

PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 22 de janeiro de 2022

Uma marca registrada do Covid-19: tempestade de citocinas/estresse oxidativo e seu mecanismo integrador

por Richard Z. Cheng, MD, Ph.D.

OMNS (22 de janeiro de 2022) A tempestade de citocinas foi recentemente reconhecida como a principal patologia responsável pelos sintomas graves do Covid-19 e outros vírus e agentes não virais. A causa bioquímica subjacente da tempestade de citocinas é o estresse oxidativo excessivo. A tempestade de citocinas e seu estresse oxidativo associado parecem ser uma via mecanicista não específica universal comum entre muitos agentes causadores, por exemplo, vírus, que levam a doenças clínicas graves.

Uma sequência bioquímica conhecida como "reação em cadeia da peroxidase lipídica" (LPCR) desempenha um papel crítico no estresse oxidativo e na tempestade de citocinas. A prevenção e o bloqueio da ocorrência de tempestade de citocinas/estresse oxidativo parecem ser uma estratégia logicamente sólida e eficaz para prevenir os sintomas graves do Covid-19. Se isso pudesse ser realizado em todo o mundo, poderia reduzir o impacto médico, econômico e social devastador da pandemia de Covid-19. Prevenir ou bloquear o LPCR e o estresse oxidativo excessivo requer sistemas antioxidantes intactos, especialmente as vitaminas e nutrientes antioxidantes, incluindo vitaminas C, E, CoQ10, ácido alfa-lipóico, glutathiona e niacina (para promover NADP+/NADP), selênio e outros. A insuficiência ou ausência de qualquer um desses agentes antioxidantes pode tornar esses sistemas antioxidantes ineficazes,

Aqui propomos uma terapia integrativa e sistemática que inclui essas vitaminas antioxidantes, minerais e nutrientes. A "natureza universal e não específica" da tempestade de citocinas/estresse oxidativo torna possível um tratamento preventivo para prevenir ou bloquear a tempestade de citocinas/estresse oxidativo induzido por doenças graves, mesmo antes do reconhecimento total do agente causador subjacente. Isso é muito significativo porque nos permite prevenir e bloquear potencialmente uma pandemia de um novo vírus ou um novo mutante viral quando isso ocorre sem exigir o tempo prolongado necessário para desenvolver um medicamento específico ou tratamento vacinal. Com as mutações aparentemente infinitas do SARS-Cov-2, talvez ainda tenhamos tempo de aplicar essa estratégia para quebrar a pandemia do Covid-19.

Uma marca registrada do Covid-19: tempestade de citocinas/estresse oxidativo

A tempestade de citocinas com o estresse oxidativo elevado subjacente é uma marca registrada da Covid-19 grave. [\[1-12\]](#) A tempestade de citocinas foi descrita pela primeira vez há 28 anos [\[13,14\]](#) e é um mecanismo comum que leva a sintomas graves, não apenas no Covid-19, mas também em outras infecções virais respiratórias [\[15,16\]](#), HIV- infecções relacionadas [\[17,18\]](#), sepse [\[19\]](#), SARS [\[20\]](#), síndrome SFTS transmitida por carrapatos [\[21\]](#), hepatite autoimune e viral [\[22,23\]](#), Ebola [\[24\]](#), febre amarela [\[25\]](#) e

Coronaviral encefalite [\[26\]](#) , imunoterapias [\[27,28\]](#), bem como doenças sistêmicas e anafilaxia. [\[29\]](#)

A tempestade de citocinas descreve a liberação explosiva e excessiva de radicais livres e citocinas (moléculas sinalizadoras) em um curto período de tempo, sobrecarregando os mecanismos antioxidantes/anti-inflamatórios inatos do corpo, levando a danos oxidativos significativos de moléculas biologicamente importantes, como DNA, proteínas e lipídios e danos celulares e orgânicos graves. Isso pode progredir rapidamente para falência de múltiplos órgãos com uma taxa de mortalidade muito alta. Portanto, é muito importante reconhecer os primeiros sinais clínicos da tempestade de citocinas e evitar que ela se desenvolva. Se pudermos interromper a tempestade de citocinas/estresse oxidativo antes que cause danos celulares e teciduais significativos, isso fornecerá uma maneira de prevenir o Covid-19 grave e outras síndromes virais graves. Uma possibilidade interessante é administrar doses precoces e suficientes de antioxidantes para fortalecer as defesas antioxidantes do corpo. Isso pode desempenhar um papel importante na prevenção e intervenção da tempestade de citocinas/estresse oxidativo. [\[5,6\]](#) Vitaminas antioxidantes e nutracêuticos têm sido usados para esse fim no manejo da Covid-19. Alguns desses nutrientes mostraram eficácia significativa no tratamento de sintomas de Covid-19 [\[30-33\]](#) e "Long Covid". [\[34\]](#)

A peroxidação lipídica desempenha um papel central e importante na tempestade de citocinas. Ao contrário da oxidação de DNA e proteínas, a peroxidação lipídica é única, pois geralmente ocorre rapidamente, danificando muitas das moléculas lipídicas em um ambiente celular local por meio de uma reação em cadeia de peroxidação lipídica (LPCR). Pode continuar até que todas as moléculas lipídicas insaturadas nas membranas celulares sejam danificadas ou até que o LPCR seja encerrado por antioxidantes, geralmente o principal antioxidante lipofílico do corpo, a vitamina E. [\[35-38\]](#) A prevenção da peroxidação lipídica e o término do LPCR requer que uma série de antioxidantes trabalhem juntos de maneira sistemática, como uma roda dentada. A falta ou insuficiência de qualquer componente pode tornar ineficaz toda a cascata antioxidante. Há pouco reconhecimento dessa relação de trabalho "integrativa ou sistemática" na literatura. [\[35\]](#) Essa falta de reconhecimento pode ser responsável pelo fracasso de alguns estudos antioxidantes em mostrar eficácia clínica.

O objetivo principal deste artigo é analisar e apresentar este conceito de "Terapias Antioxidantes Integrativas".

A tempestade de citocinas/estresse oxidativo é uma resposta patobiológica que pode ser induzida por vários patógenos e, por natureza, não é específica de um patógeno. Assim, as estratégias terapêuticas para prevenir ou bloquear a tempestade de citocinas/estresse oxidativo podem ser um método geral muito eficaz para prevenir/tratar doenças envolvendo a tempestade de citocinas/estresse oxidativo. Este ponto pode ter um significado clínico de grande alcance, especialmente na atual gestão global da pandemia de Covid-19. Apesar das várias causas que podem induzir uma tempestade de citocinas e das variadas respostas de citocinas que podem ocorrer em uma tempestade de citocinas, a resposta ao estresse oxidativo associado a qualquer agente causador em particular é muito provavelmente semelhante. Isso torna possível desenvolver uma terapia

antioxidante para prevenir ou bloquear as doenças graves que resultam da tempestade de citocinas, incluindo pneumonia grave por Covid-19. Uma das dificuldades no desenvolvimento de tratamentos preventivos para pandemias como a Covid-19 são as mutações rápidas desses vírus de RNA. Mas com a tempestade de citocinas como característica comum de doenças tão graves, pode ser possível prevenir essas doenças graves com terapias antioxidantes integrativas para prevenir ou bloquear a tempestade de citocinas, mesmo sem estudos detalhados de novos mutantes de vírus. Isso se aplica não apenas ao Covid-19; pode ser aplicável a outras epidemias futuras e outras doenças virais graves. O impacto clínico, social e econômico dessa estratégia é tão profundo que mais pesquisas são urgentemente necessárias com prioridade máxima. Mas com a tempestade de citocinas como característica comum de doenças tão graves, pode ser possível prevenir essas doenças graves com terapias antioxidantes integrativas para prevenir ou bloquear a tempestade de citocinas, mesmo sem estudos detalhados de novos mutantes de vírus. Isso se aplica não apenas ao Covid-19; pode ser aplicável a outras epidemias futuras e outras doenças virais graves. O impacto clínico, social e econômico dessa estratégia é tão profundo que mais pesquisas são urgentemente necessárias com prioridade máxima. Mas com a tempestade de citocinas como característica comum de doenças tão graves, pode ser possível prevenir essas doenças graves com terapias antioxidantes integrativas para prevenir ou bloquear a tempestade de citocinas, mesmo sem estudos detalhados de novos mutantes de vírus. Isso se aplica não apenas ao Covid-19; pode ser aplicável a outras epidemias futuras e outras doenças virais graves. O impacto clínico, social e econômico dessa estratégia é tão profundo que mais pesquisas são urgentemente necessárias com prioridade máxima.

