, principal repositório da xantina desidrogenase (XDH), permite sua conversão em xantina oxidase (XO) e 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 se liga às células endoteliais, a conseqüente geração excessiva de superóxido e peróxido de hidrogênio prejudica a função vascular e instaura um estresse oxidativo crônico (Aslan et al., 2001).** Além disso, o superóxido de ânion aumenta o consumo de NO e a formação de peroxinitrito (ONOO⁻), um composto mortal que induz oxidação de proteínas e lipídios, prolongando a lesão tecidual. Não se esqueça que, na SCA, os eritrócitos falciformes já estão gerando grandes quantidades de EROs e LOPs. **Claramente, a produção desequilibrada de NO / superóxido contribui muito para o dano vascular difuso e para uma involução progressiva da SCA.**

Apesar da terapia quelante e da flebotomia, os pacientes com MT apresentam um estresse oxidativo progressivo gerado pelo desequilíbrio entre as cadeias e e agravado pela sobrecarga hepática e cardíaca de ferro.

CONCLUSÕES: a ozonioterapia ao longo da vida é viável, como demonstramos na degeneração macular relacionada à idade, na isquemia crônica dos membros e na angina abdominal. Após um ciclo inicial, incluindo 24 tratamentos em três meses (duas vezes por semana), o efeito terapêutico provavelmente pode ser mantido com três tratamentos por mês. É provável que ocorra a regulação positiva de enzimas antioxidantes e 2,3-difosfoglicerato

durante os primeiros dois meses, enquanto a melhoria reológica (a diminuição da pressão arterial é a norma) devido ao reequilíbrio NO / Superóxido pode levar de dois a três meses.

A ozonização do sangue do paciente deve ser realizada com cuidado, avaliando primeiro a capacidade antioxidante para empregar a concentração ideal de ozônio. A estratégia usual "começa baixo, vai devagar" é a mais idônea para induzir a tolerância ao ozônio e o reequilíbrio do sistema redox. Esta abordagem irá

provavelmente diminuir a frequência de alotransusão, a gravidade das crises vaso-oclusivas dolorosas na SCA e melhorará o metabolismo e a qualidade de vida. A terapia de quelação com desferrioxamina deve ser continuada regularmente e, para potencializar a capacidade antioxidante plasmática, devemos prescrever a suplementação diária de antioxidante oral usual uma semana antes de iniciar a terapia. As hemoglobinopatias são frequentemente complicadas pela infecção crônica pela hepatite C e, embora a combinação de interferon alfa e ribavirina seja eficaz (Li et al., 2002), pode muito bem ser fortalecida pelo AHT ozonizado.

O tratamento proposto pelos médicos cubanos de insuflação de ozônio pela via retal foi avaliado em coelhos (Bocci et al., 2000), mas em comparação com a estequiometria da AHT, é muito aproximado. No entanto, é ainda mais barato e passível de autoadministração. Se a ozonioterapia for comprovadamente útil nas hemoglobinopatias, é necessária uma reavaliação da rota do IR também porque o paciente, uma vez devidamente instruído, pode fazê-lo em casa. Uma desvantagem da ozonioterapia é que a falta de eletricidade e oxigênio médico pode impedir a produção de ozônio para a terapia SCA em partes remotas da África. O mesmo problema ocorre no tratamento da malária e infecções por HIV.

Para superar essas dificuldades, uma opção promissora é a infusão da "solução de glicoperóxido" com concentrações de peróxido de hidrogênio no intervalo médio-baixo (0,03-0,09%).

9 A TERAPIA DO OZÔNIO PODE retardar a progressão do estresse oxidativo em doenças renais e hemodiálise?

Não há dúvida de que **glomerulo infeccioso ou autoimune** a nefrite e os estágios finais da insuficiência renal associados à hemodiálise são caracterizados, em uma extensão diferente, por um desequilíbrio entre os mecanismos **pró e antioxidantes**. Já há três décadas, Lindner et al. (1974) observaram uma progressão mais rápida da aterosclerose na hemodiálise de manutenção prolongada. Atualmente, há uma abundância de relatos ligando inflamação (portanto, estresse oxidativo crônico) devido a

doenças e hemodiálise (Knudsen et al., 1989; Ceballos-Picot et al., 1996, b., Hasselwander e Young, 1998; Witko-Sarsat et al., 1998; Morena et al., 2000; Rousseau et al., 2000). Os nefrologistas têm vários medicamentos à sua disposição, mas, infelizmente, alguns pacientes progridem para insuficiência renal, provavelmente porque somos incapazes de corrigir o círculo vicioso iniciado e perpetuado por um sistema redox desarranjado. Além disso, o rim não possui a capacidade regenerativa do fígado e essa é uma das razões para explicar por que muitas vezes “as nefropatias carecem de tratamento específico e progridem incansavelmente para a doença renal em estágio final” (Ruggenti et al., 2001). Eu acredito que outra razão importante é que **a medicina ortodoxa ainda não possui uma estratégia válida para reduzir o estresse oxidativo nas doenças renais e a natureza nem sempre é benevolente**. Até o momento, ainda não foi reconhecido que a terapia com ozônio não apenas pode corrigir um estresse oxidativo crônico, mas também pode estimular recursos inexplorados, capazes de proporcionar uma recuperação natural.

Gostaria então de sugerir a combinação de tratamentos convencionais com ozonioterapia em qualquer nefropatia inicial para evitar o risco de progressão em direção a uma doença crônica. Isso pode ser facilmente alcançado com uma auto-hemoterapia ozonizada moderada a cada duas semanas ou com a infusão diária da solução de "glicoperóxido" ou com o RI como último recurso. Pelo menos na nefrotoxicidade induzida por cisplatina em ratos, foi demonstrado que a terapia com ozônio intrarretal preveniu e corrigiu o desequilíbrio antioxidante renal causado por esse agente quimioterápico tóxico (Borrego et al., 2004; Gonzalez et al.,

2004). Anteriormente Zamora et al. (comunicação pessoal) demonstraram em ratos que o pré-condicionamento oxidativo, obtido pela administração intraperitoneal ou retal de ozônio, inibe a liberação de TNF alfa durante choque endotóxico. Embora eu admita que os resultados experimentais em ratos nem sempre possam ser duplicados em pacientes, devemos reconhecer **o poder paradoxal do ozônio na indução rápida da regulação positiva defensiva das enzimas antioxidantes**. Seria errado aceitar o conceito de irreversibilidade inevitável das nefropatias principalmente porque não temos idéia dos efeitos farmacológicos do sangue ozonizado na circulação renal, metabolismo e possível liberação de nefropoietinas. Se a combinação terapêutica proposta produzir resultados positivos, poderemos poupar mais tarde a miséria de muitos pacientes e o custo da hemodiálise.

No entanto, se o paciente já estiver em hemodiálise, um programa bem construído de ozonioterapia pode melhorar a qualidade de vida, reduzir a morbidade e possivelmente atrasar a mortalidade? Por várias razões, os pacientes hemodializados sofrem de uma síndrome dismetabólica (este capítulo, seção VII), culminando em complicações vasculares, neuropatias, infecções crônicas, diabetes e assim por diante, que são mantidas e agravadas pelo estresse oxidativo crônico.

Nos últimos dois anos, um grupo polonês já apresentou resultados importantes, demonstrando que a AHT ozonizada, em pacientes com DAOP em hemodiálise de manutenção, normaliza o perfil lipídico e os vasos vasculares.

metabolismo, de modo a melhorar a capacidade de caminhar e os sinais clínicos de isquemia serem significativamente atenuados. Além disso, nenhum sinal de toxicidade, avaliado pelo exame de vários parâmetros bioquímicos e até da atividade natural do assassino, tornou-se aparente (Tylicki et al., 2003; 2004; Biedunkiewicz et al., 2004). Na Unidade de Nefrologia do Hospital Siena, o prof. N. Di Paolo e eu também tivemos a oportunidade de realizar a ozonioterapia, com a técnica EBOO, em pacientes muito críticos, um dos quais foi afetado por fascíte necrosante (Figura 12). Os resultados foram bons ou excelentes e, novamente, sem efeitos adversos (Di Paolo et al., 2000; 2003).

Qual pode ser o procedimento de ozonioterapia mais adequado, menos traumático e prático a ser aplicado por períodos muito prolongados em pacientes em hemodiálise? A preservação cuidadosa dos acessos vasculares é uma questão de vida ou morte, mas a AHT, a infusão de "glicoperóxido" ou o EBOO não estão adicionando um estresse supérfluo. Planejamos avaliar um protocolo que aplique em paralelo um filtro de diálise e um trocador de gases, um oxigenador especial resistente ao ozônio e biocompatível. Para obter uma oxigenação e ozonização ideal no sangue, superamos vários problemas descritos no Capítulo 6. Como hoje temos um trocador de gás pequeno, mas altamente eficiente, que exige um volume mínimo de preparação, ele pode ser preenchido com solução salina e permanecer em stand-by durante todo o período de diálise. Todo mundo sabe que esse é um período crítico devido à reatividade da membrana do filtro, presença de vestígios de contaminantes, liberação de pró-oxidantes agravados por importantes perdas de antioxidantes filtráveis (Morena et al., 1998). Assim, minha **opinião pessoal é que, imediatamente após a diálise, temos primeiro a infundir um bolus de ácido ascórbico (1,0 g) para reconstituir uma capacidade antioxidante suficiente** em um sujeito que já está tomando o suplemento diário de antioxidantes, particularmente incluindo duas doses (0,6 g cada) de NAC (Tepel et al., 2003). **Depois de cinco minutos, podemos abrir a linha do ozonizador e permitir uma breve ozonização do sangue.** Se o fluxo sanguíneo for de cerca de 250 ml, um período de dez minutos ozonizará cerca de 2,5 L de sangue. A concentração de ozônio será muito baixa, provavelmente em torno de 0,3-0,5 mcg / ml, bem dentro da faixa terapêutica que deve ser determinada 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 HAT clássico, ou a solução "glicoperóxido", o EBOO é certamente mais caro e teremos que avaliar o custo-benefício e a total falta de efeitos colaterais. Como mencionei muitas vezes, como alternativa, o paciente pode realizar um IR de baixa dosagem em casa, como automedicação

CONCLUSÕES: A descoberta de que as nefropatias são progressivamente agravadas por um estado de estresse oxidativo ainda não controlável pela medicina ortodoxa me obriga a aconselhar fortemente a aplicação da terapia com ozônio nos estágios agudo, crônico e terminal da doença. Espero que os nefrologistas endossem essa idéia e testem essa nova abordagem. A possibilidade real de controlar o estado hiperoxidativo e induzir um sentimento

de bem-estar são vantagens eloquentes e encorajadoras. O estudo da biologia de genes e células-tronco é mais importante e provavelmente produzirá inovações terapêuticas surpreendentes, mas, realisticamente, o crescimento de órgãos de substituição ainda está muito distante (Soares, 2004). Como o transplante renal ainda é incapaz de satisfazer a necessidade global, o que há de errado em tentar ajudar os pacientes com ozonioterapia? Sinceramente, não posso justificar o obstracismo do medicamento ortox e a negligência das autoridades de saúde em desconsiderar a ajuda benéfica dessa abordagem. Permaneço fiel ao conceito de que apenas a combinação de tratamentos é a melhor maneira de corrigir os distúrbios multiformes típicos das doenças crônicas.

10) DOENÇAS DERMATOLÓGICAS E TERAPIA DO OZÔNIO

Minha primeira experiência com a auto-hemoterapia ozonizada aconteceu no Instituto de Dermatologia da Universidade porque, em 1988, eles queriam avaliar a terapia de ozônio na psoríase, com base nos grandes sucessos reivindicados por um dermatologista particular. Foi um fracasso, mas, em retrospecto, foi útil porque percebi o quão mal havia sido realizado com concentrações duvidosas e muito baixas de ozônio (provavelmente menos de 5 mcg / ml). Surpreendentemente, após cerca de dez tratamentos, um paciente apresentou melhora extraordinária, outro foi ligeiramente melhor e três pacientes permaneceram os mesmos. Eles tentaram publicar um artigo, mas este foi rejeitado porque não havia controles com a oxigenoterapia. Assim, minha primeira experiência clínica foi desconcertante e, embora eu tenha ouvido várias outras histórias de resultados esplêndidos, continuo duvidoso e suponho que o efeito placebo possa ser responsável por melhorias ocasionais. Desde então, grandes avanços foram feitos no entendimento das desordens imunológicas que ocorrem em psoríase e dois estudos (relatados na seção V, doenças auto-imunes) mostraram que a administração de modificadores da resposta biológica, ou seja, de dois anticorpos: o primeiro contra o TNF-alfa (etanercept) e o segundo contra um antígeno1 associado à função leucocitária, LFA-1 (efalizumabe) produziram uma melhora notável (embora não definitiva) na maioria dos pacientes (Kupper,

2003). Anterior modalidades de terapia empregando ciclosporina e o metotrexato tem efeitos tóxicos limitantes da dose e, da mesma forma, ainda não sabemos se anticorpos não naturais, que perturbam a homeostase imunológica, obterão efeitos adversos com o uso prolongado. Nesta base, ainda vejo uma razão válida para explorar o efeito da terapia com ozônio, desde que o estudo seja significativo e seja realizado com seriedade. Repito a sugestão dada anteriormente para doenças autoimunes, em que o clone de células citotóxicas autorreativas deve ser suprimido. Um ciclo de seis meses de terapia incluirá pelo menos dois AHTs principais por semana com concentrações de ozônio progressivamente

atualização de 30 mcg / ml para 80 mcg / ml, em cinco semanas (uma etapa semanal de 10 mcg / ml). **Seria muito interessante avaliar a exposição corporal quase-total (BOEX), não apenas em pacientes com acesso venoso deficiente, mas em todos os pacientes, porque esse método combina o efeito sistêmico a uma ação direta sobre a pele psoriática.** Ocasionalmente, alguns pacientes relataram uma melhora acentuada após uma aplicação casual de óleo ozonizado nas áreas psoriáticas.

Eczema e dermatite atópica (DA) são as outras duas doenças angustiantes que foram tratadas por dermatologistas russos e um ozonoterapeuta alemão. Afirmou-se que uma terapia prolongada, usando AHT em adultos e insuflação retal de ozônio em crianças, forneceu "bom"? resultados, mas os dados não foram publicados. **Do ponto de vista imunológico, a característica interessante do AD é um desequilíbrio Th1 / Th2 (Campbell et al., 1999)** com uma produção reduzida de IFN e uma liberação elevada de IL-4 e IL-5, o que favorece a produção de IgE e a eosinofilia, um distúrbio típico da diátese atópica (Beltrani, 1999; Leung, 1999). Medidas profiláticas, como evitar irritantes, alimentos alérgicos (ovos, soja, amendoim etc.), contato com ácaros da poeira doméstica ou outros aeroalérgenos, são úteis, mas

os principais pilares da terapia foram os corticosteróides tópicos, que parecem ainda seguros e eficazes a médio prazo, desde que sejam seguidas orientações precisas (Atherton, 2003). Em formas graves, a fototerapia, a ciclosporina A e a azatioprina parecem ser eficazes, mas com alguns efeitos colaterais (Rudikoff e Lebwohl, 1998; Hanifin e Tofte, 1999). Recentemente, dois novos medicamentos imunossupressores utilizados no transplante de órgãos sólidos: **pomadas de tacrolimus e pimecrolimus foram utilizadas e parecem ter a vantagem de ausência de nefrotoxicidade e não causam atrofia da pele, pelo menos no curto período (Fleischer Jr., 1999; Williams, 2002).** Na falta de dados válidos, posso apenas supor que a terapia com ozônio realizada com precisão possa ser útil e devemos testar progressivamente o efeito da AHT principal aumentando as concentrações de ozônio de 20 mcg / ml a 40 mcg / ml para reajustar o equilíbrio Th1 / Th2. Sempre que possível, devemos usar a heparina como anticoagulante, pois aumenta a liberação de IFN gama. Também para a DA, o procedimento BOEX, combinando tratamento sistêmico e cutâneo, pode ser uma abordagem ideal.

CONCLUSÕES: Existem bases racionais para a aplicação da terapia com ozônio em doenças dermatológicas, como psoríase e dermatite atópica. No entanto, a medicina ortodoxa, graças a colossais empreendimentos comerciais, disponibilizou novos medicamentos interessantes, eficazes, mas não totalmente desprovidos de riscos. Essa é uma razão para os dermatologistas obstruírem a avaliação da ozonioterapia com a conseqüente dificuldade de recrutar pacientes para estudos clínicos. Além disso, os pacientes com essas doenças costumam estar muito angustiados e compreensivelmente ansiosos para receber o tratamento mais eficaz imediatamente. A ozonioterapia pode trazer algum benefício em um ritmo lento e

os pacientes o aceitarão apenas se, pelo menos no período inicial, forem auxiliados com os medicamentos tópicos comprovados. Por outro lado, o uso de água e óleo ozonizados em feridas e úlceras cronicamente infectadas produz resultados maravilhosos e a medicina oficial terá, mais cedo ou mais tarde, que reconhecer o valor do ozônio nessas afecções dermatológicas, que preocupam tanto os diabéticos e os idosos .

11. TERAPIA DO OZÔNIO EM DOENÇAS PULMONARES

Esta seção é dedicada à memória da Dra. Maria Trusso

A ozonoterapia ainda não foi testada em doenças pulmonares, provavelmente porque todo mundo sabe que respirar o ar poluído com ozônio é tóxico para o sistema respiratório (Kelly et al., 1995; McConnell et al., 2002). Essa observação diária contribuiu muito para estabelecer o dogma de que " **o ozônio é sempre tóxico e não deve ser usado em medicamentos** ". No entanto, um episódio quase irrelevante que ocorreu cerca de quatro anos atrás me sugeriu que esse fato nos enganou.

Entre nossos numerosos pacientes com DRA tratados com AHT ozonizado, um com enfisema nos disse que, após cerca de catorze sessões, sua dispnéia foi aliviada e ele poderia caminhar até o terceiro andar de seu apartamento com pouco esforço. Senti que ele havia nos dado uma boa dica e o levei à Unidade de Pneumologia, onde a especialista, Dra. Maria Trusso, ficou perplexa com o resultado. Na verdade, a princípio ela imaginou que o tratamento para a DMRI era baseado na respiração do ozônio e a proposta de continuar esse tipo de tratamento lhe parecia louca. Depois que expliquei que simplesmente ozonizamos e reinfundimos o sangue da paciente, ela ficou interessada e perguntou corretamente como o sangue ozonizado poderia melhorar a função pulmonar e a oxigenação. Como estávamos tratando muitos pacientes com DRA, procuramos outros casos. Encontramos outros dois pacientes, um homem com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e uma mulher enfisematosa, que após dois ciclos de terapia haviam notado uma melhora no desempenho das atividades diárias. Essa resposta foi subjetiva e pode ter sido devido a um efeito placebo, mas nos encorajou a fazer um protocolo. Embora tenha suscitado forte ceticismo, o protocolo foi elaborado, submetido ao Comitê de Ética e, após revisão, aprovado após cerca de sete meses. Infelizmente, a saúde da Dra. Trusso se deteriorou (ela tinha um tumor metastático na mama) e morreu pouco depois, deixando quatro crianças praticamente sozinhas. Perdemos uma mulher muito simpática e enérgica que, depois de aceitar a idéia, ficou muito entusiasmada em experimentar essa terapia incomum. O ensaio clínico foi cancelado, mas fiquei com a ideia de que, por várias boas razões, que após dois ciclos de terapia notaram uma melhora no desempenho das atividades diárias. Essa resposta foi subjetiva e pode ter sido devido a um efeito placebo, mas nos encorajou a fazer um protocolo. Embora tenha suscitado forte ceticismo, o protocolo foi elaborado, submetido ao Comitê de Ética e, após revisão, aprovado após cerca de sete meses. Infelizmente, a saúde da Dra. Trusso se deteriorou (ela tinha um tumor metastático na mama) e morreu pouco depois, deixando quatro crianças praticamente sozinhas. Perdemos uma mulher muito simpática e enérgica que, depois de aceitar a idéia, ficou muito entusiasmada em experimentar essa terapia incomum. O ensaio clínico foi cancelado, mas fiquei com a ideia de que, por várias boas razões, que após dois ciclos de terapia notaram uma melhora no desempenho das atividades diárias. Essa resposta foi subjetiva e pode ter sido devido a um efeito placebo, mas nos encorajou a fazer um protocolo. Embora tenha suscitado forte ceticismo, o protocolo

fibrose pulmonar (FPI), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e asma. Vou explicar o porquê:

Primeiro de todos, a ozonoterapia melhora a oxigenação do sangue em áreas isquêmicas. Este não é um efeito direto porque, embora reinfundamos sangue hiperoxigenado (pO_2 sobe até 400-500 mmHg), a taxa de infusão é muito pequena (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 dificilmente é modificado. Contudo, **a ozonoterapia melhora o fornecimento de oxigênio, particularmente nos tecidos isquêmicos** e, portanto, as condições metabólicas melhoram, embora achados, como diminuição da viscosidade sanguínea e aumento dos níveis de 2,3-DPG nos eritrócitos, não tenham sido definitivamente demonstrados.

O segundo possibilidade realista é que LOPs, presentes no sangue levemente ozonizado, atuam no endotélio e aumentar a liberação de prostaciclina, NO e IL-8, enquanto a liberação de endotelina-1 é deprimida (Bocci et al., 1999c; Valacchi e Bocci, 2000). Sabe-se que a liberação de NO e NOtiol representa o mecanismo fisiológico da 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 superóxido aniônico, que causa vasoconstrição e exerce influências negativas nas plaquetas e nas células endoteliais.

A terceira, vantagens extremamente importantes e paradoxais, é a adaptação aos pequenos estresses oxidativos calculados e terapêuticos induzidos pelos tratamentos com ozônio. Eu já mencionei a regulação positiva de enzimas antioxidantes intracelulares e o aumento da expressão de HO-1, uma enzima altamente protetora. Gostaria de lembrar que, com algumas drogas convencionais (capítulo 8), **Hoje, a terapia com ozônio é a abordagem única capaz, quando não é tarde demais, de reequilibrar o sistema redox alterado**

O quarto vantagem é a estimulação leve mas contínua do sistema imunológico, que, reforçando o sistema de defesa inato e adquirido, pode conter infecções pulmonares agudas e crônicas.

O quinto vantagem é a melhoria frequente da cenestesia devido a uma estimulação neuroendócrina abrangente relatada pela maioria dos pacientes.

Em conjunto, essas doenças representam a terceira principal causa de morte que, devido à morbimortalidade, é um dos piores problemas socioeconômicos. Isso pode muito bem ser **a sexta boa razão** por implementar seriamente a terapia de ozônio em combinação com terapias ortodoxas eficazes.

Por uma questão de brevidade, Não posso discutir a etiologia e fisiopatologia da SDRA, DPOC, FPI, enfisema e asma, que, em uma extensão diferente, são caracterizadas por inflamação e estresse oxidativo crônico. Esses processos são demonstrados por um aumento de ERO e isoprostanos (Morrow et al., 1995; Morrow e Roberts, 1997; Basu, 2004),

ativação de NF-KB com síntese aumentada de IL-1, TNF-, IL-4, IL-6, IL-8 e inativação (por dano oxidativo) de 1-antitripsina e inibidores de leucoproteinase, incapaz contrariar elastase, catepsinas e matriz 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, em comparação aos fumantes de controle, o nível de HO-1 é diminuído nos macrófagos alveolares. A terapia com ozônio pode corrigir essa deficiência.

A FPI e a asma também foram caracterizadas por disimunidade, com um padrão predominante de citocinas do tipo Th1> Th2 na FPI (Keane e Strieter, 2002) e um padrão do tipo Th2> Th1 na asma (Robinson et al., 1993; O'Byrne et al., 2004). **No que diz respeito à asma, graças a cientistas cubanos biomédicos, já temos a demonstração de que a ozonioterapia é eficaz nesta doença**

(Hernandez et al., 2003). Eles trataram 113 pacientes com AHT ozonizado ou IR. Particularmente usando AHT (concentração de ozônio a 40 mcg / ml), após a conclusão de um ciclo de 15 tratamentos, eles mediram uma redução significativa dos níveis de IgE e HLA-DR e um aumento líquido de GSH, bem como de GSH-Px e GSH- T. **Insuflação retal de ozônio (10 mg por sessão), em um grupo de pacientes, foi encontrado menos eficaz, embora a dose de ozônio e o número de sessões (20) tenham sido maiores que o número de tratamentos com AHT.** Essa diferença reforça minha convicção de que, sempre que possível, devemos usar a auto-hemoterapia clássica.

A administração de IFN-gama-1b em pacientes com FPI, que não respondem à terapia com corticosteroides, durante cerca de 58 semanas, foi praticamente ineficaz (Raghu et al., 2004). O IFN gama, uma citocina antifibrogênica Th1, tinha o objetivo de diminuir a expressão da TGF-beta-1, uma fibrose que melhora a citocina (Roberts et al., 1986), mas se pergunta se, para atenuar a inflamação e o estresse oxidativo, não teria sido melhor administrar anticorpos para TGF-beta1? Este ensaio clínico exemplifica a dificuldade de tratar uma doença com uma patogênese complexa e obscura. Nessas circunstâncias, também é difícil prever as doses e os cronogramas ideais para a realização da terapia com ozônio.

No entanto, tentarei dar as seguintes diretrizes cautelosas:

ASMA: AHT principal (de 20 a 40 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), sempre que possível usando heparina. Um ciclo dentro de dois meses.

IPF: AHT principal (de 20 a 80 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), usando citrato de Na.

Um ciclo dentro de seis meses.

DPOC e enfisema: AHT principal (de 20 a 40 mcg / ml de ozônio por ml de sangue), usando citrato de Na. Além disso, parece útil realizar AHT menor por via IM para estimular a expressão de HO-1. Um ciclo dentro de seis meses. Se o paciente é dono de um ozonizador, ele pode realizar um IR leve domiciliar 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 que seja necessário.

Exceto na SDRA, é prático realizar dois AHTs por semana (M e Th ou T e F). Se o primeiro ciclo for benéfico, a terapia pode ser mantida com três tratamentos mensais, seguidos por um período de descanso de um mês. Se o acesso venoso for difícil, o AHT pode ser substituído pela infusão de “peróxido de gluco” (de 0,03 até um máximo de 0,12% de peróxido de hidrogênio). Como alternativa, o IR pode ser realizado pelo menos quatro vezes por semana durante o mesmo período, começando com pequenos volumes de gás e baixas concentrações de ozônio (3-5 mcg / ml), aumentando lentamente o volume (450-600 ml) e a concentração de ozônio (15- 20 mcg / m). O sistema de exposição corporal quase total à temperatura fisiológica é vantajoso e apreciado pelo paciente, mas, infelizmente, não está disponível com frequência.

É quase desnecessário repetir que os pacientes devem ser submetidos a terapia ortodoxa ao mesmo tempo. A ozonoterapia não é um tratamento supérfluo e visa complementar e melhorar a terapia comum, que, por si só, costuma ser insuficiente. O caso do enfisema é típico. Além da reabilitação com treinamento físico, medidas antitabágicas e oxigenoterapia domiciliar, novos broncodilatadores e antibióticos adequados podem controlar as exacerbações agudas. Após uma longa incubação (1957), a remoção cirúrgica das partes mais enfisematosas do pulmão atingiu a maioria; quando a operação é bem-sucedida, os resultados a curto prazo são razoavelmente bons, com melhoria acentuada da qualidade de vida (Hillerdal 1997; Barnes, 2000). Entretanto, alguns pacientes não se beneficiam da cirurgia e o valor e o custo-efetividade da cirurgia de redução de volume permanecem incertos a longo prazo (Fishman et al., 2003). Além disso, as despesas médicas para tratar a DPOC, associados à invalidez, representam um ônus econômico e social significativo para as autoridades de saúde e a sociedade em geral. Acredito que essas são razões suficientemente boas para justificar experimentos sérios e abrangentes com a ozonoterapia.

Eu deveria gastar **algumas palavras para o coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV)** embora, esperemos, não reapareça. Apenas no caso, além de **o uso oportuno de IFN-beta** (Cinatl et al., 2003), **administrado via IM e melhor ainda via aerossol**, poderíamos aproveitar a terapia de ozônio com o esquema e o cronograma sugerido para a SDRA

CONCLUSÕES: Revi um bom estudo clínico, suposições significativas e algumas dicas anedóticas para justificar o uso da terapia com ozônio na asma, DPOC, FPI, SDRA e SDRA. Considera-se que a terapia com ozônio poderia atuar como um adjuvante sinérgico quando combinada à terapia ortodoxa. A aceitação desta proposta implicará redução de custos médicos e sociais, mas, acima de tudo, uma vida melhor e mais longa para muitos pacientes. É inacreditável e lamentável que os médicos

O estabelecimento e as autoridades mundiais de saúde permanecem céticos e não ajudam a avaliar a aplicação da terapia com ozônio.

12) OS PROBLEMAS DO TINNITUS E DA PERDA AUDITIVA SUBSTITUÍDA (SHL). O OZÔNIO É TERAPIA DE QUALQUER AJUDA?

O zumbido (percepção auditiva fantasma) é um problema médico pouco compreendido que afeta cerca de 40 milhões de americanos (geralmente homens, com 65 a 74 anos de idade), com 12 milhões sendo severamente afetados. Os sons, descritos como zumbidos, zumbidos, assobios e zumbidos, foram relatados como unilaterais ou semelhantes nos dois ouvidos. O zumbido pode ser causado por causas otológicas (dano coclear), neurológicas, vasculares (possivelmente com fluxo sanguíneo turbulento), infecciosas, relacionadas a medicamentos (aspirina e drogas citotóxicas) e espasmos musculares. Se a perda de silêncio for permanente, é provável que cause severa deficiência auditiva (Lockwood et al., 2002).

A incidência de SHL é de pelo menos 20 casos por 100.000 habitantes por ano e é causada por um distúrbio da microcirculação coclear ou uma série de infecções virais, possivelmente complicadas por um processo autoimune. Na nossa Universidade, De Capua et al., (2001) determinaram que alguns pacientes podem sofrer súbita perda auditiva idiopática devido a hipoplasia ou inativação das artérias comunicantes posteriores na ausência de patologias cerebro-vasculares avaliadas pelo Doppler transcraniano.

A variedade de abordagens terapêuticas reflete a etiologia incerta e variável e a patogênese do SHL e zumbido. Na postulação de um distúrbio autoimune, a administração de metotrexato não foi mais eficaz que o placebo e menos eficaz que a terapia com prednisona (Harris et al., 2003). Quando se suspeitava de uma causa vascular, o fibrinogênio e a aférese do LDL pareciam melhorar modestamente a percepção da fala dois dias após o tratamento (Suckfull, 2002). Critiquei o uso da aférese por melhorar de forma simples e modesta os parâmetros neuroheológicos em pacientes com ARMD, porque esta é uma técnica complexa, invasiva e cara, quando resultados semelhantes ou melhores podem ser alcançados com o uso de drogas orais (estatinas, etc.). Além disso, como é de se esperar, a redução do nível de fibrinogênio é transitória.

O tratamento para o zumbido incluiu antidepressivos tricíclicos, que melhoraram o sintoma em 67% dos pacientes em uso de nortriptilina (Dobie et al 1993). Muitos pacientes tentaram terapias complementares: o Ginkgo biloba parece obter uma melhora, mas uma conclusão firme sobre a eficácia não foi alcançada (Soholm et al., 1998). Seis ensaios clínicos randomizados de acupuntura falharam em demonstrar qualquer eficácia.

Por que tentamos a terapia com ozônio e foi útil?

Na postulação de um defeito vascular com conseqüente isquemia no ouvido interno, o otorrinolaringologista Dott. De Capua já havia observado a ineficácia da oxigenoterapia hiperbárica. No entanto, com base em nossos resultados positivos em pacientes com DRA e terminal de DAOP, ele pediu ao Prof. N. Di Paolo e eu para avaliar a ozonioterapia e realizamos o tratamento EBOO em um paciente (um homem de 28 anos) com SHL. Durante as três semanas anteriores, o paciente foi submetido a antibioticoterapia e corticosteróide sem sucesso. Surpreendentemente, na manhã seguinte ao primeiro tratamento com EBOO, um exame clínico e instrumental revelou uma recuperação quase completa! Esse primeiro resultado nos encorajou a avaliar outros onze pacientes, quatro dos quais também relataram zumbido. Para nossa consternação, os resultados foram decepcionantes e percebemos que, somente se o SHL fosse muito recente, poderíamos notar uma melhora leve, porém irregular, enquanto que, se o SHL tivesse se tornado crônico, não havia vantagem. Esses resultados estão em desacordo com o que observamos continuamente na DMRI (forma atrófica), certamente devido à isquemia e hipóxia dos receptores visuais, com o simples tratamento com AHT. Além disso, é preciso saber que a remissão espontânea da audição é estimada em cerca de 65%! (Mattox e Simmons, 1977). Na clínica de caridade, onde, gratuitamente, faço ozonioterapia 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 durante ou após a suspensão da terapia. Esses resultados estão em desacordo com o que observamos continuamente na DMRI (forma atrófica), certamente devido à isquemia e hipóxia dos receptores visuais, com o simples tratamento com AHT. Além disso, é preciso saber que a remissão espontânea da audição é estimada em cerca de 65%! (Mattox e Simmons, 1977). Na clínica de caridade, onde, gratuitamente, faço ozonioterapia 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 durante ou após a suspensão da terapia. Esses resultados estão em desacordo com o que observamos continuamente na DMRI (forma atrófica), certamente devido à isquemia e hipóxia dos receptores visuais, com o simples tratamento com AHT.

CONCLUSÕES: Familiaridade (portanto, fatores genéticos), idade e sexo e um número extremamente variável de causas são responsáveis pelo zumbido e pelo 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 apareçam, as lesões já sejam irreversíveis ou não possam ser modificadas pela terapia com ozônio. Que eu saiba, a terapia com ozônio não havia sido avaliada anteriormente nessas patologias e ficarei grato por trocar informações com alguém mais experiente

13) O efeito paradoxal do ozônio nas doenças ortopédicas. O problema da dor nas costas.

Acredito que nos anos 70, o Dr. Alexander Balkanyi, em Zurique, foi o primeiro a ter a idéia de injetar pequenos volumes de ozônio em pacientes afetados por tendinite e dor miofascial. Depois dele, vários ozônio-terapeutas (Riva Sanseverino, 1989; Verga, 1989; Siemsen, 1995) começaram a tratar a poliartrite aguda e crônica (osteoartrite do quadril, joelho, articulações interfalângicas, articulação sacroilíaca, etc.), epicondilite e carpal síndrome do túnel com insuflação intra-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 resultados muito encorajadores. Na doença de Morton (neuroma), até seis infiltrações de gás (4 ml cada a 20 mcg / ml produziram grande alívio da dor.) Em uma revisão muito informativa, Siemsen (1995) relatou que a aplicação de ozônio medicinal em 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 aumento da mobilidade. Se realizado por um cirurgião ortopédico especialista, o tratamento não é arriscado e causa apenas dor local transitória que desaparece em 5-10 min, sem qualquer outro efeito adverso.

A fisiopatologia dessas doenças é complexa e caracterizada pelo amolecimento e até distração da cartilagem articular, com maior degradação da matriz devido à colagenase e proteoglicanases. As enzimas podem ser secretadas por condrócitos e monócitos ativados, que liberam IL1 e TNF. A síntese de PGs aumenta várias vezes e há uma tentativa natural de manter uma matriz biomecanicamente adequada. Ao contrário do RA (Seção V), o pannus não se desenvolve. A dor nas articulações pode ser agravada pela sinovite concomitante.

A terapia medicamentosa é sintomática, com o objetivo de reduzir a dor e a incapacidade. Os inibidores da ciclooxigenase I são amplamente utilizados, possivelmente com alguns efeitos colaterais, e estão sendo substituídos, com menos sucesso, por inibidores da ciclo

II A injeção local de glicocorticóides em uma determinada articulação pode ser realizada não mais do que duas vezes por ano.

Como a medicina convencional não fornece uma "cura", os pacientes procuram terapias complementares. **Com base na fisiopatologia, a ozonoterapia deve ser o último tratamento a ser realizado**, porque o ozônio (um oxidante potente) injetado no espaço sinovial deve provocar inflamação ou degeneração adicional. Portanto, é INCRÍVEL que, após uma dor inicial, mas tolerável, o ozônio produz um grande alívio por um longo tempo. **Até agora, inúmeros pacientes foram tratados e, embora controles apropriados apenas com oxigênio tenham sido avaliados apenas em um estudo, não podemos duvidar dos resultados.** Obviamente, o ozônio não é um medicamento "milagroso" e devemos tentar entender como o ozônio age. Este é outro paradoxo do ozônio!

Em várias ocasiões, pedi aos cirurgiões ortopédicos que colaborassem conosco, porque acho que seria interessante examinar o líquido sinovial antes e depois da ozonoterapia. Até o momento, isso não foi possível, porque a maioria dos pacientes é tratada em particular ou porque é difícil coletar amostras. Assim, só posso avançar algumas especulações.

Depois que o ozônio se dissolve no fluido sinovial, como de costume, ele reage com biomoléculas (antioxidantes, PUFA, proteínas), gera ROS e LOPs responsáveis por:

a) Possível inativação e inibição da liberação de proteínas proteolíticas enzimas e de citocinas pró-inflamatórias.

b) Estimulação da proliferação de condrócitos (provavelmente via H_2O_2) e fibroblastos, com maior síntese de matriz e possivelmente de cartilagem articular. **A indução da síntese de enzimas antioxidantes (SOD, GSHPx e catalase) pode ser um evento crucial como resposta adaptativa à COS e ao ozônio.** Essa é a razão pela qual eu começaria a me infiltrar no ozônio em doses baixas.

c) A liberação de bradicinina e a síntese de PG inflamatórios é provavelmente inibida, com reabsorção de edema e alívio da dor.

d) Uma liberação aumentada de receptor solúvel de IL-1 ou de outros receptores e antagonistas capazes de neutralizar citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-8, IL-12, IL-15 e TNF.

e) Inversamente **liberação de citocinas imunossupressoras, como TGF-1 e IL-10, podem inibir a inflamação.** Entre vários fatores de crescimento, o TGF 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.

Essas são apenas idéias hipotéticas, que devem ser verificadas examinando o fluido sinovial e os fragmentos bióticos para esclarecer esses efeitos realmente paradoxais do ozônio. **O ozônio nunca deixa de nos surpreender!**

Dor lombar é um sintoma muito perturbador que pode afetar, pelo menos por enquanto, até cerca de 80% da população mundial. Felizmente, na maioria dos casos, as terapias físicas (exercício, terapia ortodoxa de manipulação, etc.), bem como várias terapias complementares, podem resolver o problema (Cherkin et al., 1998; Samanta e Beardsley, 1999). Se um disco herniado (protrusão do núcleo pulposo através do anel fibroso) estiver presente e causar dor considerável, ele deve ser removido com o procedimento menos invasivo. **No entanto, a inflamação, em vez da compressão, parece a causa da dor** porque, usando a ressonância magnética nuclear (RMN), uma extensa avaliação mostrou que 76% das pessoas aparentemente normais têm hérnias sem nenhum sintoma.

Até a década de 1970, a operação ortopédica típica removeu a compressão, mas muitas vezes desestabilizou a estabilidade mecânica e funcional da coluna vertebral. Assim, foi substituído por intervenções mini-invasivas. Essa tendência foi iniciada pela quimucleólise, introduzida por Smith em 1969. No entanto, a injeção intradiscal de quimopapaína e colagenase, enzimas potentes capazes de digerir os componentes do núcleo pulposo, foi abandonada devido ao risco ocasional de reações alérgicas e ao custo exorbitante de as enzimas puras. Posteriormente, Onik et al. (1987) introduziram o conceito alternativo de aspirar o disco degenerado, incluindo parte do material herniado, reduzindo assim a pressão anormal e aliviando a compressão da raiz nervosa. Essa técnica ainda está em

uso com uma taxa de sucesso de cerca de 75% (Bocchi et al., 1998). Existem outras variantes desse tipo de abordagem, sendo a mais recente a nucleoplastia.

