

## **PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA**

**Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 26 de agosto de 2020**

### **IMPACTO DA MEGADOSE DE VITAMINA C INTRAVENOSA NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER TERMINAL**

**por Hugo Galindo Salom, Carlos Carrillo e Gladys Galvis**

(OMNS, 26 de agosto de 2020) Este estudo observacional foi conduzido para avaliar o impacto da megadose intravenosa de vitamina C na qualidade de vida (QV) de pacientes ambulatoriais com câncer terminal experimentando efeitos colaterais de terapias de câncer (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e / ou hormonoterapia) .

#### ***Métodos***

Pedimos a médicos em dois centros médicos em Bogotá, na Colômbia, que identificassem pacientes com câncer que estavam experimentando efeitos colaterais de tratamentos convencionais e que receberam prescrição de vitamina C intravenosa em altas doses (HDIVC) como parte de seu tratamento. O protocolo HDIVC usado com pacientes com câncer terminal nos centros médicos de Bogotá usa 140 gramas de HDIVC durante 7 dias.

Os médicos do centro médico explicaram o estudo aos pacientes identificados, pediram consentimento e pediram aos pacientes que preenchessem o questionário da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer EORTC-QLQ C30 versão 3 (QLQ-30) antes do tratamento com HDIVC. 22 pacientes foram incluídos no estudo, 19 concluídos. Nosso estudo observacional comparou os dados pré e pós-HDIVC QLQ-30 para esses 19 pacientes.

Os dados brutos coletados do QLQ-30 foram pontuados de acordo com as diretrizes do IBPC e também organizados em 5 categorias; Atividade doméstica, atividade diária (rotina), atividade emocional e QV geral (pontuação do paciente). Os resultados somados dos dados brutos para cada uma dessas categorias são apresentados e uma variação percentual dos resultados de QV após o tratamento com HDIVC é fornecida.

#### ***Resultados***

Para os escores da escala QLQ-30, foram observadas melhorias significativas na QV ( $p < 0,01$ ) para: Estado de saúde global / QV, Funcionamento físico, Funcionamento do papel, Funcionamento emocional, Funcionamento social, Fadiga, Dor, Insônia e melhorias significativas na QV ( $p < 0,05$ ) foram observados para: náuseas e vômitos, dispneia, perda de apetite. Para os dados brutos, a média  $\pm$  DP de melhorias percentuais de mudança na QV observada foram: Atividade doméstica ( $20,99\% \pm 33,53\%$ ), Atividade de rotina ( $30,98\% \pm 22,40\%$ ), Atividade emocional ( $33,22\% \pm 21,18\%$ ), Soma de Doméstica + Rotina + Emocional ( $31,49\% \pm 18,21\%$ ), QV geral ( $100,21\% \pm 140,86\%$ ).

#### ***Conclusões***

No geral, a aplicação de altas doses de vitamina C intravenosa teve um efeito positivo significativo na qualidade de vida dos pacientes em todas as categorias. Não foram relatados efeitos colaterais significativos à administração intravenosa de altas doses de vitamina C.

## **Fundo**

Uma literatura significativa apóia a relação entre o consumo farmacológico de vitamina C e a saúde de animais e humanos (1). Agora está bem estabelecido que megadoses de vitamina C têm funções muito além de seu uso clássico inicial no tratamento do escorbuto. Tem papéis bem estabelecidos na formação de colágeno (2), colesterol (3) alguns hormônios (4) e na troca epigenética da citosina metilada na região promotora dos genes (5). O ácido ascórbico também atua como um forte antioxidante e eliminador de radicais livres, diminuindo a inflamação em vários processos de doenças, incluindo sepse (6), queimaduras (7) e câncer (8). Também aumenta a absorção de ferro inorgânico por meio da redução do íon férrico em ferroso (9).

Uma dose típica de HDIVC usada em tratamento e pesquisa por mais de duas décadas é de 60 gramas (10). Mais recentemente, uma grande variedade de doses e esquemas de dosagem tem sido usada. Uma revisão recente (11) detalha vários estudos examinando doses múltiplas e esquemas de dosagem que mostram que a vitamina C tem efeitos significativos sobre a inflamação no câncer, e que a vitamina C é tipicamente muito esgotada em pacientes com câncer submetidos a tratamentos padrão. O uso de HDIVC em conjunto com tratamentos médicos do câncer em pesquisa clínica e tratamento está agora se tornando generalizado. Uma revisão recente (12) discute a deficiência de vitamina C no câncer, benefícios na QV e gerenciamento dos efeitos colaterais com HDIVC em pacientes com câncer, redução da inflamação em pacientes com câncer e analisa os intervalos de dose e alguns dos mecanismos compreendidos para HDIVC no câncer.