Um dos principais problemas ao lidar com o Covid-19 e outros vírus causadores de epidemias/pandemias são suas rápidas taxas de mutação, que muitas vezes podem evitar as poucas vacinas e/ou medicamentos específicos de vírus disponíveis. **Propomos uma terapia integrativa viricida e antioxidante que pode ser universalmente aplicável ao Covid-19 e outras infecções virais, incluindo vários mutantes Covid-19 e futuros mutantes.**

Reação em cadeia de peroxidação lipídica (LPCR), uma cascata chave de eventos na tempestade de citocinas:

LPCR é bem estudado e estabelecido no campo da bioquímica. O LPCR possui 3 estágios: o estágio de Iniciação, o estágio de Propagação e o estágio final de Término. [39] O LPCR não apenas danifica as moléculas lipídicas, que compõem a membrana celular, mas o processo de LPCR também causa uma série de produtos de oxidação muito tóxicos, incluindo hidroperóxidos lipídicos (LOOH) e aldeídos, como malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenal (4-HNE). O MDA é o produto mais mutagênico da peroxidação lipídica e é comumente usado como biomarcador para deterioração oxidativa em ácidos graxos ômega-3 e ômega-6. O 4-HNE é o produto secundário mais tóxico da peroxidação lipídica.

A reação em cadeia da peroxidação lipídica (LPCR) está no centro da tempestade de citocinas, produzindo radicais livres. [36,40-43] Por sua vez, os radicais livres oxidam e danificam o DNA, proteínas e lipídios. A oxidação dos lipídios é bioquimicamente

chamada de peroxidação. Uma vez que uma molécula lipídica é oxidada (isso é chamado de iniciação), ela se torna um radical lipídico. O radical lipídico pode oxidar a próxima molécula lipídica na vizinhança muito rápida e facilmente até que este evento em cadeia seja encerrado por antioxidantes, especialmente a vitamina E. A peroxidação lipídica tem sido implicada no desenvolvimento e progressão de doenças críticas. [43] Altos níveis de peroxidação lipídica estão associados a sintomas graves de Covid-19. [44-46] Os adutos de proteína de produtos de peroxidação lipídica (4-HNE) foram maiores em pacientes que morreram de sintomas graves de Covid-19 do que naqueles que sobreviveram ao Covid-19. [47]

O estresse oxidativo excessivo é comum em muitas, se não em todas as doenças agudas e crônicas, incluindo o Covid-19.

O estresse oxidativo descreve reações bioquímicas envolvendo moléculas reativas, incluindo espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), às vezes abreviadas coletivamente como RONS. O estresse oxidativo é uma parte importante da sinalização redox inerente à fisiologia celular. [48-50] A peroxidação lipídica também está implicada em muitas doenças crônicas, como doenças cardiovasculares [51-56], câncer [57-60], Alzheimer, doenças hepáticas, doenças pulmonares (DPOC), diabetes mellitus [61-68], doenças autoimunes [69-73], e também Covid-19, sintomas crônicos de Covid-19 (os chamados "Long Covid") e até lesões relacionadas à vacina Covid. [5,34,47,74-84] A aterosclerose mais avançada está associada ao aumento do ácido linoleico (AL) oxidado do que ao AL não oxidado. [85]

Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) são os alvos do LPCR:

O LPCR visa principalmente as ligações duplas nas moléculas de lipídios. Os PUFAs são os ácidos graxos com ligações duplas insaturadas entre as moléculas de carbono em sua espinha dorsal. Portanto, os PUFAs são os principais alvos do LPCR. Todos os ácidos graxos podem ser oxidados, mas com dificuldade crescente de PUFAs para MUFAs (ácidos graxos monoinsaturados) para gorduras saturadas. [86]

As duplas ligações em PUFAs são relativamente instáveis e podem ser facilmente quebradas por radicais livres oxidativos, causando danos a esses lipídios. As membranas celulares e a membrana de organelas subcelulares, como as mitocôndrias, são compostas principalmente de lipídios. Uma vez que esses lipídios são danificados, suas funções também são prejudicadas. A cardiolipina, por exemplo, um lipídio abundante na membrana da mitocôndria, desempenha um papel crítico na produção de energia celular. A peroxidação de PUFAs na cardiolipina pode contribuir para o declínio da função mitocondrial relacionado à idade. [86] A cardiolipina também é danificada em muitas células cancerígenas. [87-90]

Os ácidos graxos saturados não têm essas ligações duplas e os MUFAs têm apenas uma dessas ligações duplas. Portanto, as gorduras saturadas e os MUFAs são mais estáveis e menos facilmente oxidados pelos radicais livres.

A quantidade de ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 na dieta (N6 PUFAs) aumentou significativamente nas últimas décadas:

Devido a décadas de desinformação generalizada de que as gorduras saturadas não são saudáveis, a ingestão de gorduras insaturadas, especialmente na forma de óleos de sementes ricos em N-6, aumentou significativamente nas dietas modernas. [91-93] Embora tanto o N-3 quanto o N-6 sejam ácidos graxos essenciais, o N-6 PUFA tem um efeito pró-inflamatório, enquanto o N-3 PUFA é anti-inflamatório. A proporção de ácidos graxos N-6 para N-3 aumentou significativamente de uma proporção de ~ 1:1 durante a evolução pré-histórica para 20:1 ou até mais nas últimas décadas. Verificou-se que o aumento da razão N6/N3 está correlacionado com várias doenças crônicas. [39,91,93,94] Embora a recente relação N6/N3 anormalmente alta possa não ter um impacto direto no LPCR e na tempestade de citocinas, o aumento total de PUFA em nosso corpo é uma configuração para LPCR potencialmente mais explosivo. Esses PUFAs são enriquecidos em membranas celulares [95], o que permite que as membranas sejam mais prontamente atacadas pelos radicais livres. Isso acontece especialmente em uma tempestade de citocinas, com uma enorme explosão de radicais livres em um curto período de tempo, que supera a capacidade antioxidante das células, levando ao início e propagação da reação em cadeia de peroxidação lipídica. Este aumento da ingestão de N-6 PUFA na dieta é especialmente encontrado entre aqueles com doenças metabólicas, como diabetes. [91-93] Isso pode explicar por que pacientes com doenças metabólicas são propensos a doenças graves de Covid-19 com alto risco de falência de múltiplos órgãos e mortalidade.