Em 1988, Verga, um ozonoterapeuta particular, observou o alívio da dor após infiltrar pontos-gatilho em mialgias com oxigênio-ozônio e propôs usar uma técnica indireta injetando o gás nos pontos localizáveis no músculo paravertebral (locus dolendi) correspondente ao metâmero de o disco de hérnia. Hoje, essa abordagem é amplamente utilizada por muitos etapeutas do ozônio na Itália e pode ser definida como a abordagem indireta, ou como eu a chamo: "acupuntura química" (Bocci, 1998a).

O "modelo de quimopapaína" provavelmente inspirou um neurocirurgião, Jucopilla et al. (1995), **para testar se injeção intradiscal de ozônio seria nucleolítico e benéfico. Isso pode ser definido como a injeção intradiscal direta de ozônio.** Mais recentemente, outra variante indireta foi introduzida pela injeção epidural de ozônio em correspondência com a lesão (Figura 18). Isso está sendo realizado por anesthesiologistas e, a menos que seja cuidadosamente realizado com pequenos volumes (1-3 ml de gás), pode causar efeitos colaterais, dos quais o mais frequente é a dor de cabeça. O uso do ozônio no tratamento da síndrome das dores nas costas é hoje amplamente utilizado na Itália, enquanto está sendo utilizado no exterior. Como é um tratamento minimamente invasivo, com custo insignificante e efeitos colaterais raros, vale a pena tentar antes da intervenção cirúrgica. Em nossa Universidade, com base em nosso protocolo, mais de 100 pacientes foram tratados e cerca de 80% mostraram melhora acentuada (Bocchi et al., 2000). Portanto, existem até três abordagens técnicas, exemplificadas na Figura 18.

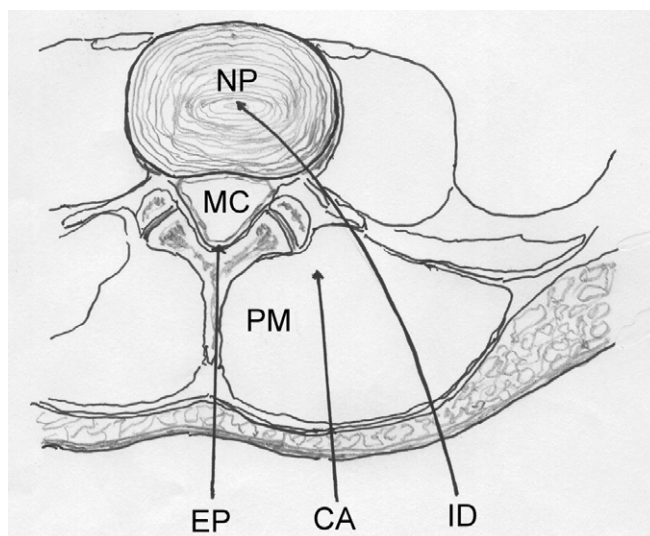


Figura 18. Vista esquemática de uma seção transversal da região lombar: NP: núcleo pulposo. MC: canal medular. As setas indicam as três rotas possíveis de O_2 - O_3 administração. ID: intradiscal; CA: "Acupuntura química" no músculo paravertebral; PM. EP: via epidural.

A abordagem direta

A abordagem direta é realizada sob controle radioscópico: a agulha é inserida no centro do espaço intersomático patológico, imediatamente antes da insuflação direta da mistura gasosa (Figura 18). Um especialista pode fazê-lo em cerca de 10 minutos. Após um período de 10 a 15 minutos, o paciente pode se levantar e, muitas vezes, se surpreende com o desaparecimento da dor, como ocorre após a nucleoplastia. Se necessário, o aplicativo pode ser repetido uma segunda vez antes de alterar a abordagem.

Bons resultados foram obtidos após injeção intradiscal ou intraforaminal de um **volume variável (3-15 ml) de gás em um O₃ concentração de 2730 mcg / ml**. Vários milhares de pacientes foram tratados, com uma taxa de sucesso de 54 a 86% (Jucopilla et al., 2000; Bonetti et al., 2001; Fabris et al., 2001; Petralia et al., 2001; Alexandre et al., 2002). Um extenso estudo foi realizado em 600 pacientes, que não responderam ao tratamento conservador (Andreula et al., 2003): 70,3% da primeira metade dos pacientes tratados apenas com ozônio apresentaram um bom resultado. Isso melhorou ainda mais (78,3%) nos 300 pacientes restantes, combinando o tratamento com ozônio com uma injeção perianglionar de corticosteróide e anestésico. Infelizmente, os controles (oxigênio ou anestésico apenas com corticosteroides de oxigênio) não foram avaliados, provavelmente, por razões éticas. No entanto, do ponto de vista científico,

Ainda não está claro como o ozônio age. Uma possibilidade real, discutida em detalhes (Bocci 1998a, 1999), é que o ozônio se dissolva na água intersticial e reaja imediatamente, **gerando uma cascata de ERO, entre as quais H₂O₂ e possivelmente o radical hidroxila, que é mais reativo**. O radical hidroxila pode reagir com carboidratos e aminoácidos que compõem proteoglicanos e colágeno tipo I e II, componentes principais do núcleo pulposo degenerado, levando à sua decomposição (McCord, 1974; Curran et al., 1984; Hawkins e Davies, 1996; Bocci et al., 2001b; Leonardi et al., 2001). Esses estudos, bem como os realizados no sangue humano, foram realizados usando a técnica de captura por spin de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR) (Ueno et al., 1998; Bocci et al., 2001b). Consequentemente, a reabsorção de produtos hidrolíticos e água pode levar ao encolhimento e desaparecimento progressivos do material herniado. Mecânica reduzida

irritação diminui a sensibilidade dos axônios nervosos, mas os nociceptores também são excitados por substâncias algésicas endógenas liberadas durante isquemia perineural ou inflamação neural presente no gânglio espinhal e nas raízes neurais (Willis, 1995). Portanto, **mais do que a compressão mecânica como primum movens, é a reação inflamatória que sustenta a dor crônica ao liberar PLA2, várias proteinases e citocinas**. O lançamento continuado do ROS, PGE₂ serotonina, bradicinina, catepsina, IL-1, IL-6, substância P e TNF alfa causam edema, possivelmente desmielinização e aumento da excitabilidade dos nociceptores (Fields, 1986).

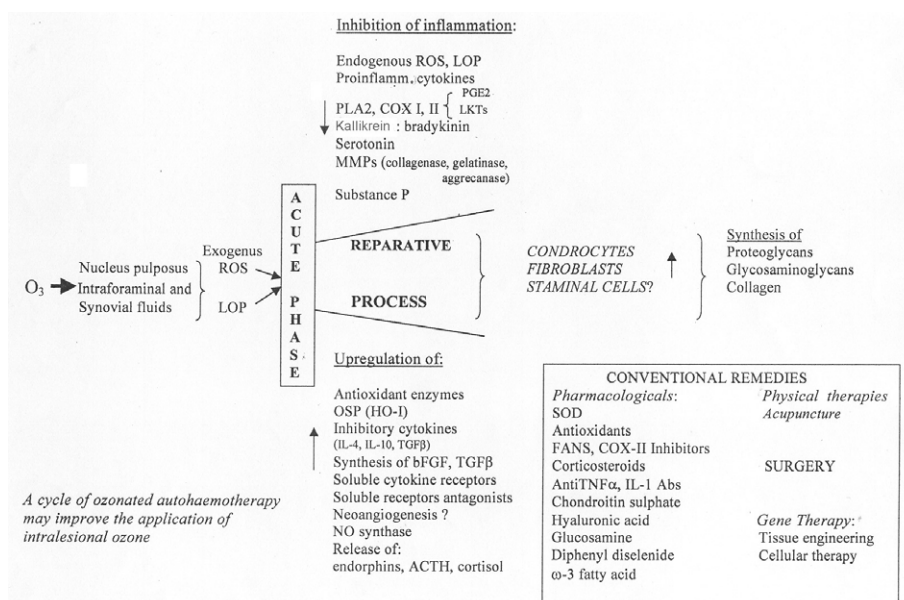
De fato, foi observado que, na ausência de inflamação, mesmo uma grande hérnia pode ser indolor. Além disso, a hérnia pode permanecer após uma operação (como vista radiograficamente), mas a dor desaparece quando o distúrbio inflamatório morre.

Curiosamente, epidural injeções do anti-

A metilprednisolona inflamatória melhora transitoriamente a dor nas pernas e os déficits sensoriais em pacientes com ciática devido a hérnia de disco (Carette et al., 1997). Mas ainda mais interessante é a observação de que uma infusão intravenosa de INFLIXIMAB (um anticorpo contra o TNF alfa) produziu uma melhora muito rápida e dramática na dor nas pernas entre pacientes com ciática grave (Karppinen et al., 2003).

A Tabela 7 pretende resumir o complexo processo reparador induzido pelo ozônio usado na substituição ou em combinação com remédios ortodoxos.

Tabela 7. Dor lombar: remédios convencionais versus ozônio.



Assim, como o ozônio age? Estamos novamente enfrentando o paradoxo do ozônio: embora os radicais hidroxila possam degradar o material degenerado e reduzir a pressão, ele frequentemente exerce uma rápida "ação anti-inflamatória", principalmente porque apenas alguns ml de gás podem ser introduzidos no núcleo pulposo e na maioria dos casos. o gás invade o espaço intraforaminal. Isso pode significar que o ozônio bloqueia rapidamente reagentes inflamatórios e estimula a restitutio ad integrum.

O que é ainda mais surpreendente é que essa alteração permanece estável (ao contrário dos corticosteróides) e não coincide necessariamente com o desaparecimento do material herniado. De fato, os controles de CAT ou RMN em 612 pacientes, 5 meses após o tratamento, mostraram que a hérnia desapareceu em 226 (37%), foi

reduzido em 251 (41%) e não foi modificado em 135 (22%). Após mais 5 meses, os controles CAT / RMN foram realizados novamente em 200 (de 251) pacientes nos quais a hérnia foi reduzida: uma redução e melhora adicional foram observadas em 44 pacientes (22%). Em 120 pacientes (de 135) nos quais a hérnia não foi modificada, houve uma melhora em 11,6% (14 de 120) (Alexandre et al., 2000).

Assim, o efeito do ozônio é implantado em fases sucessivas: ocorre uma mudança rápida inicial, provavelmente com desaparecimento do edema e melhora das condições circulatórias e metabólicas, seguida de uma estase e, em seguida, uma melhora adicional possivelmente devido à liberação de TGF 1 e bFGF (Silver e Glasgold, 1995; Trippel, 1995), favorecendo a reorganização do núcleo pulposo residual com fibrose incipiente.

Até agora, as tentativas de examinar as alterações histopatológicas foram inconclusivas.

Alguns problemas foram relatados. Em pacientes jovens, muitas vezes é muito difícil introduzir mais de 1-2 ml de gás dentro do núcleo pulposo, para que o gás seja liberado no espaço intraforaminal. Fiquei me perguntando se, nesses casos, uma aspiração preliminar do núcleo seguida pela introdução do gás pode melhorar o resultado. Aparentemente, a administração intraforaminal de gás produz bons resultados, mesmo no caso de hérnias escleróticas (Fabris et al., 2001). Os efeitos colaterais são muito raros: um paciente apresentou lipotimia transitória e outro relatado por Alexandre et al. (1999) apresentaram amaurose fugaz (cegueira bilateral que reverteu após cerca de 24 horas) após discólise cervical em uma jovem atleta.

A abordagem indireta, ou "acupuntura química"

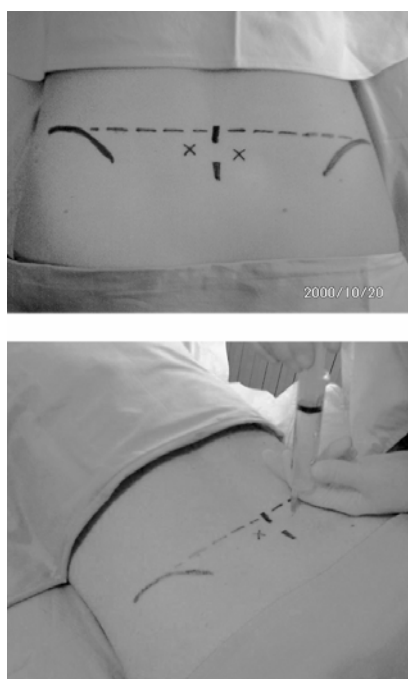
Uso dos músculos paravertebrais como via de infiltração de O₂-O₃ é mostrado na Figura 19 (extraído de Tabaracci, 2001).

Essa abordagem, tecnicamente simples, tornou-se muito popular na Itália. De fato, alguns médicos acham que podem se tornar etioterapeutas do ozônio da noite para o dia e começar a injetar um paciente com uma dose excessiva de ozônio, o que pode matá-lo devido a uma reação excessiva neurovegetativa complexa (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 da ozonoterapia.

Na realidade, é uma abordagem fácil que consiste em uma ou várias (até quatro) injeções de 5 a 10 ml de gás por local (Figura 18). A concentração de ozônio, normalmente, não deve exceder 20 mcg / ml, porque é dolorosa. No início, é aconselhável 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 realizada muito lentamente nos pontos de disparo correspondentes aos metâmeros do disco herniado. O comprimento da agulha varia (de G22 a G25) dependendo da obesidade do paciente. Normalmente, duas injeções simétricas (dose total de 10 a 20 ml de gás com no máximo 200-400 mcg de ozônio) repetidas duas vezes por semana por 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 continuam os tratamentos por até 30 sessões. Eu notei que **a dor inicialmente provocada com uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml tende a diminuir devido a uma elevação progressiva do limiar da dor.** Nesse caso, aumento lentamente a concentração de ozônio para 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.**

Na verdade, eu sempre lembro ao paciente: **"sem dor sem ganho"**.



*Figura 19. As cristas ilíacas são palpadas e a linha transiliac é determinada para identificar o processo espinhoso de L4, os espaços interespinhosos são identificados selecionando o espaço correspondente ao disco herniado. Aproximadamente 2 cm são calculados bilateralmente ao processo espinhoso (acima). Depois que a agulha é inserida pelas fáscias, a aspiração é realizada enquanto a agulha permanece parada. Devemos ter certeza de que não perfuramos uma veia. Então **uma concentração de 1020 mcg / ml de uma mistura de oxigênio e ozônio é injetada muito lentamente até um máximo de 10 ml por infiltração.** A aspiração é repetida durante a infiltração (abaixo) (Tabaracci, 2001).*

Repito essa injeção de O₂-O₃ provoca uma dor aguda que dura alguns minutos e a injeção deve ser feita muito lentamente para evitar qualquer risco de embolia. Se agirmos com cuidado, podemos evitar efeitos adversos graves, como hipotensão súbita, bradicardia, midríase, transpiração intensa e parada cardíaca (reflexo vasovagal). Qualquer terapeuta de ozônio sério deve estar preparado para esta emergência (Cummins, 1994), o que é muito raro, mas pode acontecer. Um bem

A experiência com suporte básico de vida pode salvar o paciente ... e os ozoneterapeutas!

Os resultados de vários estudos variam um pouco (Cinnella e BraydaBruno, 2001), mas podem ser resumidos em: cerca de 40% ideal, 35-40% de melhora acentuada, 15-25% mínimo ou nenhum resultado. Gionovich et al. (2001) compararam três abordagens:

A) Injeção paravertebral de O₂- O₃: 75% de boa resposta

B) Injeções peridurais com desametasona: 55% de boa resposta

C) Injeção paravertebral de bupivacaína 0,25%: 70% de boa resposta O termo “acupuntura química” foi cunhado (Bocci, 1998a) porque precisamos esclarecer o papel da agulha, oxigênio e ozônio. Foi proposto comparar esse procedimento com um controle da lista de espera, dois controles placebo (um com oxigênio sozinho e outro sem gás) e um controle de tratamento padrão. Gionovich et al. mostraram agora que, como esperado, até um anestésico tem algum efeito. Devido a um uso incorreto inesperado e não intencional do gerador médico (fornecendo apenas oxigênio medicinal), agora podemos dar uma resposta razoável à incerteza acima mencionada. Torri et al. (1999) trataram um grupo de 66 pacientes com ozônio e um grupo de 66 pacientes apenas com oxigênio. Curiosamente, respostas excelentes ou boas foram observadas em 86% dos pacientes de ambos os grupos, mas o grupo do ozônio mostrou uma melhora estatisticamente significativa de alguns parâmetros clínicos. Isso sugere que a agulha e o oxigênio juntos já têm um papel terapêutico, o que é potencializado pela adição de ozônio.

Então a pergunta é: como o ozônio injetado por via intramuscular funciona? O gás se infiltra no músculo e, após 24 horas, algumas bolhas de gás (oxigênio residual!) Se movem em direção ao canal vertebral (visto radiologicamente). Postulou-se que o ozônio chegaria ao local do material herniado e o leria. Esta é uma ideia insustentável: **o ozônio é muito solúvel e se dissolve rapidamente na água intersticial do músculo e, dentro de 20 a 40 segundos, gerará um gradiente de ERO e LOPs capazes de inibir as fibras amielínicas (nociceptores C), capazes de provocar a elevação do limiar da dor e uma resposta antálgica pelo sistema antinociceptivo descendente (Figura 20) .** Como ocorre durante a acupuntura (Ceccherelli et al., 1995), a introdução da agulha, reforçada pela pressão do gás, induz forte inibição dos nociceptores, talvez um atordoamento prolongado devido a EROs e LOPs. Sabe-se que uma estimulação algica da pele e dos músculos pode reduzir a dor através do mecanismo de controle inibitório nocivo difuso (DNIC). É por isso que a agulha + ROS-LOPs + pressão de oxigênio podem ser traduzidas em acupuntura química.

Esse mecanismo provavelmente está correto porque concentrações muito baixas de ozônio (310 mcg / ml) ou pequenos volumes de gás (1-2 ml) são ineficazes, enquanto concentrações muito altas ou volumes excessivos de gás podem causar lipotimia. Não está claro se a pré-infiltração com anestésico reduz o efeito do ozônio, mas é provável que sim.

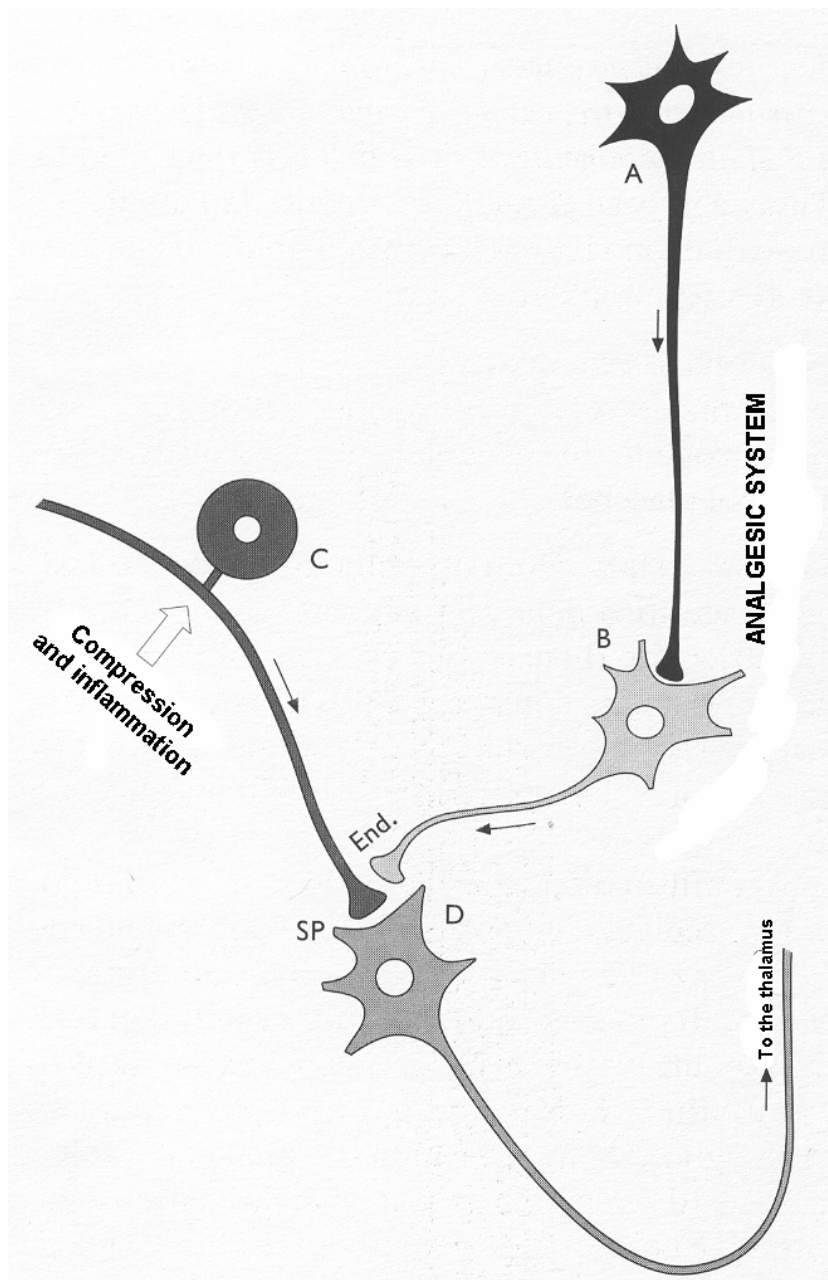


Figura 20. O esquema indica os mecanismos para o controle de sinais algênicos. Ao liberar endorfinas (End.), O interneurônio encefalinérgico pode inibir a conexão pré-sináptica de um neurônio (C) de um gânglio espinhal que, sob compressão de um disco herniado, estimula a liberação da substância P (SP). As endorfinas podem inibir a transmissão do sinal algêico ao neurônio D, portanto, às fibras espinhal-talâmicas ascendentes. O neurônio monoaminérgico ou serotoninérgico A, como componente das fibras descendentes antinociceptivas, pode reforçar o efeito analgésico do neurônio B

Em conclusão, os prováveis mecanismos que desempenham um papel são os seguintes:

- a) **Liberação de endorfinas bloqueia a transmissão do sinal nocivo para o tálamo e o córtex.**
- b) **Hipoestimulação (elevação do limiar de ativação) ligada à degeneração oxidativa dos nociceptores C. ROS e LOPs podem agir como capsaicina.**
- c) **Ativação do sistema antinociceptivo descendente.**
- d) Estimulação psicogênica simultânea do analgésico central induzido pela injeção de gás (**indução de um efeito placebo**).
- e) **A oxigenação e analgesia localizadas são as mais importantes porque permitem relaxamento e vasodilatação muscular, portanto, uma reativação do metabolismo muscular, favorecendo a oxidação do lactato, neutralização da acidose, aumento da síntese de ATP, Ca²⁺ recaptação e reabsorção de edema.**

CONCLUSÕES: Ao reativar os mecanismos de defesa natural, o uso do oxigênio-ozônio surpreendentemente resolve um problema doloroso. Em termos conceituais, 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 precisamos percorrer um longo caminho antes de entender completamente sua versatilidade e capacidade, quando usadas adequadamente, para exibir efeitos biológicos úteis. Esses resultados devem estimular uma reflexão inteligente dos oponentes mais teimosos do uso do ozônio na medicina. Seria errado e simplista acreditar que o ozônio resolveu definitivamente o problema da dor nas costas e, de fato, novas abordagens, ainda menos invasivas e arriscadas, são propostas continuamente.

Como o ozônio nem sempre pode estar disponível, preparei um protocolo propondo avaliar o efeito local (nos músculos paravertebrais) de uma solução de peróxido de hidrogênio diluída em uma solução de glicose a 5%. Podemos ser capazes de verificar se esse composto básico, um mensageiro do ozônio, atua nos nociceptores e evoca a resposta analgésica. Samanta e Beardsley (1999) se perguntaram qual seria a melhor maneira de tratar a dor lombar, mas não mencionaram a terapia com ozônio. Se os cirurgiões ortopédicos lerem este livro e tentarem essa abordagem, poderão produzir resultados novos e interessantes, úteis para a ciência e, principalmente, para os pacientes

14) UMA OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA SÍNDROME DE FATIGUE CRÔNICA (CFS) E FIBROMIALGIA

Ambas as doenças são doenças frustrantes caracterizadas por vários sinais e sintomas, entre os quais fadiga severa e uma síndrome semelhante à gripe

predominam e incapacitam profundamente os pacientes (Natelson, 2001; Wessely, 2001).

CFS também foi denominada síndrome da mononucleose crônica, síndrome do vírus Epstein-Barr (EBV) crônica, encefalite málgica e síndrome pós-viral, sugerindo que a causa inicial da doença era considerada uma infecção viral (Swartz, 1988; Cope et al., 1994). Apesar de mais de 4.000 artigos terem sido publicados no CFS (Joyce et al., 1998), sua etiologia e fisiopatologia permanecem ambíguas, mas não se pode excluir que o CFS seja primeiro desencadeado por uma infecção viral ou bacteriana indefinida capaz de induzir 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) confirmaram a descoberta de Suhadolnik et al (1997) de um nível aumentado de 2-5 A sintetase nos linfócitos de pacientes com SFC.

No entanto, não podemos dizer se uma infecção primária também é responsável pela perturbação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) caracterizado por baixo cortisol circulante, secreção desregulada de neurotransmissores centrais (serotonina, opioides, arginina vasopressina) e hormônio de crescimento (Parker et al., 2001). Embora o último distúrbio seja controverso (Allain et al., 1997; Cleare et al., 2000), deve-se ter em mente porque o hormônio do crescimento regula a síntese hepática e a liberação da somatomedina C, que é um mediador da homeostase muscular possivelmente implicada na dor muscular. Esse aspecto pode estar ligado às alterações musculares detectadas em pacientes com LCR (Fulle et al., 2000) caracterizada por disfunção mitocondrial e dano oxidativo documentado por um nível aumentado de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina no DNA nuclear e malonyldialdeído em sobrenadantes de homogenatos musculares. Achados colaterais relevantes têm sido uma diminuição no fornecimento de oxigênio ao músculo e uma menor taxa de ressíntese de fosfato de creatinina após exercícios de alta intensidade em pacientes com SFC em comparação com indivíduos normais (McCully e Natelson., 1999). Finalmente, Georgiades et al., (2003) enfatizaram o papel de alguns mecanismos do SNC extraviados na patogênese do SFC, particularmente o papel da 5-hidroxitriptamina e dos sistemas dopaminérgicos. Achados colaterais relevantes têm sido uma diminuição no fornecimento de oxigênio ao músculo e uma menor taxa de ressíntese de fosfato de creatinina após exercícios de alta intensidade em pacientes com SFC em comparação com indivíduos normais (McCully e Natelson., 1999). Finalmente, Georgiades et al., (2003) enfatizaram o papel de alguns mecanismos do SNC extraviados na patogênese do SFC, particularmente o papel da 5-hidroxitriptamina e dos sistemas dopaminérgicos. Achados colaterais relevantes têm sido uma diminuição no fornecimento de oxigênio ao músculo e uma menor taxa de ressíntese de fosfato de creatinina após exercícios de alta intensidade em pacientes com SFC em comparação com indivíduos normais (McCully e Natelson., 1999).

Fibromialgia tem uma etiologia obscura e também é conhecida como síndrome de Atlas (variedade nuca ou periférica). Na Itália, é considerada uma doença que causa consideráveis problemas socioeconômicos, pois afeta cerca de seis milhões de pessoas, predominantemente mulheres entre 25 e 60 anos. O distúrbio é caracterizado por dor musculoesquelética, rigidez, fadiga, exaustão e associação frequente com dor de cabeça, sono não refrescante, síndrome do intestino irritável e dismenorrea. Moldofsky et al., (1975) demonstraram que um distúrbio do sono não REM no estágio 4, caracterizado pela intrusão da onda alfa no ritmo delta, pode desempenhar um papel importante no

desenvolvimento de fibromialgia. A secreção pulsátil do hormônio do crescimento intimamente relacionada ao estágio 4 do sono pode, portanto, ficar prejudicada com a consequente diminuição da liberação de somatomedina C e danos musculares (Fulle et al., 2000).

Em relação às várias hipóteses patogênicas, foram testados os seguintes tratamentos ortodoxos:

Antivirais (aciclovir, IFN alfa, imunoglobulina G), antidepressivos (fluoxetina, amitriptilina, extrato de hypericum), anti-inflamatórios (uma variedade de inibidores da ciclo-oxigenase 1, corticosteróides) e drogas metabólicas (vitamina B12, pidolato de magnésio, coenzima Q10, carnitina, nicotinamida adenina dinucleotídeo). Eles provaram ser pouco eficazes e alguns deles exercem efeitos adversos (Reid et al., 2000).

Descanso prolongado semelhante ao processo de descondicionamento que ocorre durante o envelhecimento (Degens, 1998) **é ineficaz ou prejudicial.** Pelo contrário, **terapia com exercícios graduados, GET (Powell et al., 2001) e terapia comportamental cognitiva, TCC (Prins et al., 2001) administrado por terapeutas especializados parece ser uma intervenção eficaz para pacientes com SFC.** O tratamento com exercícios aeróbicos graduados prescritos foi encontrado eficaz e amplamente disponível na fibromialgia (Richards e Scott, 2002).

Um grupo de trabalho criado em 1998 para revisar a gestão do CFS publicou um relatório em 2001 (Relatório do Grupo de Trabalho, 2001) e alcançou um consenso bastante amplo sobre os efeitos benéficos do GET e CBT. No entanto, Clark et al., (2002) apontaram que "*nenhuma das abordagens de reabilitação pretende ser curativa, nenhuma foi considerada benéfica para todos, e todas podem ser contaminadas por más práticas por terapeutas que não compreendem adequadamente o distúrbio*". Além disso, o relatório endossou uma abordagem adicional conhecida como "**ritmo**" que consiste em equilibrar atividade e descanso.

Esse estado de incerteza não ajuda os pacientes e me obriga a propor aqui **ozonoterapia** porque, com poucos recursos, foi realizada silenciosamente nos últimos anos **produzindo uma melhoria importante, muitas vezes definitiva, na maioria dos pacientes.** Pelo menos em teoria, a ozonoterapia pode corrigir as deficiências mais relevantes porque:

- a) melhora a circulação sanguínea e a liberação de oxigênio para isquêmicos tecidos,
- b) corrige a disimunidade devido a uma possível infecção primária,
- c) corrige o estresse oxidativo crônico endógeno através da regulação positiva o sistema antioxidante.
- d) induz a liberação de hormônios e neurotransmissores (provavelmente um aumento da serotonina).
- e) **induz um estado de bem-estar e euforia sem efeitos adversos.**

Descreverei alguns ensaios abertos em que os pacientes foram comparados àqueles sem tratamento. O diagnóstico da SFC foi feito com base na definição da doença feita pelos Centros de Controle de Doenças dos EUA e

Prevenção (Fukuda et al., 1994). Isso inclui a manifestação de vários sintomas físicos, como fadiga severa durante os últimos seis meses e pelo menos quatro dos seguintes sintomas: 1) dor de garganta, febre, dor muscular, dores articulares, dores de cabeça frequentes, sono não refrescante, 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 particular tratou seis pacientes diagnosticados com SFC. O AHT foi realizado duas vezes por semana, durante 8 semanas, e este médico me garantiu que quatro pacientes apresentaram uma "melhora notável". Ele não pôde fornecer informações sobre o acompanhamento.

No hospital Siena (Departamento de Reumatologia), o Dr. Cosentino tratou apenas um paciente com LCR realizando 14 AHTs, mas o paciente relatou apenas uma ligeira melhora.

Nosso estudo (Borrelli e Bocci, 2002) incluiu três pacientes com SFC (um homem: 47 anos e duas mulheres: 51 e 55 anos). Nossos pacientes relataram fadiga, fraqueza muscular, distúrbios do sono e dois tiveram dores de cabeça frequentes. A pressão sobre os locais sensíveis frequentemente provocava dor considerável, mas transitória. Todos esses pacientes suspenderam tratamentos médicos por pelo menos

três meses. Dois pacientes com transtornos depressivos em uso de antidepressivos e outras drogas foram excluídos. Antes da ozonoterapia, os pacientes eram informados de que o tratamento era experimental, mas tinha uma base racional e não produzia efeitos tóxicos. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Ernst e Cohen, 2001). A terapia consistia em dois AHTs semanalmente, mas decidimos que seria errado predeterminar um horário fixo. Assim, foram submetidos a 28, 32 e 40 tratamentos iniciais (durante

3,5, 4 e 5 meses, respectivamente) seguidos de três meses de descanso. Antes de iniciar a terapia, testamos a capacidade antioxidante total (TAS) do plasma do paciente (Re et al., 1999; Ghiselli et al., 2000). Os níveis variaram dentro dos níveis normais (1,3-1,8 mM). Ocasionalmente testamos o nível de TAS após ozonização *ex vivo* e descobrimos que a redução não foi superior a 15%. Os níveis de peroxidação (TBARS) mal aumentaram com uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml, mas foram significativamente aumentados com uma concentração de ozônio de 40 mcg / ml, indicando uma ozonização sanguínea eficaz. 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, a conformidade foi excelente porque, **À medida que os pacientes melhoravam lentamente, eles estavam entusiasmados em continuar a terapia.** Nestes três pacientes com SFC, a maioria dos sintomas diminuiu acentuadamente após 3,5, 3,8 e 4 meses, respectivamente, de terapia contínua. Todos eles eram e pareciam praticamente normais seis meses após o tratamento inicial. Não foram relatados efeitos colaterais e todos experimentaram uma sensação de energia renovada e euforia.

Em relação à fibromialgia, De 1988 a 2000, o Dr. Salvatore Loconte (Andria, Bari) tratou 150 pacientes, infiltrando 5 ml de gás diretamente nos pontos de gatilho (concentração de ozônio: 5-10 mcg / ml) e realizando 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 particular e não pode fazer um controle, mas afirmou ter conseguido remissão total em cerca de 60% dos pacientes e melhora parcial em 15%.

Um ECR foi realizado (1998-2000) no Departamento de Reumatologia da nossa Universidade em 40 mulheres (30 a 50 anos) diagnosticadas como portadoras de fibromialgia com base nos **critérios da ACR. O escopo do estudo foi avaliar o efeito de A) AHT com O₂-O₃ (20 pacientes, com concentrações de ozônio na faixa de 20 a 40 mcg / ml, duas vezes por semana, para um total de 16 tratamentos), B) AHT apenas com oxigênio (10 pacientes como controle) e**

C) AHT simples sem gás (10 pacientes como outro controle). Vários pontos finais padrão foram testados antes do tratamento, após 8 semanas e 1 mês depois.

Os pacientes do grupo C não apresentaram melhora e agora estão sob tratamento com 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) concluíram que a ozonoterapia tem validade terapêutica e sem efeitos colaterais

Dr. E. Borrelli e I (2002) avaliaram cinco pacientes fibromialgicos. Quatro apresentaram uma melhora definitiva após seis meses, enquanto uma mulher teve acesso venoso muito ruim e queixou-se de extravasamento de sangue. Após quatro tratamentos, ela ficou insatisfeita e desistiu. Sugerimos tentar a insuflação retal de ozônio, mas ela não aceitou. O problema da punção venosa difícil é raro, mas é real e agora podemos propor a opção de exposição quase total do corpo ao ozônio, que não é invasiva e bastante prática. Durante a sessão terapêutica, tomamos o cuidado de conversar com o paciente e explicar os vários efeitos biológicos resultantes da interação do sangue com o ozônio. A maioria dos pacientes aprecia a conversa e acreditamos que isso faz parte do tratamento.

Nossos quatro pacientes fibromialgicos receberam entre 24 e 36 tratamentos, dependendo da resposta à terapia. Como Loconte (2000) relatou anteriormente, realizamos uma infiltração **cuidadosa de 5 ml de gás (O₃ concentrações: 5-15 mcg / ml) em alguns locais sensíveis e pontos de gatilho**, alternativamente. A infiltração de ozônio nos pontos sensíveis e desencadeantes dos músculos fibromialgicos merece um comentário. Embora causem dor transitória (3-5 minutos), geralmente provocam um efeito analgésico difuso após 5-8 infiltrações.

Todos os pacientes durante o tratamento foram aconselhados a suplementar sua dieta diária com vitamina C (0,5 mg), n-acetil-cisteína (0,6 mg) e um comprimido multivitamínico (doses RD), incluindo vitamina E, selênio e ácido alfa-lipóico.

CONCLUSÕES: Médico ortodoxo Cuidado (antidepressivos, corticosteróides, imunoterapia e drogas metabólicas) dificilmente benéfico e com alguns efeitos colaterais em pacientes com SFC. Embora GET e CBT pareçam representar uma intervenção eficaz para o SFC, eles não resolvem completamente o problema. Fomos estimulados a avaliar a ozonoterapia, pois, em outras patologias, a maioria dos pacientes relatou uma sensação de bem-estar e euforia. Esse resultado é interessante e podemos apenas especular que as razões para esses efeitos positivos se devam, pelo menos em parte, a uma restauração funcional das funções hormonais e dos neurotransmissores. Além disso, a ozonoterapia pode interromper o círculo vicioso devido ao estresse oxidativo crônico e ao metabolismo muscular desarranjado. Os resultados clínicos obtidos até o momento parecem justificar o uso do ozônio, pois é capaz de ativar simultaneamente várias vias metabólicas perdidas nessas patologias frustrantes. Isso também explica por que a TCC, que certamente envolve o sistema psico-neurohumoral, é de alguma forma mais eficaz do que o uso de medicamentos convencionais. Nossos dados precisam ser expandidos e comparados com um grupo de pacientes tratados com TCC. O uso de um placebo (autotransusão simples ou apenas sangue oxigenado) seria interessante, mas esses pacientes estão gravemente angustiados e a randomização parece antiética.

Algumas observações devem ser lembradas no futuro. Nossa programação e o volume de sangue exposto a O_2 . O_3 pode não ter sido o ideal porque a melhora clínica progrediu lentamente. Enquanto insistimos na validade da estratégia "comece devagar, vá devagar", podemos ter sido muito cautelosos. A programação de dois tratamentos por semana parece válida e bem aceita pelos pacientes, mas, embora devamos começar com um volume de 225 ml de sangue e uma concentração de ozônio de 20 mcg / ml, durante um período de quatro semanas, devemos aumentar o volume sanguíneo para o máximo de 270 ml e uma concentração de ozônio de 40 mcg / ml. Também parecia claro que *a priori* não podemos consertar vários tratamentos (digamos

Eu

12 ou 16 a serem realizadas em 1,5 ou 2 meses) porque, compreensivelmente, cada paciente responde diferentemente à terapia. No nosso caso, entre os pacientes com SFC, notamos uma resposta lenta, uma média e uma rápida. 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 que deve ser estendido a outras patologias!

No caso da fibromialgia, nossas estatísticas são muito escassas em comparação com as relatadas por Loconte (2000) e Cosentino et al., (2000). O último grupo determinou uma resposta completa em cerca de 40% dos pacientes, enquanto Loconte afirmou alcançar remissão total em 60% dos pacientes. No nosso caso, quatro pacientes (80%) tiveram uma excelente resposta e isso é provavelmente devido ao nosso cronograma de tratamento muito mais longo. A infiltração direta de locais sensíveis e pontos de gatilho pode ser comparada com a "acupuntura química" realizada nos músculos paravertebrais para o problema

de dor nas costas e é interpretado para ativar o sistema antinociceptivo através do complexo neuronal analgésico descendente. Pode ser interessante avaliar a infiltração local de um pequeno volume de sangue ozonizado que pode levar a uma normalização completa dos nociceptores.

15. TERAPIA DO OZÔNIO EM SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA, ANTES DO TRANSPLANTE E DA CIRURGIA ELETIVA.

Existem várias circunstâncias em que **o uso da terapia de ozônio combinada com terapias convencionais pode melhorar o prognóstico**. Nunca consegui convencer o médico-chefe de medicina intensiva do hospital de Siena da potencial utilidade do HAT ozonizado realizado em baixas concentrações (15-25 mcg / ml de sangue) em pacientes gravemente enfermos com veias centrais ou periféricas canuladas permanentemente. Ele tem se preocupado principalmente com o aspecto legal do uso de uma terapia não validada e um tanto controversa em pacientes de alto risco. Quando visitei hospitais russos, disseram-me que eles não se preocupavam com isso e usavam a ozonoterapia para desinfetar feridas traumáticas e de guerra, queimaduras, lesões por radiação e cirurgia abdominal após perfurações no estômago ou no intestino. A desinfecção com água bidestilada ozonizada e a aplicação de óleo ozonizado foram as mais úteis em queimaduras. É lamentável que eles usem abundantemente solução salina ozonizada em vez de sangue ozonizado para tratamento sistêmico. Nesse ponto, nossas opiniões são muito divergentes. Não posso concordar com a afirmação de que a solução salina ozonizada é tão eficaz quanto o sangue, porque primeiro contém hipoclorito de sódio e, em segundo lugar, porque o sangue é muito mais eficaz

Trauma grave, queimaduras e peritonite levam mais ou menos rapidamente a alterações sistêmicas e falência de múltiplos órgãos, particularmente dos sistemas cardiopulmonar (SDRA), coagulativo (DIC) e renal. Devido a uma série adversa de comprometimentos metabólicos, essas alterações **freqüentemente causam a morte do paciente**. Assim, usando todas as terapias convencionais de suporte mais apropriadas, combinadas com uma terapia leve de oxigênio e ozônio (uma AHT a cada 3-4 horas ao longo do dia), "sinto" que poderíamos salvar algumas vidas. Dos dois milhões de casos de infecções nosocomiais que ocorrem a cada ano nos EUA, cerca de metade está associada a dispositivos internos e a mortalidade é alta entre pacientes com implantes cardiovasculares, principalmente válvulas cardíacas protéticas e enxertos aórticos (Darouiche, 2004). Na seção I, eu já mencionei que essas infecções são freqüentemente suportadas por bactérias resistentes a antibióticos e / ou por uma baixa penetração de antibióticos na área infectada. Além do papel fundamental da cirurgia e tratamento médico,

Infelizmente ainda não existe a perspectiva de que a terapia com ozônio possa representar um suporte válido!

O segundo tópico é menos trágico, mas não menos sério. Eu sempre me perguntei se **um paciente cardíaco que aguarda um transplante de coração pode obter maior resistência a infecções e à imuno-supressão (inevitavelmente vinculado a anestesia e cirurgia profundas) se ele puder sofrer três AHTs por semana (em baixas concentrações de ozônio: 20 a 40 mcg / ml) por pelo menos duas semanas antes do transplante.** Essa 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, presente nesses pacientes críticos. Durante o transplante cardíaco, todos os órgãos (principalmente o SNC, a retina e os rins) sofrem uma síndrome de isquemia-reperusão branda, que em casos de má sorte pode ter consequências terríveis, mesmo que a operação seja tecnicamente perfeita. **portanto ozonoterapia profilática, com pouco esforço e despesa, pode melhorar o resultado, reduzindo o risco de infecções e encurtando a hospitalização.**

O ponto final que vale a pena perseguir envolve **a operação programada para aplicação de próteses, principalmente implantes articulares.** Em particular, por precaução, a cirurgia coxofemoral requer a coleta de 1 ou 2 unidades padrão de sangue do paciente. Discutindo esse problema com vários cirurgiões ortopédicos, descobri que eles estavam interessados em avaliar se realizavam pelo menos quatro AHTs ozonizados (ozônio em baixas concentrações) durante as duas semanas antes da operação e depois todos os dias imediatamente após 4-5 dias (usando também os pré-depósitos) reduziriam as complicações, melhorando a cura e o humor do paciente. Apresentei um protocolo ao nosso Comitê de Ética, que foi aprovado. No entanto, a menos que tenhamos fundos adequados, o estudo não poderá ser iniciado porque os cirurgiões ortopédicos não têm pessoal de apoio suficiente.

CONCLUSÕES: É frustrante ter idéias que não podem ser implementadas devido à incompetência, ceticismo, falta de fundos e possível processo. No interesse supremo do paciente, as autoridades de saúde devem tentar melhorar a situação, mas permanecem enredadas em problemas econômicos e políticos.

16. OZONETHERAPHY EM DENTISTRY E ESTOMATOLOGIA

Apesar do dogma de que "o ozônio é sempre tóxico", um novo desenvolvimento despertou grande interesse. A cavidade oral normalmente hospeda cerca de 20 g de bactérias comensais, que são bem controladas pelo MALT. No entanto, eles podem se tornar patogênicos e são os principais responsáveis pela cárie dentária. Conforme relatado na Introdução, o Dr. E. Fisch (1899-1966) é considerado o primeiro

é. Essa possível contaminação impõe um cuidado extremo para evitar a respiração dessa mistura gasosa. Ouvi dizer que um novo dispositivo, usando apenas oxigênio medicinal, fornecerá ozônio umidificado em maior concentração e, portanto, será mais eficaz.

Essa 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 Reino Unido, relatam a cada ano a incidência de pequenas feridas dolorosas que ocorrem na língua, lábios e bochechas. Úlceras aftosas ou, genericamente, herpes labial têm várias etiologias e tendem a curar espontaneamente em 8 a 10 dias; ainda não existe um bom remédio para curá-los e prevenir a recorrência. **Eu posso prever um grande interesse no desenvolvimento da terapia de ozônio com água ozonizada e aplicação tópica de óleo ozonizado.**

Desde 1995, esse tratamento demonstrou ser muito útil no tratamento de lesões herpéticas devido ao vírus do herpes tipo I e II (Seção I sobre infecções herpéticas). Além disso, para evitar recorrências, o ozoneterapeuta **NÃO PODE** negligenciar o uso de drogas muito eficazes (aciclovir, valaciclovir e famciclovir), particularmente para episódios recorrentes ou terapia supressora (Corey et al., 2004; Crumpacker, 2004; Kimberlin e Rouse, 2004). **Se o paciente recusar esses medicamentos, podemos propor o uso da ozonioterapia: um ciclo de AHT com ozônio menor, provavelmente atuando como uma auto-vacina é muito eficaz e, portanto, recomendo fortemente combinar a terapia parenteral e tópica.** De fato, a infecção herpética não se deve a um simples problema local, mas a um recrudescimento da infecção viral existente facilitada pela depressão imune causada pelo envelhecimento, drogas tóxicas e vários tipos de estresse. A aplicação de gás (somente oxigênio e ozônio) parece ser mais problemática para o risco de toxicidade e deve ser usada com o máximo cuidado. Uma possibilidade é usar um pequeno copo de silicone de vedação na área da lesão e insuflar o gás por alguns minutos, seguido pela sucção do gás residual. **No entanto, a aplicação de óleo ozonizado parece a proposta mais prática e é rapidamente resolutive assim que o paciente observa os sintomas prodrômicos típicos.**

CONCLUSÕES: novamente, o ozônio nos surpreendeu mais uma vez com suas novas aplicações úteis em Odontologia e Estomatologia. Os oponentes obstinados da terapia com ozônio devem considerar que esse gás controverso pode ser aplicado de maneira inteligente e proficiente sem obter nenhum efeito colateral. No entanto, no caso de uma infecção herpética, o etioterapeuta consciente do ozônio não pode enganar o paciente com a promessa de que uma simples insuflação de gás será a “cura”, mas ele deve sugerir a combinação do tratamento ortodoxo com a terapia de ozônio parenteral e tópica.

17. OZONETERAPIA EM COSMETOLOGIA

Ironicamente, embora a ozonoterapia possa eventualmente ser aceita e usada em importantes patologias, na Itália, até recentemente, era conhecida principalmente por sua aplicação em cosmetologia. Isso se deve à visão míope de alguns etioterapeutas do ozônio, que fizeram com que essa abordagem fosse desacreditada. Essa tendência foi favorecida durante a última década pela abertura contínua de novos centros de beleza, gerando grandes lucros. É triste pensar que, enquanto todos os dias no mundo 600 milhões de pessoas passam fome, nos chamados países desenvolvidos, uma quantidade enorme de dinheiro está sendo gasta para atrasar o envelhecimento da pele ou mascarar pequenas imperfeições. Desde janeiro de 2002, o uso do ozônio em centros de beleza foi corretamente proibido porque foi realizado por técnicos sem qualquer qualificação médica. A injeção subcutânea inadequada e excessiva de gás é muito perigosa!

Existem dois problemas que afligem principalmente as mulheres que requerem a atenção da maioria dos terapeutas do ozônio: um é o constante aumento **obesidade e, principalmente 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 um estilo de vida saudável. No entanto, a lipomatose simétrica múltipla é uma doença real, encontrada principalmente em homens. É caracterizada pela formação de múltiplos lipomas, principalmente presentes na nuca (pescoço de Madelung) e nas regiões supraclavicular, deltóide e abdominal. No entanto, a maioria das mulheres se preocupa com as camadas localizadas de gordura ao redor da pelve e nas coxas (Vênus esteatopágica). Agora, esse excesso de gordura pode ser removido nos centros médicos estéticos por várias técnicas: cirurgia, mas com mais frequência lipoaspiração, carboxiterapia e ozonoterapia.

Não há dúvida de que o ozônio age eficientemente como agente lipolítico porque, assim que o ozônio se dissolve na água intersticial, os lipídios são o substrato preferencial e são decompostos em vários derivados, como lipoperóxidos, hidroperóxidos e LOPs de pequeno peso molecular.

A metodologia é simples: injeções de 2-4 ml de O_2-O_3 (as concentrações de ozônio variam de 2-3 a um máximo de 5-6 mcg / ml) por local (áreas do abdômen, coxas, quadris e glúteos) são realizadas por via subcutânea nas várias áreas como mosaico, uma vez por semana. Geralmente, cinco a oito sessões são suficientes para dissolver acentuada e homoganeamente o excesso de gordura. Usando uma seringa descartável de 50 ml, resistente ao ozônio (polipropileno, siliconado), o gás pode ser aplicado em 10 a 25 locais por vez. As agulhas práticas são os 26-27 G x 12 mm. Durante cada sessão, não mais de 100 ou 150 ml (20-50 sites)

pode ser injetado muito lentamente e com extremo cuidado para evitar o risco de embolia. Os efeitos colaterais podem incluir uma leve sensação transitória de queimação no local da injeção e equimose ocasional. Após o tratamento, o paciente deve descansar por cerca de 20 minutos e uma massagem suave, possivelmente com óleo levemente ozonizado, pode aliviar a dor possível. Na Itália, aparentemente depois

recebendo um volume excessivo de gás (até 600 ml!) administrado por meio de injeções de SC, três mulheres morreram nos últimos cinco anos. Esses episódios foram uma reação à terapia com ozônio e eu aprecio o Prof. Cucurullo, presidente do Comitê Nacional de Saúde, escreveu que essas mortes foram causadas por negligência ou incompetência, e não pelo ozônio. De fato, a embolia é eventualmente causada pelo oxigênio.

A dose total de ozônio varia de 200 a 2000 mcg / ml e não provoca toxicidade e pode proporcionar uma sensação de bem-estar. No entanto, esse aspecto não foi avaliado. Tratamos com sucesso dois pacientes do sexo masculino com doença de Madelung usando a abordagem EBOO (Di Paolo et al., 2000). Ao discutir a terapia para a infecção pelo HIV, mencionei que uma complicação durante a HAART (devido aos inibidores de protease) é o aparecimento de lipodistrofia, de modo que há uma razão racional para usar a ozonoterapia além da HAART.

Existem vários tipos de paniculite patológica. Eu diria que o menos patológico é o tipo crônico, que hoje preocupa muitas mulheres que desejam permanecer sexualmente desejáveis. A etiopatogenia permanece incerta, mas fatores hereditários, dieta excessivamente rica em gordura, vida sedentária e fumo combinam-se para produzir uma aparência cutânea feia (como uma casca de laranja) nas coxas, quadris e áreas glúteas. Pode começar como um distúrbio microvascular que induz lentamente um processo fibrosclerótico irregular, com edema intercelular, ectasias venosas frequentes, micro-hemorragias ocasionais e lipócitos anormais. Pode ser definida como paniculite edema-fibro-esclerótica (OFSP), de acordo com Agostini e Agostini (1994). A pele não está mais lisa e o paciente pode relatar dor leve durante a palpação. É uma situação patológica,

A ozonoterapia é realizada com 20-40 injeções SC de 2,5-4,0 ml de gás cada, respectivamente, para um volume total de gás de 150 ml uma vez por semana, por 5-8 semanas. **É preciso ter em mente que volumes de gás superiores a 20 ml representam um risco.** Dependendo do estágio da paniculite, a concentração de ozônio foi diferenciada em: tipo resistente: 2 mcg / ml; tipo macio:

1,5-2,6 mcg / ml; tipo edematoso: 3-4 mcg / ml. No entanto, a delicadeza desses detalhes é supérflua, porque duvido seriamente que os cosmetologistas tenham geradores de ozônio tão precisos para selecionar essas concentrações. A maioria deles usa geradores portáteis de uma empresa que produz aparelhos de baixa qualidade; eles não têm um controle fotométrico e, mesmo quando novos, produzem concentrações muito imprecisas de ozônio. Todos os anos, em nosso curso sobre ozonoterapia, vários ozonoterapeutas vêm com seus geradores portáteis para verificar 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 conto uma história verdadeira: vários anos atrás, depois de uma palestra em que eu havia apontado o sério problema de falta de confiabilidade dos geradores de ozônio, um famoso ozonoterapeuta que trabalha em Milão parecia muito preocupado. De uma maneira muito reservada, ele me perguntou o que poderia

Por esse motivo, durante o último ano, ele injetou o gás como de costume em muitas mulheres, mas sem sucesso. Então eu perguntei a ele: quando você checkou seu instrumento pela última vez? Ele disse: eu nunca verifiquei! Respondi que isso significa simplesmente que seu gerador não produz mais ozônio e você injeta apenas oxigênio ou ar. Ele me agradeceu profusamente dizendo que eu havia salvado seu trabalho bem a tempo.

Eu sempre disse que a ozonoterapia é irritada por vários problemas: o sério controle e manutenção dos geradores é crucial e, apenas recentemente, após vários avisos, alguns ozonoterapeutas ficaram cientes disso. As autoridades de saúde também não entendem e se preocupam com esse problema. Além disso, geradores de baixa qualidade sofrem facilmente corrosão e, se o ar se mistura com oxigênio, eles podem produzir uma mistura muito tóxica contendo NOx.

Voltando ao tratamento, **Insisto que as injeções de gás devem ser feitas muito lentamente, com pouca pressão, tomando cuidado para não estar dentro de uma veia para evitar embolização.**

Sempre por razões cosméticas, pequenas telangiectasias superficiais podem ser esclerotizadas bloqueando primeiro o fluxo sanguíneo e depois injetando lentamente 1-3 ml de gás (em alta concentração de ozônio: 80 mcg / ml), permanecendo imóvel por 30 a 60 segundos. Um curativo compressivo deve ser deixado por um dia. É quase desnecessário acrescentar que, para o tratamento tópico dessas características não estéticas, existem muitos produtos preparados como gel ou creme contendo óleo ozonizado ou outras substâncias, que são razoavelmente eficazes e bastante caras.

CONCLUSÃO: a terapia de paniculite com ozonioterapia tem sido popular na Itália, mas, devido a mortes recentes, os pacientes preferem agora outras abordagens. Continua a ser imperativo que o ozonoterapeuta verifique periodicamente seu gerador de ozônio e evite injetar grandes volumes de gás.

18. OZONE PODE REPRESENTAR O ELIXIR DA VIDA?

Achei melhor terminar este capítulo com uma seção animada discutindo se o ozônio pode se qualificar como o elixir da vida. No **"A fonte da juventude"**, Lucas Cranach pintou um cenário famoso (1546, Museu Estatais de Berlim), onde idosos e aleijados, depois de chegarem a uma piscina, podiam tomar banho e nadar em uma água mágica, o que lhes permitia alcançar o lado oposto jovem, rejuvenescido e pronto para iniciar uma novo ciclo de vida (Figura 21). **The ancient dream of overcoming the ageing process and extending life is today more actual than ever because well-off people, believing that the power of money is infinite, hope to buy extra time for our terrestrial life.**

Todo mundo sabe que a expectativa de vida na Europa aumentou ao longo do século passado, de uma média de 47 para cerca de 78. O advento das vacinas,

antibióticos, drogas anti-aterosclerose, vitaminas, dieta pobre em gorduras e baixas calorias e rica em antioxidantes, regime de exercícios físicos moderados e prevenção de fumar e beber foram os principais fatores para prolongar a vida útil e melhorar a qualidade de vida.



Figura 21. Nesta bela pintura, Lucas Cranach sonhava como a humanidade poderia superar o processo de envelhecimento banhando-se em "A Fonte da Juventude" (1546, Museus Estatais de Berlim).

Houve um crescente conhecimento do processo de envelhecimento (Harman, 1956; Youngman et al., 1992; Ames et al., 1993; Beckman e Ames, 1998; Cadenas e Davies, 2000; Hamilton et al., 2001; Ames, 2004), e ficamos cientes de que **estresse oxidativo crônico, formação de substâncias finais de glicosilação avançada (AGES), encurtamento de telômeros, exposição crônica a poluentes, estilo de vida estressante, declínio fisiológico de hormônios circulantes e defesas imunológicas são fatores que, em diferentes graus, desempenham um papel importante terminando a vida** (Sohal et al., 2002; Sastre et al., 2003).

Nas últimas três décadas, a teoria de que o declínio hormonal pode ser uma causa importante do envelhecimento ganhou impulso, com a postulação de que a reposição hormonal pode resultar no rejuvenescimento de idosos frágeis ou doentes (Seeman e Robbins, 1994). Assim, vários hormônios foram propostos e testados de forma variável: **estrogênio, que produz inúmeros benefícios em mulheres na pós-menopausa (Grady et al., 1992; Peterson, 1998); hormônio do crescimento (Rudman et al., 1990); desidroepiandrosterona (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, testosterona para deficiência de androgênio (Morley e Perry III, 2000) em homens idosos.**

Muitos experimentos foram realizados em roedores, freqüentemente usando doses muito altas de hormônios. No entanto, ainda não está claro se os resultados obtidos nesses modelos não primatas podem ser extrapolados para os seres humanos, também porque os roedores costumam ter um padrão hormonal diferente do homem. Vários estudos em humanos mostraram ações benéficas de alguns hormônios: prevenção da osteoporose, melhora da memória e da relação HDL / LDL devido ao estrogênio; aumento da energia e desejo sexual durante a terapia de reposição de testosterona; um aparente aprimoramento das atividades mentais após o DHEA, promovido ao papel de um neuroesteróide. No entanto, a melhoria da qualidade de vida não é um achado consistente e muitas questões ainda precisam ser exploradas, principalmente porque **terapia a longo prazo pode estar associada a efeitos adversos graves.** Outro problema é que, para alcançar resultados impressionantes, os médicos entusiasmados tendem a administrar doses farmacológicas de um único hormônio, interrompendo possivelmente o equilíbrio fisiológico com consequências imprevisíveis. Além disso, ainda não está claro qual é o método ideal de reposição hormonal, embora **remédios e cremes de liberação lenta são provavelmente melhores do que a administração ou injeção oral.**

Sem minimizar a importância dessa abordagem, devo concluir que ainda não alcançamos o estágio de uma terapia exógena equilibrada e otimizada, conceitualmente difícil de individualizar.

A justificativa desse prólogo pode ser encontrada na seguinte pergunta: existe alguma possibilidade de induzir uma liberação harmoniosa e útil de hormônios e como isso pode ser alcançado?

Ao longo do livro, **Eu relatei que a maioria dos pacientes relata um sentimento de euforia e uma sensação de bem-estar após a ozonoterapia.** Isso é simplesmente devido à fé nesse tratamento médico (o poder da mente!), Ou seja, o poder do efeito placebo (Benson e Friedman, 1996), ou são os mensageiros gerados realmente capazes de modificar a secreção e permitir uma liberação ordenada de vários hormônios? Se tivéssemos dinheiro suficiente para pagar dez voluntários e os testes, poderíamos ter respondido a essa pergunta há muito tempo; na verdade, não seria muito difícil avaliar, antes e depois da auto-hemoterapia com ozônio, o padrão hormonal completo e a ciclagem no plasma ao longo do dia. Este estudo seria muito esclarecedor e pode ajudar a entender por que o paciente se sente melhor após a terapia com ozônio e a identificar a melhor hora do dia para realizá-la.

Durante os últimos dois anos, pude examinar um questionário bastante específico distribuído aos homens com ARMD na faixa de 67 a 78 anos. Pude calcular que 47% dos pacientes mais jovens (67-73 anos) relataram uma melhora no desejo e no desempenho sexual durante e imediatamente após um ciclo de 15 tratamentos de AHTs ozonizados. Esse resultado está alinhado com uma observação anterior em alguns pacientes vasculopatas pré-terminais, que nos informaram que, após alguns tratamentos com EBOO, eles notaram um retorno precoce

ereção peniana matinal. Isso pode ser devido à oxigenação aprimorada ou / e à secreção aumentada de DHEA e é certamente preferível aos vasodilatadores farmacológicos da moda.

Outra coisa que sempre me intrigou é por que e como a ozonoterapia alivia a dor. Isso ocorre devido à liberação de cortisol ou a ozonoterapia é capaz de aumentar os efeitos de alguns neurotransmissores endógenos, como a serotonina e a dopamina, semelhantes aos efeitos das endorfinas observadas após o exercício físico intenso (Virus e Tenzegolskis, 1995).

Foi postulado (Capítulo 4) que a ozonoterapia pode paradoxalmente fortalecer as defesas antioxidantes contra um estresse oxidativo transitório e controlado. Agora temos boas evidências de que essa hipótese está correta. A possibilidade interessante é que, realizando dois ciclos breves (6-8 tratamentos por ciclo) de ozonoterapia a cada ano (em torno de março e outubro), possamos adiar o envelhecimento. Nesse caso, baixas doses de ozônio devem ser usadas para AHT ozonizado (15-30 mcg / ml) ou IR (5-15 mcg / ml) ou BOEX (0,2-1 mcg / ml). Um ciclo de infusões da solução de "glicoperóxido" em concentrações de 0,03 a 0,09% a cada semestre também pode ser uma opção útil. Embora eu permaneça incerto se o IR pode substituir perfeitamente o AHT ozonizado em pacientes com isquemia crônica dos membros, **É sabido que o intestino possui um extenso sistema neuronal (nosso segundo cérebro!) Liberando a maior parte da serotonina e é possível que a insuflação retal do ozônio aumente sua liberação.**

O envelhecimento é um processo multifatorial e, conseqüentemente, a administração de um único hormônio, embora temporariamente benéfico, dificilmente será útil a longo prazo. Longevidade e ainda melhor "Longevidade livre de incapacidade e dependência funcional" como Hayflick (2000) escreveu, pode ser mais racionalmente alcançado pela repetição anual de um tratamento suave, mas paradoxal, como a ozonoterapia, que provavelmente é capaz de reativar simultaneamente várias funções, como defesas antioxidantes, funções mediadas por células T, a rede de reparo enzimático, uma manutenção e liberação equilibrada de hormônios e neurotransmissores, com os benefícios inerentes a mais energia, humor e memória aprimorados, prevenção de câncer e aterosclerose e retenção de atividade sexual. No entanto, para eu afirmar que o ozônio representará a eterna "fonte da juventude"

(como era esperado para a melatonina) e que prolongará a vida útil em cerca de 15 a 20 anos, para que seja necessária uma década extra de uma vida boa e produtiva para obter evidências clínicas em pelo menos 10.000 pessoas.

Embora eu deseje que todos tenham uma vida longa e feliz, também estou pensando que a Terra já abriga 6 bilhões de pessoas e é muito melhor dar espaço e oportunidade aos jovens empreendedores do que manter muitos centenários quase mumificados.

CONCLUSÕES: Nas últimas três décadas, a sociedade abastada tentou freneticamente permanecer bonita e preservar uma boa saúde por mais tempo. Curiosamente, em algumas aldeias, quase isoladas nas áreas rurais do globo, clones de centenários foram descritos na **literatura médica** (Mecocci et al., 2000). **Em primeiro lugar, essas pessoas podem agradecer seus genes e, em seguida, certamente uma vida sem estresse, associada a uma dieta moderada, se não limitada. Afinal, foi bem demonstrado que os ratos, mantidos por toda a vida em uma ingestão baixa em calorias, vivem mais do que os controles alimentados *AD Libitum*. A avaliação do perfil metabólico de 18 homens e mulheres em restrição calórica autoimposta por 3-15 anos é verdadeiramente notável: demonstrou efeitos benéficos significativos nos principais fatores de risco para aterosclerose e diminuição da inflamação** (Fontana et al., 2004). Yu (1996) **também enfatizou a relevância de uma restrição alimentar para reduzir o estresse oxidativo e prolongar a vida útil.**

Além dos genes, que no momento não podem ser modificados ou substituídos com segurança, hoje podemos tentar prolongar nossa vida com uma dieta moderada e equilibrada, um exercício físico diário, um estilo de vida correto, antioxidantes suplementares (mas não excessivos) e, quando necessário, bons medicamentos para preservar a eficiência do sistema cardiovascular. Prevenção é a chave do sucesso. A administração exógena de hormônios certamente pode produzir um período ilusório da juventude, mas, a longo prazo, pode ter um efeito bumerangue. Ousaria dizer que, para as pessoas que observam atentamente as regras de prevenção, a terapia com ozônio pode ser útil porque o ozônio detém vários

fundamental requisitos para
manter ativas ou revitalizar funções fisiológicas críticas

CONCLUSÕES GERAIS DO CAPÍTULO 9

Os resultados clínicos disponíveis até o momento foram discutidos objetivamente, mostrando que a ozonoterapia é frequentemente mais útil do que os tratamentos ortodoxos em uma PRIMEIRA categoria de doenças como:

- 1) Osteomielite, empiema pleural, abscessos com fístulas infectadas feridas, escaras, úlceras crônicas, pé diabético e queimaduras.
- 2) Doenças isquêmicas avançadas (isquemia dos membros posteriores e isquemia).
- 3) degeneração macular relacionada à idade (forma atrófica).
- 4) Doenças ortopédicas e osteoartrose localizada.
- 5) Síndrome de fadiga crônica e fibromialgia.
- 6) Odontologia em relação às lesões de cárie na raiz primária, principalmente crianças.
- 7) Estomatologia para infecções crônicas ou recorrentes na cavidade oral. Para essas patologias, o ozônio é uma verdadeira droga "maravilha". Numa SEGUNDA categoria de doenças, incluindo:

- 1) Doenças infecciosas agudas e crônicas, principalmente devido à bactérias, vírus e fungos antibióticos ou quimiorresistentes (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 a doenças ortodoxas tratamentos, acelera e melhora o resultado.

Existe uma TERCEIRA categoria de doenças graves, como:

1) Doenças autoimunes (esclerose múltipla, artrite reumatóide, Doença de Crohn, psoríase).

2) Demências senis.

3) Doenças pulmonares (enfisema, asma, obstrução crônica) doença pulmonar, fibrose pulmonar idiopática e síndrome do desconforto respiratório agudo).

4) Doenças de pele (psoríase e dermatite atópica).

5) Câncer metastático.

6) Sepses graves e disfunção de múltiplos órgãos, onde a combinação de tratamentos ortodoxos e terapia com ozônio, pelo menos em termos teóricos, pode ser útil, mas faltam evidências clínicas. Ainda está por explorar se a terapia com ozônio com as vantagens de baixo custo e sem efeitos adversos pode igualar a eficácia dos tratamentos convencionais atuais. Duvido, no entanto, como e quando poderemos realizar essas investigações enfrentando a situação real de total desinteresse das autoridades de saúde, a falta de patrocinadores específicos e o poder avassalador das indústrias farmacêuticas, que só estão interessadas em perseguir seus objetivos. Ironicamente, é possível que países menos desenvolvidos com orçamentos mínimos possam ter interesse em realizar ensaios piloto que possam nos fornecer informações preciosas sobre a utilidade da terapia com ozônio.

Eu preciso mencionar uma quarta categoria de doenças como retinite pigmentosa, perda súbita de audição e zumbido, onde a ozonioterapia não produziu resultados terapêuticos.

A tabela a seguir relata diretrizes tentativas sobre as concentrações de ozônio dentro da janela terapêutica a serem usadas em diferentes patologias com o AHT ozonizado clássico, duas vezes por semana. As concentrações de ozônio são atualizadas lentamente, não mais do que 5 mcg / ml de cada vez, para alcançar a adaptação ao COS em 2-3 semanas.

PROPOSTA O₃ CONCENTRAÇÕES		
<i>(mcg / ml por ml de sangue)</i>		
	inicial	final
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 tabela, surgem dois fatos: primeiro, a idéia “mais é melhor” nem sempre é apropriada para o ozônio e sua concentração deve ser calibrada em relação às células efetoras e alvo; segundo, a necessidade de mais experimentação com controles apropriados para gerar dados clínicos definitivos.

Os ensaios clínicos são empresas exigentes que exigem um esforço conjunto da Medicina oficial e das autoridades governamentais. As autoridades nacionais de saúde, que sempre reclamam dos custos crescentes da assistência médica, poderiam ter uma vantagem econômica se a ozonoterapia fosse disseminada e organizada de maneira sistemática em todos os hospitais públicos. Embora eu não tenha dados concretos para sustentar minha afirmação, estou convencido de que o benefício da terapia com ozônio supera seu custo, particularmente para a primeira categoria de doenças acima mencionada. Em um hospital público, por exemplo, dez enfermeiros, sob a supervisão de um ozonoterapeuta, poderiam facilmente realizar a terapia em cerca de 15 pacientes por hora. Como é hoje, é deprimente perceber que a ozonioterapia não será aplicada em hospitais públicos nos próximos anos,

Capítulo 10

O DILEMA ENTRE A TERAPIA HIPERBÁRICA DE OXIGÊNIO (QUENTE) E A TERAPIA DE OZÔNIO.

O HOT é mais conhecido do que a terapia com ozônio, porque é considerada uma abordagem ortodoxa e é amplamente utilizada nos EUA. Isso explica por que muitos médicos e leigos costumam me perguntar se a ozonioterapia é uma espécie de calor.

Este último é um procedimento médico pelo qual 100% de oxigênio medicinal (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, nesse nível com ar normal, o pO_2 no espaço alveolar (O_2 : 14%) é equivalente a 100 mmHg e o pO_2 de sangue arterial é de cerca de 98 mmHg; Hb está totalmente saturado em $Hb_4 O_8$ e há cerca de 0,3 ml por decilitro de O_2 solubilizado no plasma. Os tecidos em repouso extraem do sangue uma média de cerca de 25% de O_2

(ou seja, 5-6 ml de O_2 / dL), para que o sangue venoso tenha uma PO_2 de cerca de 40 mmHg e $Hb_4 O_8$, tendo liberado pelo menos uma molécula de O_2 torna-se $Hb_4 O_6$. Assim, a quantidade de O_2 dissolvido fisicamente no plasma é grosseiramente insuficiente para os requisitos dos tecidos e os 5,5 ml de oxigênio necessários derivam da desoxigenação da $Hb_4 O_8$. **Na câmara hiperbárica, administrar 100% de O_2 em 3 atmosferas, o O_2 solubilizado no plasma é de até 6 ml / dL e a Hb é totalmente saturada com oxigênio. Nesta situação, o O_2 dissolvido e o conteúdo é suficiente para satisfazer os requisitos celulares e $Hb_4 O_8$ dificilmente libera oxigênio.**

A descompressão rápida (digamos de 4-5 a 1-2 atmosferas) causa doença de descompressão devido ao nitrogênio dissolvido na água plasmática, que de repente forma bolhas de gás inertes que causam embolia disseminada. O mergulhador pode ser salvo se colocado rapidamente na câmara hiperbárica, porque durante a descompressão lenta o nitrogênio é substituído por oxigênio e expirado lentamente enquanto o oxigênio é metabolizado pelos tecidos.

O envenenamento por monóxido de carbono (CO) é uma causa de morte em todo o mundo (Ernst e Zibrak, 1998), devido ao fato de que o CO se liga à Hb com uma afinidade 240 vezes superior à do oxigênio. Na presença de CO, a curva de dissociação da oxiemoglobina se desloca para a esquerda e muda para uma forma mais hiperbólica,

com o resultado da liberação prejudicada de oxigênio no nível do tecido, onde o CO também se liga à mioglobina.

A câmara hiperbárica pode salvar o sujeito intoxicado, fornecendo oxigênio dissolvido no plasma para tecidos anóxicos e acelerando a dissociação de COHb: sua meia-vida diminui de cerca de 300 min enquanto o ar é respirado, para cerca de 20 min com oxigênio hiperbárico a 100%. Além disso, o HOT permite a dissociação de CO da citocromo C oxidase,

melhorando assim o estado de energia celular. **A administração imediata de oxigênio normobárico a um paciente intoxicado por CO** é certamente útil, porque a meia-vida de CO-Hb é de apenas 60 minutos e a oxigenação do tecido é melhorada, **mas não é tão eficaz quanto o HOT.**

Em raras ocasiões, **choque hemorrágico pode causar anemia intensiva**, incapaz de satisfazer as demandas metabólicas dos tecidos: se o sangue adequado não estiver disponível ou a transfusão de sangue não for permitida por razões religiosas, **HOT pode compensar temporariamente a falta de eritrócitos.** Esses três exemplos são suficientes para ilustrar a **importância única do HOT.**

Os efeitos adversos são raros e em parte devido à toxicidade típica do oxigênio (sintomas ópticos em cerca de 20% dos pacientes), que pode ser evitada pela administração de antioxidantes e pelo encurtamento do período de hiperóxia (DuBois, 1962). Além de **o alto custo da instalação de uma instalação HOT, o oxigênio apresenta risco de incêndio.** De fato, na última década, devido à incompetência e negligência, houve duas explosões trágicas na Itália: uma em Nápoles em uma câmara de um único local e outra em Milão em uma câmara de vários locais com várias mortes. Esses acidentes nunca devem ocorrer, pois a câmara deve ser regularmente preenchida com ar inerte. Em comparação, **a terapia com oxigenozona não apresenta riscos, a menos que um éter de ozônio maluco injete 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 HOT e ozonoterapia.

Embora a maior parte da mistura de gases seja representada por 95-99% de oxigênio, a ozonoterapia não visa oxigenar o sangue diretamente. De fato, com todos os procedimentos (AHT, EBOO, BOEX e RI), **a pressão arterial₂ dificilmente aumenta in vivo. Ainda se o ozônio é usado corretamente, ele tem muitas virtudes:** atividades desinfetantes e imunomoduladoras (liberação de citocinas), aumento da entrega de oxigênio ao tecido hipóxico por vasodilatação (NO, CO) e possivelmente uma mudança na **HbO₂ curva de dissociação para a direita (a PO venosa₂ pode cair para 20 mmHg), liberação de fatores de crescimento (PDGF, TGF-1 etc.),** melhorando assim a cicatrização tecidual, possivelmente liberação hormonal devido a uma súbita mudança homeostática e / ou efeito placebo, e, o mais importante, uma melhora metabólica generalizada com aprimoramento da defesa antioxidante.

Outra diferença significativa é que **a ozonoterapia induz mudanças metabólicas bastante duradouras e interconectadas, enquanto os efeitos do HOT, devido principalmente a uma hiperconcentração transitória de oxigênio, são de menor duração.** Curiosamente, um aumento no dano ao DNA foi detectado

imediatamente no final do primeiro HOT, enquanto nenhum efeito foi encontrado um dia depois (Dennog et al., 1996). Eles também sugeriram que o HOT, nas mesmas condições, pode aumentar as defesas antioxidantes. Esta sugestão é agora apoiada por dados experimentais interessantes (Kim et al., 2001). Cianci (2004) forneceu evidências de que o HOT, ou seja, o oxigênio favorece a replicação celular *em vitro* e cicatrização de feridas *na Vivo*. A descoberta de danos significativos na base oxidativa após o primeiro tratamento HOT reforça minha convicção de que a ozonoterapia deve sempre começar com uma dose muito baixa, seguida de um aumento gradual para minimizar qualquer dano possível.

Uma comparação objetiva da eficácia terapêutica do HOT versus a ozonoterapia não é possível, principalmente porque os ECR válidos da ozonoterapia são poucos e pequenos, enquanto há muitas publicações tratando do HOT. No entanto, mesmo que 64 distúrbios diferentes parecessem melhorar com o HOT, na maioria deles as evidências para justificar seu uso clínico eram insuficientes (Kindwall, 1993). Há apenas um artigo comparando parâmetros reológicos (mas não a eficácia clínica) entre HOT e ozonoterapia: Verrazzo et al. (1995) alegaram que apenas a última abordagem causou um aumento significativo da filtrabilidade dos eritrócitos e uma diminuição da viscosidade do sangue. Com base em nossos dados, esses resultados precisam ser confirmados.

Na Tabela 9, tento resumir as doenças para as quais a HOT ou a ozonoterapia são usadas e expressar uma opinião, com base na experiência pessoal e não em dados concretos, sobre qual das duas abordagens parece mais benéfica.

Tabela 8. Doenças para as quais HOT e ozonoterapia são usadas.

	QUENTE	OZONETHERAPY
1) Embolia gasosa arterial	+++	---
2) Doença descompressiva	+++	---
3) envenenamento grave por CO e inalação de fumaça	+++	---
4) Anemia grave por perda de sangue	+++	---
5) Mionecrose clostridial (gangrena gasosa)	+++	++
6) enxertos de pele comprometidos e retalhos	+	+++
7) Prevenção de osteo-radionecrose	+	+++
8) dano de radiação	+	+++
9) Osteomielite refratária	+	+++
10) fascite necrosante	+	+++
11) Lesão isquêmica traumática	+	+++
12) queimaduras térmicas	+	+++
13) Úlceras crônicas e falha na cicatrização de feridas	+	+++
14) Esclerose múltipla	---	+
15) Síndrome de fadiga crônica	+	++
16) HIV-AIDS	+	+
17) Senilidade	+	++

Legenda: + pouco, ++ modesto, +++ boa atividade, --- sem atividade

Pode parecer que sou a favor da ozonoterapia, e o motivo é que, em alguns casos, a ozonoterapia é muito eficaz. Na maioria dos casos, podemos aplicar ambos

administração parenteral, na forma de AHT, EBOO, BOEX e RI, e aplicação tópica, seja como mistura gasosa (ensacamento e insuflação dinâmica) ou água e óleo ozonizados. **A combinação favorece um efeito sinérgico incrível, que atua em vários alvos.** De fato, isso explica a eficácia da ozonoterapia, onde existem vários componentes trabalhando simultaneamente (infecção, inflamação, necrose celular, isquemia, dismetabolismo, cicatrização prejudicada, etc.). Vários desses afetos foram discutidos no capítulo anterior (Seções I e VII).

Bevers et al. (1995) propuseram HOT (20 sessões a 100% de O₂ a 3 bar por 90 min) para pacientes com hematúria severa induzida por radiação. O Dr. R. Dall'Aglio informou-me de ter resolvido esse problema com apenas três aplicações intravesicais de gás ozônio (uma vez por semana!).

O HOT foi proposto para pacientes com AIDS (Bocci, 1987a) e um estudo subsequente mostrou uma melhoria transitória da qualidade de vida ("Oxigenoterapia Hiperbárica para o Tratamento da Fadiga Debilitante Associada ao HIV / AIDS", Janac, vol. 4 (3).), Julho-setembro de 1993). **Não há dúvida de que o HOT tem uma justificativa precisa e única nos afetos no. 1 a 5. Em todas as outras doenças, o uso do HOT não é bem suportado e o risco de transferência do paciente, que muitas vezes mora longe do local da câmara, desencoraja seu uso.**

O objetivo deste capítulo foi esclarecer que a ozonoterapia é muito versátil, prática, barata, sem efeitos colaterais e bastante benéfica em várias afecções. Eu gostaria de acreditar que os médicos ortodoxos, em vez de serem tendenciosos contra a ozonoterapia, simplesmente não sabem disso nem sabem como realizar a terapia.