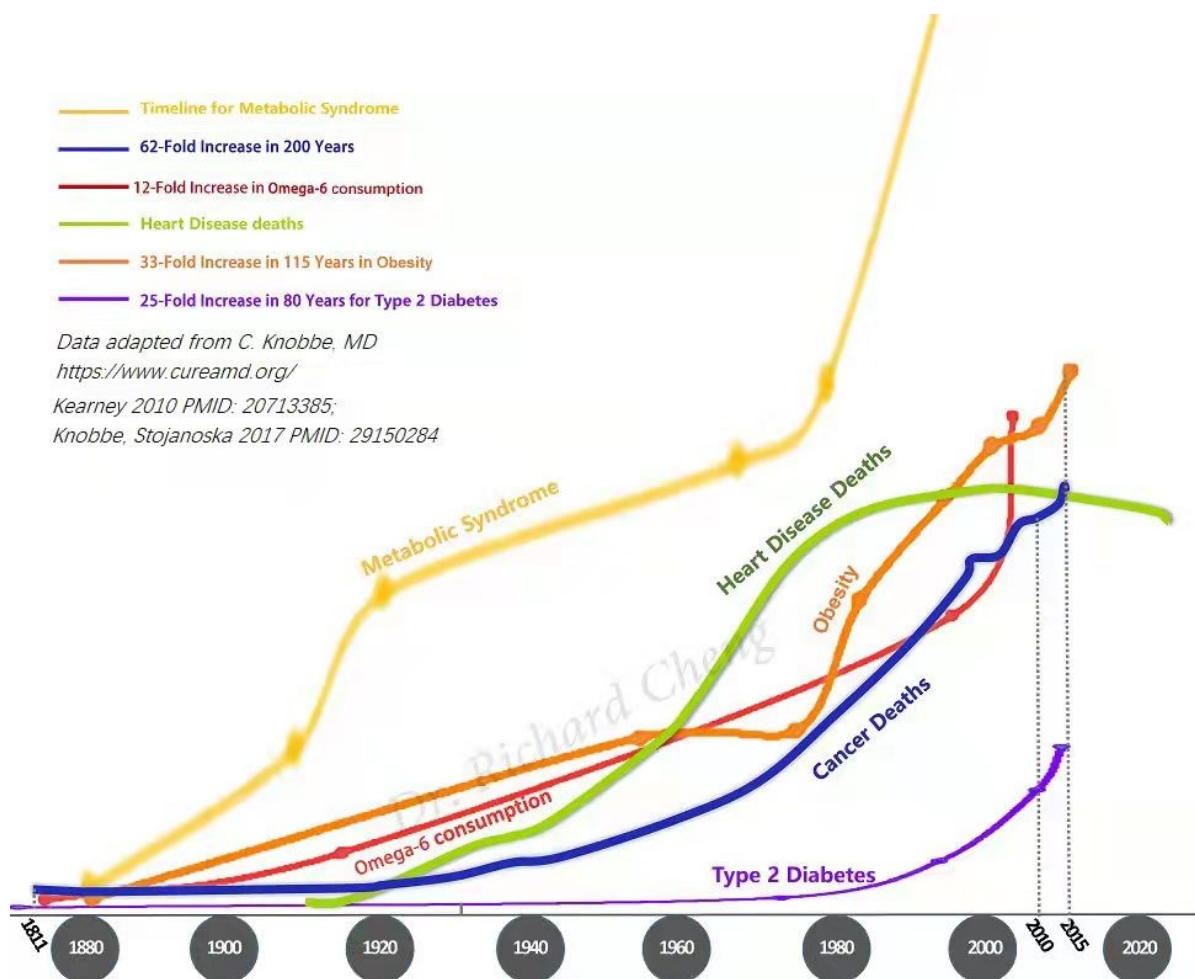


Fig. 1 Aumento significativo de PUFA N-6 e sua correlação com as principais doenças crônicas.

Rescisão do LPCR:

Uma vez que o LPCR é iniciado, ele pode se propagar até que todos os lipídios sejam oxidados ou até que seja encerrado por antioxidantes, especialmente a vitamina E (VE). [35,96-98] VE é o principal antioxidante de quebra de cadeia de LPCR. A VE é uma vitamina antioxidante lipossolúvel e está localizada nas membranas celulares, entre as moléculas lipídicas. Essas características tornam a VE a vitamina antioxidante chave para proteger as membranas celulares da oxidação. Outros antioxidantes, como a vitamina C, o principal antioxidante extracelular, não possuem esse efeito de terminação da LCPR. [35]

Cascata de Antioxidantes:

A vitamina E parece ser necessária para bloquear a propagação do LPCR e terminar o LPCR. O VE oxidado, por sua vez, não oxidará outras moléculas lipídicas, mas, em vez disso, o VE oxidado precisa ser reduzido por outros antioxidantes, especialmente a

vitamina C (VC). O VC oxidado precisa ser reduzido por ácido alfa-lipóico, CoQ10, glutatona, selênio e NADP⁺/NADP. Os radicais livres serão passados para a cascata NADP/NADPH para serem eliminados na água. Esses antioxidantes funcionam de maneira sistemática (Fig. 2).

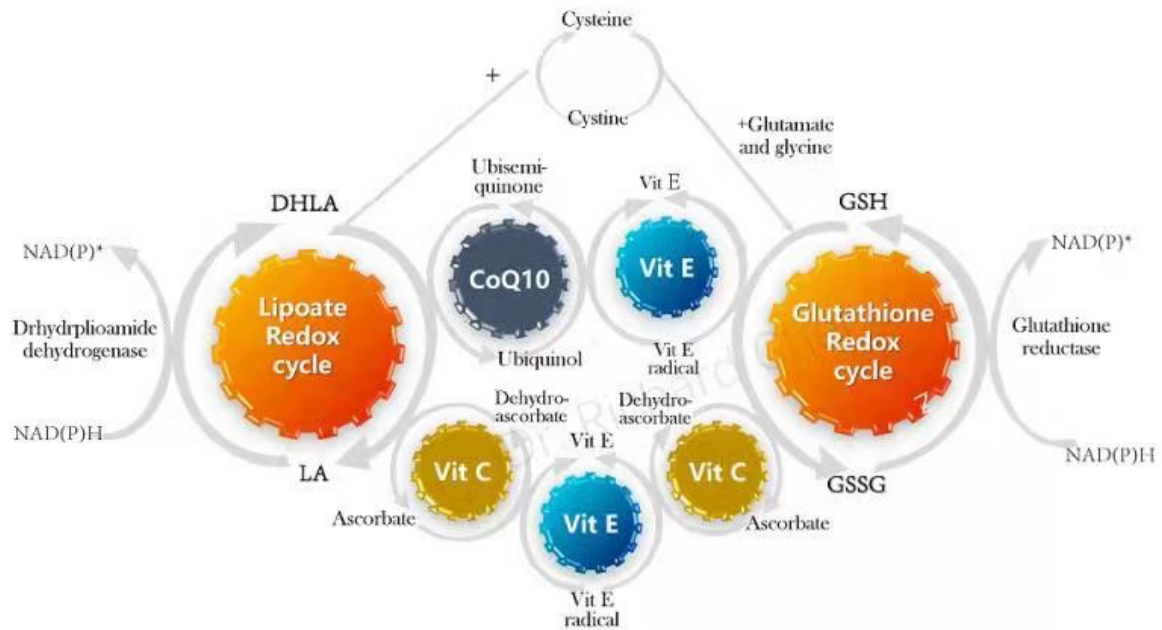


Fig 2. Cascata antioxidante

(adaptado de <https://www.robertbarrington.net/free-radicals-and-antioxidants>)

Natureza sistemática e integrativa dos sistemas antioxidantes:

Deve-se notar que esses antioxidantes funcionam de forma integrativa e sistemática como um sistema de engrenagens. Todos e cada um dos componentes são necessários.

Tem sido demonstrado que na ausência de VE, VC não é capaz de evitar que os lipídios sejam atacados pelo LPCR. Sato et al. descreveram em seu estudo do colesterol LDL que VE e VC juntos podem prevenir a oxidação do LDL. No entanto, na ausência de VE, o VC é incapaz de prevenir a oxidação do LDL. [35] Uma pesquisa nacional recente descobriu altas taxas alarmantes de deficiência de vitaminas entre adultos americanos: 45% dos adultos americanos são deficientes em vitamina A, vitamina C (46% deficiente), vitamina D (95% deficiente), vitamina E (84% deficiente) e zinco (15% deficiente). [99] É concebível que, quando indivíduos deficientes em vitaminas e nutrientes antioxidantes são atingidos pela tempestade de citocinas, seus mecanismos inatos de prevenção e terminação de LPCR são severamente prejudicados, de modo que eles sofrem altas taxas de danos por tempestade de citocinas/estresse oxidativo, levando a doenças graves e morte.

Terapias de antioxidantes de vários antioxidantes individuais ou uma combinação de alguns poucos antioxidantes selecionados têm sido usadas para tratar clinicamente várias doenças. Os resultados foram misturados. A falta de compreensão dessa natureza "integrativa e sistemática" da cascata antioxidante pode ser responsável por pelo menos algumas das falhas observadas nesses estudos clínicos de antioxidantes.

A contribuição de N-6 PUFA, LPCR e a natureza integrativa de antioxidantes na prevenção e terminação de LPCR não foi abordada anteriormente. Até onde sei, esta é a primeira vez que este conceito é descrito. De fato, a atenção clínica da oxidação tem sido dada principalmente à mutação do DNA, mas quase nenhuma atenção tem sido dada à peroxidação de lipídios e às formas de prevenir essa condição com risco de vida.

Terapia Antioxidante Sistemática

Os termos tempestade de citocinas e estresse oxidativo estão associados a muitas síndromes virais e outras infecções não virais. A Terapia Sistemática de Antioxidantes pode ter ampla aplicação clínica e merece mais estudos clínicos.

Em resumo, a tempestade de citocinas e o estresse oxidativo associado parecem ser uma via mecanicista comum que leva a doenças clínicas graves causadas por vírus e outros agentes não virais, incluindo o Covid-19. A peroxidação lipídica é uma parte central da tempestade de citocinas. A prevenção da reação em cadeia da peroxidação lipídica e seu término requer uma cascata antioxidante integrativa e sistemática, incluindo doses suficientes de vitamina C, vitamina E, CoQ10, ácido alfa-lipóico, glutatona e NAD⁺/NADP⁺ e outros. A falta ou insuficiência de qualquer um desses componentes pode tornar a cascata antioxidante ineficaz, resultando em falha na prevenção/bloqueio da tempestade de citocinas/estresse oxidativo. Este mecanismo é universal e não específico para os agentes causadores. Epidemias e pandemias estão aumentando, apesar da economia e tecnologia globais significativamente melhores. [\[7\]](#) Essa "natureza universal e não específica" possibilita que a terapia preventiva evite ou bloqueie a ocorrência de doenças graves induzidas por tempestades de citocinas, mesmo antes do reconhecimento total do agente causador subjacente. Isso é importante, porque potencialmente nos permite prevenir e bloquear uma pandemia de um novo vírus ou um novo mutante viral quando ocorre, sem gastar o longo tempo necessário para pesquisa e desenvolvimento de drogas ou vacinas específicas. Com as mutações aparentemente infinitas do SARS-Cov-2, talvez ainda tenhamos tempo de aplicar essa estratégia para quebrar a pandemia do Covid-19.

Com base na bioquímica e patologia, recomendamos altas doses e administração precoce de antioxidantes. Recomendamos vitamina C; vitamina E, ácido alfa-lipóico, CoQ10, glutatona e outras vitaminas e nutrientes, como vitaminas do complexo B e nutrientes mitocondriais. A vitamina B3 (niacina) é crítica na biogênese do NAD⁺. NAD⁺ está envolvido na etapa final de eliminação de radicais livres. A rápida recuperação no caso apresentado a seguir destaca essa abordagem.

Recentemente, consultamos um caso de Covid-19 grave em um paciente que se recuperou rapidamente após a administração desta Terapia Antioxidante Integrativa, com

base no entendimento e análise acima. Robert, de Manila, nas Filipinas, tinha idade avançada com múltiplas comorbidades, incluindo diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, obesidade e histórico de hepatite B crônica. Robert foi diagnosticado com Covid-19 em setembro de 2021, internado na UTI e recebeu Covid-19 padrão cuidados no hospital por uma semana sem melhora. Em vez disso, seus sintomas pioraram com a diminuição da saturação de oxigênio que progrediu para tão baixo quanto 90-92% e os marcadores de tempestade de citocinas de PCR, D. Dimer e ferritina aumentaram rapidamente (Fig. 3-5). A família solicitou minha consulta e recomendei a Terapia Antioxidante Integrativa (Fig. 6). Contudo, devido a restrições de política do hospital, Robert não recebeu meu protocolo recomendado. Suas condições clínicas pioraram com o aumento contínuo dos marcadores de tempestade de citocinas (Fig. 3-5) e fui consultado novamente 4 dias depois. Naquela época, Robert estava à beira ou já em uma tempestade de citocinas e seus riscos de desenvolver falência de múltiplos órgãos eram muito altos. Eu exortei fortemente o médico assistente a implementar o Protocolo de Terapia Antioxidante Integrativa. Finalmente, Robert recebeu o protocolo recomendado (Fig. 6). Ele melhorou rapidamente no Dia 2 após a implementação do Protocolo. Ele não precisou de oxigênio suplementar no Dia 3 para manter a saturação adequada de oxigênio no sangue. No dia 5, ele recebeu alta para atendimento domiciliar.

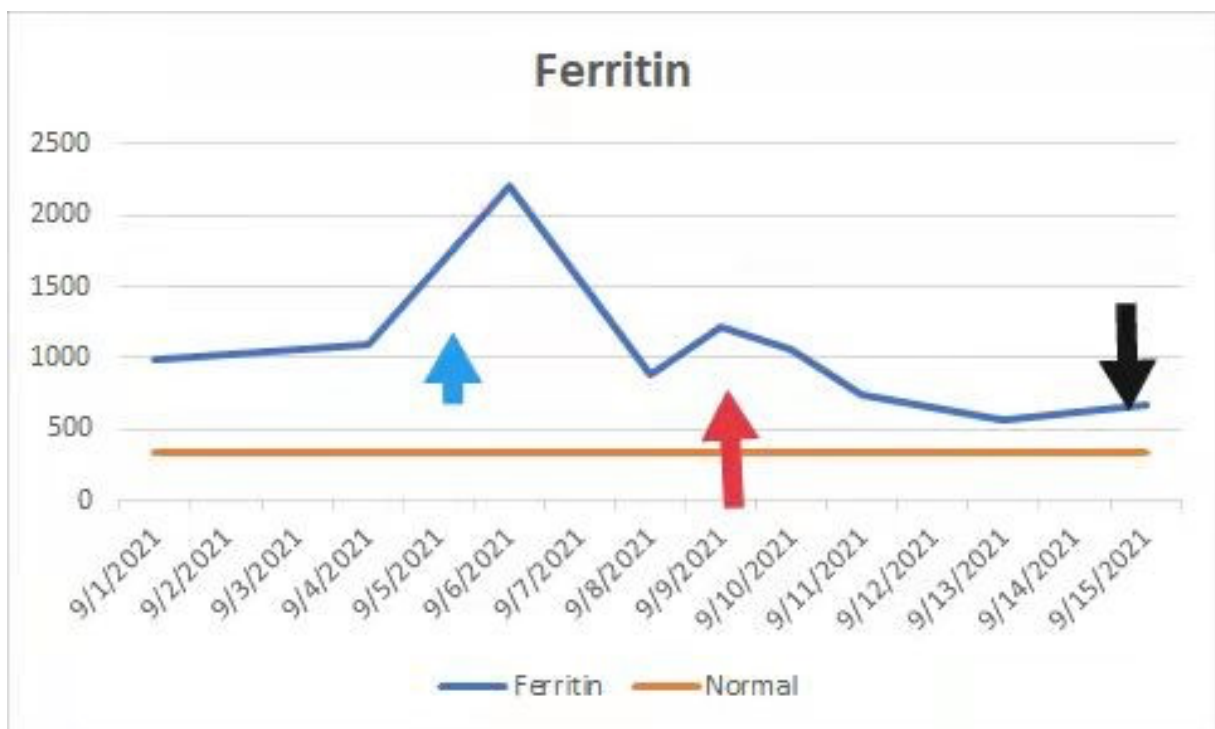


Fig. 3. Níveis de ferritina de Robert durante sua internação. Linha laranja: limite superior da faixa normal. Linha azul: valores de ferritina do paciente. Seta azul: minha recomendação de Terapia Antioxidante Integrativa na minha primeira consulta. Seta vermelha: implementação da Terapia Antioxidante Integrativa. Seta Negra: alta do hospital.