CONCLUSÕES: o leitor pode achar útil **O objetivo**
comparação entre OHT e terapia com ozônio. Na minha opinião, ambas 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 o HOT usa oxigênio sob pressão, a ozonioterapia utiliza o ozônio como o composto capaz de gerar mensageiros cruciais para a ativação de várias funções biológicas. Este fato diferencia profundamente suas aplicações práticas e, a fim de maximizar sua utilidade, a terapia QUENTE ou a ozônio deve ser usada em seus campos específicos.

Capítulo 11

O futuro promissor da terapia com ozônio na medicina.

Neste capítulo final, tentarei refletir sobre o futuro da terapia com ozônio. A potente atividade desinfetante do ozônio contra bactérias anaeróbias foi utilizada durante a Primeira Guerra Mundial, mas, durante as seis décadas seguintes, não houve progresso, o que ocorreu apenas graças a alguns clínicos, que adivinharam sua utilidade. Um grande avanço ocorreu com o trabalho do Dr. H. Wolff (1927-1980) e um cirurgião austríaco, Dr. O. Rokitsky, que, de maneira empírica, mostrou a eficácia da auto-hemoterapia ozonizada em evitar a amputação de membros em pacientes com isquemia crônica dos membros. No entanto, a falta de pesquisas básicas e de ensaios clínicos randomizados relegou a terapia com ozônio no campo da medicina complementar com algumas idéias nebulosas de como o ozônio poderia agir.

Enquanto isso, três aspectos negativos surgiram: **a primeira foi a conscientização geral de que o ozônio é um oxidante forte e um gás tóxico para o trato respiratório que nunca deve ser respirado.**

O segundo foi a relevância dos radicais livres como determinantes do envelhecimento e de várias doenças humanas e o conhecimento de que o ozônio é um gerador mestre de radicais livres. Ainda hoje, essa continua sendo a objeção fácil levantada por cientistas e médicos, que não sabem o progresso que foi feito na bioquímica e na farmacologia da ozonioterapia.

O terceiro problema surgiu com a disseminação da infecção pelo HIV e AIDS devido à falta de um controle terapêutico adequado até 1996, quando, finalmente, os virologistas entenderam a necessidade de atacar simultaneamente o vírus com uma combinação de diferentes drogas (a HAART). No início dos anos 90, charlatões em todo o mundo começaram a injetar a mistura de gases oxigênio-ozônio diretamente na corrente sanguínea, acreditando ingenuamente para desinfetar o sangue, como a água suja que flui em um aqueduto. O pior é que eles exploraram os pacientes desesperados e alegaram "curar" a infecção, escondendo o efeito deletério da embolia pulmonar e possivelmente de algumas mortes. Era fácil e correto para a medicina ortodoxa condenar a terapia com ozônio e esses erros imperdoáveis quase comprometeram a terapia com ozônio. Contudo, em Cuba, devido ao embargo e à falta de medicamentos, por pura necessidade, uma

Um grupo de médicos empreendedores começou a usar o ozônio de maneira significativa em várias doenças, confirmando que o ozônio poderia ser medicamente útil.

Por puro acaso, em 1988, iniciamos nosso projeto e tentamos desvendar os mecanismos de ação quando o ozônio se dissolve no sangue, na esperança de explicar a controvérsia entre os muitos oponentes e os poucos defensores da ozonioterapia. Não foi um trabalho fácil, mas começamos a ver uma luz fraca no fim do túnel. Estávamos e estamos cientes da toxicidade intrínseca do ozônio: qualquer composto químico pode ser uma droga ou uma toxina e percebemos a importância de diferenciar a dose terapêutica da dose tóxica. **Hoje, verificamos claramente que o OZÔNIO DISSOLVE RAPIDAMENTE na água do plasma e dos fluidos biológicos, REACTA IMEDIATAMENTE COM BIOMOLECULOS, GERA MENSAGENS CRUCIAIS E DESAPARECE.** Sabemos que a cascata de sinalização ROS-LOPs do ozônio ainda não é definitiva e alguns aspectos ainda precisam ser elucidados, mas é claro que, entre abordagens complementares, **terapia de ozônio surgiu como a que é bem explicável com**

conhecimento farmacológico. Depois de quinze anos, sinto que idéias confusas e erradas foram dissipadas e **este livro apresenta a primeira estrutura abrangente real para entender e recomendar a terapia de ozônio**

Desde 1992, queríamos iniciar investigações clínicas e percebemos como o ceticismo e a desconfiança contra a terapia com ozônio eram difundidos no mundo acadêmico. O FDA, por várias boas razões, teve que proibir o uso de ozônio nos EUA. No entanto, uma razão foi e ainda é baseada no dogma que **“O ozônio é sempre tóxico e não deve ser usado em medicamentos”**.

Essa é uma ideia absurda e anti-científica e hoje temos um milhão de razões para dizer que está totalmente errada. É decepcionante que alguns cientistas americanos influentes ainda acreditem que isso está correto. A decisão da FDA influenciou negativamente as autoridades de saúde de outros países e esse fato não é surpreendente, porque hoje apenas alguns países superdesenvolvidos têm uma influência dominante (e nem sempre sempre positiva) sobre os recursos médicos do mundo.

Ainda tenho que responder à pergunta do futuro da ozonioterapia na medicina. À medida que avançamos e exploramos essa abordagem em novas doenças, ficamos surpresos ao observar a amplitude de ação do ozônio e a falta de toxicidade contra a previsão mais negra. Infelizmente, a falta de recursos e de uma organização internacional eficiente impedem o rápido progresso de pesquisas básicas e clínicas. No entanto, a descoberta de que, paradoxalmente, a ozonioterapia pode induzir uma adaptação ao estresse oxidativo crônico, regulando positivamente o sistema antioxidante e favorecendo a liberação de proteínas do estresse oxidativo e provavelmente de células estaminais, sugere que o ozônio exerce atividades multiformes e tem a capacidade de restaurar a saúde reativando funções biológicas destruídas.

No que diz respeito à atividade terapêutica (resumida de forma concisa nas conclusões gerais do Capítulo 9), é uma questão complexa e existem diferenças relevantes, dependendo do tipo de **patologia. De fato, contra o comentário sarcástico de que a terapia com ozônio é um *panaceia*, temos evidências claras de que, para várias doenças, a terapia com ozônio representa apenas uma abordagem útil, que deve ser combinada com a terapia convencional para obter os melhores resultados. Além disso, como era de se esperar, a terapia com ozônio não resultou em retinite pigmentosa, zumbido e perda auditiva súbita.**

Esta é uma boa oportunidade de fazer um apelo por exercer máxima objetividade e honestidade: o ozonoterapeuta competente deve apresentar todas as opções possíveis ao paciente, que tem o direito de escolher o tratamento quando estiver totalmente informado sobre os prós e os contras dos tratamentos convencionais e ortodoxos. Sheldon (2004) relatou que a Holanda, uma nação muito liberal e democrática, reprimirá seis praticantes de medicina complementar depois que os inspetores de saúde do governo criticaram severamente os tratamentos oferecidos à brilhante atriz Sylvia Millecam, que morreu de câncer de mama. Aparentemente, embora os cuidados convencionais estivessem disponíveis, parece que Sylvia foi abduzida para receber eletroacupuntura, cura pela fé, terapia com sal e cura psíquica, em vez de uma terapia mais apropriada que pode ter adquirido uma cura ou uma sobrevivência prolongada.

Por outro lado, a ozonioterapia é extremamente válida, geralmente mais do que tratamentos ortodoxos, em doenças isquêmicas vasculares (causadas por aterosclerose, diabetes, uremia, tabagismo, etc) e para curar feridas crônicas, escaras, úlceras crônicas (pé diabético), lesões por queimaduras, fístulas intratáveis e uma variedade de infecções de pele, boca, vaginais e retais. A ozonioterapia é o único tratamento que pode restaurar alguma acuidade visual em pacientes com a forma atrófica de degeneração macular relacionada à idade. Por todas essas afecções, o ozônio é uma verdadeira droga "maravilhosa" e é ainda mais maravilhosa porque livre de efeitos adversos e capaz de gerar uma sensação de bem-estar e euforia. Ironicamente, a maior porcentagem de pacientes com essas doenças vive em países que obstruem a terapia com ozônio.

Estou absolutamente convencido de que o **a combinação da ozonioterapia parenteral realizada, quando necessário, com a tópica (água e óleo ozonizados), no devido tempo, marcará uma revolução médica.** Ainda é difícil prever quando isso acontecerá, porque o ritmo de nossa pesquisa, em comparação com a medicina oficial apoiada por fundos colossais, é muito lento.

William James descreveu brilhantemente três fases famosas, caracterizando novas teorias. Parece inevitável que esses erros ocorram de tempos em tempos nas Ciências:

1) A nova teoria é atacada e declarada absurda. Estamos neste fase!

2) Então é admitido que é verdadeiro e óbvio, mas insignificante.

3) Até o fim, reconhece-se a real importância e seus detratores exigir a honra de ter descoberto.

Não devemos ficar desanimados e continuar a trabalhar, apesar do antagonismo e negligência das autoridades sanitárias. Lamento dizer que revistas científicas de prestígio (FRBM e NEJM) não me deram a chance de abrir um diálogo. Recentemente, a novidade de que o ozônio pode ser produzido in vivo e ser responsável pela aterosclerose tem sido amplamente divulgada, **mas minha carta afirmando que “o ozônio nem sempre é tóxico” não foi publicada.** similarmente **o Boletim da OMS, que deve ser responsável pelos cuidados de saúde de todos, acaba de rejeitar uma das minhas análises recentes, onde, provocativamente, discuti: "Por que a OMS não promove o uso da terapia de ozônio"?**

O antagonismo das autoridades de saúde é responsável por atrasar a aplicação da terapia com ozônio a bilhões de pacientes e devemos fazer o máximo esforço para solucionar essa situação. Pode parecer absurdo, mas há uma esperança de que a terapia com oxigênio e ozônio se estenda rapidamente em todos os hospitais de países pobres ou menos desenvolvidos antes de ser reconhecida como uma ferramenta válida pelas nações mais avançadas.

22 de agosto ^{de} 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 caliceína-cinina em um paciente, *Transfusão* 38: 411-412. Abraham,
NG, Drummond GS, Lutton JD e Kappas A., 1996, O significado biológico
e papel fisiológico da heme oxigenase, *Célula. 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 do radical peróxido no plasma humano, *Rad
livre. Biol. Med.* 23: 69-75.
- Grupo de Pesquisa sobre Doenças Oculares relacionadas à idade, 2001, um estudo clínico randomizado, controlado por placebo e clínico
ensaio de suplementação em altas doses de vitaminas C e E, beta-caroteno e zinco para degeneração macular
relacionada à idade e perda da visão: relatório da AREDS no. 8, *Arco. Ophthalmol.*
119: 1417-1436.
- Agostini, G. e Agostini S., 1994, Contributo para a Conoscência e o Tratamento do
parmiulopatia edemato-fibro-esclerótica, **no *Anais: VII Encontro Nacional de
Ozonoterapia, Roma, 1994.***
- Agus, DB, Vera JC e Golde DW, 1999, oxidação de células estromais: um mecanismo pelo qual
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 sintetase endotelial para mobilização de células tronco e
progenitoras, *Nat. Med.* **9: 1370-1376.**
- Aird, WC, 2003, O papel do endotélio na sepse grave e na disfunção de múltiplos órgãos
síndrome, *Sangue* 101: 3765-3777.
- Aitken, C. e Jeffries DJ, 2001, propagação hospitalar de doenças virais, *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. Invest.* 102: 98-106.
- Akey, D. e Walton TE, 1985, estudo em fase líquida da inativação do ozônio de equinos venezuelanos
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 ozônio reduz marcadores de dano oxidativo e endotelial 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 drogas doadoras de
óxido nítrico, *Clin. Sci.*
(Colch.) 98: 507-520.
- Alexander, HR, Jr., 2003, Hyperthermia e seu uso moderno no tratamento do câncer, *Câncer* 98: 219-
221

Referências

- Alexandre, A. e Fumo G., 1998, **Discolisi percutanea usando O₂ O₃ nell'ernia discale lombare, no Lombalgie e lombosciatalgie. Critérios de diagnóstico e cura** (F. Ceccherelli e A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.367-377.
- Alexandre, A., Buric J., Corò L., Rigobello L. e Scopetta S., 2000, **Discolisi percutanea usando O₂ O₃ intradiscals, em Anais: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 de novembro 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, injeção intradiscal de O₂ O₃ tratar hérnia de disco lombar: resultados em cinco anos, Rivista Italiana em Ossigeno-Ozonoterapia 1: 165-169.** Alexandre, A., Pentimalli L., Rigobello L. e Corò N., 1999, **Amaurosi fugax in un case di discolisi cervicale usando O₂ O₃ no L'Ozonoterapia nel 2000** (F. Ceccherelli e E. Giron, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.141-144.
- Allain, T.J, 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 semelhantes à insulina (IGFs) e proteína-1 de ligação ao IGF na síndrome da fadiga crônica, Biol. Psiquiatria 41: 567-573.**
- Amato, G., 2000, **Uso da ozonioterapia usando grande auto-transmissão de terapia na terapia dell'angina abdominis, em Actas: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 de novembro de 2000**, p.10.
- Amato, G., Sacchetta A., Borrelli E. e Bocci V., 2000, **Ruolo dell'ozonioterapia usando grande autotransfusão no tratamento de epatiti crônicas pós-epatite virale (II parte), em Actas: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 de novembro de 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, **a regulação positiva da heme oxigenase-1 protege o fígado de ratos Zucker geneticamente gordurosos da isquemia / reperfusão prejudizo, J. Clin. Investir 104: 1631-1639**
- Ames, BN, 2004, **Um papel dos suplementos na otimização da saúde: o ajuste metabólico, Arco. Biochem. Biophys. 423: 227-234.**
- Ames, BN, Shigenaga MK e Hagen TM, 1993, **Oxidants, antioxidants, and the doenças degenerativas do envelhecimento, Proc. Nat. Acad. Sci. EUA 90: 7915-7922.** Anderson, C., 1992, **pesquisador de terapia gênica sobre a glicose múltipla recorrente remissão tratada com IFN-beta1a, J. Interferon Cytokine Res. 18: 345-350. 236 360: 399-400.**
- Anderson, MM, Hazen SL, Hsu FF e Heinecke JW, 1997, **os neutrófilos humanos empregam o sistema mieloperoxidase-peróxido de hidrogênio-cloreto para converter hidróxi-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, **Minimally Terapia invasiva de oxigênio e ozônio para hérnia 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 estoque total de ferro corporal na talassemia major, 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, **Phlebotomy para reduzir a sobrecarga de ferro em pacientes curados de talassemia por transplante de medula óssea. Grupo Cooperativo Italiano para Tratamento de Flebotomia em Pacientes com Talassemia Transplantados, Sangue 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**

- Ardizzone, S. e Bianchi Porro G., 2002, Doença inflamatória intestinal: novos insights sobre patogênese e tratamento, *J. Intern. Med.*, **dd 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 por ozônio em seres humanos, determinada por lavagem e biópsia das vias aéreas, *Amer. Rev. Respir. Dis.* **148**: 1363-1372. Arnason, BGW, 1993, interferão beta na esclerose múltipla, *Neurologia* **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 I., White CR e Freeman BA, 2001, Inibição radical de oxigênio da função vascular dependente do óxido nítrico na doença falciforme, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **98**: 15215-15220.
- Asplund, K., 2002, vitaminas antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares: uma sistemática Reveja, *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: melhorias clínicas notáveis par un traitement d'ozone, *Touro. 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 da glutatona em condições normais e oxidadas células *Exp. Cell Res.* **285**: 9-14.
- Auphan, N., DiDonato JA, Rosette C., Helmborg A. e Karin M., 1995, Immunosuppression por glicocorticóides: inibição da atividade de NF-kB através da indução da síntese de IκB, *Ciência* **270**: 286-290.
- Ayres, RM, Stott R., Mara DD e Lee DL, 1992, Reutilização de águas residuais na agricultura e na risco de infecção por nematóides intestinais, *Parasitol. Hoje* **8**: 32-35. Babior, BM, 2000, Fagócitos e estresse oxidativo, *Sou. J. Med.* **109**: 33-44. Babior, BM, Takeuchi C., Ruedi J., Gutierrez A. e Wentworth P., Jr., 2003, Investigating geração de ozônio catalisada por anticorpos por neutrófilos humanos, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **100**: 3031-3034.
- Back, 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 dos fagócitos 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 de 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 relacionado ao heme oxigenase e fibrilação ventricular em corações isquêmicos / reperfundidos, *Radix livre. 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-EI Nasr A., Ardel-Maksoud N., El-Ebiary F., Amer H., Zaghoul A. e Thabet S., 2004, Induktion der angiogenese durch medizinisches ozon, no *Ozon-handbuch*.

- Grundlagen pravektion, therapie* (R. Viebahn-Hansler, and H. G. Knoch, Eds.), Landsberg in press.
- Barber, E., Menéndez S., León O. S., Barber M. O., Merino N., Calunga J. L., Cruz E., and Bocci V., 1999, Prevention of renal injury after induction of ozone tolerance in rats submitted to warm ischaemia., *Mediat. Inflamm.* **8**:37-41.
- Barnes, P. J., 2000, Chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.* **343**:269-280.
- Barnes, P. J., and Karin M., 1997, Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases, *N. Engl. J. Med.* **336**:1066-1071.
- Barnes, P. J., and Liew F. Y., 1995, Nitric oxide and asthmatic inflammation, *Immunol. Today* **16**:128-130.
- Basu, S., 2004, Isoprostanes: novel bioactive products of lipid peroxidation, *Free Radic. Res.* **38**:105-122.
- Baulieu, E.-E., and Robel P., 1998, Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **95**:4089-4091.
- Baykal, Y., Yilmaz M. I., Celik T., Gok F., Rehber H., Akay C., and Kocar I. H., 2003, Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress, *J. Hypertens.* **21**:1207-1211.
- Baynes, J. W., 1991, Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes* **40**:405-412.
- Baysan, A., Whiley R. A., and Lynch E., 2000, Antimicrobial effect of a novel ozone- generating device on micro- organisms associated with primary root carious lesions in vitro, *Caries Res.* **34**:498-501.
- Beal, M. F., 2002, Oxidatively modified proteins in aging and disease, *Free Radic. Biol. Med.* **32**:797-803.
- Beck, L. S., DeGuzman L., Lee W. P., Xu Y., Siegel M. W., and Amento E. P., 1993, One systemic administration of transforming growth factor- b1 reverses age- or glucocorticoid-impaired wound healing, *J. Clin. Invest.* **92**:2841-2849.
- Beckman, K. B., and Ames B. N., 1998, The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev.* **78**:547-581.
- Bell, D. S., 2004a, Type 2 diabetes mellitus: what is the optimal treatment regimen?, *Am. J. Med.* **116 Suppl 5A**:23S-29S.
- Bell, D. S., 2004b, Advantages of a third-generation beta-blocker in patients with diabetes mellitus, *Am. J. Cardiol.* **93**:49B-52B.
- Bell, S., and Kamm M. A., 2000, Antibodies to tumour necrosis factor alpha as treatment for Crohn's disease, *Lancet* **355**:858-860.
- Belluzzi, A., Brignola C., Campieri M., Pera A., Boschi S., and Miglioli M., 1996, Effect of an enteric -coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.* **334**:1557-1560.
- Beltrani, V. S., 1999, The clinical spectrum of atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104**:S87-S98.
- Bender, D.A., 2002, Daily doses of multivitamin tablets, *B. M. J.* **325**: 173-174.
- Bennett, S. P., Griffiths G. D., Schor A. M., Leese G. P., and Schor S. L., 2003, Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers, *Br. J. Surg.* **90**:133-146.
- Benson, H., and Friedman R., 1996, Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness", *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., and Rocchi G., 1994, Cystamine potently suppresses in vitro HIV replication in acutely and chronically infected human cells, *J. Clin. Invest.* **93**:2251-2257.

- Bergo, G. W., and Tyssebotn I., 1999, Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, *Eur. J. Appl. Physiol Occup. Physiol* **80**:264-275.
- Bergofsky, E. H., and Bertun P., 1966, Response of regional circulations to hyperoxia, *J. Appl. Physiol* **21**:567-572.
- 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, and ocular surgery in Cuba, *Arch. Ophthalmol.* **114**:560-563.
- Beyers, R. F. M., Bakker D. J., and Kurth K. H., 1995, Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis, *Lancet* **346**:803-805.
- Beyerle, 1996, cited by Null, 1996 (Ozone: a wide-spectrum realer, *Penthouse Magazine January*).
- Biedunkiewicz, B., Tylicki L., Nieweglowski T., Burakowski S., and Rutkowski B., 2004, Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study, *Int. J. Artif. Organs* **27**:29-34.
- Bilger, B., 1995, Forever young, *The Sciences* **September/October**:26-30.
- Bishop, G. A., Ramirez L. M., Baccam M., Busch L. K., Pederson L. K., and Tomai M. A., 2001, The immune response modifier resiquimod mimics CD40-induced B cell activation, *Cell Immunol.* **208**:9-17.
- Block, J. A., and Sequeira W., 2001, Raynaud's phenomenon, *Lancet* **357**:2042-2048.
- Bocchi, L., Cervelli C., and Ferrata P., 1998, La nucleoaspirazione, in *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Ceccherelli, and A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.285-293.
- Bocchi, L., Cervelli C., and Ferrata P., 2000, L'ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle patologie vertebrali lombari, in *Proceedings: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.15.
- Bocci, V., 1981a, Determinants of erythrocyte ageing: a reappraisal., *Brit. J. Haematol.* **48**:515-522.
- Bocci, V., 1981b, Pharmacokinetic studies of interferons, *Pharmacol. Ther.* **13** (3):421-440.
- Bocci, V., 1981c, Production and role of interferon in physiological conditions, *Biol. Rev.* **56**:49-85.
- Bocci, V., 1985a, Immunomodulators as local hormones: new insights regarding their clinical utilization., *J. Biol. Resp. Modif.* **4**:340-352.
- Bocci, V., 1985b, Administration of interferon at night may increase its therapeutic index., *Cancer Drug Del.* **2**:313-318.
- Bocci, V., 1987a, May hyperbaric oxigenation be useful to patients with AIDS?, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **1**:201.
- Bocci, V., 1987b, Metabolism of protein anticancer agents. (Updated and reprinted in 1994 in Int. Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sec.140 Anticancer Drugs, Oxford: Pergamon Press, pp. 387-436), *Pharmacol. Ther.* **34**:1-49.
- Bocci, V., 1988, Roles of interferon produced in physiological conditions. A speculative review, *Immunology* **64**:1-9.
- Bocci, V., 1988a, Central nervous system toxicity of interferons and other cytokines, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **2**:107-118.

- Bocci, V., 1988b, Roles of interferon produced in physiological conditions. A speculative review, *Immunology* **64**:1-9.
- Bocci, V., 1990a, Catabolism of therapeutic proteins and peptides with implications for drug delivery., *Advan. Drug Delivery Rev.* **4**:149-169.
- Bocci, V., 1990b, Tumor therapy with biological response modifiers. Why is progress slow?, *EOS-J. Immunol. Immunopharmacol.* **10**:79-82.
- Bocci, V., 1991a, Absorption of cytokines via oropharyngeal-associated lymphoid tissues. Does an unorthodox route improve the therapeutic index of interferon?, *Clin. Pharmacokinet.* **21**:411-417.
- Bocci, V., 1991b, Interleukins. Clinical pharmacokinetics and practical implications, *Clin. Pharmacokinet.* **21**:274-284.
- Bocci, V., 1992a, Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis, *Med. Hypotheses* **39**:30-34.
- Bocci, V., 1992b, Physicochemical and biologic properties of interferons and their potential uses in drug delivery systems., *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* **9**:91-133.
- Bocci, V., 1992c, The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role, *Perspect. Biol. Med.* **35**:251-260.
- Bocci, V., 1993a, *Interferon. Una storia recente ed antichissima. Fisiopatologia e clinica del sistema interferon*, Antea Edizioni, pp.1-205.
- Bocci, V., 1993b, Mistletoe (*viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **7**:1-6.
- Bocci, V., 1994a, A reasonable approach for the treatment of HIV infection in the early phase with ozonotherapy (autohemotherapy). How inflammatory cytokines may have a therapeutic role, *Mediat. Inflamm.* **3**:315-321.
- Bocci, V., 1994b, Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal., *J. Int. Med. Res.* **22**:131-144.
- Bocci, V., 1996a, Does ozone therapy normalize the cellular redox balance?, *Med. Hypotheses* **46**:150-154.
- Bocci, V., 1996b, Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **10**:31-53.
- Bocci, V., 1996c, Ozone: a mixed blessing. New mechanisms of the action of ozone on blood cells make ozonated major autohaemotherapy (MAH) a rational approach, *Forsch. Komplementärmed.* **3**:25-33.
- Bocci, V., 1998a, Ipotetici meccanismi di azione dell'ozono nel trattamento del conflitto discoradicolare, in *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Ceccherelli, and A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.331-340.
- Bocci, V., 1998b, Is ozonotherapy therapeutic ?, *Perspect. Biol. Med.* **42**:131-143.
- Bocci, V., 1998c, Ozonotherapy as a possible biological response modifier in cancer, *Forsch. Komplementärmed.* **5**:54-60.
- Bocci, V., 1999a, Biological and clinical effects of ozone. Has ozonotherapy a future in medicine ?, *Brit. J. Biomed. Sci.* **56**:270-279.
- Bocci, V., 1999b, Ozonotherapy as a complementary medical approach. Where are we and where do we need to go?, in *Proceedings of the Int. Ozone Symposium, 21 and 22 October 1999, Basel, Switzerland* (IOA – EA₃G Ed.), Bauer Druck AG, Basel, pp.353-374.
- Bocci, V., 2000, *Ossigeno-ozono terapia*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, pp.1-324.
- Bocci, V., 2002, *Oxygen-ozone therapy. A critical evaluation*, Kluwer Academic Publisher.
- Bocci, V., 2004, Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful, *Mediators. Inflamm.* **13**:3-11.

- Bocci, V., Aldinucci C., Borrelli E., Corradeschi F., Diadori A., Fanetti G., and Valacchi G., 2001a, Ozone in medicine, *Ozone-Sci. Eng.* **23**:207-217.
- Bocci, V., and Di Paolo N., 2004, Oxygenation-ozonization of blood during extracorporeal circulation (EBOO). PartIII: A new medical approach, *Ozone:Sci. Enginering* **26**:195-205.
- Bocci, V., and Paulesu L., 1990, Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes, *Haematologica* **75**:510-515.
- Bocci, V., Borrelli E., Corradeschi F., and Valacchi G., 2000, Systemic effects after colorectal insufflation of oxygen-ozone in rabbits, *Int. J. Med. Biol. Environ.* **28**:109-113.
- Bocci, V., Borrelli E., Valacchi G., and Luzzi E., 1999, Quasi-total-body exposure to an oxygen-ozone mixture in a sauna cabin, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* **80**: 549-554.
- Bocci, V., Carraro F., Naldini A., Paulesu L., and Pessina G. P., 1990, Roles of interferons in physiological conditions and for the control of viral diseases, in *Microbiological, chemotherapeutical and immunological problems in high risk patients* (E. Garaci, G. Renzini, F. Filadoro, A. L. Goldstein, and J. Verhoef, Eds.), Serono Symposia Publication from Raven Press, New York, pp.243-250.
- Bocci, V., Di Paolo N., Borrelli E., Larini A., and Cappelletti F., 2001c, Ozonation of blood during extracorporeal circulation II. Comparative analysis of several oxygenators-ozonators and selection of one type., *Int. J. Artif. Organs* **24**:890-897.
- Bocci, V., Di Paolo N., Garosi G., Aldinucci C., Borrelli E., Valacchi G., Cappelli F., Guerri L., Gavioli G., Corradeschi F., Rossi R., Giannerini F., and Di Simplicio P., 1999b, Ozonation of blood during extracorporeal circulation. I. Rationale, methodology and preliminary studies, *Int. J. Artif. Organs* **22**:645-651.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F., and Paulesu L., 1994a, Studies on the biological effects of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy., *Biotherapy* **7**:83-90.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F., and Silvestri S., 1994b, Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transforming growth factor b1 by human blood after ozone treatment, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **8**:108-112.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L., and Di Stefano A., 1993a, Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines, *Lymphokine Cytokine Res.* **12**:121-126.
- Bocci, V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L., Rossi R., Cardaioli E., and Di Simplicio P., 1993b, Studies on the biological effects of ozone: 4. Cytokine production and glutathione levels in human erythrocytes., *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **7**:133-138.
- Bocci, V., Pessina G. P., Paulesu L., Muscettola M., and Valeri A., 1988, The lymphatic route. V. Distribution of human natural interferon- γ in rabbit plasma and lymph., *J. Interferon Res.* **8**:633-640.
- Bocci, V., Pogni R., Corradeschi F., Busi E., Cervelli C., Bocchi L., and Basosi R., 2001b, Oxygen-ozone in orthopaedics: EPR detection of hydroxyl free radicals in ozone-treated "nucleus pulposus" material, *Riv. Neuroradiol.* **14**:55-59.
- Bocci, V., Russi M., and Rita G., 1967, Recovery and identification of interferon in the rabbit urine, *Experientia* **23**:1-5.
- Bocci, V., Valacchi G., Corradeschi F., Aldinucci C., Silvestri S., Paccagnini E., and Gerli R., 1998a, Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **12**:67-75.
- Bocci, V., Valacchi G., Corradeschi F., and Fanetti G., 1998b, Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production, *Mediat. Inflamm.* **7**:313-317.

- Bocci, V., Valacchi G., Rossi R., Giustarini D., Paccagnini E., Pucci A. M., and Di Simplicio P., 1999a, Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets, *Platelets* **10**:110-116.
- Bocci, V., Venturi G., Catucci M., Valensin P. E., and Zazzi M., 1998c, Lack of efficacy of ozone therapy in HIV infection, *Clin. Microbiol. Infec.* **4**:667-669.
- Boehm, T., Folkman J., Browder T., and O'Reilly M. S., 1997, Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance, *Nature* **390**:404-407.
- Bondy, S. C., 1995, The relation of oxidative stress and hyperexcitation to neurological disease, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **208**:337-345.
- Boneschi, F. M., Rovaris M., Johnson K. P., Miller A., Wolinsky J. S., Ladkani D., Shifroni G., Comi G., and Filippi M., 2003, Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials, *Mult. Scler.* **9**:349-355.
- Bonetti, M., Cotticelli B., Valdenassi L., and Richelmi P., 2001, Analisi dei risultati dopo trattamento con O₂-O₃ 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., and Ferrari C., 1998, Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B, *J. Clin. Invest* **102**:968-975.
- Bonifati, C., and Ameglio F., 1999, Cytokines in psoriasis, *Int. J. Dermatol.* **38**:241-251.
- Booth, S., and Wade R., 2003, Oxygen or air for palliation of breathlessness in advanced cancer, *J. R. Soc. Med.* **96**:215-218.
- Borrego, A., Zamora Z. B., Gonzalez R., Romay C., Menendez S., Hernandez F., Montero T., and Rojas E., 2004, Protection by ozone preconditioning is mediated by the antioxidant system in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, *Mediators. Inflamm.* **13**:13-19.
- Borrelli, E., and Bocci V., 2002, A novel therapeutic option for chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1**:149-153.
- Bosch-Morell, F., Flohé L., Marin N., and Romero F. J., 1999, 4-hydroxynonenal inhibits glutathione peroxidase: protection by glutathione, *Free rad. Biol. Med.* **26**:1383-1387.
- Boxer, L. A., and Smolen J. E., 1988, Neutrophil granule constituents and their release in health and disease, *Hematol. Oncol. Clin. N. Amer.* **2**:101-134.
- Brahimi-Horn, C., Berra E., and Pouyssegur J., 2001, Hypoxia: the tumor's gateway to progression along the angiogenic pathway, *Trends Cell Biol.* **11**:S32-S36.
- Brandes, M. E., Allen J. B., Ogawa Y., and Wahl S. M., 1991, Transforming growth factor b1 suppresses acute and chronic arthritis in experimental animals., *J. Clin. Invest.* **87**:1108-1113.
- Brayda-Bruno, M., and Cinnella P., 1998, Il trattamento dell'ernia discale con infiltrazioni di ossigeno-ozono in paravertebrale, in *Lombalgie e lombosciatalgie. Criteri di diagnosi e cura* (F. Ceccherelli, and A. Ricciardi, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.361-365.
- Bressler, N. M., Bressler S. B., and Fine S. L., 1988, Age-related macular degeneration, *Surv. Ophthalmol.* **32**:375-413.
- Bridgeman, M. M., Marsden M., MacNee W., Flenley D. C., and Ryle A. P., 1991, Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine, *Thorax* **46**:39-42.
- Brizel, D. M., Scully S. P., Harrelson J. M., Layfield L. J., Bean J. M., Prosnitz L. R., and Dewhirst M. W., 1996, Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma, *Cancer Res.* **56**:941-943.
- Broeckaert, F., Arsalane K., Hermans C., Bergamaschi E., Brustolin A., Mutti A., and Bernard A., 1999, Lung epithelial damage at low concentrations of ambient ozone, *Lancet* **353**:900-901.

- Brouard, S., Otterbein L. E., Anrather J., Tobiasch E., Bach F. H., Choi A. M., and Soares M. P., 2000, Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis, *J. Exp. Med.* **192**:1015-1026.
- Brownlee, M., 2001, Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature* **414**:813-820.
- Brugnara, C., Gee B., Armsby C. C., Kurth S., Sakamoto M., Rifai N., Alper S. L., and Platt O. S., 1996, Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease, *J. Clin. Invest* **97**:1227-1234.
- Bubenik, J., 1996, Cytokine gene-modified vaccines in the therapy of cancer, *Pharmacol. Ther.* **69**:1-14.
- Buege, J. A., and Aust S. D., 1994, Microsomal lipid peroxidation, *Meth. Enzymol.* **233**:302-310.
- Bulinin, V. I., Solod N. V., and Moshurov I. P., 1995, The first experience of chronic abscesses and pleura emphyemas treatment by the method of ozonization, in *The ozone in biology and medicine. 2nd all Russian scientific-practical conference, September 6-8, 1995. Russian association of ozonotherapy, Reshetnikovskaya street 2, Nizhni Novgorod, 603006 Russia*, p.20.
- Burkey, K. O., and Eason G., 2002, Ozone tolerance in snap bean is associated with elevated ascorbic acid in the leaf apoplast, *Physiol Plant* **114**:387-394.
- Burstein, H. J., Gelber S., Guadagnoli E., and Weeks J. C., 1999, Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer, *N. Engl. J. Med.* **340**:1733-1739.
- Bush, R. S., Jenkin R. D., Allt W. E., Beale F. A., Bean H., Dembo A. J., and Pringle J. F., 1978, Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy, *Br. J. Cancer Suppl* **37**:302-306.
- Bustamante, J., Lodge J. K., Marcocci L., Tritschler H., Packer L., and Rihn B. H., 1998, a-lipoic acid in liver metabolism and disease, *Free rad. Biol. Med.* **24**:1023-1039.
- Butterfield, D. A., and Lauderback C. M., 2002, Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress, *Free Radic. Biol. Med.* **32**:1050-1060.
- Cadenas, E., and Davies K. J., 2000, Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging, *Free rad. Biol. Med.* **29**:222-230.
- Calabrese, E. J., 2002, Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status, *Mutat. Res.* **511**:181-189.
- Calabrese, E. J., and Baldwin L. A., 2001, Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology, *Trends Pharmacol. Sci.* **22**:285-291.
- Calder, P. C., 1998, Fat chance of immunomodulation, *Immunol. Today* **19**:244-247.
- Caligiuri, M., Murray C., Buchwald D., Levine H., Cheney P., Peterson D., Komaroff A. L., and Ritz J., 1987, Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Immunol.* **139**:3306-3313.
- Callahan, J. T., Collicutt M. F., Lightbody J. R., and Faragher B. S., 1982, Alteration of human red blood cells stored in plastic packs, *Transfusion* **22**:154-157.
- Campbell, D. E., Fryga A. S., Bol S., and Kemp A. S., 1999, Intracellular interferon-gamma (IFN-g) production in normal children and children with atopic dermatitis, *Clin. Exp. Immunol.* **115**:377-382.
- Cannistra, S. A., and Niloff J. M., 1996, Cancer of the uterine cervix, *N. Engl. J. Med.* **334**:1030-1038.
- Cardile, V., Jiang X., Russo A., Casella F., Renis M., and Bindoni M., 1995, Effects of ozone on some biological activities of cells *in vitro*, *Cell Biol. Toxicol.* **11**:11-21.

- Carette, S., Leclaire R., Marcoux S., Morin F., Blaise G. A., St-Pierre A., Truchon R., Parent F., Lévesque J., Bergeron V., Montminy P., and Blanchette C., 1997, Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus, *N. Engl. J. Med.* **336**:1634-1640.
- Carlsson, L. M., Jonsson J., Edlund T., and Marklund S. L., 1995, Mice lacking extracellular superoxide dismutase are more sensitive to hyperoxia, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **92**:6264-6268.
- Carmeliet, P., and Jain R. K., 2000, Angiogenesis in cancer and other diseases, *Nature* **407**:249-257.
- Carmeliet, P., Dor Y., Herbert J. M., Fukumura D., Brusselmans K., Dewerchin M., Neeman M., Bono F., Abramovitch R., Maxwell P., Koch C. J., Ratcliffe P., Moons L., Jain R. K., Collen D., Keshet E., and Keshet E., 1998, Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis, *Nature* **394**:485-490.
- Carpendale, M. T. F., and Freeberg J. K., 1991, Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations, *Antivir. Res.* **16**:281-292.
- Carpendale, M. T., Freeberg J., and McLeod Griffiss J., 1993, Does Ozone alleviate AIDS diarrhea?, *J. Clin. Gastroenterol.* **17**:142-145.
- Cassileth, B. R., and Chapman C. C., 1996, Alternative and complementary cancer therapies, *Cancer* **77**:1026-1034.
- Castagnola, E., Molinari A. C., Fratino G., Viscoli C., 2003, Conditions associated with infections of indwelling central venous catheters in cancer patients: a summary, *Br. J. Haematol.* **121**:233-239.
- Ceballos-Picot, I., Merad-Boudia M., Nicole A., Thevenin M., Hellier G., Legrain S., and Berr C., 1996a, Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type-place of the extracellular glutathione peroxidase, *Free rad. Biol. Med.* **20**:579-587.
- Ceballos-Picot, I., Witko-Sarsat V., Merad-Boudia M., Nguyen A. T., Thévenin M., Jaudon M. C., Zingraff J., Verger C., Jungers P., and Descamps-Latscha B., 1996b, Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure, *Free rad. Biol. Med.* **21**:845-853.
- Ceccherelli, F., Gagliardi G., Matterazzo G., Rossato M., and Giron G., 1995, La riflessoterapia per agopuntura, in *La riflessoterapia per agopuntura* (P. Procacci, A. Di Massa, F. Ceccherelli, and R. Casale, Eds.), Edizioni A.I.R.A.S., Padova, pp.49-77.
- Chader, G. J., 2001, PEDF: Raising both hopes and questions in controlling angiogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **98**:2122-2124.
- Chae, H. Z., Kim K., and Kim I.-H., 1999, The novel antioxidant enzyme, thioredoxin peroxidase, and mammalian peroxiredoxins, in *Redox regulation of cell signaling and its clinical application* (L. Packer, and J. Yodoi, Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp.85-92.
- Chan WM, Lam DS, Wong TH, Lai TY, Kwok AK, Tam BS, Li KK., 2003, Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: one-year results from a prospective case series., *Ophthalmology.* **110**(12):2395-402.
- Chanock, S. J., El Benna J., Smith R. M., and Babior B. M., 1994, The respiratory burst oxidase, *J. Biol. Chem.* **269**:24519-24522.
- Chen, Z., Oberley T. D., Ho Y., Chua C. C., Siu B., Hamdy R. C., Epstein C. J., and Chua B. H., 2000, Overexpression of CuZnSOD in coronary vascular cells attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury, *Free rad. Biol. Med.* **29**:589-596.
- Cherkin, D. C., Deyo R. A., Battie M., Street J., and Barlow W., 1998, A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain, *N. Engl. J. Med.* **339**:1021-1029.

- Cho, H. Y., Zhang L. Y., and Kleeberger S. R., 2001, Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-alpha receptors, *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol* **280**:L537-L546.
- Choi, B.M., Pae H.O., Kim Y.M., Chung H.T., 2003, Nitric oxide-mediated cytoprotection of hepatocytes from glucose deprivation-induced cytotoxicity: involvement of heme oxygenase-1, *Hepatology* **37**: 810-823.
- Chopdar, A., Chakravarthy U., and Verma D., 2003, Age related macular degeneration, *BMJ* **326**:485-488.
- Chow, C. K., and Kaneko J. J., 1979, Influence of dietary vitamin E on the red cells of ozone-exposed rats, *Environ. Res.* **19**:49-55.
- Christian, D. L., Chen L. L., Scannell C. H., Ferrando R. E., Welch B. S., and Balmes J. R., 1998, Ozone-induced inflammation is attenuated with multiday exposure, *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* **158**:532-537.
- Chun, T. W., and Fauci A. S., 1999, Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **96**:10958-10961.
- Cianci, P., 2004, Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy?, *Wound. Repair Regen.* **12**:2-10.
- Cighetti, G., Duca L., Bortone L., Sala S., Nava I., Fiorelli G., and Cappellini M. D., 2002, Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients, *Eur. J. Clin. Invest* **32 Suppl 1**:55-60.
- Cinatl, J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., and Doerr H. W., 2003, Treatment of SARS with human interferons, *Lancet* **362**:293-294.
- Cinnella, P., and Brayda-Bruno M., 2001, La nostra esperienza nel trattamento dei conflitti discoradicolari e delle radicolopatie post-chirurgiche con ossigeno-ozono terapia infiltrativa paravertebrale, *Riv. Neuroradiol.* **14**:75-79.
- Clark, C., Buchwald D., MacIntyre A., Sharpe M., and Wessely S., 2002, Chronic fatigue syndrome: a step towards agreement, *Lancet* **359**:97-98.
- Clavo, B., Català L., Pérez J. L., Rodriguez V., and Robaina F., 2004, Effect of ozone therapy on cerebral blood flow: A preliminary report, *Evid. Based. Complement Alternat. Med.*, in press.
- Clavo, B., Perez J. L., Lopez L., Suarez G., Lloret M., Rodriguez V., Macias D., Santana M., Morera J., Fiuza D., Robaina F., and Gunderoth M., 2003, Effect of ozone therapy on muscle oxygenation, *J. Altern. Complement Med.* **9**:251-256.
- Clavo, B., Perez J. L., Lopez L., Suarez G., Lloret M., Rodriguez V., Macias D., Santana M., Hernandez M. A., Martin-Oliva R., and Robaina F., 2004a, Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study, *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* **1**:93-98.
- Clavo, B., Ruiz A., Lloret M., Lopez L., Suarez G., Macias D., Rodriguez V., Hernandez M. A., Martin-Oliva R., Quintero S., Cuyas J. M., and Robaina F., 2004b, Adjuvant ozonotherapy in advanced head and neck tumors: A comparative study, *J. Complement. Altern. Med.*, in press.
- Cleare, A. J., Sookdeo S. S., Jones J., O'Keane V., and Miell J. P., 2000, Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab* **85**:1433-1439.
- Clinton, S. K., 1998, Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease, *Nutr. Rev.* **56**:35-51.
- Cohen, J., 2002, The immunopathogenesis of sepsis, *Nature* **420**: 885-891
- Cohen, S. M., Olin K. L., Feuer W. J., Hjelmeland L., Keen C. L., and Morse L. S., 1994, Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration, *Brit. J. Ophthalmol.* **78**:791-794.
- Coleman, C. N., 1988, Hypoxia in tumors: a paradigm for the approach to biochemical and physiologic heterogeneity, *J. Natl. Cancer Inst.* **80**:310-317.

- Cooke, E. D., Pockley A. G., Tucker A. T., Kirby J. D. T., and Bolton A. E., 1997, Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy, *Int. Angiol.* **16**:250-254.
- Cope, H., David A., Pelosi A., and Mann A., 1994, Predictors of chronic "postviral" fatigue, *Lancet* **344**:864-868.
- Corey, L., Wald A., Patel R., Sacks S. L., Tyring S. K., Warren T., Douglas J. M., Jr., Paavonen J., Morrow R. A., Beutner K. R., Stratchounsky L. S., Mertz G., Keene O. N., Watson H. A., Tait D., and Vargas-Cortes M., 2004, Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes, *N. Engl. J. Med.* **350**:11-20.
- Cosentino, R., Manca S., De Stefano R., Frati E., Hammoud M., Manganelli S., and Marcolongo R., 2000, Efficacia dell'ozonoterapia nella sindrome fibromialgica, in *Proceedings: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.30.
- Courbat, R., Urfer D., Walther J. L., and Mironova T. A., 2001, Optimisation of disinfection with ozone at full-scale in Nizhny Novgorod, Russia, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.235-249.
- Crabb, J. W., Miyagi M., Gu X., Shadrach K., West K. A., Sakaguchi H., Kamei M., Hasan A., Yan L., Rayborn M. E., Salomon R. G., and Hollyfield J. G., 2002, Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **99**:14682-14687.
- Cracowski, J. L., Devillier P., Durand T., Stanke-Labesque F., and Bessard G., 2001, Vascular biology of the isoprostanes, *J. Vasc. Res.* **38**:93-103.
- Cruickshanks, K. J., Klein R., and Klein B. E., 1993, Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study, *Arch. Ophthalmol.* **111**:514-518.
- Crumpacker, C. S., 2004, Use of antiviral drugs to prevent herpesvirus transmission, *N. Engl. J. Med.* **350**:67-68.
- Csonka, C., Pataki T., Kovacs P., Muller S. L., Schroeter M. L., Tosaki A., and Blasig I. E., 2000, Effects of oxidative stress on the expression of antioxidative defense enzymes in spontaneously hypertensive rat hearts, *Free rad. Biol. Med.* **29**:612-619.
- Csonka, C., Varga E., Kovacs P., Ferdinandy P., Blasig I. E., Szilvassy Z., and Tosaki A., 1999, Heme oxygenase and cardiac function in ischemic/reperfused rat hearts, *Free rad. Biol. Med.* **27**:119-126.
- Cummins, R. O., 1994, *Textbook of advanced cardiac life support*, Scientific Publishing American Heart Association, Dallas, Tx.
- Curran, S. F., Amoruso M. A., Goldstein B. D., and Berg R. A., 1984, Degradation of soluble collagen by ozone or hydroxyl radicals, *FEBS Lett.* **176**:155-160.
- Curtis-Prior, P., Vere D., and Fray P., 1999, Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function, *J. Pharm. Pharmacol.* **51**:535-541.
- Dale, J. J., Ruckley C. V., Harper D. R., Gibson B., Nelson E. A., and Prescott R. J., 1999, Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers, *Brit. Med. J.* **319**:875-878.
- Daly, M. E., Makris A., Reed M., and Lewis C. E., 2003, Hemostatic regulators of tumor angiogenesis: a source of antiangiogenic agents for cancer treatment?, *J. Natl. Cancer Inst.* **95**:1660-1673.
- D'Ambrosio, C. M., 2002a, Trattamento delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino mediante ossigeno-ozonoterapia, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1**:155-158.
- D'Ambrosio, C. M., 2002b, Terapia delle IBD mediante ozonoterapia per via rettale, *Rivista Italiana Di Ossigeno-Ozonoterapia* **1**:159-163.
- D'Amico, D. J., 1994, Diseases of the retina, *N. Engl. J. Med.* **331**:95-106.

- Darouiche, R. O., 2004, Treatment of infections associated with surgical implants, *N. Engl. J. Med.* **350**:1422-1429.
- Darzins, P., Mitchell P., and Heller R. F., 1997, Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case- control study, *Ophthalmology* **104**:770-776.
- Das, D., Bandyopadhyay D., Bhattacharjee M., and Banerjee R. K., 1997, Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration, *Free rad. Biol. Med.* **23**:8-18.
- Das, U. N., 2003, Folic acid says NO to vascular diseases, *Nutrition* **19**:686-692.
- Day, R., 2002, Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis, *Lancet* **359**:540-541.
- De Capua, B., De Felice C., D'Onza M., De Lauretis A., Monaco G., Cosentino G., Tassi R., Gistri M., and Passali D., 2001, [Idiopathic sudden hearing loss: role of the posterior communicating cerebral arteries of the Willis' circle], *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **21**:144-150.
- De Maio, A., 1999, Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams, *Shock* **11**:1-12.
- De Maria, N., Colantoni A., Fagioli S., Liu G.-J., Rogers B. K., Farinati F., van Thiel D. H., and Floyd R. A., 1996, Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C, *Free rad. Biol. Med.* **21**:291-295.
- De Meirleir, K., Bisbal C., Campine I., De Becker P., Salehzada T., Demetere E., and Lebleu B., 2000, A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med.* **108**:99-105.
- De Monte, A., van der Zee H., and Bocci V., 2004, Major ozonated auto-haemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations, *J. Complement. Altern. Med.*, in press.
- Dedon, P. C., and Tannenbaum S. R., 2004, Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation, *Arch. Biochem. Biophys.* **423**:12-22.
- Degens, H., 1998, Age-related changes in the microcirculation of skeletal muscle, *Adv. Exp. Med. Biol.* **454**:343-348.
- Delgado, J., 1991, Tratamiento con ozono del herpes zoster, *CENIC Ciencias Biologicas* **20**:160-162.
- Denko, N. C., and Giaccia A. J., 2001, Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome (carcinoma-induced coagulopathy) and metastasis, *Cancer Res.* **61**:795-798.
- Dennog, C., Hartmann A., Frey G., and Speit G., 1996, Detection of DNA damage after hyperbaric oxygen (HBO) therapy, *Mutagenesis* **11**:605-609.
- Dernek, S., Tunerir B., Sevin B., Aslan R., Uyguc O., and Kural T., 1999, The effects of methylprednisolone on complement, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during cardiopulmonary bypass, *Cardiovasc. Surg.* **7**: 414-418.
- Devlin, R. B., McDonnell W. F., Mann R., Becker S., House D. E., Schreinemachers D., and Koren H. S., 1991, Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6. hours causes cellular and biochemical changes in the lung, *Amer. J. Respir. Cell Molec. Biol.* **4**:72-81.
- Dewey, W. C., Hopwood L. E., Sapareto S. A., and Gerweck L. E., 1977, Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation, *Radiology* **123**:463-474.
- Di Mascio, P., Kaiser S., and Sies H., 1989, Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher, *Arch. Biochem. Biophys.* **274**:532-538.
- Di Paolo, N., Bocci V., Cappelletti F., Petrini G., and Gaggiotti E., 2002, Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO), *Int. J. Artif. Organs* **25**:1194-1198.
- Di Paolo, N., Bocci V., Garosi G., Borrelli E., Bravi A., Bruci A., Aldinucci C., and Capotondo L., 2000, Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) in man. Preliminary report, *Int. J. Artif. Organs* **23**:131-141.
- Dianzani, F., 1999, Chronic hepatitis B, biological basis for new therapeutic strategies, *J. Biol. Regulat. Homeost. Agent.* **13**:71-79.

- Dianzani, M. U., 1998, 4-Hydroxynonenal and cell signalling, *Free rad. Res.* **28**:553-560.
- Diaz, S., Menendez S., Eng L., and Fernandez I., 1995, No increase in sister chromatid exchanges and micronuclei frequencies in human lymphocytes exposed to ozone in vitro, in *Proceedings Ozone in Medicine 12th World Congress of the International Ozone Association, 15th to 18th May 1995, Lille France* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint S.A., Tours, pp.43-52.
- Diaz-Llera, S., Gonzalez-Hernandez Y., Prieto-Gonzalez E. A., and Azoy A., 2002, Genotoxic effect of ozone in human peripheral blood leukocytes, *Mutat. Res.* **517**:13-20.
- Didier, C., Pouget J. P., Cadet J., Favier A., Beani J. C., and Richard M. J., 2001, Modulation of exogenous and endogenous levels of thioredoxin in human skin fibroblasts prevents DNA damaging effect of ultraviolet A radiation, *Free rad. Biol. Med.* **30**:537-546.
- Dinarello, C. A., 1999, IL-18: a T_{H1}-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family, *J. Allergy Clin. Immunol.* **103**:11-24.
- Dische, S., Anderson P. J., Sealy R., and Watson E. R., 1983, Carcinoma of the cervix--anaemia, radiotherapy and hyperbaric oxygen, *Br. J. Radiol.* **56**:251-255.
- Dobie, R. A., Sakai C. S., Sullivan M. D., Katon W. J., and Russo J., 1993, Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit, *Am. J. Otol.* **14**:18-23.
- Dockrell, H. M., and Playfair J. H., 1983, Killing of blood-stage murine malaria parasites by hydrogen peroxide, *Infect. Immun.* **39**:456-459.
- Dogan, H., and Qalt S., 2001, Effects of chelating agents and sodium hypochlorite on mineral content of root dentin, *J. Endod.* **27**:578-580.
- Dong, Z., Lavrovsky Y., Venkatachalam M. A., and Roy A. K., 2000, Heme oxygenase-1 in tissue pathology: the Yin and Yang, *Am. J. Pathol.* **156**:1485-1488.
- Dore, S., 2002, Decreased activity of the antioxidant heme oxygenase enzyme: implications in ischemia and in Alzheimer's disease, *Free Radic. Biol. Med.* **32**:1276-1282.
- Doroshov, J. H., 1995, Glutathione peroxidase and oxidative stress, *Toxicol. Lett.* **82/83**:395-398.
- Dreher, D., and Junod A. F., 1996, Role of oxygen free radicals in cancer development, *Eur. J. Cancer* **32A**:30-38.
- DuBois, A. B., 1962, Oxygen toxicity, *Anesthesiology* **23**:473-477.
- Duckers, H. J., Boehm M., True A. L., Yet S. F., San H., Park J. L., Clinton W. R., Lee M. E., Nabel G. J., and Nabel E. G., 2001, Heme oxygenase-1 protects against vascular constriction and proliferation, *Nat. Med.* **7**:693-698.
- Duda, P. W., Schmied M. C., Cook S. L., Krieger J. I., and Hafler D. A., 2000, Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis, *J. Clin. Invest* **105**:967-976.
- Dumaswala, U. J., Wilson M. J., Wu Y. L., Wykle J., Zhuo L., Douglass L. M., and Daleke D. L., 2000, Glutathione loading prevents free radical injury in red blood cells after storage, *Free rad. Res.* **33**:517-529.
- Durante, W., 2003, Heme oxygenase-1 in growth control and its clinical application to vascular disease, *J Cell Physiol.* **195**: 373-382.
- Durelli, L., Verdun E., Barbero P., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., Montanari E., and Zaffaroni M., 2002, Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN), *Lancet* **359**:1453-1460.
- Dworkin, R. H., 1999, Prevention of postherpetic neuralgia, *Lancet* **353**:1636-1637.
- Eaton, L., 2003, World cancer rates set to double by 2020, *BMJ* **326**:728.
- Edmunds, L.H., Jr., 1998, Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg.* **66**: S12-S16.

- Eliakim, R., Karmeli F., Rachmilewitz D., Cohen P., and Zimran A., 2001, Ozone enema: a model of microscopic colitis in rats, *Dig Dis Sci.* **46**: 2515-2520.
- Emanuel, E. J., Schnipper L. E., Kamin D. Y., Levinson J., and Lichter A. S., 2003, The costs of conducting clinical research, *J. Clin. Oncol.* **21**:4145-4150.
- Emery, P., and Buch M., 2002, Treating rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade, *BMJ* **324**:312-313.
- Engelhart, M. J., Geerlings M. I., Ruitenbergh A., Van Swieten J. C., Hofman A., Witteman J. C., and Breteler M. M., 2002, Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease, *JAMA* **287**:3223-3229.
- Enwonwu, J. W., 1989, Increased metabolic demand for arginine in sickle cell anemia, *Med. Sci. Res.* **17**:997-998.
- Ernst, A., and Zibrak J. D., 1998, Carbon monoxide poisoning, *N. Engl. J. Med.* **339**:1603-1608.
- Ernst, E., 1997, Thymus therapy for cancer? A criteria-based, systematic review, *Eur. J. Cancer* **33**:531-535.
- Ernst, E., 2001, Mistletoe for cancer?, *Eur. J. Cancer* **37**:9-11.
- Ernst, E., 2003, The current position of complementary/alternative medicine in cancer, *Eur. J. Cancer* **39**:2273-2277.
- Ernst, E., and Cohen M. H., 2001, Informed consent in complementary and alternative medicine, *Arch. Intern. Med.* **161**:2288-2292.
- Ernst, E., and Resch K. L., 1996, Evaluating specific effectiveness of complementary therapies - a 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 I* (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 Bleeche 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 we learned?, *Annu. Rev. Immunol.* **19**:163-196.
- Fields, H. L., 1986, La generazione ectopica di impulsi negli afferenti primari, in *Il dolore: meccanismi di insorgenza e trattamento terapeutico* McGraw-Hill, pp.126-129.

- Figuroa, M. S., Regueras A., and Bertrand J., 1996, Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration, *Retina* **14**:391-396.
- Filippi, A., 2001, The influence of ozonised water on the epithelial wound healing process in the oral cavity, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.109-116.
- Filippi, A., and Kirschner H., 1995, Ozoniertes Wasser zur Desinfektion und Prophylaxe in der Zahn-Mund-Kieferheilkunde, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.V-12.2 1-V-12.2 12.
- Filippini, G., Munari L., Incorvaia B., Ebers G. C., Polman C., D'Amico R., and Rice G. P., 2003, Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review, *Lancet* **361**:545-552.
- Finger PT, Gelman YP, Berson AM, Szechter A., 2003, Palladium-103 plaque radiation therapy for macular degeneration: results of a 7 year study., *Br J Ophthalmol.* **87**:1497-503.
- Fiocchi, C., 1998, Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis, *Gastroenterology* **115**:182-205.
- Fiocchi, C., 1999, From immune activation to gut tissue injury: the pieces of the puzzle are coming together, *Gastroenterology* **117**:1238-1241.
- Fiocchi, C., 2004, Closing fistulas in Crohn's disease--should the accent be on maintenance or safety?, *N. Engl. J. Med.* **350**:934-936.
- Fishman, A., Martinez F., Naunheim K., Piantadosi S., Wise R., Ries A., Weinmann G., and Wood D. E., 2003, A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema, *N. Engl. J. Med.* **348**:2059-2073.
- FitzGerald, G. A., and Patrono C., 2001, The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2, *N. Engl. J. Med.* **345**:433-442.
- Flach, J., and Seachrist L., 1994, Mind-body meld may boost immunity, *J. Nat. Cancer Inst.* **86**:256-258.
- Fleischer, A. B., Jr., 1999, Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104**:S126-S130.
- Floyd, R. A., 1999, Neuroinflammatory processes are important in neurodegenerative diseases: a hypothesis to explain the increased formation of reactive oxygen and nitrogen species as major factors involved in neurodegenerative disease development, *Free rad. Biol. Med.* **26**:1346-1355.
- Foksinski, M., Bialkowski K., Skiba M., Ponikowska I., Szmurlo W., and Olinski R., 1999, Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine, typical oxidative DNA damage, in lymphocytes of ozone-treated arteriosclerotic patients, *Mutat. Res.* **438**:23-27.
- Fontana, L., McNeill K. L., Ritter J. M., and Chowienczyk P. J., 1999, Effects of vitamin C and of a cell permeable superoxide dismutase mimetic on acute lipoprotein induced endothelial dysfunction in rabbit aortic rings, *Br. J. Pharmacol.* **126**:730-734.
- Fontana, L., Meyer T. E., Klein S., and Holloszy J. O., 2004, Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **101**:6659-6663.
- Frank RN., 2004, Diabetic retinopathy, *N Engl J Med.* **350**(1):48-58
- Freeman, B. A., Miller B. E., and Mudd J. B., 1979, Reaction of ozone with human erythrocytes, in *Assessing toxic effects of environmental pollutants* (S. D. Lee, and J. B. Mudd, Eds.), Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, Mich, pp.151-171.
- Frei, B., 1999, On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **222**:196-204.
- Fridovich, I., 1995, Superoxide radical and superoxide dismutases, *Annu. Rev. Biochem.* **64**:97-112.

- Friedman-Kien, A. E., Eron L. J., Conant M., Growdon W., Badiak H., Bradstreet P. W., Fedorczyk D., Trout J. R., and Plasse T. F., 1988, Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata., *JAMA-J. Am. Med. Assn.* **259**:533-538.
- Fuchs, J., and Kern H., 1998, Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation, *Free rad. Biol. Med.* **25**:1006-1012.
- Fukuda, K., Straus S. E., Hickie I., Sharpe M. C., Dobbins J. G., and Komaroff A., 1994, The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group, *Ann. Intern. Med.* **121**:953-959.
- Fukunaga, K., Nakazono N., Suzuki T., and Takama K., 1999, Mechanism of oxidative damage to fish red blood cells by ozone, *IUBMB. Life* **48**:631-634.
- Fulle, S., Mecocci P., Fano G., Vecchiet I., Vecchini A., Racciotti D., Cherubini A., Pizzigallo E., Vecchiet L., Senin U., and Beal M. F., 2000, Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome, *Free rad. Biol. Med.* **29**:1252-1259.
- Fung, W. E., 1991, Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration, *Amer. J. Ophthalmol.* **112**:349-350.
- Fyles, A., Milosevic M., Hedley D., Pintilie M., Levin W., Manchul L., and Hill R. P., 2002, Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer, *J. Clin. Oncol.* **20**:680-687.
- Gabriel, C., Blauhut B., Greul R., Schneewels B., and Roggendorf M., 1996, Transmission of hepatitis C by ozone enrichment of autologous blood, *Lancet* **347**:541.
- Galbraith, R., 1999, Heme oxygenase: who needs it?, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **222**:299-305.
- Galleano, M., and Puntarulo S., 1995, Role of antioxidants on the erythrocytes resistance to lipid peroxidation after acute iron overload in rats, *Biochim. Biophys. Acta* **1271**:321-326.
- Garber, G. E., Cameron D. W., Hawley-Foss N., Greenway D., and Shannon M. E., 1991, The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy., *AIDS* **5**:981-984.
- Garg, A., 2004, Acquired and inherited lipodystrophies, *N. Engl. J. Med.* **350**:1220-1234.
- Gatenby, R. A., Kessler H. B., Rosenblum J. S., Coia L. R., Moldofsky P. J., Hartz W. H., and Broder G. J., 1988, Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14**:831-838.
- Georgiades, E., Behan W. M., Kilduff L. P., Hadjicharalambous M., Mackie E. E., Wilson J., Ward S. A., and Pitsiladis Y. P., 2003, Chronic fatigue syndrome: new evidence for a central fatigue disorder, *Clin. Sci. (Lond)* **105**:213-218.
- Ghiselli, A., Serafini M., Natella F., and Scaccini C., 2000, Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data, *Free rad. Biol. Med.* **29**:1106-1114.
- Ghosh, S., Goldin E., Gordon F. H., Malchow H. A., Rask-Madsen J., Rutgeerts P., Vyhnalek P., Zadorova Z., Palmer T., and Donoghue S., 2003, Natalizumab for active Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.* **348**:24-32.
- Gionchetti, P., Rizzello F., Ferrieri A., Venturi A., Brignola C., Ferretti M., Peruzzo S., Miglioli M., and Campieri M., 1999, Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial, *Dig. Dis. Sci.* **44**:1220-1221.
- Giunta, R., Coppola A., Luongo C., Sammartino A., Guastafierro S., Grassia A., Giunta L., Mascolo L., Tirelli A., and Coppola L., 2001, Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease, *Ann. Hematol.* **80**:745-748.

- Gjonovich, A., Sattin G. F., Girotto L., Bordin M., Gallo L., and Preciso G., 2001, Lombalgie ribelli: l'ossigeno-ozono terapia a confronto con altre metodiche, *Riv. Neuroradiol.* **14**:35-38.
- Gladwin, M. T., Crawford J. H., and Patel R. P., 2004, The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation, *Free Radic. Biol. Med.* **36**:707-717.
- Gladwin, M. T., Schechter A. N., Shelhamer J. H., Pannell L. K., Conway D. A., Hrinchenko B. W., Nichols J. S., Pease-Fye M. E., Noguchi C. T., Rodgers G. P., and Ognibene F. P., 1999, Inhaled nitric oxide augments nitric oxide transport on sickle cell hemoglobin without affecting oxygen affinity, *J. Clin. Invest* **104**:937-945.
- Glover, R. E., Ivy E. D., Orringer E. P., Maeda H., and Mason R. P., 1999, Detection of nitrosyl hemoglobin in venous blood in the treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea, *Mol. Pharmacol.* **55**:1006-1010.
- Goldman, M., 1996, Cancer risk of low-level exposure, *Science* **271**:1821-1822.
- Goldstein, B. D., and Balchum O. J., 1967, Effect of ozone on lipid peroxidation in the red blood cell., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **126**:356-359.
- Gomez, M., Espinosa E., and Caplan J. A., 1995, Application of medicinal ozone/oxygen in patients with sickle cell anemia, *Townsend Letter for Doctors* **January**:48-52.
- Gonzalez, R., Borrego A., Zamora Z., Romay C., Hernandez F., Menendez S., Montero T., and Rojas A., 2004, Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats, *Mediators. Inflamm.*, in press.
- Gooch, P. C., Creasia D. A., and Brewen J. G., 1976, The cytogenetic effects of ozone: inhalation and in vitro exposures, *Environ. Res.* **12**:188-195.
- Gorre, M. E., Mohammed M., Ellwood K., Hsu N., Paquette R., Rao P. N., and Sawyers C. L., 2001, Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification, *Science* **293**:876-880.
- Grady, D., Rubin S. M., Petitti D. B., Fox C. S., Black D., Ettinger B., Ernster V. L., and Cummings S. R., 1992, Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women, *Ann. Intern. Med.* **117**:1016-1037.
- Graham, N., and Paraskeva P., 2001, Recent studies of ozone disinfection of secondary municipal effluents, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.276-291.
- Griffin, R. J., Okajima K., Barrios B., and Song C. W., 1996, Mild temperature hyperthermia combined with carbogen breathing increases tumor partial pressure of oxygen (pO₂) and radiosensitivity, *Cancer Res.* **56**:5590-5593.
- Grimaud, E., Heymann D., and Redini F., 2002, Recent advances in TGF-beta effects on chondrocyte metabolism. Potential therapeutic roles of TGF-beta in cartilage disorders, *Cytokine Growth Factor Rev.* **13**:241-257.
- Grisham, M. B., Granger D. N., and Lefer D. J., 1998, Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease, *Free rad. Biol. Med.* **25**:404-433.
- Gross, T. J., and Hunninghake G. W., 2001, Idiopathic pulmonary fibrosis, *N. Engl. J. Med.* **345**:517-525.
- Gubitz, G., and Sandercock P., 2000, Prevention of ischaemic stroke, *Brit. Med. J.* **321**:1455-1459.
- Guerrero, A., Torres P., Duran M. T., Ruiz-Diez B., Rosales M., and Rodriguez-Tudela J. L., 2001, Airborne outbreak of nosocomial *Scedosporium prolificans* infection, *Lancet* **357**:1267-1268.
- Gutstein, H. B., 2001, The biologic basis of fatigue, *Cancer* **92**:1678-1683.

- Haas, A. F., Wong J. W., Iwahashi C. K., Halliwell B., Cross C. E., and Davis P. A., 1998, Redox regulation of wound healing? NF-kappaB activation in cultured human keratinocytes upon wounding and the effect of low energy HeNe irradiation, *Free rad. Biol. Med.* **25**:998-1005.
- Hack, V., Breitzkreutz R., Kinscherf R., Rohrer H., Bartsch P., Taut F., Benner A., and Droge W., 1998, The redox state as a correlate of senescence and wasting and as a target for therapeutic intervention, *Blood* **92**:59-67.
- Hahn, M., Fennerty M. B., Corless C. L., Magaret N., Lieberman D. A., and Faigel D. O., 2000, Noninvasive tests as a substitute for histology in the diagnosis of Helicobacter pylori infection, *Gastrointest. Endosc.* **52**:20-26.
- Halliwell, B., 1994, Free radicals and antioxidants: a personal view, *Nutr. Rev.* **52**:253-265.
- Halliwell, B., 1996, Antioxidants in human health and disease, *Annu. Rev. Nutr.* **16**:33-50.
- Halliwell, B., 1999a, Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning), *Free rad. Res.* **31**:261-272.
- Halliwell, B., 1999b, Vitamin C: poison, prophylactic or panacea?, *Trends Biochem. Sci.* **24**:255-259.
- Halliwell, B., 2001, Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment, *Drugs Aging* **18**:685-716.
- Halliwell, B., 2003, Oxidative stress in cell culture: an under-appreciated problem?, *FEBS Lett.* **540**:3-6.
- Halliwell, B., Zhao K., and Whiteman M., 2000, The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action?, *Free rad. Res.* **33**:819-830.
- Hamilton, M. L., Van Remmen H., Drake J. A., Yang H., Guo Z. M., Kewitt K., Walter C. A., and Richardson A., 2001, Does oxidative damage to DNA increase with age?, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **98**:10469-10474.
- Hanauer, S. B., and Dassopoulos T., 2001, Evolving treatment strategies for inflammatory bowel disease, *Annu. Rev. Med.* **52**:299-318.
- Hanauer, S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., Mayer L. F., Schreiber S., Colombel J. F., Rachmilewitz D., Wolf D. C., Olson A., Bao W., and Rutgeerts P., 2002, Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial, *Lancet* **359**:1541-1549.
- Haniflin, J. M., and Tofte S. J., 1999, Update on therapy of atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104**:S123-S125.
- Hannuksela, M. L., and Ellahham S., 2001, Benefits and risks of sauna bathing, *Am. J. Med.* **110**:118-126.
- Hardwick, C., 1940, The indications for and technique of whole-blood ink injections, *Practitioner* **144**:79-82.
- Harman, D., 1956, A theory based on free radical and radiation chemistry, *J. Gerontol.* **11**:298-300.
- Harris, A. L., 2002, Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth, *Nat. Rev. Cancer* **2**:38-47.
- Harris, J. P., Weisman M. H., Derebery J. M., Espeland M. A., Gantz B. J., Gulya A. J., Hammerschlag P. E., Hannley M., Hughes G. B., Moscicki R., Nelson R. A., Niparko J. K., Rauch S. D., Telian S. A., and Brookhouser P. E., 2003, Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial, *JAMA* **290**:1875-1883.
- Hasselwander, O., and Young I. S., 1998, Oxidative stress in chronic renal failure, *Free Radic. Res.* **29**:1-11.
- Hatoum, O. A., Miura H., and Binion D. G., 2003, The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* **285**:H1791-H1796.

- Hawkins, C. L., and Davies M. J., 1996, Direct detection and identification of radicals generated during the hydroxyl radical-induced degradation of hyaluronic acid and related materials, *Free rad. Biol. Med.* **21**:275-290.
- Hayflick, L., 2000, The future of ageing, *Nature* **408**:267-269.
- Head, C. A., Brugnara C., Martinez-Ruiz R., Kacmarek R. M., Bridges K. R., Kuter D., Bloch K. D., and Zapol W. M., 1997, Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo, *J. Clin. Invest* **100**:1193-1198.
- Helczynska, K., Kronblad A., Jogi A., Nilsson E., Beckman S., Landberg G., and Pahlman S., 2003, Hypoxia promotes a dedifferentiated phenotype in ductal breast carcinoma in situ, *Cancer Res.* **63**:1441-1444.
- Heng, H., Rucker R. B., Crotty J., and Dubick M. A., 1987, The effects of ozone on lung, heart, and liver superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in the protein-deficient rat, *Toxicol. Lett.* **38**:225-237.
- Henke, M., Laszig R., Rube C., Schafer U., Haase K. D., Schilcher B., Mose S., Beer K. T., Burger U., Dougherty C., and Frommhold H., 2003, Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* **362**:1255-1260.
- Hennekens, C. H., Buring J. E., and Peto R., 1994, Antioxidant vitamins - benefits not yet proved, *N. Engl. J. Med.* **330**:1080-1081.
- Hernandez, F., Alvarez I., Corcho I., and Gonzalez M., 2004, Changes in glutathione antioxidant pathway components, HLA-DR and IgE in blood from asthma patients treated with ozone therapy, *Ozone in Science*, in press.
- Hernandez, F., Menendez S., and Wong R., 1995, Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy, *Free rad. Biol. Med.* **19**:115-119.
- Herrmann, M., Voll R. E., and Kalden J. R., 2000, Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Immunol. Today* **21**:424-426.
- Herzenberg, L. A., De Rosa S. C., Dubs J. G., Roederer M., Anderson M. T., Ela S. W., Deresinski S. C., and Herzenberg L. A., 1997, Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **94**:1967-1972.
- Hijnen, W. A. M., Bosklopper Th. G. J., Hofman J. A. M. H., Bosch A. D., and Medema G. J., 2001, Improvement of the disinfection efficiency of the full-scale ozonation of the River-lake waterworks of Amsterdam water supply, 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.250-261.
- Hillerdal, G., 1997, New principles for the treatment of diffuse pulmonary emphysema, *J. Intern. Med.* **242**:441-448.
- Hirsch, K. R., and Wright T. L., 2000, The dilemma of disease progression in hepatitis C patients with normal serum aminotransferase levels, *Am. J. Med.* **109**:66-67.
- Ho, D. D., 1997, Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo, *J. Clin. Invest* **99**:2565-2567.
- Hockel, M., and Vaupel P., 2001, Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects, *J. Natl. Cancer Inst.* **93**:266-276.
- Hockel, M., Schlenger K., Aral B., Mitze M., Schaffer U., and Vaupel P., 1996, Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix, *Cancer Res.* **56**:4509-4515.
- Hodgson, H. J., 1996, Keeping Crohn's disease quiet, *N. Engl. J. Med.* **334**:1599-1600.
- Holmboe, E. S., 2002, Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: clinical applications, *JAMA* **287**:373-376.

- Holmgren, A., 1989, Thioredoxin and glutaredoxin systems, *J. Biol. Chem.* **264**:13963-13966.
- Honess, D. J., Andrews M. S., Ward R., and Bleehe N. M., 1995, Pentoxifylline increases RIF-1 tumour pO₂ in a manner compatible with its ability to increase relative tumour perfusion, *Acta Oncol.* **34**:385-389.
- Hooper, D. C., Scott G. S., Zborek A., Mikheeva T., Kean R. B., Koprowski H., and Spitsin S. V., 2000, Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood- CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis, *FASEB J.* **14**:691-698.
- Hooper, L. V., and Gordon J. I., 2001, Commensal host-bacterial relationships in the gut, *Science* **292**:1115-1118.
- Hoppe, C. C., and Walters M. C., 2001, Bone marrow transplantation in sickle cell anemia, *Curr. Opin. Oncol.* **13**:85-90.
- Horsman, M. R., Chaplin D. J., and Brown J. M., 1989, Tumor radiosensitization by nicotinamide: a result of improved perfusion and oxygenation, *Radiat. Res.* **118**:139-150.
- Houston, M., Estevez A., Chumley P., Aslan M., Marklund S., Parks D. A., and Freeman B. A., 1999, Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling, *J. Biol. Chem.* **274**:4985-4994.
- Hrinczenko, B. W., Alayash A. I., Wink D. A., Gladwin M. T., Rodgers G. P., and Schechter A. N., 2000, Effect of nitric oxide and nitric oxide donors on red blood cell oxygen transport, *Br. J. Haematol.* **110**:412-419.
- Hruz, P. W., Murata H., and Mueckler M., 2001, Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism, *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* **280**:E549-E553.
- Hu, M.-L., 1994, Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma, *Meth. Enzymol.* **233**:380-385.
- Huang, L. E., and Bunn H. F., 2003, Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance, *J. Biol. Chem.* **278**:19575-19578.
- Hui, C. K., Yuen M. F., Sablon E., Chan A. O., Wong B. C., and Lai C. L., 2003, Interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 6: a comparison with genotype 1, *J. Infect. Dis.* **187**:1071-1074.
- Humayun, M. S., 2001, Intraocular retinal prosthesis, *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **99**:271-300.
- Ikeda, F., Shimomura H., Miyake M., Fujioka S. I., Itoh M., Takahashi A., Iwasaki Y., Sakaguchi K., Yamamoto K., Higashi T., and Tsuji T., 2000, Early clearance of circulating hepatitis C virus enhanced by induction therapy with twice-a-day intravenous injection of IFN-beta, *J. Interferon Cytokine Res.* **20**:831-836.
- Imray, C. H., Walsh S., Clarke T., Tiiwas C., Hoar H., Harvey T. C., Chan C. W., Forster P. J., Bradwell A. R., and Wright A. D., 2003, Effects of breathing air containing 3% carbon dioxide, 35% oxygen or a mixture of 3% carbon dioxide/35% oxygen on cerebral and peripheral oxygenation at 150 m and 3459 m, *Clin. Sci. (Lond)* **104**:203-210.
- Inaba, D., Ruben J., Takagi O., and Arends J., 1996, Effect of sodium hypochlorite treatment on remineralization of human root dentine in vitro, *Caries Res.* **30**:218-224.
- Inch, W. R., McCredie J. A., and Sutherland R. M., 1970, Effect of duration of breathing 95 percent oxygen plus 5 percent carbon dioxide before x-irradiation on cure of C3H mammary tumor, *Cancer* **25**:926-931.
- Inui, Y., and Ichiyangi I., 2001, "Ozone Cleaner for Bedding, Bedclothes, etc.", *Japanese Patent 2001 161797 A2 (Assignee: Yasunaga K.K.)*.
- Inzucchi, S. E., 2002, Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review, *JAMA* **287**:360-372.

- Iuliano, L., Colavita A. R., Leo R., Praticò D., and Violi F., 1997, Oxygen free radicals and platelet activation, *Free rad. Biol. Med.* **22**:999-1006.
- Jackson, K. A., Majka S. M., Wang H., Pocius J., Hartley C. J., Majesky M. W., Entman M. L., Michael L. H., Hirschi K. K., and Goodell M. A., 2001, Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells, *J. Clin. Invest* **107**:1395-1402.
- Jacobs, M.-T., 1982, Untersuchung über Zwischenfälle und typische Komplikationen in der Ozon-Sauerstoff-Therapie., *OzoNachrichten* **1**:5.
- Jacobson, M. D., 1996, Reactive oxygen species and programmed cell death, *Trends Biochem Sci* **21**:83-86.
- Jaeschke, H., 1995, Mechanisms of oxidant stress-induced acute tissue injury, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **209**:104-111.
- Jang, M., Cai L., Udeani G. O., Slowing K. V., Thomas C. F., Beecher C. W., Fong H. H., Farnsworth N. R., Kinghorn A. D., Mehta R. G., Moon R. C., and Pezzuto J. M., 1997, Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes, *Science* **275**:218-220.
- Jeffcoate, W. J., and Harding K. G., 2003, Diabetic foot ulcers, *Lancet* **361**:1545-1551.
- Jenner, P., 1994, Oxidative damage in neurodegenerative disease, *Lancet* **344**:796-798.
- Jia, L., Bonaventura C., Bonaventura J., and Stamler J. S., 1996, S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control, *Nature* **380**:221-226.
- Jiang, J., Jordan S. J., Barr D. P., Gunther M. R., Maeda H., and Mason R. P., 1997, In vivo production of nitric oxide in rats after administration of hydroxyurea, *Mol. Pharmacol.* **52**:1081-1086.
- Jindal, N., and Dellinger R. P., 2000, Inhalation of nitric oxide in acute respiratory distress syndrome, *J. Lab Clin. Med.* **136**:21-28.
- Johnson, P. W., Dixon R., and Ross A. D., 1998, An in-vitro test for assessing the viability of *Ascaris suum* eggs exposed to various sewage treatment processes, *Int. J. Parasitol.* **28**:627-633.
- Johnson, R. J., Willson R., Yamabe H., Couser W., Alpers C. E., Wener M. H., Davis C., and Gretch D. R., 1994, Renal manifestations of hepatitis C virus infection, *Kidney Int.* **46**:1255-1263.
- Jolly, C., and Morimoto R. I., 2000, Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death, *J. Natl. Cancer Inst.* **92**:1564-1572.
- Jordan, L., Beaver K., and Foy S., 2002, Ozone treatment for radiotherapy skin reactions: is there an evidence base for practice?, *Eur. J. Oncol. Nurs.* **6**:220-227.
- Jornot, L., Mirault M. E., and Junod A. F., 1991, Differential expression of hsp70 stress proteins in human endothelial cells exposed to heat shock and hydrogen peroxide, *Amer. J. Respir. Cell Molec. Biol.* **5**:265-275.
- Joyce, J., Rabe-Hesketh S., and Wessely S., 1998, Reviewing the reviews: the example of chronic fatigue syndrome, *JAMA* **280**:264-266.
- Joyner, M. J., and Dietz N. M., 1997, Nitric oxide and vasodilation in human limbs, *J. Appl. Physiol.* **83**:1785-1796.
- Jucopilla, N., Ferrarese C., Tirapelle G., Battista R., Mazzo G., and Robert A., 2000, Infiltrazioni disco-foraminali con O₂-O₃ nelle SDR da conflitto disco-radicolari lombari, in *Proceedings: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p. 38.
- Kadokawa, N., Morioka T., Motoyama N., Hashino M., Mori Y., Nishijima W., Okada M., and Moniwa T., 2001, Advanced water treatment using ozone resistant microfiltration membrane, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.125-133.