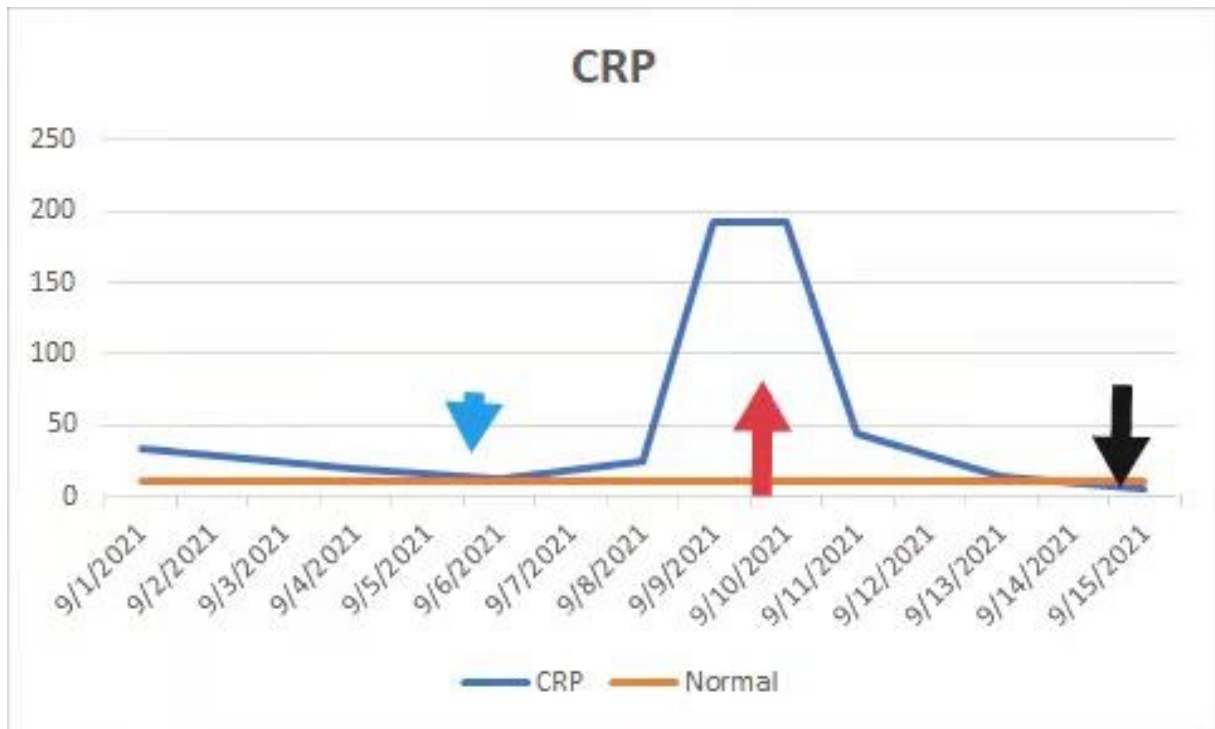


Fig. 4. Níveis de PCR de Robert durante sua internação. Linha laranja: limite superior da faixa normal. Linha azul: valores de PCR do paciente. Seta azul: minha recomendação de Terapia Antioxidante Integrativa na minha primeira consulta. Seta vermelha: implementação da Terapia Antioxidante Integrativa. Seta Negra: alta do hospital.

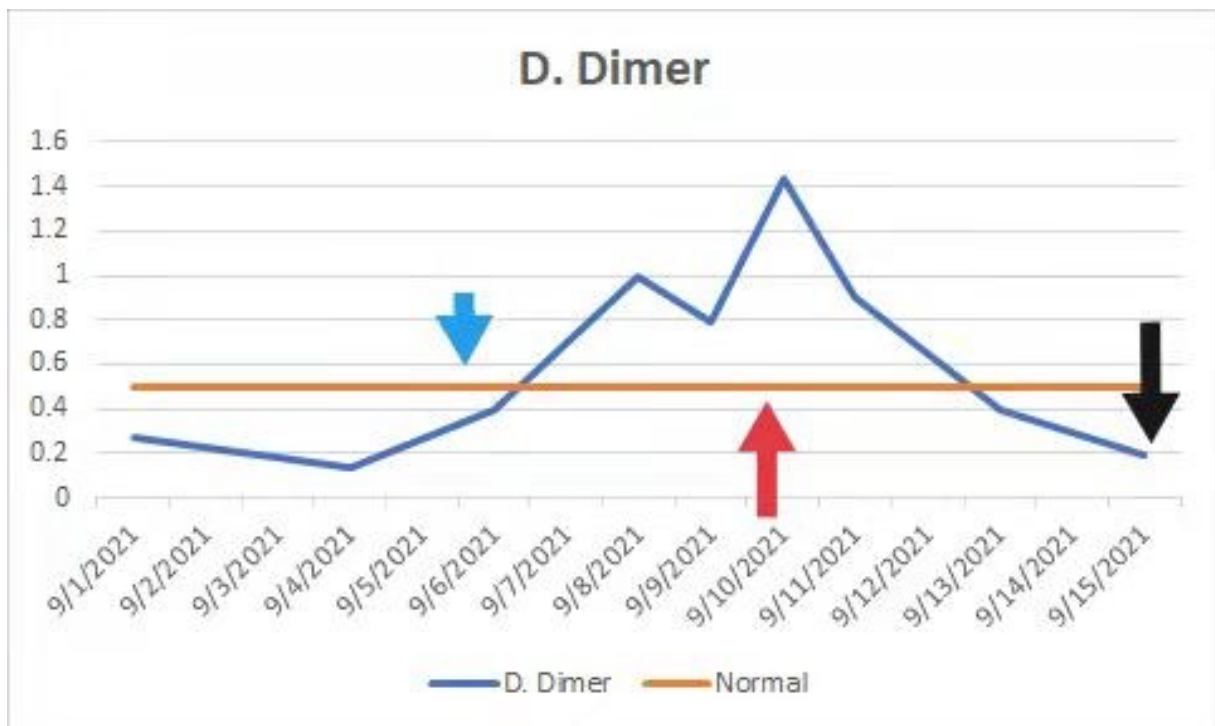


Fig. 5. Níveis de D. Dimer de Robert durante sua hospitalização. Linha laranja: limite superior da faixa normal. Linha azul: valores de D. Dimer do paciente. Seta azul: minha recomendação de Terapia Antioxidante Integrativa na minha primeira consulta. Seta

vermelha: implementação da Terapia Antioxidante Integrativa. Seta Negra: alta do hospital.

My Protocols for Acute Covid -19

The following may help in the management of severe acute viral infections:

- Vit C, 10,000 mg/day in divided doses
 - Or IV Vit C
 - Or liposomal Vit C, 2,000 mg, 3 -4 times daily
- Vit D3, 5,000 IU/day: to keep blood Vit D3 levels between 50 - 100 ng/ml.
- Vit E, 500 - 1,000 IU/day
- Liposomal glutathione, 2,000 mg or more daily
 - Or Glutathione IV
- Magnesium, ~500 -1,000 mg/day
- Zinc, 50 - 100 mg/day for 7 -10 days
- H2O2 mouth wash/nasal rinse or nebulization
- Others: Vit B complex, other antioxidants, HCQ, Ivermectin

Dr. Richard Cheng MD, PhD Richzc@gmail.com

Fig. 6. Protocolo de Terapia Antioxidante Integrativa
(As seguintes recomendações devem ser implementadas sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado):

1. Vitamina C [\[5,6,100\]](#) : A vitamina C em pó é boa, embora o lipossoma VC seja preferido por sua melhor absorção, especialmente para Covid-19 grave ou outras doenças graves. Alta dose de vitamina C intravenosa (30 g/dia ou mais) é ótima, embora isso exija a supervisão de um médico. Se usado cedo e em doses suficientes, o pó regular de alta dose de vitamina C ou vitamina C lipossomal de boa qualidade é suficiente.
2. Vitamina D3: os suplementos regulares de vitamina D3 disponíveis no mercado devem ser suficientes. Para casos graves, costumo dar altas doses de vitamina D3 (até 50.000 a 60.000 UI por via oral imediatamente). A vitamina D3, na verdade, é bastante segura, mesmo em altas doses.
3. Vitamina E: A vitamina E consiste em várias formas diferentes. Encontre uma marca de qualidade que você confia. Uma boa forma natural é "tocoferóis mistos".
4. Magnésio: existem muitas formas de magnésio, o que costumo usar são duas: a mais comum que uso é uma combinação de glicinato de magnésio e citrato de magnésio. O glicinato de magnésio é bem absorvido pela corrente sanguínea. O citrato de magnésio é um pouco menos bem absorvido com alguns remanescentes no trato GI, o que tem a vantagem de promover os movimentos intestinais, pois este é um problema de saúde comum para muitas pessoas. Outra forma de magnésio é o treonato de magnésio, que é o único que pode penetrar através da barreira hematoencefálica (BBB) e atingir uma alta concentração no cérebro. Costumo recomendar treonato de magnésio como um auxílio para

dormir, para enxaquecas e até mesmo para atividades convulsivas. O cloreto de magnésio é bem absorvido e não causa efeito laxante.