- Kalebic, T., Kinter A., Poli G., Anderson M. E., Meister A., and Fauci A. S., 1991, Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **88**:986-990.
- Kamp, D. W., 2003, Idiopathic pulmonary fibrosis: the inflammation hypothesis revisited, *Chest* **124**:1187-1190.
- Kang, H.J., Kim, H.S., Zhang, S.Y., Park, K.W., Cho, H.J., Koo, B.K., Kim, Y.J., Soo Lee, D., Sohn, D.W., Han, K.S., Oh, B.H., Lee, M.M., Park, Y.B., 2004, Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial., *Lancet*, **363**:751-756.
- Karandikar, N. J., Crawford M. P., Yan X., Ratts R. B., Brenchley J. M., Ambrozak D. R., Lovett-Racke A. E., Frohman E. M., Stastny P., Douek D. C., Koup R. A., and Racke M. K., 2002, Glatiramer acetate (Copaxone) therapy induces CD8(+) T cell responses in patients with multiple sclerosis, *J. Clin. Invest* **109**:641-649.
- Karp, C. L., Biron C. A., and Irani D. N., 2000, Interferon beta in multiple sclerosis: is IL-12 suppression the key?, *Immunol. Today* **21**:24-28.
- Karppinen, J., Korhonen T., Malmivaara A., Paimela L., Kyllonen E., Lindgren K. A., Rantanen P., Tervonen O., Niinimäki J., Seitsalo S., and Hurri H., 2003, Tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica, *Spine* **28**:750-753.
- Kashiba, M., Kasahara E., Chien K. C., and Inoue M., 1999, Fates and vascular action of S-nitrosoglutathione and related compounds in the circulation, *Arch. Biochem. Biophys.* **363**:213-218.
- Kasumjan, S. A., Lelyanov A. D., Guseva E. D., and Alexeev B. P., 1995, The ozonotherapy of the acute suppurative infection, in *The ozone in biology and medicine. 2nd all Russian scientific-practical conference, September 6-8, 1995. Russian association of ozonotherapy, Reshetnikovskaya street 2, Nizhni Novgorod, 603006 Russia*, p.16.
- Katano, H., Pesnicak L., and Cohen J. I., 2004, Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **101**:4960-4965.
- Kaul, D. K., Tsai H. M., Liu X. D., Nakada M. T., Nagel R. L., and Collier B. S., 2000, Monoclonal antibodies to alphaVbeta3 (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelium interactions induced by platelet-activating factor, *Blood* **95**:368-374.
- Keane, J., Gershon S., Wise R. P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W. D., Siegel J. N., and Braun M. M., 2001, Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha- neutralizing agent, *N. Engl. J. Med.* **345**:1098-1104.
- Keane, M. P., and Strieter R. M., 2002, The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease, *Respir. Res.* **3**:5.
- Keegan, B. M., and Noseworthy J. H., 2002, Multiple sclerosis, *Annu. Rev. Med.* **53**:285-302.
- Kelly, F. J., Mudway I., Krishna M. T., and Holgate S. T., 1995, The free radical basis of air pollution: focus on ozone, *Resp. Med.* **89**:647-656.
- Kiang, J. G., and Tsokos G. C., 1998, Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology, *Pharmacol. Ther.* **80**:183-201.
- Kief, H., 1993, The treatment of malignant diseases with AHIT, in *Proceedings: IOA Congress, San Francisco, Ca, USA* (International Ozone Association, Ed.), pp.26-31.
- Kim, C. H., Choi H., Chun Y. S., Kim G. T., Park J. W., and Kim M. S., 2001, Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium, *Pflugers Arch.* **442**:519-525.
- Kimberlin, D. W., and Rouse D. J., 2004, Clinical practice. Genital herpes, *N. Engl. J. Med.* **350**:1970-1977.

- Kimura, I., Shinoda K., Tanino T., Ohtake Y., Mashima Y., and Oguchi Y., 2003, Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal blood flow in macular area of healthy volunteers, *Br. J. Ophthalmol.* **87**:1469-1473.
- Kindwall, E. P., 1993, Hyperbaric Oxygen, *Brit. Med. J.* **307**:515-516.
- King, G. L., and Suzuma K., 2000, Pigment-epithelium-derived factor--a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions, *N. Engl. J. Med.* **342**:349-351.
- Kinnula, V. L., and Crapo J. D., 2004, Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors, *Free Radic. Biol. Med.* **36**:718-744.
- Kipnis, J., Yoles E., Porat Z., Cohen A., Mor F., Sela M., Cohen I. R., and Schwartz M., 2000, T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **97**:7446-7451.
- Kirby, P. K., Kiviat N., Beckman A., Wells D., Sherwin S., and Corey L., 1988, Tolerance and efficacy of recombinant human interferon gamma in the treatment of refractory genital warts., *Amer. J. Med.* **85**:183-188.
- Kleeberger, S. R., Levitt R. C., Zhang L. Y., Longphre M., Harkema J., Jedlicka A., Eleff S. M., DiSilvestre D., and Holroyd K. J., 1997, Linkage analysis of susceptibility to ozone-induced lung inflammation in inbred mice, *Nat. Genet.* **17**:475-478.
- Klein, R., Klein B. E., and Franke T., 1993, The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age- related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study, *Ophthalmology* **100**:406-414.
- Klein, R., Klein B. E., Jensen S. C., and Meuer S. M., 1997, The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study, *Ophthalmology* **104**:7-21.
- Klomp, H. M., Spincemaille G. H. J. J., Steyerberg E. W., Habbema J. D. F., van Urk H., and for the ESES study group, 1999, Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial., *Lancet* **353**:1040-1044.
- Knoch, H.-G., and Klug W., 1990, Ozon-Sauerstoff-Therapie der Proktitis., *Med. Welt* **41**:371-374.
- Knoch, H.-G., Roschke W., and Klug W., 1987, Ozone/oxygen therapy in proctology, *OzoNachrichten* **6**:51-70.
- Knudsen, P. J., Leon J., Ng A. K., Shaldon S., Floege J., and Koch K. M., 1989, Hemodialysis-related induction of beta-2-microglobulin and interleukin-1 synthesis and release by mononuclear phagocytes, *Nephron* **53**:188-193.
- Kohner, E., 2003a, Extracts from "concise clinical evidence". Commentary: treatment of diabetic retinopathy, *BMJ* **326**:1023-1025. Kohner, E. M., 2003b, Aspirin for diabetic retinopathy, *BMJ* **327**:1060-1061.
- Kokura, S., Yoshida N., and Yoshikawa T., 2002, Anoxia/reoxygenation-induced leukocyte-endothelial cell interactions, *Free Radic. Biol. Med.* **33**:427-432.
- Kollef, M. H., and Fraser V. J., 2001, Antibiotic resistance in the intensive care unit, *Ann. Intern. Med.* **134**:298-314.
- Komaroff, A. L., 2000, The biology of chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med.* **108**:169-171.
- Komaroff, A. L., and Buchwald D. S., 1998, Chronic fatigue syndrome: an update, *Annu. Rev. Med.* **49**:1-13.
- Kondo, S., Toyokuni S., Iwasa Y., Tanaka Y., Onodera H., Hiai H., and Imamura M., 1999, Persistent oxidative stress in human colorectal carcinoma, but not in adenoma, *Free rad. Biol. Med.* **27**:401-410.
- Konrad, H., 1995, Ozone therapy for herpes simplex and herpes zoster, in *Proceedings Ozone in Medicine, 12th World Congress of the International Ozone Association, 15th to 18th May 1995, Lille, France* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint S.A., Tours, pp.187-194.

- Konrad, H., 2001, Ozone therapy for post-herpetic neuralgia. A retrospective study of 55 cases, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.85-88.
- Konstantinov, K., von Mikecz A., Buchwald D., Jones J., Gerace L., and Tan E. M., 1996, Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Invest* **98**:1888-1896.
- Kotler, D. P., 2003, HIV infection and lipodystrophy, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **45**:269-284.
- Kraft, K., Stenkamp E., Sachinidis A., Seewald S., and Vetter H., 1998, Effect of autohemotherapy with ozone on cardiovascular risk factors in patients with mild hypertension, *Perfusion* **11**:216-219.
- Kramer, B. S., and Klausner R. D., 1997, Grappling with cancer, Defeatism versus the reality of progress, *N. Engl. J. Med.* **337**:931-934.
- Kremer, J. M., Westhovens R., Leon M., Di Giorgio E., Alten R., Steinfeld S., Russell A., Dougados M., Emery P., Nuamah I. F., Williams G. R., Becker J. C., Haggerty D. T., and Moreland L. W., 2003, Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N. Engl. J. Med.* **349**:1907-1915.
- Krinsky, N. I., Landrum J. T., and Bone R. A., 2003, Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye, *Annu. Rev. Nutr.* **23**:171-201.
- Kudravcev, B. P., Miroshin S. J., and Semyonov S. V., 1995, The use of ozonized solutions in complex treatment of peritonitis, in *The ozone in biology and medicine. 2nd all Russian Scientific-Practical Conference, September 6-8, 1995, Russian Association of Ozonotherapy, Reshetnikovskaya stret, 2 - Nizhni Novgorod, 603006 Russia*, Nizhni Novgorod, p.20.
- Kumaraguruparan, R., Subapriya R., Viswanathan P., and Nagini S., 2002, Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast, *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., and Yamaoka Y., 1996, Ischemic preconditioning of the liver in rats: implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemia-reperfusion injury, *J. Lab Clin. Med.* **128**:251-258.
- Kupper, T. S., 2003, Immunologic targets in psoriasis, *N. Engl. J. Med.* **349**:1987-1990.
- Kuruville, A. P., Shah R., Hochwald G. M., Liggitt H. D., Palladino M. A., and Thorbecke G. J., 1991, Protective effect of transforming growth factor β_1 on experimental autoimmune diseases in mice., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **88**:2918-2921.
- Labow, R. S., Tocchi M., and Rock G., 1986, Contamination of platelet storage bags by phthalate esters, *Toxicol. Environ. Health* **19**:591-598.
- Laitinen, M., Mäkinen K., Manninen H., Matsi P., Kossila M., Agrawal R. S., Pakkanen T., Luoma J. S., Viita H., Hartikainen J., Alhava E., Laakso M., and Ylä-Herttuala S., 1998, Adenovirus-mediated gene transfer to lower limb artery of patients with chronic critical leg ischemia, *Hum. Gene Ther.* **9**:1481-1486.
- Lalezari, J. P., Henry K., O'Hearn M., Montaner J. S., Piliero P. J., Trottier B., Walmsley S., Cohen C., Kuritzkes D. R., Eron J. J., Jr., Chung J., DeMasi R., Donatucci L., Drobnes C., Delehanty J., and Salgo M., 2003, Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America, *N. Engl. J. Med.* **348**:2175-2185.
- Lambeth, J. D., 2004, NOX enzymes and the biology of reactive oxygen, *Nat. Rev. Immunol.* **4**:181-189.
- Landay, A. L., Jessop C., Lennette E. T., and Levy J. A., 1991, Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation, *Lancet* **338**:707-712.
- Lane, R., and Phillips M., 2003, Rhabdomyolysis, *BMJ* **327**:115-116.

- Lang, A. E., and Lozano A. M., 1998a, Parkinson's disease. First of two parts, *N. Engl. J. Med.* **339**:1044-1053.
- Lang, A. E., and Lozano A. M., 1998b, Parkinson's disease. Second of two parts, *N. Engl. J. Med.* **339**:1130-1143.
- Langen, R. C., Korn S. H., and Wouters E. F., 2003, ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD, *Free Radic. Biol. Med.* **35**:226-235.
- Larini, A., and Bocci V., 2004, Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells, *Toxicol. Vitro*, in press.
- Larini, A., Bianchi L., and Bocci V., 2003, The ozone tolerance: I) Enhancement of antioxidant enzymes is ozone dose-dependent in Jurkat cells, *Free Radic. Res.* **37**: 1163-1168.
- Larini, A., Bianchi L., and Bocci V., 2004, Effect of 4-hydroxynonenal on antioxidant capacity and apoptosis induction in Jurkat T cells, *Free Radic. Res.* **38**:509-516.
- Larrea, E., Beloqui O., Muñoz-Navas M. A., Civeira M. P., and Prieto J., 1998, Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Free rad. Biol. Med.* **24**:1235-1241.
- Last, J. A., Warren D. L., Pecquet-Goad E., and Witschi H., 1987, Modification by ozone of lung tumor development in mice, *J. Nat. Cancer Inst.* **78**:149-154.
- Lawrence, W. H., 1978, Phthalate esters: the question of safety, *Clin. Toxicol.* **13**:89.
- Leach, R. M., Rees P. J., and Wilmshurst P., 1998, Hyperbaric oxygen therapy, *Brit. Med. J.* **317**:1140-1143.
- Lebwohl, M., Tyring S. K., Hamilton T. K., Toth D., Glazer S., Tawfik N. H., Walicke P., Dummer W., Wang X., Garovoy M. R., and Pariser D., 2003, A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis, *N. Engl. J. Med.* **349**:2004-2013.
- Lederman, R. J., Mendelsohn F. O., Anderson R. D., Saucedo J. F., Tenaglia A. N., Hermiller J. B., Hillegass W. B., Rocha-Singh K., Moon T. E., Whitehouse M. J., and Annex B. H., 2002, Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial, *Lancet* **359**:2053-2058.
- Lee, T. S., and Chau L. Y., 2002, Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice, *Nat. Med.* **8**:240-246.
- Leist, M., Raab B., Maurer S., and Brigelius-Flohé R., 1996, Conventional cell culture media do not adequately supply cells with antioxidants and thus facilitate peroxide-induced genotoxicity, *Free rad. Biol. Med.* **21**:297-306.
- León, O. S., Menéndez S., Merino N., Castillo R., Sam S., Pérez L., Cruz E., and Bocci V., 1998, Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals, *Mediat. Inflamm.* **7**:289-294.
- Leonardi, C. L., Powers J. L., Matheson R. T., Goffe B. S., Zitnik R., Wang A., and Gottlieb A. B., 2003, Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis, *N. Engl. J. Med.* **349**:2014-2022.
- Leonardi, M., Simonetti L., and Barbara C., 2001b, Effetti dell'ozono sul nucleo polposo: reperti anatomo-patologici su un caso operato, *Riv. Neuroradiol.* **14**:57-59.
- Letterio, J. J., and Roberts A. B., 1998, Regulation of immune responses by TGF- β , *Annu. Rev. Immunol.* **16**:137-161.
- Leung, D. Y., 1999, Pathogenesis of atopic dermatitis, *J. Allergy Clin. Immunol.* **104**:S99-108.
- Levi, F., Lucchini F., Negri E., Boyle P., and La Vecchia C., 1999, Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994, *Eur. J. Cancer* **35**:1477-1516.
- Levine, M., Conry-Cantilena C., Wang Y., Welch R. W., Washko P. W., Dhariwal K. R., Park J. B., Lazarev A., Graumlich J. F., King J., and Cantilena L. R., 1996, Vitamin C pharmacokinetics in health volunteers: evidence for a recommended dietary allowance, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **93**:3704-3709.

- Levine, M., Daruwala R. C., Park J. B., Rumsey S. C., and Wang Y., 1998, Does vitamin C have a pro-oxidant effect?, *Nature* **395**:231.
- Levine, R. L., 2002, Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease, *Free Radic. Biol. Med.* **32**:790-796.
- Lewin, N., Craik S., Li H., Smith D. W., and Belosevic M., 2001, Sequential inactivation of *Cryptosporidium* using ozone followed by free chlorine in natural water, *Ozone-Sci. Eng.* **23**:411-420.
- Lewis, L. M., Flechtner T. W., Kerkay J., Pearson K. H., Chen W. T., Popowniak K. L., and Nakamoto S., 1977, Determination of plasticizer levels in serum of hemodialysis patients, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **23**:566-572.
- Li, C. K., Chan P. K., Ling S. C., and Ha S. Y., 2002, Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major, *Br. J. Haematol.* **117**:755-758.
- Li, P. A., Liu G. J., He Q. P., Floyd R. A., and Siesjo B. K., 1999, Production of hydroxyl free radical by brain tissues in hyperglycemic rats subjected to transient forebrain ischemia, *Free rad. Biol. Med.* **27**:1033-1040.
- Liao, J. K., 2002, Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins, *J. Clin. Invest* **110**:285-288.
- Liaw, K.-L., Glass A. G., Manos M. M., Greer C. E., Scott D. R., Sherman M., Burk R. D., Kurman R. J., Wacholder S., Rush B. B., Cadell D. M., Lawler P., Tabor D., and Schiffman M., 1999, Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions, *J. Nat. Cancer Inst.* **91**:954-960.
- Lilienfeld, D. E., and Perl D. P., 1993, Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, 1990-2040, *Neuroepidemiology* **12**:219-228.
- Lindner, A., Charra B., Sherrard D. J., and Scribner B. H., 1974, Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis, *N. Engl. J. Med.* **290**:697-701.
- Liou, C. T., Wang J. S., Ooi H. K., 2002, Effect of ozone treatment on *Eimeria colchici* oocysts, *J. Parasitol.* **88**: 159-162.
- Lippman, M., 1989, Health effects of ozone, a critical review, *J. Am. Air Pollut. Control Assoc.* **39**:672-695.
- Littlewood, T. J., Bajetta E., Nortier J. W., Vercaemmen E., and Rapoport B., 2001, Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J. Clin. Oncol.* **19**:2865-2874.
- Liu, H., Ren J. G., Cooper W. L., Hawkins C. E., Cowan M. R., and Tong P. Y., 2004, Identification of the antivasopermeability effect of pigment epithelium-derived factor and its active site, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **101**:6605-6610.
- Livrea, M. A., Tesoriere L., Pintaudi A. M., Calabrese A., Maggio A., Freisleben H. J., D'Arpa D., D'Anna R., and Bongiorno A., 1996, Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants, *Blood* **88**:3608-3614.
- Llavadot, J., Murasawa S., Kureishi Y., Uchida S., Masuda H., Kawamoto A., Walsh K., Isner J. M., and Asahara T., 2001, HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow--derived endothelial progenitor cells, *J. Clin. Invest* **108**:399-405.
- Lockwood, A. H., Salvi R. J., and Burkard R. F., 2002, Tinnitus, *N. Engl. J. Med.* **347**:904-910.
- Loconte, S., 2000, La sindrome fibromialgica primaria, in *Proceedings: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 novembre 2000*, p.40.
- Loebstein, R., Lehotay D. C., Luo X., Bartfay W., Tyler B., and Sher G. D., 1998, Diabetic nephropathy in hypertransfused patients with beta-thalassemia. The role of oxidative stress, *Diabetes Care* **21**:1306-1309.

- Long, N. C., Suh J., Morrow J. D., Schiestl R. H., Murthy G. G., Brain J. D., and Frei B., 2001, Ozone causes lipid peroxidation but little antioxidant depletion in exercising and nonexercising hamsters, *J. Appl. Physiol* **91**:1694-1700.
- Loprete, F., 1999, Utilizzo dell'ossigeno-ozonoterapia nel trattamento della malattia varicosa e sue complicanze, in *L'Ozonoterapia nel 2000* (F. Ceccherelli, and F. Giron, Eds.), Edizioni Libreria Cortina, Torino, pp.129-135.
- Los, M., Dröge W., Stricker K., Baeuerle P. A., and Schulze-Osthoff K., 1995, Hydrogen peroxide as a potent activator of T lymphocyte functions, *Eur. J. Immunol.* **25**:159-165.
- Love, I. N., 1888, Peroxide of hydrogen as a remedial agent, *JAMA* :262-265.
- Lovell, D. J., Giannini E. H., Reiff A., Cawkwell G. D., Silverman E. D., Nocton J. J., Stein L. D., Gedalia A., Ilowite N. T., Wallace C. A., Whitmore J., and Finck B. K., 2000, Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, *N. Engl. J. Med.* **342**:763-769.
- Lusis, A. J., 2000, Atherosclerosis, *Nature* **407**:233-241.
- Mach, F., 2003, Statins as novel immunomodulators: from cell to potential clinical benefit, *Thromb. Haemost.* **90**: 607-10.
- Macular photocoagulation group, 1991, Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy after five years: results for randomized clinical trials, *Arch. Ophthalmol.* **109**:1109-1114.
- Maddox, K., and Back R. F., 1935, An enquiry into the value of autohaemotherapy in juvenile asthma, *Arch. Dis. Child.* **10**:381-388.
- Maestrelli, P., Paska C., Saetta M., Turato G., Nowicki Y., Monti S., Formichi B., Miniati M., and Fabbri L. M., 2003, Decreased haem oxygenase-1 and increased inducible nitric oxide synthase in the lung of severe COPD patients, *Eur. Respir. J.* **21**:971-976.
- Maini, R., St Clair E. W., Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M., Smolen J., Emery P., Harriman G., Feldmann M., and Lipsky P., 1999, Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group, *Lancet* **354**:1932-1939.
- Makino, Y., Okamoto K., Yoshikawa N., Aoshima M., Hirota K., Yodoi J., Umesono K., Makino I., and Tanaka H., 1996, Thioredoxin: a redox-regulating cellular cofactor for glucocorticoid hormone action. Cross talk between endocrine control of stress response and cellular antioxidant defense system, *J. Clin. Invest* **98**:2469-2477.
- Mallozzi, C., Di Stasi A. M., and Minetti M., 1997, Peroxynitrite modulates tyrosine-dependent signal transduction pathway of human erythrocyte band 3, *FASEB J.* **11**:1281-1290.
- Manu, P., 2000, Chronic fatigue syndrome: the fundamentals still apply, *Am. J. Med.* **108**:172-173.
- Markesbery, W. R., 1997, Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease, *Free rad. Biol. Med.* **23**:134-147.
- Marrades, R. M., Roca J., Campistol J. M., Diaz O., Barbera J. A., Torregrosa J. V., Masclans J. R., Cobos A., Rodriguez-Roisin R., and Wagner P. D., 1996, Effects of erythropoietin on muscle O₂ transport during exercise in patients with chronic renal failure, *J. Clin. Invest* **97**:2092-2100.
- Martin, P., 1997, Wound healing-aiming for perfect skin regeneration, *Science* **276**:75-81.
- Martindale, W., and Capper K. T., 1952, *The extra pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, London, pp.1-816.
- Masschelein, W. J., 1996, Iodometric method for the determination of ozone in a process gas, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, pp.1-3.

- Matos, H. R., Di Mascio P., and Medeiros M. H., 2000, Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture, *Arch. Biochem. Biophys.* **383**:56-59.
- Matsumoto, A., Sakurai S., Shinriki N., Suzuki S., and Miura T., 2001, Therapeutic effects of ozonized olive oil in the treatment of intractable fistula and wound after surgical operation, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.77-84.
- Mattassi, R., Bassi P., D'Angelo F., Franchina A., and Sbrascini S., 1985, Ozone as therapy in herpes simplex and herpes zoster diseases, in *Medical applications of ozone* (J. LaRaus, Ed.), International Ozone Association, Norwalk, pp.134-137.
- Mattassi, R., D'Angelo F., Bisetti P., Colombo R., and 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, D. E., and Simmons F. B., 1977, Natural history of sudden sensorineural hearing loss, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **86**:463-480.
- Mawsouf, N., Tanbouli T. T., and El-Tayar W. I., 2004, Ozonotherapy in HCV infection, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen Prävention, therapie* (R. von Viebahn-Hänsler, and H. G. Knoch, Eds.), Landsberg in press.
- Mayer, R. J., 2004, Two steps forward in the treatment of colorectal cancer, *N. Engl. J. Med.* **350**:2406-2408.
- McCall, M. R., and Frei B., 1999, Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans?, *Free rad. Biol. Med.* **26**:1034-1053.
- McCarey, D.W., McInnes, I.B., Madhok, R., Hampson, R., Scherbakov, O., Ford, I., Capell, H.A., Sattar, N., 2004, Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial., *Lancet* **363**:2015-2021
- McConnell, R., Berhane K., Gilliland F., London S. J., Islam T., Gauderman W. J., Avol E., Margolis H. G., and Peters J. M., 2002, Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study, *Lancet* **359**:386-391.
- McConnell, R., Berhane K., Gilliland F., London S. J., Islam T., Gauderman W. J., Avol E., Margolis H. G., and Peters J. M., 2002, Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study, *Lancet* **359**:386-391.
- McCord, J. M., 1974, Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase, *Science* **185**:529-531.
- McCully, K. K., and Natelson B. H., 1999, Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome, *Clin. Sci. (Lond)* **97**:603-608.
- McDonnell, W. F., 1991, Intersubject variability in human acute ozone responsiveness, *Pharmacogenetics* **1**:110-113.
- McInnes, I. B., and Liew F. Y., 1998, Interleukin 15: a proinflammatory role in rheumatoid arthritis synovitis, *Immunol. Today* **19**:75-79.
- Mecocci, P., Polidori M. C., Troiano L., Cherubini A., Cecchetti R., Pini G., Straatman M., Monti D., Stahl W., Sies H., Franceschi C., and Senin U., 2000, Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians, *Free rad. Biol. Med.* **28**:1243-1248.
- Meewes, C., Brenneisen P., Wenk J., Kuhr L., Ma W., Alikoski J., Poswig A., Krieg T., and Scharffetter-Kochanek K., 2001, Adaptive antioxidant response protects dermal fibroblasts from UVA- induced phototoxicity, *Free rad. Biol. Med.* **30**:238-247.
- Mellor, A. L., and Munn D. H., 1999, Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation?, *Immunol. Today* **20**:469-473.
- Mendiratta, S., Qu Z.-C., and May J. M., 1998a, Erythrocyte ascorbate recycling: antioxidant effects in blood, *Free rad. Biol. Med.* **24**:789-797.

- Mendiratta, S., Qu Z.-C., and May J. M., 1998b, Enzyme-dependent ascorbate recycling in human erythrocytes: role of thioredoxin reductase, *Free rad. Biol. Med.* **25**:221-228.
- Menendez, S., et al, 1995, Application of ozonized oil in the treatment of infantile giardiasis, in *Proceedings Ozone in Medicine. 12th World Congress of the International Ozone Association, 15th to 18th May 1995, Lille, France* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint S.A., Tours, pp.297-300.
- Menendez, S., Falcon L, Simon D.R., Landa N., 2002, Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis, *Mycoses* **45**: 329-332.
- Merz, T., Bender M. A., Kerr H. D., and Kulle T. J., 1975, Observations of aberrations in chromosomes of lymphocytes from human subjects exposed at a concentration of 0.5 ppm for 6 and 10 hours, *Mutat. Res.* **3**:299-302.
- Mezey, E., Key S., Vogelsang G., Szalayova I., Lange G. D., and Crain B., 2003, Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **100**:1364-1369.
- Micheli, V., Ricci C., Taddeo A., and Gili R., 1985, Centrifugal fractionation of human erythrocytes according to age: comparison between Ficoll and Percoll density gradients, *Quad. Sclavo. Diagn.* **21**:236-248.
- Miller, D. H., 2003, Commentary: Evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis, *BMJ* **326**:525.
- Miller, D. H., Khan O. A., Sheremata W. A., Blumhardt L. D., Rice G. P., Libonati M. A., Willmer-Hulme A. J., Dalton C. M., Miszkil K. A., and O'Connor P. W., 2003, A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, *N. Engl. J. Med.* **348**:15-23.
- Miller, N. J., Rice-Evans C., Davies M. J., Gopinathan V., and Milner A., 1993, A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates, *Clin. Sci.* **84**:407-412.
- Milligan, N. G., Newcombe R., and Compston D. A. S., 1986, A double-blind controlled trial of high-dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. I: clinical effects, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **50**:511-516.
- Minetti, M., Mallozzi C., Di Stasi A. M. M., and Pietraforte D., 1998, Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma, *Arch. Biochem. Biophys.* **352**:165-174.
- Minokoshi, Y., Kim Y. B., Peroni O. D., Fryer L. G., Muller C., Carling D., and Kahn B. B., 2002, Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nature* **415**:339-343.
- Miroshin, S. J., and Kontorshikova C. N., 1995, The use of ozonotherapy technology in the treatment of modern war surgical trauma, in *The ozone in biology and medicine. 2nd all Russian scientific-practical conference, September 6-8, 1995. Russian association of ozonotherapy, Reshetnikovskaya street 2, Nizhni Novgorod, 603006 Russia*, p.16.
- Miura, T., Suzuki S., Sakurai S., Matsumoto A., and Shinriki N., 2001, Structure elucidation of ozonated olive oil, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.72-76.
- Miyazono, M, Garat C., Morris K.G. Jr, and Carter E.P., 2002, Decreased renal heme oxygenase-1 expression contributes to decreased renal function during cirrhosis, *Am J Physiol Renal Physiol.* **283**: F1123-F1131.
- Moldofsky, H., Scarisbrick P., England R., and Smythe H. A., 1975, Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "Fibrositis Syndrome" and healthy subjects, *Psychosomatic Medicine* **37**:341-351.

- Molina, M. J., and Rowland F. S., 1974, Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom catalyzed destruction of ozone, *Nature* **249**:810-814.
- Moncada, S., 1992, Nitric oxide gas: mediator, modulator, and pathophysiologic entity., *J. Lab. Clin. Med.* **120**:187-191.
- Morena, M., Cristol J. P., Bosc J. Y., Tetta C., Forret G., descomps B., and Canaud B., 1998, Convective and diffusive losses of vitamin C during hemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in hemodialysis patients., *Nephrol. Dial. Transplant.* **13**:A200.
- Morena, M., Cristol J.P., and Canaud B., 2000, Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance, *Blood Purification* **18**: 191-199.
- Mori, T. A., Woodman R. J., Burke V., Puddey I. B., Croft K. D., and Beilin L. J., 2003, Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects, *Free Radic. Biol. Med.* **35**:772-781.
- Morisco, F., Verde V., Fogliano V., Ritieni A., Marmo R., De Luise G., Tuccillo C., and Caporaso N., 2004, Oxidative status in chronic hepatitis C: The influence of antiviral therapy and prognostic value of serum hydroperoxide assay, *Free Radic. Res.* **38**:573-580.
- Morita, T., and Kourembanas S., 1995, Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide, *J. Clin. Invest* **96**:2676-2682.
- Morley, J. E., and Perry H. M., III, 2000, Androgen deficiency in aging men: role of testosterone replacement therapy, *J. Lab Clin. Med.* **135**:370-378.
- Morris, C. R., Kuypers F. A., Larkin S., Sweeters N., Simon J., Vichinsky E. P., and Styles L. A., 2000, Arginine therapy: a novel strategy to induce nitric oxide production in sickle cell disease, *Br. J. Haematol.* **111**:498-500.
- Morrow, J. D., and Jackson Roberts L., 1997, The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation, *Prog. Lipid Res.* **36**:1-21.
- Morrow, J. D., Frei B., Longmire A. W., Gaziano J. M., Lynch S. M., Shyr Y., Strauss W. E., Oates J. A., and Roberts L. J., 1995, Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage, *N. Engl. J. Med.* **332**:1198-1203.
- Mosmann, T. R., and Sad S., 1996, The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more, *Immunol. Today* **17**:138-146.
- Motzer, R. J., Rakhit A., Thompson J. A., Nemunaitis J., Murphy B. A., Ellerhorst J., Schwartz L. H., Berg W. J., and Bukowski R. M., 2001, Randomized multicenter phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 versus interferon-alpha 2a for patients with advanced renal cell carcinoma, *J. Interferon Cytokine Res.* **21**:257-263.
- Mudd, J. B., Dawson P. J., and Santrock J., 1997, Ozone does not react with human erythrocyte membrane lipids, *Arch. Biochem. Biophys.* **341**:251-258.
- Muller, W. A., 2002, Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response, *Lab Invest* **82**:521-533.
- Murphy, W. J., and Longo D. L., 2000, Growth hormone as an immunomodulating therapeutic agent, *Immunol. Today* **21**:211-213.
- Murry, C. E., Jennings R. B., and Reimer K. A., 1986, Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium, *Circulation* **74**:1124-1136.
- Murry, C. E., Soonpaa M. H., Reinecke H., Nakajima H., Nakajima H. O., Rubart M., Pasumarthi K. B., Virag J. I., Bartelmez S. H., Poppa V., Bradford G., Dowell J. D., Williams D. A., and Field L. J., 2004, Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts, *Nature* **428**:664-668.

- Musselman, D. L., Lawson D. H., Gumnick J. F., Manatunga A. K., Penna S., Goodkin R. S., Greiner K., Nemeroff C. B., and Miller A. H., 2001, Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa, *N. Engl. J. Med.* **344**:961-966.
- Nakao, N., Frodl E. M., Widner H., Carlson E., Eggerding F. A., Epstein C. J., and Brundin P., 1995, Overexpressing Cu/Zn superoxide dismutase enhances survival of transplanted neurons in a rat model of Parkinson's disease, *Nature Medicine* **1**:226-231.
- Natelson, B. H., 2001, Chronic fatigue syndrome, *JAMA* **285**:2557-2559.
- Nath, K. A., Haggard J. J., Croatt A. J., Grande J. P., Poss K. D., and Alam J., 2000, The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo, *Am. J. Pathol.* **156**:1527-1535.
- Nathan, C. F., and Cohn Z. A., 1981, Antitumor effects of hydrogen peroxide in vivo, *J. Exp. Med.* **154**:1539-1553.
- Nathan, C. F., Brukner L. H., Silverstein S. C., and Cohn Z. A., 1979a, Extracellular cytolysis by activated macrophages and granulocytes. I. Pharmacologic triggering of effector cells and the release of hydrogen peroxide, *J. Exp. Med.* **149**:84-99.
- Nathan, C. F., Silverstein S. C., Brukner L. H., and Cohn Z. A., 1979b, Extracellular cytolysis by activated macrophages and granulocytes. II. Hydrogen peroxide as a mediator of cytotoxicity, *J. Exp. Med.* **149**:100-113.
- Neuhaus, O., Farina C., Yassouridis A., Wiendl H., Then B. F., Dose T., Wekerle H., and Hohlfeld R., 2000, Multiple sclerosis: comparison of copolymer-1- reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **97**:7452-7457.
- Neumann, A. U., Lam N. P., Dahari H., Gretch D. R., Wiley T. E., Layden T. J., and Perelson A. S., 1998, Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy, *Science* **282**:103-107.
- Newsome, D. A., Swartz M., Leone N. C., Elston R. C., and Miller E., 1988, Oral zinc in macular degeneration, *Arch. Ophthalmol.* **106**:192-198.
- Nicolaides, N., 1974, Skin lipids: their biochemical uniqueness, *Science* **186**:19-26.
- Nieva, J., and Wentworth P., Jr., 2004, The antibody-catalyzed water oxidation pathway--a new chemical arm to immune defense?, *Trends Biochem. Sci.* **29**:274-278.
- Noguchi, P., 2003, Risks and benefits of gene therapy, *N. Engl. J. Med.* **348**: 193-194.
- Nortvedt, M. W., Riise T., Myhr K. M., Nyland H. I., and Hanestad B. R., 1999, Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a, *Mult. Scler.* **5**:317-322.
- Noyer, C. M., and Brandt L. J., 1999, Hyperbaric oxygen therapy for perineal Crohn's disease, *Am. J. Gastroenterol.* **94**:318-321.
- Null, 1996, Ozone: a wide-spectrum realer, *Penthouse Magazine* **January**.
- O'Byrne, P. M., Inman M. D., and Adelroth E., 2004, Reassessing the Th2 cytokine basis of asthma, *Trends Pharmacol. Sci.* **25**:244-248.
- Oehler, M. K., and Bicknell R., 2000, The promise of anti-angiogenic cancer therapy, *Br. J. Cancer* **82**:749-752.
- O'Farrelly, C., and Crispe I. N., 1999, Prometheus through the looking glass: reflections on the hepatic immune system, *Immunol. Today* **20**:394-398.
- Okabe, N., 2001, The pathogenesis of Crohn's disease, *Digestion* **63 Suppl 1**:52-59.
- Olivieri, G., Bodycote J., and Wolff S., 1984, Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine, *Science* **223**:594-597.
- Olivieri, N. F., and Brittenham G. M., 1997, Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia, *Blood* **89**:739-761.

- Olsen, S. J., DeBess E. E., McGivern T. E., Marano N., Eby T., Mauvais S., Balan V. K., Zirnstein G., Cieslak P. R., and Angulo F. J., 2001, A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection, *N. Engl. J. Med.* **344**:1572-1579.
- Olwin, J. H., Ratajczak H. V., and House R. V., 1997, Successful treatment of herpetic infections by autohemotherapy, *J. Altern. Complement Med.* **3**:155-158.
- Onik, G., Maroon J., Helms C., Schweigel J., Mooney V., Kahanovitz N., Day A., Morris J., McCulloch J. A., and Reicher M., 1987, Automated percutaneous discectomy: initial patient experience. Work in progress, *Radiology* **162**:129-132.
- O'Reilly, M. S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W. S., Flynn E., Birkhead J. R., Olsen B. R., and Folkman J., 1997, Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, *Cell* **88**:277-285.
- Orlic, D., Kajstura J., Chimenti S., Limana F., Jakoniuk I., Quaini F., Nadal-Ginard B., Bodine D.M., Leri A., and Anversa P., 2001, Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival, *Proc Natl Acad Sci U S A.* **98**: 10344-10349.
- Orringer, E. P., Casella J. F., Ataga K. I., 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., Files B., Ballas S., Brown R., Wojtowicz-Praga S., and Grindel J. M., 2001, Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: A randomized controlled trial, *JAMA* **286**:2099-2106.
- Orta de Velasquez, Ma. T., Rojas Ma. N., Martinez J. L., and Monje I., 2001, Destruction of helminth eggs (*Ascaris suum*) by ozone, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.63-71.
- Otterbein, L. E., Kolls J. K., Mantell L. L., Cook J. L., Alam J., and Choi A. M. K., 1999, Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia -induced lung injury, *J. Clin. Invest.* **103**:1047-1054.
- Overgaard, J., Gonzalez G. D., Hulshof M. C., Arcangeli G., Dahl O., Mella O., and Bentzen S. M., 1995, Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology, *Lancet* **345**:540-543.
- Owen, C. G., Fletcher A. E., Donoghue M., and Rudnicka A. R., 2003, How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom?, *Br. J. Ophthalmol.* **87**:312-317.
- Packer, L., Roy S., and Sen C. K., 1997, Alpha-lipoic acid: a metabolic antioxidant and potential redox modulator of transcription, *Adv. Pharmacol.* **38**:79-101.
- Pamphilon, D., 2000, Viral inactivation of fresh frozen plasma, *Br. J. Haematol.* **109**:680-693.
- Pannen, B. H. J., Köhler N., Hole B., Bauer M., Clemens M. G., and Geiger K. K., 1998, Protective role of endogenous carbon monoxide in hepatic microcirculatory dysfunction after hemorrhagic shock in rats, *J. Clin. Invest.* **102**:1220-1228.
- Pantel, K., Cote R. J., and Fodstad Ø., 1999, Detection and clinical importance of micrometastatic disease, *J. Nat. Cancer Inst.* **91**:1113-1124.
- Pardo, C. A., Xu Z., Borchelt D. R., Price D. L., Sisodia S. S., and Cleveland D. W., 1995, Superoxide dismutase is an abundant component in cell bodies, dendrites, and axons of motor neurons and in a subset of other neurons, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **92**:954-958.
- Parker, A. J., Wessely S., and Cleare A. J., 2001, The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, *Psychol. Med.* **31**:1331-1345.
- Parks, D. A., and Granger D. N., 1983, Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals, *Am. J. Physiol* **245**:G285-G289.