5. Peróxido de hidrogênio: A nebulização com peróxido de hidrogênio (3%) é um excelente seguro, eficaz e barato para prevenção e tratamento de vários tipos de vírus ou bactérias, inclusive o Covid-19. [101-104] Ao contrário da crença comum, a nebulização com peróxido de hidrogênio (3%) é realmente bastante segura, quando usada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado. O peróxido de hidrogênio tem um histórico de estudos clínicos e foi considerado eficaz em tumores e doenças cardíacas. [105,106]
6. Cortisol: uma poderosa molécula anti-inflamatória natural que regula o sistema imunológico quando sob estresse. Pode ajudar a vitamina C a fornecer sua função antioxidante. Sob os cuidados de um médico, a terapia intravenosa com altas doses de vitamina C pode ser reforçada com hidrocortisona. [107]

Conclusão

Em conclusão, o estresse oxidativo desempenha um papel central em doenças graves de Covid-19 e outras doenças envolvendo tempestade de citocinas e estresse oxidativo. A peroxidação lipídica é uma parte central da tempestade de citocinas. A prevenção e terminação da reação em cadeia da peroxidação lipídica requer uma cascata antioxidante integrativa e sistemática incluindo vitamina C, vitamina E, CoQ10, ácido alfa-lipóico, glutathione e NAD⁺/NADP⁺ e outros. A falta ou insuficiência de qualquer um desses componentes pode tornar a cascata antioxidante ineficaz, resultando em falha na prevenção/bloqueio da tempestade de citocinas/estresse oxidativo. Este mecanismo é universal e não específico para patógenos. O reconhecimento deste mecanismo pode ter uma ampla implicação clínica para muitas doenças virais e não virais. Claramente mais estudos clínicos são necessários.

Referências

1. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. (2021) Decifrando a tempestade de citocinas COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. Eur J Clin Invest 51:e13429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058143>
2. Eljaaly K, Malibary H, Alsulami S, et al. (2021) Descrição e análise da tempestade de citocinas em ensaios clínicos registrados de COVID-19: uma revisão sistemática. Patógenos 10:692. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199506>
3. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. (2021) Biomarcadores de tempestade de citocinas como bandeiras vermelhas para casos graves e fatais de COVID-19: uma revisão sistemática viva e meta-análise. PLoS One 16:e0253894. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185801>

4. Aucoin M, Cardozo V, McLaren MD, et al. (2021) Uma revisão sistemática sobre os efeitos da suplementação de Echinacea nos níveis de citocinas: existe um papel no COVID-19? *Metabol Aberto* 11:100115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341776>
5. Cheng RZ. (2020) A dose intravenosa precoce e alta de vitamina C pode prevenir e tratar a doença de coronavírus 2019 (COVID-19)? *Medicina na descoberta de drogas* 5:100028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328576>
6. Cheng R, Kogan M, Devra D. (2020) Ascorbato como profilaxia e terapia para COVID-19 - Atualização de instituições médicas de Xangai e dos EUA. *Glob Adv Health Med* 9:2164956120934768. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733775>
7. Cheng RZ (2020) A imunidade da população protegida, não uma vacina, é o caminho para parar a pandemia de Covid-19. *J Clin Immunol Immunother* 6:1-4. <http://news.drwlc.com/Documents/HCIIT-20-011.pdf>
8. Huang I, Pranata R, Lim MA, et al. (2020) Proteína C reativa, procalcitonina, D-dímero e ferritina na doença grave de coronavírus-2019: uma meta-análise. *Ther Adv Respir Dis* 14:1753466620937175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615866>
9. D'Errico S, Zanon M, Montanaro M, et al. (2020) Mais do que pneumonia: características distintivas da infecção por SARS-Cov-2. Das descobertas da autópsia às implicações clínicas: uma revisão sistemática. *Microorganismos* 8:1642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114061>
10. Olbei M, Hauteforte I, Modos D, et al. (2021) SARS-CoV-2 causa uma resposta de citocina diferente em comparação com outros vírus respiratórios causadores de tempestade de citocina em pacientes gravemente doentes. *Front Immunol* 12:629193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732251>
11. Mosquera-Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D (2021) proteína C reativa como molécula efetora na patogênese do Covid-19. *Rev Med Virol* 31:e2221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773448>
12. Hu B, Huang S, Yin L (2021) A tempestade de citocinas e o COVID-19. *J Med Virol* 93:250-256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592501>
13. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG (1993) Tempestade de citocinas da doença do enxerto contra o hospedeiro: um papel efetor crítico para a interleucina-1. *Transplante Proc* 25:1216-1217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8442093>
14. Fajgenbaum DC, junho CH (2020) Tempestade de Citocinas. *N Engl J Med* 383:2255-2273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264547>
15. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV (2018) Biologia Redox de Infecções Virais Respiratórias. *Vírus* 10:392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30049972>

16. Oldstone MBA, Rosen H (2014) A tempestade de citocinas desempenha um papel direto na morbidade e mortalidade da infecção pelo vírus influenza e é tratável quimicamente com uma única molécula agonista de esfingosina-1-fosfato. *Curr Top Microbiol Immunol* 378:129-147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728596>
17. Parsi M, Dargan K (2020) Tempestade de citocinas induzida por linfo-histiocitose hemofagocítica secundária à tuberculose miliar associada ao vírus da imunodeficiência humana. *Cureu* 12:e6589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051801>
18. Muema DM, Akilimali NA, Ndumnego OC, et al. (2020) Associação entre a tempestade de citocinas, a dinâmica das células imunes e a capacidade replicativa viral na infecção hiperaguda pelo HIV. *BMC Med* 18:81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209092>
19. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF (2017) Tempestade de citocinas e patogênese da doença da sepse. *Semin Immunopathol* 39:517-528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28555385>
20. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. (2005) Uma tempestade de citocinas relacionada ao interferon-gama em pacientes com SARS. *J Med Virol* 75:185-194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15602737>
21. Sun Y, Jin C, Zhan F, et al. (2012) A tempestade de citocinas do hospedeiro está associada à gravidade da doença de febre grave com síndrome de trombocitopenia. *J Infect Dis* 206:1085-1094. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22904342>
22. Mbachu J, Bul V, Koppe SWP (2016) The Perfect (Cytokine) Storm: Hepatite Autoimune como Catalisador da Síndrome de Ativação de Macrófagos: 1950. *Am J Gastroenterol*. 111:S930. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2016/10001/The_Perfect_Cytokine_Storm_Autoimmune_Hepatitis.1950.aspx
23. Xie J, Wang M, Cheng A, et al. (2018) As tempestades de citocinas são as principais responsáveis pela morte rápida de patinhos infectados com o vírus da hepatite A do pato tipo 1. *Sci Rep* 8:6596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700351>
24. Younan P, Iampietro M, Nishida A, et al. (2017) A ligação do vírus Ebola ao Tim-1 nos linfócitos T induz uma tempestade de citocinas. *mBio* 8:e00845-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951472>
25. Monath TP (2008) Tratamento da febre amarela. *Res* 78:116-124 antiviral. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061688>
26. Savarin C, Bergmann CC (2018) Ajuste fino da tempestade de citocinas por IFN e IL-10 após encefalomielite por coronavírus neurotrópico. *Front Immunol* 9:3022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619363>
27. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. (2010) Relato de caso de um evento adverso grave após a administração de células T transduzidas com um receptor de antígeno

quimérico reconhecendo ERBB2. Mol Ther 18:843-851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179677>

28. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. (2010) A segurança e os efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais. Nat Rev Drug Discov 9:325-338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20305665>

29. Lukan, N. (2020) "Tempestade de citocinas", não apenas em pacientes com COVID-19. Mini-revisão. Immunol Lett 228:38-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007369>

30. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE (2020) Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). Front Immunol 11:1451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636851>

31. Holford P, Carr AC, Jovic TH, et al. (2020) Vitamina C-An Terapia Adjuvante para Infecção Respiratória, Sepse e COVID-19. Nutrientes 12:3760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297491>

32. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, et al. (2020) Intervenções nutricionais precoces com zinco, selênio e vitamina D para aumentar a resistência antiviral contra o COVID-19 progressivo. Nutrientes 12:2358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784601>

33. Corrão S, Bocchio RM, Lo Monaco M, et al. (2021) Existe evidência para reduzir a resposta inflamatória por suplementação nutracêutica durante a pandemia de COVID-19? Uma visão geral das revisões sistemáticas de vitamina D, vitamina C, melatonina e zinco. Nutrientes 13:1261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921297>

34. Vollbracht C, Kraft K (2021) Viabilidade da vitamina C no tratamento da fadiga pós-viral com foco na COVID longa, com base em uma revisão sistemática da vitamina C IV na fadiga. Nutrientes 13:1154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807280>

35. Sato K, Niki E, Shimasaki H (1990) Oxidação de cadeia mediada por radicais livres de lipoproteína de baixa densidade e sua inibição sinérgica por vitamina E e vitamina C. Arch Biochem Biophys 279:402-405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2350187>

36. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S (2014) Peroxidação lipídica: produção, metabolismo e mecanismos de sinalização de malondialdeído e 4-hidroxi-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev 2014:360438. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999379>

37. Niki E (1987) Antioxidantes em relação à peroxidação lipídica. Chem Phys Lipids 44:227-253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3311418>

38. Babbs CF, Steiner MG (1990) Simulação de reações de radicais livres em biologia e medicina: um novo modelo cinético de dois compartimentos de peroxidação lipídica intracelular. Free Radic Biol Med 8:471-485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2174816>

39. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, et al. (2012) Implicações para a saúde de ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 na dieta. *J Nutr Metab* 2012:539426. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570770>
40. Jancic S, et al. (2021) Peroxidação lipídica - uma visão geral. *Tópicos ScienceDirect*. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/lipid-peroxidation>
41. Repetto M, Semprine J, Boveris A (2012) Peroxidação lipídica: mecanismo químico, implicações biológicas e determinação analítica. Capítulo 1 em: Catala A, Ed., *Lipid Peroxidation*, IntechOpen, 2012, ISBN-13: 978-9535107163. <http://doi.org/10.5772/45943>
42. Hassan HA, El-Aal MA (2012) Produtos finais da peroxidação lipídica como chave do estresse oxidativo: efeito do antioxidante na produção e transferência de radicais livres. Capítulo 3 em: Catala A, *Lipid Peroxidation*, InTech: Rijeka, Croácia, 2012; págs. 63-88. ISBN-13: 978-9535107163. <http://doi.org/10.5772/45944>
43. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. (2019) Peroxidação lipídica induzida por espécies reativas de oxigênio em apoptose, autofagia e ferroptose. *Oxid Med Cell Longev* 2019:5080843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31737171>
44. Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TFC, et al. (2021) A heparina previne a liberação de glicocalice in vitro induzida pelo plasma de pacientes com COVID-19. *Life Sci* 276:119376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781826>
45. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, et al. (2021) Peroxidação lipídica como marca registrada de gravidade em pacientes com COVID-19. *Biologia Redox* 48:102181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768063>
46. Laforge M, Elbim C, Frère C, et al. (2020) Danos teciduais por estresse oxidativo induzido por neutrófilos no COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20:515-516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728221>
47. Žarkovic N, Orehovec B, Milkovic L, et al. (2021) Achados preliminares sobre a associação do produto de peroxidação lipídica 4-hidroxinonal com o resultado letal do COVID-19 agressivo. *Antioxidantes (Basileia)* 10:1341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572973>
48. Flohé, L. (2020) Olhando para os estágios iniciais da biologia redox. *Antioxidantes (Basileia)* 9:1254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317108>
49. Sies, H. (2017) O peróxido de hidrogênio como uma molécula de sinalização redox central no estresse oxidativo fisiológico: eustress oxidativo. *Redox Biol* 11:613-619. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110218>
50. Sies H, Berndt C, Jones DP (2017) Estresse Oxidativo. *Annu Rev Biochem* 86:715-748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441057>

51. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL (2017) Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 19:42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921056>
52. Jenkins DJA, Kitts D, Giovannucci EL, et al. (2020) Selênio, antioxidantes, doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Am J Clin Nutr* 112:1642-1652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053149>
53. Dziegielewska-Gesiak, S. (2021) Síndrome Metabólica em uma Sociedade de Envelhecimento - Papel do Desequilíbrio Oxidante-Antioxidante e Marcadores de Inflamação na Aterosclerose Desembaraçada. *Clin Interv Envelhecimento* 16:1057-1070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135578>
54. Hajizadeh-Sharafabad F, Sharifi Zahabi, E. (2020) Papel do ácido alfa-lipóico na função vascular: uma revisão sistemática de estudos de intervenção humana. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020 Dez 17,1-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327738>
55. Lederer AM, Fredriksen PM, Nkeh-Chungag BN, et al. (2021) Efeitos cardiovasculares da poluição do ar: evidências atuais de estudos em animais e humanos. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 320:H1417-H1439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513082>
56. Fadaei R, Safari-Faramani R, Hosseini H, et al. (2021) Aumentou os níveis circulantes de malondialdeído em pacientes com apneia obstrutiva do sono: uma revisão sistemática e metanálise. *Respiração do sono* 25:1753-1760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560487>
57. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD (2020) Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* 38:167-197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649885>
58. Sosa V, Moliné T, Somoza R, et al. (2013) Estresse oxidativo e câncer: uma visão geral. *Aging Research Reviews* 12:376-390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123177>
59. Arfin S, Jha NK, Jha SK, et al. (2021) Estresse Oxidativo no Metabolismo de Células de Câncer. *Antioxidantes* 10:642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922139>
60. Storz, P. Estresse Oxidativo em Câncer. Em *Oxidative Stress and Redox Regulation* (eds. Jakob, U. & Reichmann, D.) pp427-447 (Springer Holanda, 2013). http://doi.org/10.1007/978-94-007-5787-5_15 .
61. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, et al. (2021) Peroxidação lipídica medida por determinação cromatográfica de malondialdeído. Valores de referência do plasma humano na saúde e na doença. *Arch Biochem Biophys* 709:108941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097903>

62. Daiber A, Hahad O, Andreadou I, et al. (2021) Biomarcadores relacionados a redox em doenças cardiovasculares humanas - pegadas clássicas e além. Redox Biol 42:101875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33541847>
63. Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D (2021) Ampliando horizontes: o papel da ferroptose no câncer. Nat Rev Clin Oncol 18:280-296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514910>
64. Chang YT, Chang WN, Tsai NW, et al. (2014) Os papéis dos biomarcadores de estresse oxidativo e antioxidante na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Biomed Res Int 2014:182303. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949424>
65. Notarnicola M, Osella AR, Caruso MG, et al. (2021) Doença hepática gordurosa não alcoólica: foco em novos biomarcadores e intervenções no estilo de vida. Int J Mol Sei 22:3899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918878>
66. Gonzalo H, Brieva L, Tatzber F, et al. (2012) A análise do lipidoma na esclerose múltipla revela o dano lipoxidativo da proteína como um potencial mecanismo patogênico. J Neurochem 123:622-634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22924648>
67. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. (2018) Concentrações circulantes de malondialdeído em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica estável: uma revisão sistemática e meta-análise. Biomark Med 12:771-781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29865860>
68. Kang Q, Yang C (2020) Estresse oxidativo e retinopatia diabética: mecanismos moleculares, papel patogênico e implicações terapêuticas. Redox Biol 37:101799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248932>
69. Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, et al. (2019) Envolvimento do estresse oxidativo na psoríase: uma revisão sistemática. Free Radic Res 53:829-840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392915>
70. Noorimotlagh Z, Azizi M, Pan HF, et al. (2020) Associação entre poluição do ar e esclerose múltipla: uma revisão sistemática. Ambiente Res 196:110386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129851>
71. Xie Z, Hou H, Luo D, et al. (2021) Peroxidação lipídica dependente de ROS e ferroptose-supressora-proteína 1 antioxidante dependente de artrite reumatóide: uma pista secreta para terapia potencial. Inflamação 44:35-47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920707>
72. Rodrigues P, Bochi GV, Trevisan G (2021) Papel de produtos proteicos oxidativos avançados na esclerose múltipla: uma revisão sistemática e meta-análise. Mol Neurobiol 58:5724-5742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392502>