- Parmiani, G., Rodolfo M., and Melani C., 2000, Immunological gene therapy with ex vivo gene-modified tumor cells: a critique and a reappraisal, *Hum. Gene Ther.* **11**:1269-1275.
- Parola, M., Bellomo G., Robino G., Barrera G., and Dianzani M. U., 1999, 4-Hydroxynonenal as a biological signal: molecular basis and pathophysiological implications, *Antiox. Redox Signal.* **1**:255-284.
- Patterson, C., and Runge M. S., 2000, Therapeutic myocardial angiogenesis via vascular endothelial growth factor gene therapy: moving on down the road, *Circulation* **102**:940-942.
- Pauleikhoff, D., and Koch J. M., 1995, Prevalence of age-related macular degeneration, *Curr. Opin. Ophthalmol.* **6**:51-56.
- Pauleikhoff, D., Barondes M. J., Minassian D., Chisholm I. H., and Bird A. C., 1990, Drusen as risk factors in age-related macular disease, *Am. J. Ophthalmol.* **109**:38-43.
- Paulesu, L., Luzzi E., and Bocci V., 1991, Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF- α) on human leucocytes, *Lymphokine Cytokine Res.* **10**:409-412.
- Pawliuk, R., Westerman K. A., Fabry M. E., Payen E., Tighe R., Bouhassira E. E., Acharya S. A., Ellis J., London I. M., Eaves C. J., Humphries R. K., Beuzard Y., Nagel R. L., and Leboulch P., 2001, Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy, *Science* **294**:2368-2371.
- Payne, L. C., and Krueger J. M., 1992, Interactions of cytokines with the hypothalamus-pituitary axis, *J. Immunother.* **12**:171-173.
- Payr, E., 1935, Über Ozonbehandlung in der Chirurgie, *Münch. Med. Wochenschr.* **82**:220-291.
- Peng, J., Jones G. L., and Watson K., 2000, Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements, *Free Rad. Biol. Med.* **28**:1598-1606.
- Peralta, C., Leon O. S., Xaus C., Prats N., Jalil E. C., Planell E. S., Puig-Parellada P., Gelpi E., and Rosello-Catafau J., 1999, Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: antioxidant-prooxidant balance, *Free Rad. Res.* **31**:191-196.
- Peralta, C., Xaus C., Bartrons R., Leon O. S., Gelpi E., and Rosello-Catafau J., 2000, Effect of ozone treatment on reactive oxygen species and adenosine production during hepatic ischemia-reperfusion, *Free Rad. Res.* **33**:595-605.
- Perdue, M. H., 1999, Mucosal immunity and inflammation III. The mucosal antigen barrier: cross talk with mucosal cytokines, *Amer. J. Physiol.* **277**:G1-G5.
- Perletti, G., Concarì P., Giardini R., Marras E., Piccinini F., Folkman J., and Chen L., 2000, Antitumor activity of endostatin against carcinogen-induced rat primary mammary tumors, *Cancer Res.* **60**:1793-1796.
- Perry, G., Nunomura A., Hirai K., Zhu X., Perez M., Avila J., Castellani R. J., Atwood C. S., Aliev G., Sayre L. M., Takeda A., and Smith M. A., 2002, Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases?, *Free Radic. Biol. Med.* **33**:1475-1479.
- Petersen, K. F., Oral E. A., Dufour S., Befroy D., Ariyan C., Yu C., Cline G. W., DePaoli A. M., Taylor S. I., Gorden P., and Shulman G. I., 2002, Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy, *J. Clin. Invest* **109**:1345-1350.
- Peterson, L. R., 1998, Estrogen replacement therapy and coronary artery disease, *Curr. Opin. Cardiol.* **13**:223-231.
- Petralia, B., Tommasini G., Lavaroni A., and Fabris G., 2001, A tutto gas! Il "mal di schiena" curato con l'ozonoterapia, *Riv. Neuroradiol.* **14**:71-73.
- Pianko, S., and McHutchison J., 1999, Chronic hepatitis B: new therapies on the horizon?, *Lancet* **354**:1662-1663.
- Pickup, J., Mattock M., and Kerry S., 2002, Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ* **324**:705.

- Pierce, G. F., Tarpley J. E., Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney W. C., Rudolph R., Robson M. C., Vande Berg J., Reid P., Kaufman S., and Farrell C. L., 1995, Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds, *J. Clin. Invest.* **96**:1336-1350.
- Piguat, B., Palmvang I. B., Chisholm I. H., Minassian D., and Bird A. C., 1992, Evolution of age-related macular degeneration with choroidal perfusion abnormality, *Am. J. Ophthalmol.* **113**:657-663.
- Pippard, M. J., and Weatherall D. J., 2000, Oral iron chelation therapy for thalassaemia: an uncertain scene, *Br. J. Haematol.* **111**:2-5.
- Pizarro, T. T., Michie M. H., Bentz M., Woraratanadharm J., Smith M. F., Jr., Foley E., Moskaluk C. A., Bickston S. J., and Cominelli F., 1999, IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells, *J. Immunol.* **162**:6829-6835.
- Podda, M., Traber M. G., Weber C., Yan L.-J., and Packer L., 1998, UV-irradiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin, *Free Rad. Biol. Med.* **24**:55-65.
- Polidori, M. C., Mecocci P., Levine M., and Frei B., 2004, Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation, *Arch. Biochem. Biophys.* **423**:109-115.
- Polidori, M. C., Stahl W., Eichler O., Niestroj I., and Sies H., 2001, Profiles of antioxidants in human plasma, *Free Rad. Biol. Med.* **30**:456-462.
- Polman, C. H., and Uitdehaag B. M., 2000, Drug treatment of multiple sclerosis, *Brit. Med. J.* **321**:490-494.
- Polman, C., Barkhof F., Kappos L., Pozzilli C., Sandbrink R., Dahlke F., Jakobs P., and Lorenz A., 2003, Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study, *Mult. Scler.* **9**:342-348.
- Powell, P., Bentall R. P., Nye F. J., and Edwards R. H., 2001, Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome, *BMJ* **322**:387-390.
- Prengrer, M., Pavlakis S. G., Prohovnik I., and Adams R. J., 2002, Sickle cell disease: the neurological complications, *Ann. Neurol.* **51**:543-552.
- Present, D. H., Rutgeerts P., Targan S., Hanauer S. B., Mayer L., van Hogezaand R. A., Podolsky D. K., Sands B. E., Braakman T., DeWoody K. L., Schaible T. F., and van Deventer S. J. H., 1999, Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.* **340**:1398-1405.
- Prins, J. B., Bleijenberg G., Bazelmans E., Elving L. D., de Boo T. M., Severens J. L., van der Wilt G. J., Spinhoven P., and van der Meer J. W., 2001, Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* **357**:841-847.
- Prows, D. R., Shertzer H. G., Daly M. J., Sidman C. L., and Leikauf G. D., 1997, Genetic analysis of ozone-induced acute lung injury in sensitive and resistant strains of mice, *Nat. Genet.* **17**:471-474.
- Pryor, W. A., 1992, How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts?, *Free Rad. Biol. Med.* **12**:83-88.
- Pryor, W. A., 2000, Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials, *Free Rad. Biol. Med.* **28**:141-164.
- Pryor, W. A., Squadrito G. L., and Friedman M., 1995, The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products, *Free Rad. Biol. Med.* **19**:935-941.
- Pullar, J. M., Vissers M. C., and Winterbourn C. C., 2000, Living with a killer: the effects of hypochlorous acid on mammalian cells, *IUBMB. Life* **50**:259-266.

- Purasiri, P., Mckechnie A., Heys S. D., and Eremin O., 1997, Modulation in vitro of human natural cytotoxicity, lymphocyte proliferative response to mitogens and cytokine production by essential fatty acids, *Immunology* **92**:166-172.
- Puskas, F., Gergely P., Jr., Banki K., and Perl A., 2000, Stimulation of the pentose phosphate pathway and glutathione levels by dehydroascorbate, the oxidized form of vitamin C, *FASEB J.* **14**:1352-1361.
- Qi, W.-N., and Scully S. P., 1997, Extracellular collagen modulates the regulation of chondrocytes by transforming growth factor- β 1, *J. Orthopaed. Res.* **15**:483-490.
- Radu, R. A., Mata N. L., Nusinowitz S., Liu X., Sieving P. A., and Travis G. H., 2003, Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **100**:4742-4747.
- Rafikova, O., Rafikov R., and Nudler E., 2002, Catalysis of S-nitrosothiols formation by serum albumin: the mechanism and implication in vascular control, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **99**:5913-5918.
- Raghu, G., Brown K. K., Bradford W. Z., Starko K., Noble P. W., Schwartz D. A., and King T. E., Jr., 2004, A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *N. Engl. J. Med.* **350**:125-133.
- Rahman, I., Clerch L. B., and Massaro D., 1991, Rat lung antioxidant enzyme induction by ozone, *Amer. J. Physiol.* **260**:L412-L418.
- Ranjbar, S., and Holmes H., 1996, Influence of hydrogen peroxide on the in vitro infectivity of human immunodeficiency virus, *Free Rad. Biol. Med.* **20**:573-577.
- Rasmussen, H., Chu K. W., Campochiaro P., Gehlbach P. L., Haller J. A., Handa J. T., Nguyen Q. D., and Sung J. U., 2001, Clinical protocol. An open-label, phase I, single administration, dose-escalation study of ADGVPEDF.11D (ADPEDF) in neovascular age-related macular degeneration (AMD), *Hum. Gene Ther.* **12**:2029-2032.
- Rassaf, T., Preik M., Kleinbongard P., Lauer T., Heiss C., Strauer B. E., Feelisch M., and Kelm M., 2002, Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma, *J. Clin. Invest* **109**:1241-1248.
- Rattan, V., Shen Y., Sultana C., Kumar D., and Kalra V. K., 1997, Diabetic RBC-induced oxidant stress leads to transendothelial migration of monocyte-like HL-60 cells, *Am. J. Physiol* **273**:E369-E375.
- Re, R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., and Rice-Evans C., 1999, Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Rad. Biol. Med.* **26**:1231-1237.
- Reddy, S. P., Harwood R. M., Moore D. F., Grimm E. A., Murray J. L., and Vadhan-Raj S., 1997, Recombinant Interleukin-2 in combination with recombinant interferon-g in patients with advanced malignancy: a phase 1 study, *J. Immunother.* **20**:79-87.
- Reeve, V. E., and Tyrrell R. M., 1999, Heme oxygenase induction mediates the photoimmunoprotective activity of UVA radiation in the mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **96**:9317-9321.
- Reichlin, S., 1993, Neuroendocrine-immune interactions, *N. Engl. J. Med.* **329**:1246-1253.
- Reid, S., Chalder T., Cleare A., Hotopf M., and Wessely S., 2000, Chronic fatigue syndrome, *Brit. Med. J.* **320**:292-296.
- Reimold, A. M., 2003, New indications for treatment of chronic inflammation by TNF-alpha blockade, *Am. J. Med. Sci.* **325**:75-92.
- Reisberg, B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S., and Mobius H. J., 2003, Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.* **348**:1333-1341.
- Reiter, R. J., 1991, Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions, *Endocr. Rev.* **12**:151-180.

- Renaud, B., and Brun-Buisson C., 2001, Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case- control study in critically ill patients, *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **163**:1584-1590.
- Resnick, H. E., and Howard B. V., 2002, Diabetes and cardiovascular disease, *Annu. Rev. Med.* **53**:245-267.
- Reth, M., 2002, Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation, *Nat. Immunol.* **3**: 1129-1134.
- Revel, M., 2003, Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis, *Pharmacol. Ther.* **100**:49-62.
- Rhee, S.G., Bae, Y.S., Lee, S.R., and Kwon J., 2000, Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation. *Sci STKE*. Oct 10. **53**: PE1
- Rice, R. G., 2001, Century 21 - Pregnant with ozone, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Volume I* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.1-19.
- Rice-Evans, C., and Miller N. J., 1994, Total antioxidant status in plasma and body fluids, *Meth. Enzimol.* **234**:279-293.
- Richards, S. C., and Scott D. L., 2002, Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial, *BMJ* **325**:185-188.
- Richter, C., Gogvadze V., Laffranchi R., Schlapbach R., Schweizer M., Suter M., Walter P., and Yaffee M., 1995, Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases, *Biochim. Biophys. Acta* **1271**:67-74.
- Richter, C., Park J. W., and Ames B. N., 1988, Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **85**:6465-6467.
- Riedemann, N. C., Guo R. F., and Ward P. A., 2003, Novel strategies for the treatment of sepsis, *Nat. Med.* **9**: 517-524.
- Riethmüller, G., Klein C. A., and Pantel K., 1999, Hunting down the seminal cells of clinical metastases, *Immunol. Today* **20**:294-296.
- Riksen, N. P., Rongen G. A., Blom H. J., Russel F. G., Boers G. H., and Smits P., 2003, Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia, *Cardiovasc. Res.* **59**:271-276.
- Riva Sanseverino, E., 1989, Knee-joint disorders treated by oxygen-ozone therapy, *Eur. Medicophysica* **25** :163-170.
- Roberts, A. B., Sporn M. B., Assoian R. K., Smith J. M., Roche N. S., Wakefield L. M., Heine U. I., Liotta L. A., Falanga V., Kehrl J. H., and ., 1986, Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **83**:4167-4171.
- Roberts, W. C., 1996, The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease, *Am. J. Cardiol.* **78**:377-378.
- Robinson, D., Hamid Q., Bentley A., Ying S., Kay A. B., and Durham S. R., 1993, Activation of CD4+ T cells, increased TH2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patients with atopic asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* **92**:313-324.
- Rocchini, A. P., 2002, Childhood obesity and a diabetes epidemic, *N. Engl. J. Med.* **346**:854-855.
- Rodríguez, M. M., Menéndez S., Devesa E., Gomez M., Garcia J., and Carrasco M., 1993, Ozone therapy for senile dementia, in *Proceedings of the XI Ozone World Congress, San Francisco*, pp.M4-19-M4-25.
- Roederer, M., Staal F. J. T., Raju P. A., Ela S. W., Herzenberg Le. A., and Herzenberg L. A., 1990, Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine, *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., and Washüttl J., 1981, Die Ozontherapie bei peripheren, arteriellen Durchblutungs-störungen; klinik, biochemische und blutgasanalytische Untersuchungen, in *Wasser IOA, Ozon-Weltkongress*, Berlin, pp.53-75.
- Romero Valdes, A., Menendez Cepero S., Gomez Moraleda M., and Ley Pozo J., 1993, Ozone therapy in the advanced stages of arteriosclerosis obliterans, *Angiologia* **45**:146-148.
- Romero, A., et al., 1988, La ozonoterapia en la aterosclerosis obliterante, *CENIC Ciencias Biologicas* **20**:70-76.
- Romero, A., et al., 1993, Arteriosclerosis obliterans and ozone therapy: its administration by different routes, *Angiologia* :177-179.
- Romero, M. J., Bosch-Morell F., Romero B., Rodrigo J. M., Serra M. A., and Romero F. J., 1998, Serum malondialdehyde: possible use for the clinical management of chronic hepatitis C patients, *Free Rad. Biol. Med.* **25**:993-997.
- Rosa, L., Rosa E., Sarner L., and Barrett S., 1998, A close look at therapeutic touch, *JAMA* **279**:1005-1010.
- Rosen, P., Nawroth P. P., King G., Moller W., Tritschler H. J., and Packer L., 2001, The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society, *Diabetes Metab Res. Rev.* **17**:189-212.
- Rosenberg, G. A., 1999, Ischemic brain edema, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **42**:209-216.
- Rosenberg, S. A., 2001, Progress in human tumour immunology and immunotherapy, *Nature* **411**:380-384.
- Rosenberg, S. A., Lotze M. T., Muul L. M., Chang A. E., Avis F. P., Leitman S., Linehan W. M., Robertson C. N., Lee R. E., Rubin J. T., Seipp C. A., Simpson C. G., and White D. E., 1987, A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone., *N. Engl. J. Med.* **316**:889-897.
- Roth, J. A., and Cristiano R. J., 1997, Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going?, *J. Nat. Cancer Inst.* **89**:21-39.
- Rotilio, G., 2001, Risk from exposure to metals: deficits and excesses (Cu, Fe, Mn, Al, Cr, B), in *Nutrition and Brain* (J. D. Fernstrom, R. Uauy, and P. Arroyo, Eds.), Karger AG, Basel, pp.247-262.
- Rotilio, G., Carri M. T., Rossi L., and Ciriolo M. R., 2000, Copper-dependent oxidative stress and neurodegeneration, *IUBMB. Life* **50**:309-314.
- Rousseau, Y., Haeffner-Cavaillon N., Poignet J. L., Meyrier A., and Carreno M. P., 2000, In vivo intracellular cytokine production by leukocytes during haemodialysis, *Cytokine* **12**:506-517.
- Rowland, L. P., and Shneider N. A., 2001, Amyotrophic lateral sclerosis, *N. Engl. J. Med.* **344**:1688-1700.
- Rowland, M., 2000, Transmission of Helicobacter pylori: is it all child's play?, *Lancet* **355**:332-333.
- Rubartelli, A., Poggi A., Sitia R., and Zocchi M. R., 1999, HIV-1 Tat: a polypeptide for all seasons, *Immunol. Today* **19**:543-545.
- Rubin, P., Hanley J., Keys H. M., Marcial V., and Brady L., 1979, Carbogen breathing during radiation therapy-the Radiation Therapy Oncology Group Study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5**:1963-1970.
- Rudick, R. A., Cohen J. A., Weinstock-Guttman B., Kinkel R. P., and Ransohoff R. M., 1997, Management of multiple sclerosis, *N. Engl. J. Med.* **337**:1604-1611.
- Rudikoff, D., and Lebwohl M., 1998, Atopic dermatitis, *Lancet* **351**:1715-1721.

- Rudman, D., Feller A. G., Nagraj H. S., Gergans G. A., Lalitha P. Y., Goldberg A. F., Schlenker R. A., Cohn L., Rudman I. W., and Mattson D. E., 1990, Effects of human growth hormone in men over 60 years old, *N. Engl. J. Med.* **323**:1-6.
- Ruggenti, P., Schiepati A., and Remuzzi G., 2001, Progression, remission, regression of chronic renal diseases, *Lancet* **357**:1601-1608.
- Ruiz, L., Carcelain G., Martinez-Picado J., Frost S., Marfil S., Paredes R., Romeu J., Ferrer E., Morales-Lopetegi K., Autran B., and Clotet B., 2001, HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection, *AIDS* **15**:F19-F27.
- Ryan, H. E., Lo J., and Johnson R. S., 1998, HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization, *EMBO J.* **17**:3005-3015.
- Ryter, S. W., and Tyrrell R. M., 2000, The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties, *Free Rad. Biol. Med.* **28**:289-309.
- Sagara, Y., Dargusch R., Chambers D., Davis J., Schubert D., and Maher P., 1998, Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress, *Free Rad. Biol. Med.* **24**:1375-1389.
- Saliou, C., Kitazawa M., McLaughlin L., Yang J. P., Lodge J. K., Tetsuka T., Iwasaki K., Cillard J., Okamoto T., and Packer L., 1999, Antioxidants modulate acute solar ultraviolet radiation-induced NF- kappa-B activation in a human keratinocyte cell line, *Free Rad. Biol. Med.* **26**:174-183.
- Samanta, A., and Beardsley J., 1999, Low back pain: which is the best way forward?, *Brit. Med. J.* **318**:1122-1123.
- Sands, B. E., Anderson F. H., Bernstein C. N., Chey W. Y., Feagan B. G., Fedorak R. N., Kamm M. A., Korzenik J. R., Lashner B. A., Onken J. E., Rachmilewitz D., Rutgeerts P., Wild G., Wolf D. C., Marsters P. A., Travers S. B., Blank M. A., and van Deventer S. J., 2004, Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.* **350**:876-885.
- Saran, M., Beck-Speier I., Fellerhoff B., and Bauer G., 1999, Phagocytic killing of microorganisms by radical processes: consequences of the reaction of hydroxyl radicals with chloride yielding chlorine atoms, *Free Rad. Biol. Med.* **26**:482-490.
- Sardina, J. O., et al, 1991, Tratamiento de la giardiasis recidivante con ozono, *CENIC Ciencias Biologicas* **20**:61-64.
- Sarks, J. P., Sarks S. H., and Killingsworth M. C., 1988, Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium, *Eye* **2 (Pt 5)**:552-577.
- Sarnesto, A., Linder N., and Raivio K. O., 1996, Organ distribution and molecular forms of human xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase protein, *Lab Invest* **74**:48-56.
- Sartor, R. B., 2000, New therapeutic approaches to Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.* **342**:1664-1666.
- Sasaki, H., Wakutani T., Oda S., and Yamasaki Y., 1967, Application of hydrogen peroxide infusion to maxillary cancer, *Yonago Acta Med.* **11**:141-149.
- Sastre, J., Pallardo F. V., and Vina J., 2003, The role of mitochondrial oxidative stress in aging, *Free Radic. Biol. Med.* **35**:1-8.
- Sato, K., Balla J., Otterbein L., Smith R. N., Brouard S., Lin Y., Csizmadia E., Seigny J., Robson S. C., Vercellotti G., Choi A. M., Bach F. H., and Soares M. P., 2001, Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses the rejection of mouse-to-rat cardiac transplants, *J. Immunol.* **166**:4185-4194.
- Sato, Y., Sato K., and Suzuki Y., 1999, Mechanisms of free radical-induced hemolysis of human erythrocytes: comparison of calculated rate constants for hemolysis with experimental rate constants, *Arch. Biochem. Biophys.* **366**:61-69.

- Schmid, P., Cox D., Bilbe G., McMaster G., Morrison C., Stähelin H., Lüscher N., and Seiler W., 1993, TGF- β s and TGF- β type II receptor in human epidermis: differential expression in acute and chronic skin wounds, *J. Pathol.* **171**:191-197.
- Schreiber, S., Heinig T., Thiele H. G., and Raedler A., 1995, Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* **108**:1434-1444.
- Schrope, M., 2000, Successes in fight to save ozone layer could close holes by 2050, *Nature* **408**:627.
- Schulz, S., 1986, The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*), *Lab. Anim.* **20**:41-48.
- Schwartz, R. S., Curfman G. D., 2002, Can the heart repair itself? *N. Engl. J. Med.* **346**: 2-4.
- Schwarz, K. B., 1996, Oxidative stress during viral infection: a review, *Free Rad. Biol. Med.* **21**:641-649.
- Scott, M. D., van den Berg J. J., Repka T., Rouyer-Fessard P., Hebbel R. P., Beuzard Y., and Lubin B. H., 1993, Effect of excess alpha-hemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in model beta-thalassemic erythrocytes, *J. Clin. Invest* **91**:1706-1712.
- Sechi, L. A., Lezcano I., Nunez N., Espim M., Dupre I., Pinna A., Molicotti P., Fadda G., and Zanetti S., 2001, Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone), *J. Appl. Microbiol.* **90**:279-284.
- Seddon, J. M., Ajani U. A., Sperduto R. D., Hiller R., Blair N., Burton T. C., Farber M. D., Gragoudas E. S., Haller J., and Miller D. T. 1994, Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group, *JAMA* **272**:1413-1420.
- Seddon, J. M., Gensler G., Milton R. C., Klein M. L., and Rifai N., 2004, Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration, *JAMA* **291**:704-710.
- Seeman, T. E., and Robbins R. J., 1994, Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans, *Endocr. Rev.* **15**:233-260.
- Seifried, H.E., McDonald S.S., Anderson D.E., Greenwald P., and Milner J.A., 2003, The antioxidant conundrum in cancer, *Cancer Res.* **63**: 4295-4298.
- Semenza, G. L., 2001, Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology, *Trends Mol. Med.* **7**:345-350.
- Semenza, G. L., 2003, Targeting HIF-1 for cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer* **3**:721-732.
- Servaes, P., Verhagen C., and Bleijenberg G., 2002, Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions, *Eur. J. Cancer* **38**:27-43.
- Shanahan, F., 2002, Crohn's disease, *Lancet* **359**: 62-69.
- Sharma, Y. K., and Davis K. R., 1997, The effects of ozone on antioxidant responses in plants, *Free Rad. Biol. Med.* **23**:480-488.
- Sharpe, M. C., Archard L. C., Banatvala J. E., Borysiewicz L. K., Clare A. W., David A., Edwards R. H., Hawton K. E., Lambert H. P., Lane R. J., and ., 1991, A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research, *J. R. Soc. Med.* **84**:118-121.
- Shaschova, N. M., Kachalina T. S., and Nvmjatullin A. L., 1995, Application of ozonotherapy in complex treatment of inner female genital inflammatory diseases, in *Proceedings Ozone in Medicine, 12th World Congress of the International Ozone Association, 15th to 18th May 1995, Lille France* (International Ozone Association, Ed.), Instaprint S.A., Tours, pp.145-155.
- Sheldon, T., 2004, Netherlands to crack down on complementary medicine, *BMJ* **328**:485.
- Shiba, M., Tadokoro K., Sawanobori M., Nakajima K., Suzuki K., and Juji T., 1997, Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell-removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets, *Transfusion* **37**:457-462.

- Shinriki, N., Ishizaki K., Yoshizaki T., Miura K., and Ueda T., 1988, Mechanism of inactivation of tobacco mosaic virus with ozone, *Wat. Res.* **22**:933-938.
- Shinriki, N., Suzuki T., Takama K., Fukunaga K., Ohgiya S., Kubota K., and Miura T., 1998, Susceptibilities of plasma antioxidants and erythrocyte constituents to low levels of ozone, *Haematologia* **29**:229-239.
- Shiomori, T., Miyamoto H., and Makishima K., 2001, Significance of airborne transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an otolaryngology-head and neck surgery unit, *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.
- Siemsen, C.-H., 1995, Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.V-9.2 1-V-9.2 14.
- Silver, F. H., and Glasgold A. I., 1995, Cartilage wound healing. An overview, *Otolaryngol. Clin. N. Amer.* **28**:847-864.
- Simonian, N. A., and Coyle J. T., 1996, Oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **36**:83-106.
- Slavin, J., 1996, The role of cytokines in wound healing, *J. Pathol.* **178**:5-10.
- Slonim, A. D., and Singh N., 2001, Nosocomial bloodstream infection and cost, *Crit Care Med.* **29**:1849.
- Slonim, A. E., Bulone L., Damore M. B., Goldberg T., Wingertzahn M. A., and McKinley M. J., 2000, A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease, *N. Engl. J. Med.* **342**:1633-1637.
- Small, D. L., Morley P., and Buchan A. M., 1999, Biology of ischemic cerebral cell death, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **42**:185-207.
- Smith, L. J., Shamsuddin M., Sporn P. H., Denenberg M., and Anderson J., 1997, Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma, *Free Rad. Biol. Med.* **22**:1301-1307.
- Smith, L., 1969, Chemonucleolysis, *Clin. Orthop.* **67**:72.
- Snyder, S. H., and Baranano D. E., 2001, Heme oxygenase: a font of multiple messengers, *Neuropsychopharmacology* **25**:294-298.
- Soares, C., 2004, Body building, *Sci. Am.* **290**:20, 22.
- Sohal, R. S., Mockett R. J., and Orr W. C., 2002, Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Radic. Biol. Med.* **33**:575-586.
- Soholm, B., 1998, Clinical improvement of memory and other cognitive functions by Ginkgo biloba: review of relevant literature, *Adv. Ther.* **15**:54-65.
- Song, C. W., Hasegawa T., Kwon H. C., Lyons J. C., and Levitt S. H., 1992, Increase in tumor oxygenation and radiosensitivity caused by pentoxifylline, *Radiat. Res.* **130**:205-210.
- Song, C. W., Lee I., Hasegawa T., Rhee J. G., and Levitt S. H., 1987, Increase in pO₂ and radiosensitivity of tumors by Fluosol-DA (20%) and carbogen, *Cancer Res.* **47**:442-446.

- Song, C. W., Shakil A., Griffin R. J., and Okajima K., 1997, Improvement of tumor oxygenation status by mild temperature hyperthermia alone or in combination with carbogen, *Semin. Oncol.* **24**:626-632.
- Song, C. W., Shakil A., Osborn J. L., and Iwata K., 1996, Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures, *Int. J. Hyperthermia* **12**:367-373.
- Sorensen, P. S., Ross C., Clemmesen K. M., Bendtzen K., Frederiksen J. L., Jensen K., Kristensen O., Petersen T., Rasmussen S., Ravnborg M., Stenager E., and Koch-Henriksen N., 2003, Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, *Lancet* **362**:1184-1191.
- Spencer, F. A., Allegrone J., Goldberg R. J., Gore J. M., Fox K. A., Granger C. B., Mehta R. H., and Brieger D., 2004, Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study, *Ann. Intern. Med.* **140**:857-866.
- Sperduto, R. D., Ferris F. L. I., and Kurinij N., 1990, Do we have a nutritional treatment for age-related macular degeneration?, *Arch. Ophthalmol.* **108**:1403-1405.
- Sperduto, R. D., Ferris F. L., III, and Kurinij N., 1990, Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration?, *Arch. Ophthalmol.* **108**:1403-1405.
- Sporn, M. B., and Roberts A. B., 1993, A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing, *J. Clin. Invest* **92**:2565-2566.
- Stadtman, E. R., and Oliver C. N., 1991, Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences, *J. Biol. Chem.* **266**:2005-2008.
- Stamler, J. S., 2004, S-nitrosothiols in the blood: roles, amounts, and methods of analysis, *Circ. Res.* **94**:414-417.
- Stamler, J. S., Singel D. J., and Loscalzo J., 1992, Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms, *Science* **258**:1898-1902.
- Stamm, C., Westphal B., Kleine H. D., Petzsch M., Kittner C., Klinge H., Schumichen C., Nienaber C. A., Freund M., and Steinhoff G., 2003, Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration, *Lancet* **361**:45-46.
- Stasi, R., Abriani L., Beccaglia P., Terzoli E., and Amadori S., 2003, Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment, *Cancer*, **98**: 1786-1801.
- Steece-Collier, K., Maries E., and Kordower J. H., 2002, Etiology of Parkinson's disease: Genetics and environment revisited, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **99**:13972-13974.
- Steidler, L., Hans W., Schotte L., Neiryck S., Obermeier F., Falk W., Fiers W., and Remaut E., 2000, Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin- 10, *Science* **289**:1352-1355.
- Stein, J. L., and Schwartzbrod J. K., 1990, Experimental contamination of vegetables with helminth eggs, *Wat. Sci. Tech.* **22**:51-57.
- Steinberg, M. H., 1999, Management of sickle cell disease, *N. Engl. J. Med.* **340**:1021-1030.
- Steinhart, H., Schulz S., and Mutters R., 1999, Evaluation of ozonated oxygen in an experimental animal model of osteomyelitis as a further treatment option for skull-base osteomyelitis, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **256**:153-157.
- Stephan, F., Cheffi A., and Bonnet F., 2001, Nosocomial infections and outcome of critically ill elderly patients after surgery, *Anesthesiology* **94**:407-414.
- Steuer-Vogt, M. K., Bonkowsky V., Ambrosch P., Scholz M., Neiss A., Strutz J., Hennig M., Lenarz T., and Arnold W., 2001, The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial, *Eur. J. Cancer* **37**:23-31.
- Stilller, B., Sonntag J., Dahnert I., Alexi-Meskishvili V., Hetzer R., Fischer T., and Lange P.E., 2001, Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical

- outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor, *Intensive Care Med.* **27**: 193-200.
- Stone, J. R., and Collins T., 2002, The role of hydrogen peroxide in endothelial proliferative responses, *Endothelium* **9**: 231-238.
- Stover, B. H., Shulman S. T., Bratcher D. F., Brady M. T., Levine G. L., and Jarvis W. R., 2001, Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units, *Am. J. Infect. Control* **29**:152-157.
- Strauer, B. E., and Kornowski R., 2003, Stem cell therapy in perspective, *Circulation* **107**: 929-934.
- Strauer, B. E., Brehm M., Zeus T., Gattermann N., Hernandez A., Sorg R. V., Kogler G., and Wernet P., 2001, [Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction], *Dtsch Med Wochenschr.* **126**: 932-938.
- Su, W. Y., and Gordon T., 1997, In vivo exposure to ozone produces an increase in a 72-kDa heat shock protein in guinea pigs, *J. Appl. Physiol.* **83**:707-711.
- Subarsky, P., and Hill R. P., 2003, The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression, *Clin. Exp. Metastasis* **20**:237-250.
- Suckfull, M., 2002, Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial, *Lancet* **360**:1811-1817.
- Suhadolnik, R. J., Peterson D. L., O'Brien K., Cheney P. R., Herst C. V., Reichenbach N. L., Kon N., Horvath S. E., Iacono K. T., Adelson M. E., De Meirleir K., De Becker P., Charubala R., and Pfliederer W., 1997, Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome, *J. Interferon Cytokine Res.* **17**:377-385.
- Sun, J. S., Lu F. J., Huang W. C., Hou S. M., Tsuang Y. H., and Hang Y. S., 1999, Antioxidant status following acute ischemic limb injury: a rabbit model, *Free Rad. Res.* **31**:9-21.
- Swartz, M. N., 1988, The chronic fatigue syndrome--one entity or many?, *N. Engl. J. Med.* **319**:1726-1728.
- Sweet, F., Kao M.-S., Lee S.-C. D., Hagar W. L., and Sweet W. E., 1980, Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells, *Science* **209**:931-933.
- Symons, M. C., Rusakiewicz S., Rees R. C., and Ahmad S. I., 2001, Hydrogen peroxide: a potent cytotoxic agent effective in causing cellular damage and used in the possible treatment for certain tumours, *Med. Hypotheses* **57**:56-58.
- Szatrowski, T. P., and Nathan C. F., 1991, Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells, *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., and Cairo G., 1996, Post-transcriptional control of increased hepatic catalase gene expression in response to oxidative stress, *Redox Report* **2**:273-278.
- Taga, K., Mostowski H., and Tosato G., 1993, Human interleukin-10 can directly inhibit T-cell growth., *Blood* **81**:2964-2971.
- Tamura, Y., Peng P., Liu K., Daou M., and Srivastava P. K., 1997, Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations, *Science* **278**:117-120.
- Tan, S., Yokoyama Y., Dickens E., Cash T. G., Freeman B. A., and Parks D. A., 1993, Xanthine oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock, *Free Radic. Biol. Med.* **15**:407-414.
- Tarkington, B. K., Duvall T. R., and Last J. A., 1994, Ozone exposure of cultured cells and tissues, *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., and Imaizumi T., 2002,

- Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial, *Lancet* **360**:427-435.
- Taylor, R. S., Belli A. M., and Jacob S., 1999, Distal venous arterialisation for salvage of critically ischaemic inoperable limbs, *Lancet* **354**:1962-1965.
- Tepel, M., van der G. M., Statz M., Jankowski J., and Zidek W., 2003, The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial, *Circulation* **107**:992-995.
- Thiele, J. J., Traber M. G., Tsang K., Cross C. E., and Packer L., 1997a, In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin, *Free Rad. Biol. Med.* **23**:385-391.
- Thiele, J. J., Traber M. T., Podda M., Tsang K., Cross C. E., and Packer L., 1997b, Ozone depletes tocopherols and tocotrienols topically applied to murine skin, *FEBS Lett.* **401**:167-170.
- Thomas, J. A., Darby T. D., Wallin R. F., Garvin P. J., and Martis L., 1978, A review of the biological effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **45**:1-?
- Thomas, T., Thomas G., McLendon C., Sutton T., and Mullan M., 1996, Beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage, *Nature* **380**:168-171.
- Thomson, A. J., Webb D. J., Maxwell S. R., and Grant I. S., 2002, Oxygen therapy in acute medical care, *BMJ* **324**:1406-1407.
- Tibbles, P. M., and Edelsberg J. S., 1996, Hyperbaric-oxygen therapy, *N. Engl. J. Med.* **334**:1642-1648.
- Ting, H. H., Timimi F. K., Boles K. S., Creager S. J., Ganz P., and Creager M. A., 1996, Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J. Clin. Invest* **97**:22-28.
- Tisdale, M. J., 2002, Cachexia in cancer patients, *Nat. Rev. Cancer* **2**:862-871.
- Titheradge, M. A., 1999, Nitric oxide in septic shock, *Biochim. Biophys. Acta* **1411**:437-455.
- Topol, E. J., 2004, Intensive statin therapy--a sea change in cardiovascular prevention, *N. Engl. J. Med.* **350**:1562-1564.
- Torri, G., Della Grazia A., and Casadei C., 1999, Clinical experience in the treatment of lumbar disk disease, with a cycle of lumbar muscle injections of an oxygen + ozone mixture, *Int. J. Med. Biol. Environ.* **27**:177-183.
- Tosetti, F., Ferrari N., De Flora S., and Albini A., 2002, Angioprevention': angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents, *FASEB J.* **16**:2-14.
- Toze, S., 1999, PCR and the detection of microbial pathogens in water and wastewater, *Wat. Res.* **33**:3545-3556.
- Tracey, K. J., 2002, The inflammatory reflex, *Nature* **420**:853-859.
- Traverso, N., Menini S., Odetti P., Pronzato M. A., Cottalasso D., and Marinari U. M., 2002, Diabetes impairs the enzymatic disposal of 4-hydroxynonenal in rat liver, *Free Radic. Biol. Med.* **32**:350-359.
- Trippel, S. B., 1995, Growth factor actions on articular cartilage, *J. Rheumatol.* **43**:129-132.
- Tse, H. F., Kwong Y. L., Chan J. K., Lo G., Ho C. L., and Lau C. P., 2003, Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation, *Lancet* **361**:47-49.
- Tylicki, L., Biedunkiewicz B., Nieweglowski T., Chamienia A., Slizien A. D., Luty J., Lysiak-Szydłowska W., and Rutkowski B., 2004, Ozonated autohemotherapy in patients on maintenance hemodialysis: influence on lipid profile and endothelium, *Artif. Organs* **28** :234-237.
- Tylicki, L., Niew g. T., Biedunkiewicz B., Burakowski S., and Rutkowski B., 2001, Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the lower limbs--pilot study, *Int. J. Artif. Organs* **24** :79-82.