73. Jiang J, Chu C, Wu C, et al. (2021) Eficácia dos probióticos na esclerose múltipla: uma revisão sistemática de ensaios pré-clínicos e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Food Funct* 12:2354-2377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33629669>
74. Kermani-Alghoraishi M, Pouramini A, Kafi F, Khosravi A (2021) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) e Derrame Pericárdico Grave: Da Patogênese ao Gerenciamento: Uma Revisão Sistemática Baseada em Relato de Caso. *Curr Probl Cardiol* 47:100933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404552>
75. Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L (2020) A fisiopatologia da COVID-19 prevê que a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico é uma expectativa, não uma exceção - Uma revisão sistemática. *Front Neurol* 11:607221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584506>
76. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A (2021) O impacto do COVID-19 no trato reprodutivo masculino e na fertilidade: uma revisão sistemática. *Árabe Jurol* 19:423-436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34552795>
77. Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M, et al. (2021) COVID-19 e deficiência de selênio: uma revisão sistemática. *Biol Trace Elem Res.* 5 de novembro de 2021;1-12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739678>
78. Skalny AV, Rossi Lima TR, Ke T, et al. (2020) Exposição a metais tóxicos como possível fator de risco para COVID-19 e outras doenças infecciosas respiratórias. *Food Chem Toxicol* 146:111809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069759>
79. Ozdemir K (2021) Comparação de Parâmetros de Estresse Oxidativo, Traços, Elementos e Níveis de Qualidade de Vida em Mulheres Saudáveis Antes e Depois das Vacinas Covid-19. *EUA Nat. Livre Med.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04751721> .
80. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB (2021) Síndrome Pós-COVID-19. *Enfermeiras Res.* 12 de outubro de 2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653099>
81. Mondelli V, Pariante CM (2021) O que a neuroimunologia pode nos ensinar sobre os sintomas da longa COVID? *Oxf Open Immunol* 2:iqab004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192271>
82. Cumpstey AF, Clark AD, Santolini J, et al. (2021) COVID-19: Uma doença redox - o que uma pandemia de estresse pode nos ensinar sobre resiliência e o que podemos aprender com o interactome de espécies reativas sobre seu tratamento. *Antioxid Redox Signal* 35:1226-1268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33985343>
83. Kalyanaraman, B. (2021) Espécies reativas de oxigênio, mediadores pró-inflamatórios e imunossupressores induzidos no COVID-19: sobreposição de biologia com câncer. *RSC Chem Biol* 2:1402-1414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34704045>

84. Theoharides TC, Conti P (2021) Esteja ciente da proteína spike SARS-CoV-2: há mais do que aparenta. *J Biol Regul Homeost Agents* 35:833-838. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34100279>
85. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH (2018) Importância de manter uma proporção baixa de ômega-6/ômega-3 para reduzir a inflamação. *Coração Aberto* 5:e000946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564378>
86. Halliwell B, Gutteridge J (2015) Radicais livres em biologia e medicina. Oxford Univ Press, ISBN-13: 978-0198717485. <https://usa1lib.org/book/2946453/86962c> .
87. Mulikdjanian AY, Shalaeva DN, Lyamzaev KG, Chernyak BV (2018) A oxidação da cardioproteína mitocondrial desencadeia uma cadeia de reações antiapoptóticas? *Bioquímica (Mosc)* 83:1263-1278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472963>
88. Seyfried TN, Arismendi-Morillo G, Mukherjee P, Chinopoulos C (2020) Sobre a origem da síntese de ATP em câncer. *iScience* 23:101761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251492>
89. Seyfried TN (2012) Câncer como Doença Metabólica: Sobre a Origem, Manejo e Prevenção do Câncer. Wiley, 2012. ISBN-13: 978-0470584927.
90. Seyfried, T. 癌症是一种代谢疾病：论癌症起源，治疗与预防。主译: 成长. (科学出版社, 2018).
91. Simopoulos AP (2002) A importância da proporção de ácidos graxos essenciais ômega-6/ômega-3. *Biomédico. Farmacêutico*. 56:365-379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442909>
92. Innes JK, Calder PC (2018) Ácidos graxos ômega-6 e inflamação. *Prostaglandinas Leukot Essent Ácidos Graxos* 132:41-48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610056>
93. Simopoulos AP (2016) Um aumento na proporção de ácidos graxos ômega-6/ômega-3 aumenta o risco de obesidade. *Nutrientes* 8:128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950145>
94. Simopoulos AP (2008) A importância da proporção de ácidos graxos ômega-6/ômega-3 em doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas. *Exp Biol Med (Maywood)* 233:674-688. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408140>
95. Guyenet SJ, Carlson SE (2015) Aumento do ácido linoleico do tecido adiposo de adultos dos EUA no último meio século. *Adv Nutr* 6:660-664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567191>

96. Huang HY, Appel LJ, Croft KD, et al. (2002) Efeitos da vitamina C e vitamina E na peroxidação lipídica in vivo: resultados de um estudo controlado randomizado. Am J Clin Nutr. 76:549-555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12197998>
97. Cadenas E, Sies H (1998) The lag phase. Free Radic Res 28:601-609. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9736312>
98. Barclay LR (1988) O papel antioxidante cooperativo da glutatona com um antioxidante lipossolúvel e um antioxidante hidrossolúvel durante a peroxidação de lipossomas iniciada na fase aquosa e na fase lipídica. J Biol Chem 263:16138-16142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3182788>
99. Reider CA, Chung RY, Devarshi PP, et al. (2020) Inadequação de Nutrientes de Saúde Imunológica: Ingestão em Adultos dos EUA, o NHANES 2005-2016. Nutrientes 12:1735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531972>
100. Rasmussen, M. (2020) Evidência de vitamina C para o tratamento de complicações do COVID-19 e outras infecções virais. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n25.shtml>
101. Levy TE (2021) Recuperação Rápida de Vírus. Medfox Pub. ISBN-13: 978-0998312415. <https://rvr.medfoxpub.com>
102. Levy TE (2021) Nebulização de Peróxido de Hidrogênio e Resolução de COVID. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n13.shtml>
103. Caruso AA, Del Prete A, Lazzarino AI (2020) Peróxido de hidrogênio e infecções virais: uma revisão de literatura com definição de hipótese de pesquisa em relação à atual pandemia de covid-19. Hipóteses médicas 144:109910. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505069>
104. Cervantes Trejo, A, Castañeda ID, Cortés Rodríguez A, et al. (2021) Peróxido de hidrogênio como terapia adjuvante para COVID-19: uma série de casos de pacientes e cuidadores na área metropolitana da Cidade do México. Complemento baseado em Evid Alternat Med. 2021:5592042. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34335827>
105. Nathan CF, Cohn ZA (1981) Efeitos antitumorais do peróxido de hidrogênio in vivo. J Exp Med 154:1539-1553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7299347>
106. Finney JW, Urschel HC, Balla GA, et al. (1967) Proteção do coração isquêmico com DMSO sozinho ou DMSO com peróxido de hidrogênio. Ann NY Acad Sci 141:231-241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5232232>
107. Levy TE (2021) Vitamina C e cortisol: infecção sinérgica e defesa contra toxinas. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n28.shtml>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>