- Tylicki, L., Nieweglowski T., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Debska-Slizien A., Aleksandrowicz E., Lysiak-Szydłowska W., and Rutkowski B., 2003, The influence of ozonated autohemotherapy on oxidative stress in hemodialyzed patients with atherosclerotic ischemia of lower limbs, *Int. J. Artif. Organs* **26**:297-303.
- Ueno, I., Hoshino M., Miura T., and Shinriki N., 1998, Ozone exposure generates free radicals in the blood samples *in vitro*. Detection by the ESR spin-trapping technique, *Free Rad. Res.* **29**:127-135.
- Unger, R. H., 2002, Lipotoxic diseases, *Annu. Rev. Med.* **53**:319-336.
- Urschel, H. C., 1967, Cardiovascular effects of hydrogen peroxide: current status, *Dis. Chest* **51**:180-192.
- Valacchi, G., and Bocci V., 1999, Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets, *Mediat. Inflamm.* **8**:205-209.
- Valacchi, G., and Bocci V., 2000, Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells, *Mediat. Inflamm.* **9**:271-276.
- Valacchi, G., Pagnin E., Okamoto T., Corbacho A. M., Olano E., Davis P.A., van der Vliet A., Packer L., and Cross C. E., 2003, Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **305**: 741-746.
- Valacchi, G., van der Vliet A., Schock B. C., Okamoto T., Obermuller-Jevic U., Cross C.E., and Packer L., 2002, Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin, *Toxicology* **179**: 163-170.
- Valacchi, G., Weber S. U., Luu C., Cross C.E., and Packer L., 2000, Ozone potentiates vitamin E depletion by ultraviolet radiation in the murine stratum corneum, *FEBS Lett.* **466**: 165-168.
- Valdagni, R., and Amichetti M., 1994, Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **28**:163-169.
- Valeri, C. R., Contreas T. J., Feingold H., Shebley R. H., and Jaeger R. J., 1973, Accumulation of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in whole blood, platelet concentrates and platelet-poor plasma. I: Effect of DEHP on platelet survival and function, *Environ. Health Perspect.* **3**:103-118
- Van der Zee, J., van Beek E., Dubbelman T. M. A. R., and Van Steveninck J., 1987, Toxic effects of ozone on murine L929 fibroblasts, *Biochem. J.* **247**:69-72.
- van Leeuwen, R., Vingerling J. R., Hofman A., de Jong P. T., and Stricker B. H., 2003, Cholesterol lowering drugs and risk of age related maculopathy: prospective cohort study with cumulative exposure measurement, *BMJ* **326**:255-256.
- van Parijs, L., and Abbas A. K., 1998, Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off, *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 krebsbehandlung mit ozon, *Erfahrungsheilkunde* **23**:178-181.
- Varro, J., 1983, Ozone applications in cancer cases, in *Medical Applications of Ozone* (J. LaRaus, Ed.), International Ozone Association, Pan American Committee, Norwalk, Conn., pp.94-95.
- Vasiliou, V., Pappa A., and Petersen D. R., 2000, Role of aldehyde dehydrogenases in endogenous and xenobiotic metabolism, *Chem. Biol. Interact.* **129**:1-19.
- Vaughn, J. M., Chen Y. S., Novotny J. F., and Strout D., 1990, Effects of ozone treatment on the infectivity of hepatitis A virus, *Can. J. Microbiol.* **36**:557-560.
- Vaupel, P., and Hockel M., 2000, Blood supply, oxygenation status and metabolic micromilieu of breast cancers: characterization and therapeutic relevance, *Int. J. Oncol.* **17**:869-879.
- Verga, C., 1989, Nuovo approccio terapeutico alle ernie e protrusioni discali lombari, *Riv. Neuroradiol.* **2**:148.

- Verma, A., Hirsch D. J., Glatt C. E., Ronnett G. V., and Snyder S. H., 1993, Carbon monoxide: a putative neural messenger, *Science* **259**:381-384.
- Verrazzo, G., Coppola L., Luongo C., Sammartino A., Giunta R., Grassia A., Ragone R., and Tirelli A., 1995, Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease, *Undersea Hyperbar. Med.* **22**:17-22.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group, 2003, Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3, *Ophthalmology*. **110**:667-73.
- Victorin, K., 1992, Review of the genotoxicity of ozone, *Mutat. Res.* **277**:221-238.
- Videm, V., Mollnes T. E., Bergh K., Fosse E., Mohr B., Hagve T. A., Aasen A. O., Svennevig J. L., 1999, Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. II. Mechanisms for reduced complement activation in vivo, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **117**: 803-809.
- Viebahn, R., 1999a, *The use of ozone in medicine*, ODREI Publishers, Iffezheim, pp.1-148.
- Viebahn-Hänsler, R., 1999b, Einfluss auf den erythrozytenstoffwechsel, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.1- 15
- Viebahn-Hänsler, R., Lell B., and Kreamsner P. G., 2001, The effect of ozone on plasmodium falciparum-infected red blood cells, in *Proceedings of the 15th Ozone World Congress, London, UK, 11th-15th September 2001, Medical Therapy Conference* (IOA 2001, Ed.), Speedprint MacMedia Ltd, Ealing, London, UK, pp.26-39.
- Vingerling, J. R., Hofman A., Grobbee D. E., and de Jong P. T., 1996, Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study, *Arch. Ophthalmol.* **114**:1193-1196.
- Viru, A., and Tendzegolskis Z., 1995, Plasma endorphin species during dynamic exercise in humans, *Clin. Physiol* **15**:73-79.
- Vivekananthan, D.P., Penn M.S., Sapp S.K., Hsu A., and Topol E.J., 2003, Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials, *Lancet* **361**: 2017-2023.
- Vollmer, T., Key L., Durkalski V., Tyor W., Corboy J., Markovic-Plese S., Preiningerova J., Rizzo M., and Singh I., 2004, Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Lancet* **363**:1607-1608.
- von Harsdorf, R., Poole-Wilson P. A., and Dietz R., 2004, Regenerative capacity of the myocardium: implications for treatment of heart failure, *Lancet* **363**:1306-1313.
- Wadhwa, P.D., Zielske S.P., Roth J.C., Ballas C.B., Bowman J.E., Gerson S.L., 2002, Cancer gene therapy: scientific basis. *Annu Rev Med* **53**: 437-452.
- Wagner, M., Cadetg P., Ruf R., Mazzucchelli L., Ferrari P., and Redaelli C.A., 2003, Heme oxygenase-1 attenuates ischemia/reperfusion-induced apoptosis and improves survival in rat renal allografts, *Kidney Int.* **63**: 1564-1573.
- Wahl, C., Liptay S., Adler G., and Schmid R. M., 1998, Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B, *J. Clin. Invest.* **101**:1163-1174.
- Wang, P., Chen H., Qin H., Sankarapandi S., Becher M. W., Wong P. C., and Zweier J. L., 1998, Overexpression of human copper, zinc-superoxide dismutase (SOD1) prevents postischemic injury, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **95**:4556-4560.
- Warkentin, T. E., 2003, Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management, *Br J Haematol.* **121**: 535-555.
- Warlow, C., Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J., and Sandercock P., 2003, Stroke, *Lancet* **362**:1211-1224.
- Warren, H. S., Suffredini A. F., Eichacker P. Q., and Munford R. S., 2002, Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis, *N. Eng. J. Med.* **347**: 1027-1030.

- Warren, J. B., and Higenbottam T., 1996, Caution with use of inhaled nitric oxide, *Lancet* **348**:629-630.
- Wasser, G. H., 1995a, Behandlung von Verletzungen mit ozoniertem Wasser, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.V-7.4 1-V-7.4 8.
- Wasser, G. H., 1995b, Zerebrale Durchblutungsstörungen, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.V-6.3 1-V-6.3 12.
- Weber, W., and Butcher J., 2001, Doubts over cell therapy for Parkinson's disease, *Lancet* **357**:859.
- Webster, G. J., Hallett R., Whalley S. A., Meltzer M., Balogun K., Brown D., Farrington C. P., Sharma S., Hamilton G., Farrow S. C., Ramsay M. E., Teo C. G., and Dusheiko G. M., 2000, Molecular epidemiology of a large outbreak of hepatitis B linked to autohaemotherapy, *Lancet* **356**:379-384.
- Weck, P. K., Buddin D. A., and Whisnant J. K., 1988, Interferons in the treatment of genital human papillomavirus infections, *Amer. J. Med.* **85**:159-164.
- Wehrli, F., and Steinbart H., 1954, Erfahrungen mit der Haematogenen Oxydations - Therapie (HOT), *Ars Medici* **10**:44-51.
- Weleber, R. G., 1996, The Cuban experience. False hope for a cure for retinitis pigmentosa, *Arch. Ophthalmol.* **114**:606-607.
- Wells, K. H., Latino J., Gavalchin J., and Poesz B. J., 1991, Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro, *Blood* **78**:1882-1890.
- Wenzel, R. P., and Edmond M. B., 1999, The evolving technology of venous access, *N. Engl. J. Med.* **340**:48-50.
- Wenzel, R. P., and Edmond M. B., 2001, The impact of hospital-acquired bloodstream infections, *Emerg. Infect. Dis.* **7**:174-177.
- Werkmeister, H., 1995, Dekubitalgeschwüre und die Behandlung mit der Ozon-Unterdruckbegasung, in *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), Ecomed, Landsberg, p.V-7.1 1-V-7.1 22.
- Wessely, S., 2001, Chronic fatigue: symptom and syndrome, *Ann. Intern. Med.* **134**:838-843.
- West, I. C., 2000, Radicals and oxidative stress in diabetes, *Diabet. Med.* **17**:171-180.
- West, S., Vitale S., Hallfrisch J., Munoz B., Muller D., Bressler S., and Bressler N. M., 1994, Are antioxidants or supplements protective for age related macular degeneration?, *Arch. Ophthalmol.* **112**:222-227.
- Westendorp, M. O., Shatrov V. A., Schulze-Osthoff K., Frank R., Kraft M., Los M., Krammer P. H., Droge W., and Lehmann V., 1995, HIV-1 Tat potentiates TNF-induced NF-kappa B activation and cytotoxicity by altering the cellular redox state, *EMBO J.* **14**:546-554.
- Whysner, J., Conaway C. C., Verna L., and Williams G. M., 1996, Vinyl chloride mechanistic data and risk assessment: DNA reactivity and cross-species quantitative risk extrapolation, *Pharmacol. Ther.* **71**:7-28.
- Wiemsperger, N. F., 2003, Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy, *Diabetes Metab* **29**:579-585.
- Wigley, F. M., Wise R. A., Seibold J. R., McCloskey D. A., Kujala G., Medsger T. A., Jr., Steen V. D., Varga J., Jimenez S., Mayes M., and ., 1994, Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study, *Ann. Intern. Med.* **120**:199-206.
- Williams, H., 2002, New treatments for atopic dermatitis, *BMJ* **324**:1533-1534.
- Williamson, L. M., 2000, Leucocyte depletion of the blood supply - how will patients benefit?, *Br. J. Haematol.* **110**:256-272.

- Willis, W. D. J., 1995, Il sistema somatosensoriale, in *Fisiologia* (R. M. Berne, and M. N. Levy, Eds.), Casa Editrice Ambrosiana, Milano, pp.130-151.
- Wilson, P. W., and Grundy S. M., 2003a, The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I, *Circulation* **108**:1422-1424.
- Wilson, P. W., and Grundy S. M., 2003b, The metabolic syndrome: a practical guide to origins and treatment: Part II, *Circulation* **108**:1537-1540.
- Wiseman, H., and Halliwell B., 1996, Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer, *Biochem. J.* **313**:17-29.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander M., Nguyen K. T., Capeillere-Blandin C., Nguyen A. T., Canteloup S., Dayer J. M., Jungers P., Druke T., and Descamps-Latscha B., 1998, Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure, *J. Immunol.* **161**:2524-2532.
- Witko-Sarsat, V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., and Halbwachs-Mecarelli L., 2000, Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects, *Lab Invest* **80**:617-653.
- Witschi, H., Espiritu I., Pinkerton K. E., Murphy K., and Maronpot R. R., 1999, Ozone carcinogenesis revisited, *Toxicol. Sci.* **52**:162-167.
- Wolff, H. H., 1974, Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Ozon, *Erfahr. Hk.* **23**:181-184.
- Wolff, H. H., 1979, *Das medizinische Ozon. Theoretische Grundlagen, Therapeutische Anwendungen*, Verlag für Medizin, Heidelberg.
- Wolff, S., 1996, Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents, *Mutat. Res.* **358**:135-142.
- Wood, M. J., Johnson R. W., McKendrick M. W., Taylor J., Mandal B. K., and Crooks J., 1994, A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster, *N. Engl. J. Med.* **330**:896-900.
- Xu, R. X., 2004, *Burns regenerative medicine and therapy*, Karger Publ., Basel.
- Yakes, F. M., and Van Houten B., 1997, Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **94**:514-519.
- Yamamoto, H., Yamamoto Y., Yamagami K., Kume M., Kimoto S., Toyokuni S., Uchida K., Fukumoto M., and Yamaoka Y., 2000, Heat-shock preconditioning reduces oxidative protein denaturation and ameliorates liver injury by carbon tetrachloride in rats, *Res. Exp. Med. (Berl)* **199**:309-318.
- Yamamoto, Y., 2000, Fate of lipid hydroperoxides in blood plasma, *Free Radic. Res.* **33**:795-800.
- Yang, J. C., Haworth L., Sherry R. M., Hwu P., Schwartzentruber D. J., Topalian S. L., Steinberg S. M., Chen H. X., and Rosenberg S. A., 2003, A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer, *N. Engl. J. Med.* **349**:427-434.
- Yoritaka, A., Hattori N., Uchida K., Tanaka M., Stadtman E. R., and Mizuno Y., 1996, Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **93**:2696-2701.
- Young, S. D., Marshall R. S., and Hill R. P., 1988, Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **85**:9533-9537.
- Youngman, L. D., Park J. Y., and Ames B. N., 1992, Protein oxidation associated with aging is reduced by dietary restriction of protein or calories, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **89**:9112-9116.
- Yu, B. P., 1994, Cellular defenses against damage from reactive oxygen species, *Physiol. Rev.* **74**:139-162.

- Yu, B. P., 1996, Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction, *Free Rad. Biol. Med.* **21** :651-668.
- Zabel, W., 1960, Ganzheitsbehandlung der Geschwulsterkrankungen, *Hippokrates* **31**:751-760.
- Zagury, D., Lachgar A., Chams V., Fall L. S., Bernard J., Zagury J. F., Bizzini B., Gringeri A., Santagostino E., Rappaport J., Feldman M., Burny A., and Gallo R. C., 1998, Interferon alpha and Tat involvement in the immunosuppression of uninfected T cells and C-C chemokine decline in AIDS, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **95**:3851-3856.
- Zajicek, G., 1995, The placebo effect is the healing force of nature, *Cancer J.* **8**:44-45.
- Zeuzem, S., 2004, Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well?, *Ann. Intern. Med.* **140**:370-381.
- Zhang, Y., and Hogg N., 2004, S-nitrosohemoglobin: a biochemical perspective, *Free Radic. Biol. Med.* **36**:947-958.
- Zhong, H., De Marzo A. M., Laughner E., Lim M., Hilton D. A., Zagzag D., Buechler P., Isaacs W. B., Semenza G. L., and Simons J. W., 1999, Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases, *Cancer Res.* **59**:5830-5835.
- Zhulina, N. I., et al., 1993, Ozonotherapy efficiency in the treatment of patients with atherosclerosis of coronary and cerebral vessels, in *Ozone in Medicine: Proceedings of the 11th Ozone World Congress* (P. A. C. International Ozone Association, Ed.), Stamford, Conn., pp.M-2-9-11.
- Zino, S., Skeaff M., Williams S., and Mann J., 1997, Randomised controlled trial of effect of fruit and vegetable consumption on plasma concentrations of lipids and antioxidants, *Brit. Med. J.* **314**:1787-1791.
- Zoukourian, C., Wautier M. P., Chappey O., Dosquet C., Rohban T., Schmidt A. M., Stern D., and Wautier J. L., 1996, Endothelial cell dysfunction secondary to the adhesion of diabetic erythrocytes. Modulation by iloprost, *Int. Angiol.* **15**:195-200.
- Zuckerbraun, B. S., and Billiar T. R., 2003, Heme oxygenase-1: a cellular Hercules, *Hepatology* **37**:742-744.

INDEX

Abscesses: 14, 100
Acetylcholine: 153
Acid hydrolases: 200
Acidosis: 68, 130, 208
Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): 64, 86, 109, 231
Activator protein 1 (AP-1): 56
Activated protein C: 101
Acupuncture: 125, 197
Acute care: 214
Acute cerebral ischemia: 122, 129
Acute oxidative stress: 27
Acute respiratory distress syndrome (ARDS): 194, 214
Acyclovir (fam- and vala-cyclovir) : 116, 210, 217
Adaptation to chronic oxidative stress (COS): 27, 64, 71, 87, 107, 110, 129, 180, 190, 194, 210, 215, 223, 225, 228, 232
Adenosine triphosphate (ATP): 24, 130, 148, 168, 208
Adenosine: 170
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH): 62, 81
Advanced glycation end products (AGE): 144, 145, 177, 181, 221
Age related macular degeneration (ARMD): 25, 46, 65, 132, 136
Ageing: 19, 76, 116, 133, 145, 217, 220
AIDS: 15
Alanine aminotransferase (SGPT): 112, 114
Albumin: 20, 26, 114
Aldehydes: 20
Aldehyde- alcohol-dehydrogenases : 25, 178
Aldose reductase : 25
Allogenic blood transfusion: 41
Alpha-lipoic acid (Thioctic acid) (LA): 26, 56, 88
Alpha-tocopherol (vitamin E) (EH): 26, 56
Alpha-tocopheryl radical (E) : 27
Amaurosis fugax : 80
Amputation: 123
Anal abscesses: 100
Angina abdominis (Aa): 126
Angiogenesis: 93, 94
Angiostatin and endostatin: 98, 137
Angiotensin II (AgII): 81
Angiotensin-converting enzyme (ACE): 81, 125
Amyotrophic lateral sclerosis: 144
Angiology: 97
Anion superoxide (O_2^-): 21, 75, 89, 100, 108, 145, 148, 177
Ankle-brachial index (ABI): 123
Antibiotics: 152
Antiangiogenesis: 86, 98
Antigen presenting cells (APC): 43
Antioxidant system: 20, 25, 26, 50, 54, 60, 61, 68, 75, 86
Antioxidant therapy and supplementation (AT): 88, 89, 93, 137, 145, 149, 174, 177, 190, 212, 221, 228
Apnoea: 32
Apthous ulcers: 32, 217

- Apoptosis: 86
Arachidonic acid (AA): 20
Arginine: 89, 187
Arterial gas embolism: 29
Arterial pO₂: 49, 50, 58, 194, 228
Ascorbic acid (AH): 20, 26, 46, 56, 93
Aspartate aminotransferase (SGOT): 112, 114
Asthenia: 108, 111
Aspirin: 89
Asa-5, sulphasalazine: 152
Asthma: 65, 82, 194
Atmospheric chemistry: 5
Atherosclerosis: 19, 87, 123, 175, 188
Atopic dermatitis (AD): 192
Auricular route: 29
Autacoids: 40, 85, 91, 95, 170
Autohomologous immunotherapy (AHIT): 164
Autoimmune diseases: 87, 149
Autovaccines: 115, 174
Azidothymidine (zidovudine) (AZT): 109
- Bacillus anthracis: 1
Back-Ache: 47, 80, 198
Bacteria: 14, 33, 34, 54
Bacterial diseases: 100
Bacterial flora: 54
Balneotherapy: 56
Basic fibroblast growth factor (bFGF): 101, 125
Basic life support (BLS): 80
Beta carotene: 26
Beta₂ Microglobulin (β₂M): 109
Bilirubin: 26, 92, 114, 137, 147
Bioflavonoids: 26
Biooxidative therapy (gluco-peroxide solution): 44
Bladder infection: 33
Blood mononuclear cells (BMC): 23
Blood pressure: 59, 175
Body ozone exposure (BOEX): 10, 42, 56, 91, 110, 114, 161, 179, 192, 223, 230
Body weight: 59
Bohr effect: 122, 168
Bone marrow: 25, 168
Bone marrow staminal cells (BMSC): 86, 88, 93, 94, 125, 129, 146
Bradykinin: 81, 151, 200, 202
Burns: 15, 33, 65, 100, 214
- Calcitonin grp (gene related peptide): 151
Calcium levels: 39, 67
Cancer: 46, 56, 58, 64, 65, 72, 76, 87
Candidiasis: 105, 110
Carbon dioxide (CO₂): 50, 58, 167
Carbon monoxide (CO): 6, 7, 92, 137, 147, 180, 227
Carboxyhaemoglobin (HbCO): 227
Cardiac angiotstenosis: 122, 129
Carcinomatosis: 31
Cardiac arrest: 80
Cardiology: 97
Carotenoids: 26
Catalase (CAT): 22, 26, 27, 91, 145, 200
Cathepsins: 151, 195

- CBT (Cognitive behavioural therapy): 210
CD4⁺ Th-1 response: 149, 151
CD4⁺ Th-2 response: 149, 151
Cell-mediated immunity: 151
Cellulitis: 100
Central nervous system (CNS): 25, 146
Cerebral ischaemia: 71, 122, 129
Cerebrospinal fluid (CSF): 201
Ceruloplasmin: 26
Chelation therapy: 145, 179, 183
Chemical acupuncture: 47, 80, 201
Chinese Medicine : 125
Chlamidia infection : 106
Chlorine (Cl): 15
Chlorofluorocarbons (CFCs): 6
Cholesterol: 71, 114, 129, 175
Cholitis: 49, 55
Chronic fatigue syndrome (CFS): 208
Chronic hepatitis: 46, 49, 65, 71, 87, 111
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 193
Chronic Oxidative Stress (COS): 28, 46, 72, 76, 144, 176, 188, 221
Chronic renal failure (CRF): 176
Cilostazol: 124
Citrate-phosphate dextrose (CPD): 78
Clostridial myonecrosis: 229
Coenzyme Q (Ubiquinone, Q10): 26
Cold sores: 217
Collagen I/III: 33, 34
Common cold: 121
Complementary medicine: 125
Copper (Cu): 26
Chondroitin sulphate: 33, 34
Copolymer 1 (COP): 157
Corticotrophic releasing hormone (CRH): 81, 171
Corticosteroids: 62, 81, 152, 171, 192, 199, 223
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 193
Cosmetology: 97, 218
C-reactive protein (CRP): 114, 133, 156, 178
Creatinine: 60
Crohn's disease: 49, 55, 149
Cryptosporidium infection: 15, 49, 52, 106
Cutaneous infections: 33, 102
Cutaneous route: 29
Cyclooxygenases: 154
Cytokines: 95, 149
Cytotoxic T lymphocytes (CTL): 149, 154
- Decompression sickness: 227
Degenerative diseases: 82, 176
Dehydroascorbic acid (DHA): 27
Dehydroepiandrosterone (DHEA): 62, 81, 111, 171, 221
Dementias: 49, 82, 144
Decubitus (Bed sores): 100
Dialysis filters: 66
Depression: 108, 111, 112
Dentistry: 29, 97, 215
Deoxyribonucleic acid (DNA): 19, 75, 228
Dermatology: 97, 191
Desferrioxamine: 183,184

- Di(2ethylsil) phthalate (DEHP): 38
Diabetes: 19, 87, 102, 123, 149, 175
Diabetic retinopathy: 143,176
Diffused noxious inhibitory control (DNIC): 206
Dihydrolipoate (DHLA): 26
2,3-Diphosphoglycerate (2,3-DPG): 24, 25, 71, 168
Disseminated intravascular coagulation (DIC): 214
Dysmetabolic syndrome: 19, 95, 125, 175, 189
Dopamine: 81, 148, 209, 223
Docosahexaenoic acid (DHA): 55, 151
- Eicosanoids: 55, 151
Eicosapentanoic acid (EPA): 55, 151
Electron paramagnetic resonance spin trapping technique (EPR): 202
Emergency surgery: 214
Efalizumab: 155
Embolism: 2, 30, 31, 45, 47, 80, 122, 227
Elixir of life: 220
Empyema: 14, 101, 103
Emphysema: 193
Endorphins: 62, 81, 171, 208
Endothelial cells (Ecs): 23, 170
Endothelial progenitor cells (EPC): 93
Endothelin-1 (ET-1): 88, 194
Endotoxins: 54
Enzymatic system: 26, 27
Epidermal growth factor (EGF): 101
Epidermis: 56
Erythrocytes: 23, 25
Erythropoietin (EPO): 137, 166, 167
Estrogen: 221
Euphoria: 111, 222
Etanercept: 155
Extracorporeal blood circulation against O₂-O₃ (EBOO): 66, 190, 219, 222, 230
- F₂-isoprostanes (F₂-IsoPs): 78, 151, 160, 194
Fatigue: 172, 174, 208
Ferritin: 26
Fibrinogen: 71, 108, 114
Fibroblast growth factor (FGF): 101
Fibroblasts: 33
Fibromyalgia: 208
Fibronectin: 33, 34,
Fistula: 14, 49, 100
Fish oil: 55, 89, 153, 179
Folic acid: 98, 104
Food and Drug Administration (FDA): 16, 232
Food processing: 16
Free radical: 20, 21, 230
Free Radicals in Biology and Medicine (FRBM): 234
Fresh frozen plasma (FFP): 47
Fungi: 14
Fungal diseases: 100
Furunculosis: 100
- Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT): 112
Gangrene: 1
Gastroenterology: 97
Gerontology: 97, 220

- Giardiasis: 15, 104
Ginkgo biloba: 149, 197
Gingivitis: 100
Glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6PD): 24, 25, 78, 81, 129, 168, 178, 186
Glucose-regulated proteins (GRP): 87
Glutathione reduced form (GSH): 22, 24, 26, 46, 68, 88, 93, 108, 145, 148, 168, 178
Glutathione disulfide (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
Glutathione nitrothiols (GS-NO): 85, 95, 170, 180
Glucose-peroxide solution: 45, 91, 147, 160, 189, 196, 223
Glycation-related aldehydes: 144
Glycemia: 175
Graded exercise therapy (GET): 210
Granulocyte-monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF): 64
Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF): 94
Granulocytes: 100
Growth factors: 85, 95
Growth hormone (GH): 62, 81, 111, 153, 171, 209, 221
Guanylate cyclase: 186
Gut-associated lymphoid tissue (GALT): 54
Gynaecology: 97
- Haematocrit: 60
Haematological: diseases: 182
Haeme-oxygenase I (HSP 32) (HO-1): 27, 43, 71, 88, 108, 129, 137, 147, 152, 161, 169, 170, 174, 180, 186, 195
Haemoglobin (Hb): 24, 67
Haemoglobin sickle cell (Hbs): 183
Haemolysis: 40, 60, 77, 184, 211
Haemostasis: 41, 101
Haemodialysis: 188
Half-life ($T_{1/2}$): 13, 25
Heart infarction: 19
Heart ischaemia: 122, 129, 176
Heat shock proteins (HSPs): 43, 108, 129
Heat, ozone and ultraviolet light (H-O-U): 43
Helicobacter pylori (H.p.): 104
Helminth eggs: 16
Helper T lymphocytes ($CD4^+$): 150, 151
Heparin: 39, 67, 69
Hepatitis B virus (HBV): 107, 111
Hepatitis C virus (HCV): 41, 86, 107, 111, 114
Hepatocyte growth factor (HGF): 108, 125
Hepatology: 97
Herbalism: 125
Herpes Zoster (HZ): 43, 116
Herpetic infections (HSV I and II): 43, 110, 115, 217
High-density lipoprotein (HDL): 71, 114, 175
Highly active anti-retroviral therapy (HAART): 65, 110
Hind-limb ischaemia: 122
Historical aspects: 1-3
Homeopathy: 125
Homocysteine: 89
Hormesis: 87, 169
Human immunodeficiency virus (HIV): 30, 34, 41, 43, 86, 107, 109, 231
Hormonal changes: 62, 71, 81, 108, 221
Human vascular endothelial cells (HUVECs): 23

- Humoral immunity: 151
 Hyaluronic acid: 33, 34
 Hydrogen peroxide (H₂O₂): 14, 20, 22, 23, 44, 45, 58, 75, 100, 106, 144, 179, 202, 208
 Hydroperoxide (ROOH): 21, 24, 78
 Hydroperoxy radical (HO₂·): 21, 24
 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): 77, 209
 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal (4-HNE): 21, 77, 160, 170
 Hydroxyl radical (OH·): 19, 21, 75, 100
 Hyperbaric oxygen therapy (HOT): 30, 109, 142, 153, 159, 167, 198, 227
 Hydrogen sulphide: 50
 Hyperglycemia (HG): 89, 176
 Hyperlipidemia: 109
 Hyperthermia: 58, 60
 Hypertension: 177
 Hyperthyroidism: 82
 Hypochlorous acid (HOCl): 21, 44, 75, 77, 100, 180
 Hypoxia: 19
 Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1): 166
- Iloprost: 124, 126
 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): 194
 Immune system: 54, 55, 64, 71
 Immunoglobulin A (IgA): 55
 Immunoglobulin E (IgE): 195
 Immunoglobulin G (IgG): 55
 Immunosuppressive therapy: 152, 154
 Infectivology: 97
 Inflammation: 33
 Infliximab: 155, 203
 Infectious disease (Idis): 1, 100
 Intensive therapy: 214
 Interferons (IFNs): 43, 55, 108, 112, 120, 136, 149, 157, 210
 Interleukins (ILs): 43, 55, 60, 108, 149, 194
 Informed consent: 211
 International Ozone Association (IOA): 1
 Intraarterial (IA): 29, 30, 126
 Intraarticular (Iat): 29
 Intrabladder route: 29
 Intradisc (ID): 29, 201
- Intraforaminal (IF): 29, 201**
- Intralesional (Iles): 29
 Intramuscular (IM): 29, 31, 47
 Intraperitoneal (Ipe): 29, 31
 Intrapleural (IPL): 29, 31, 103
 Intravenous (IV): 29, 31
 Iodine: 33
 Iodometric method: 11, 70
 Iron (Fe²⁺ ↔ Fe³⁺): 44, 92
 Ischaemic diseases: 122
- Keratinocyte growth factor (KGF): 101
 Keratinocytes: 33, 56, 154
- Lactobacillus (Lb): 54
 Legionella: 15
 Leukocyte depletion (LD): 41, 48
 Leukocytes: 23, 43, 60, 64, 149, 170
 Leukotriene B₄ (LTB₄): 124, 151

- Limb ischaemia: 46, 49, 70, 122, 176
Lipid emulsion (LE): 47
Lipid oxidation products (LOPs): 14, 20, 25, 47, 50, 58, 61, 145, 169, 194
Lipid peroxidation: 14, 20, 25
Lipodystrophies : 31, 58, 64, 72, 109, 111, 176
Lipopolysaccharides (LPS): 54
Lipoproteins: 71
Liver: 95
Low Density Lipoproteins (LDL): 71, 88, 114, 129
Low Molecular Weight Antioxidants (LMWA): 26
Lungs: 193
Lycopene: 26
- Macula lutea: 132
Macrophages: 34, 100, 149
Maintenance therapy: 141, 149, 173, 179
Malaria: 106
Malonyldialdehyde (MDA): 21, 61, 160, 170, 209
Melatonin: 222
Meditation: 125
Mesenchymal staminal cells (MSC): 94
Methotrexate: 152, 191, 197
Metalloproteinases: 95,151,195
Metastasis: 19, 165, 171
Methaemoglobin (MHb): 187
Methane (CH₄): 6, 50
Monocytes: 149
Multiple sclerosis (MS): 149, 157
Muscularis mucosae (MM): 50
Mutagenicity: 76
Mxprotein (IFN marker) (Mx): 209
Myeloperoxidase (MPO): 60
Mycetes: 33
Myocardopathies: 71
- N-acetyl-cysteine (NAC): 8, 56, 88, 93, 108, 190,
Natalizumab: 155
Nasal route: 32
Necrotizing fasciitis: 103, 104
Neoangiogenesis: 125, 129, 165
Neurology: 97
Neurodegeneration: 19, 87, 144
New England Journal of Medicine (NEJM): 234
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, oxidised form (NADP): 24, 27, 168
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form (NADPH): 24, 27, 168
Nicotinamide adenine dinucleotide, oxidised form (NAD): 26
Nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form (NADH): 26
Nicotine: 153
Nitric oxide (NO^{*}): 6, 85, 95, 100, 124, 148, 170, 187, 194, 228
Nitric oxide synthase (NO_s): 88, 94
Nitrosothiols: 85, 95, 170, 180, 186
Nitrogen (N₂): 6, 229
Nitrogen dioxide (NO₂^{*}): 6, 7
Nitrogen oxides (NO_x): 6
Noradrenaline: 145
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID): 153, 210
Nosocomial infections: 16
Nuclear factor Kappa B (NFkB): 23, 56, 195

- Oedematous-fibro-sclerotic panniculitis (OFSP): 219
Oncology: 97
Onychomycosis: 105
Oral route: 14, 32, 42
Orthodox medicine: 85
Orthopaedics: 80, 97, 198
Osteomyelitis: 85, 100, 102
Osteo-radionecrosis: 229
Oxidative preconditioning: 27, 87, 169
Oxidative shock proteins (OSPs): 27, 86
Oxidative Stress Proteins (OSP): 27, 86
Oxidative stress: 27, 28, 62, 135
Oxygen (O₂): 1, 19, 49, 66, 174, 184, 227
Oxygen availability: 167, 174, 227
Oxygenator: 66
Oxyhaemoglobin (HbO₂): 165, 227
Ozone (O₃): 1, 2, 15, 19, 49, 101,
Ozone concentrations: 10
Ozone destructor: 9
Ozone dose: 10, 50
Ozone generator: 1, 9
Ozone in Science and Engineering (OSE): 1
Ozonotherapy: 27, 31, 90, 142, 227
Ozonides: 14
Ozonized major autohaemotherapy (O₃-AHT): 32, 37, 55, 62, 75, 111, 114, 118, 128, 146, 179, 189, 215, 223, 230
Ozonized minor autohaemotherapy (O₃-AHT minor): 37, 42, 118, 119, 217
Ozonized oil: 10, 14, 35, 85, 100
Ozonized water: 10, 13, 35, 85, 100
- Papillomavirus infections (HPV): 120
Parasitic diseases: 100
Parts per billion volume (Ppbv): 5
Parts per million volume (Ppmv): 5, 7
Pegylated interferon (PEG- IFN): 113
Peripheral occlusive arterial disease (POAD): 19, 77, 122
Peritonitis: 14, 100,101,214
Peritoneal dialysis: 32
Peroxyl radicals (ROO[•]): 21, 24, 26
Peroxynitrite (ONOO⁻): 21, 133, 145, 147, 177, 187
pH: 58, 123
Pentoxifylline: 124
Pessaries: 15, 33
Phospholipase A₂ (PLA₂): 145, 151, 202
Phospholipase C (PLC): 145
Photometric determination: 11, 70
Phthalates: 38, 109
Pigment epithelium-derived growth factor (PEDF): 135, 142, 144
Placebo effect: 45, 125, 129, 141, 168, 191, 222
Plants: 86
Plasma proteins: 26
Plasma: 24
Plastic bags: 38, 79, 111
Plastic particles: 38, 109
Platelet aggregation inhibitors: 125
Platelet activating factor (PAF): 55, 162
Platelet-derived growth factor (PDGF): 101,126,228
Platelet-rich plasma (PRP): 67
Platelets: 23, 34, 67, 170

- Pneumology: 97, 193
Polyethylenglycol-Interferon α (PEG-IFN α): 113
Polyunsaturated fatty acids (PUFAs): 20, 21, 55, 67, 89
Polyvinyl chloride (PVC): 38
Post-herpetic neuralgia (PHN): 43, 116
Pregnancy: 82
Polypropylene: 68
Primary root carious lesions (PRCLs): 216
Proctitis: 49
Probiotics: 55, 153
Proliferation index (PI): 76
Prostacyclin (PGI₂): 151, 194
Protein Kinases: 91, 145, 177
Protein thiol groups (PTG): 26, 48, 60, 67, 114
Prostaglandins (PGs): 151, 162, 199
Prostanoids: 124, 127, 128,
Proteinases: 130
Protozoa: 15, 16, 33
Protozoan infections: 105
Prothrombin: 114
Psolaren S-59 UVA (S-59-UVA): 154
Psoriasis: 149, 191
Psychosomatic system: 108, 129
Pulpite: 2
PVC-di(2ethylsil)phthalate (PVC-DEHP): 38, 109
- Quality of life (QoL): 132, 141, 172, 222
- Radiation damage: 15, 230
Randomised clinical trials (RCTs): 65, 212
Raynaud's phenomenon: 65, 126
Reactive oxygen species (ROS): 19, 20, 45, 55, 58, 75, 100, 145, 168, 176, 194
Recommended dietary allowances (RDA): 93
Rectal abscesses: 32, 49
Rectal insufflation (RI): 2, 10, 29, 42, 49, 91, 110, 114, 161, 185, 190, 196, 223, 230
Redox balance: 107, 148, 181, 189, 194
Rejuvenating agent: 220
Renal diseases and failure: 72, 175, 188
Renin-angiotensin-aldosterone system: 62, 88
Respiratory diseases: 193
Respiratory tract lining fluids (RTLFs): 6, 8, 56
Retinal degenerative disorders: 132
Retinal pigment epithelium (RPE): 132, 135
Retinitis pigmentosa: 76, 132, 142
Rhagases: 49
Rheumatoid arthritis (RA): 149
Rheumatology: 97
Rheopheresis: 142, 197
Ribavirin: 113
- Sauna: 58, 60
SARS-CoV: 196
Schönbein: 1
Sclerodermia: 65, 82
Selenium: 56
Senility: 220
Serotonine (5-hydroxytryptamine) (5-HT): 81, 209, 210, 223
Sickle cell anaemia (SCA): 182
Side effects: 75

- Siemens' tube: 1
Singlet oxygen ($^1\text{O}_2$): 21,45
Sinusitis: 100
Sister chromatid exchange (SCE): 76
Skin: 56, 61
S-nitrosothiols (RSNO): 126
Sodium thiosulphate ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$): 11
Sodium citrate: 39, 67
Somatostatin: 81
Statin (HMG-CoA reductase inhibitors): 88, 93, 124, 137, 154, 157
Stem cells (SC): 27, 71, 125, 232
Stomatology: 97, 215
Stratosphere: 5, 6
Stroke: 19, 130, 176
Subcutaneous (SC): 29, 31, 57
Substance P: 207
Sudden Hearing Loss (SHL): 197
Supergifted erythrocytes: 25
Superoxide dismutases (SODs): 26, 56, 75, 91, 107, 110, 145, 148, 169, 178, 200
Suppositories: 15, 33
Surgery: 2, 97
Systemic infections: 101
- Temperature: 59
Testosterone: 222
Thalassemia (TM): 182, 184
Therapeutic "shock": 62, 72, 91, 146, 173, 186
Therapeutic response to COS: 28, 72, 147
Therapeutic window: 66, 76, 79
Thiobarbituric acid-reactive substances (Marker of peroxidation) (TBARS): 48, 60, 91, 114, 211
Thioredoxin (TrX): 26, 56
Thromboxane A_2 (active form) (TxA_2): 124, 151
Tinnitus: 197
Tissue plasminogen activator (Tpa): 88, 130
Total Antioxidant Status (TAS): 48, 60, 67, 78, 81, 93, 114, 211
Topical treatment: 10, 12
Toxicity: 6, 49, 56, 61, 75
Toxic shock: 101
Trans-activator of transcription (HIV protein) (Tat): 107
Transaminases: 112
Transferrin: 26
Transforming Growth factor alpha ($\text{TGF}\alpha$): 108
Transforming Growth factor beta ($\text{TGF}\beta$): 33, 55, 60, 101, 126, 149, 152, 177, 195, 200
Transient ischemic attacks (TIAs): 130
Trauma: 33, 214
Trichomonas infection: 106
Triglycerides: 20, 175
Triolein triozone: 14
Troposphere: 6
Tubal route: 32
Tumor Necrosis Factor alpha ($\text{TNF}\alpha$): 55, 149, 195, 202
Tumour infiltrating lymphocytes (TIL): 98
Tumour hypoxia : 165
- Ubiquinol (QH_2): 26
Ubiquinone (Q_{10}): 26
Ulcers : 85, 175, 193
Ultraviolet light (UV): 5, 19, 56, 109, 154
Uric acid: 20, 26

- Urology: 97
- Vaginal infections: 32, 121
Vaginal route: 29
Vascular endothelial Growth Factor (VEGF): 125, 126, 133, 156, 166
Vasculitis: 127, 149
Vasculopathies: 31, 64
Vasodilation : 33, 63, 85
Venous C O₂ (pvCO₂): 60
Venous O₂ (pvO₂): 60, 228
Venous stasis: 33, 122, 128
Venous access : 42, 58, 69, 71, 139, 144, 190, 196, 212
Viral diseases: 14, 30, 31, 33, 100
Visual acuity (VA): 135, 136, 138
Vulvovaginitis: 100
- Water disinfectant: 1
Wellness: 79, 81, 141, 171, 194, 210, 222
Work site concentration (WSC): 7
World Health Organisation (WHO): 7, 234
Wound healing: 14, 33
Wounds: 85, 100
- Xantine dehydrogenase (XDH):187
Xantine oxidase (XO): 88, 177, 180, 187
- Yin-Yang: 150
- Zoster Immune Globulin (ZIG) : 116