Desde a proposta do duas vezes vencedor do Prêmio Nobel Linus Pauling sobre a eficácia e a necessidade de administrar megadose vitamina C por via intravenosa (aproximadamente 10 gramas por dose) - em vez de apenas por via oral - para melhorar o desfecho de pacientes com câncer, pesquisadores que estudam vitamina C no câncer continuaram buscando encontrar as doses adequadas de vitamina C, quando administradas por via intravenosa nessa patologia (13). A coorte de pacientes incluída no estudo de câncer de Pauling e Cameron não recebeu nenhuma terapia citotóxica significativa, nem radioterapia, o que pode ter resultado em uma estimulação imunológica mais significativa após megadose intravenosa de vitamina C (14). A farmacocinética de concentrações mais altas de vitamina C alcançáveis na corrente sanguínea por meio da administração intravenosa em comparação com a administração oral está bem estabelecida (15).

O conceito de Qualidade de Vida (QV) apareceu pela primeira vez em 1948, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu "saúde" como completo bem-estar físico, mental e social; substituindo um conceito antigo de saúde como ausência de doença ou enfermidade. A definição atual, embora criticada pela dificuldade de definir e medir o bem-estar, continua sendo um ideal. Posteriormente, o termo qualidade de vida (QV) evoluiu de uma definição puramente conceitual para uma série de escalas. Esta nova definição mede a percepção geral do indivíduo. Uma ferramenta comumente usada para medir a QV em pacientes com câncer é o questionário da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer EORTC-QLQ C30 versão 3 (QLQ-30) (16). O QLQ-30 é pontuado em escalas que medem funcionalidade, dor e incapacidade e escalas emocionais que são influenciadas por experiências pessoais e expectativas de uma pessoa (17).

De vários estudos anteriores, é evidente que altas doses de vitamina C melhoram a QV em pacientes com câncer. Cameron e Pauling em 1976 [\(14\)](#) demonstraram que a vitamina C intravenosa megadose (dose típica de 10 g) junto com a vitamina C oral não apenas melhorou a qualidade de vida dos pacientes com câncer, mas, em média, aumentou o tempo de sobrevivência. Vollbracht et al. em 2011 [\(18\)](#) estudaram o efeito de 7,5 g de vitamina C intravenosa semanalmente na QV de pacientes com câncer recebendo terapia tumoral padrão e cuidados posteriores. A pontuação de intensidade dos sintomas foi quase duas vezes maior no grupo placebo em comparação com o grupo IVC. Ou et al em 2017 [\(19\)](#) conduziram um estudo farmacocinético e de qualidade de vida na China em pacientes recebendo eletro-hipertermia junto com altas doses de vitamina C intravenosa para câncer avançado de pulmão de células não pequenas. Eles observaram melhorias significativas nos escores de função física e escores de sintomas do EORTC QLQ-30 para todos os intervalos de altas doses de vitamina C intravenosa testados; 1,0 g / kg, 1,2 g / kg e 1,5 g / kg - 60 a 90 gramas de vitamina C para uma pessoa de 60 kg. Takahashi et al. [\(20\)](#) em 2012 observaram o uso de um protocolo de Riordan de alta dose - dose ajustada após o terceiro dia de tratamento de VCI para cada paciente para atingir uma concentração plasmática de vitamina C de 350 mg%, tipicamente aprox. 140 g IVC por semana. O estudo foi conduzido em vários centros no Japão e observou aumentos dramáticos nos escores gerais de QV do EORTC QLQ-30 em um grupo de 60 pacientes após 2 e 4 semanas de tratamento com HDIVC. Yeom et al. em 2007 [\(21\)](#) usaram 10 g de VCI em 2 doses com 3 dias de intervalo em pacientes com câncer e mediram a mudança na QV com o questionário QLQ-30. Eles encontraram uma melhora significativa na QV em múltiplas funções e escalas de sintomas. Carr et al. [\(11\)](#) revisaram vários ensaios e estudos de caso relatando efeitos positivos de HDIVC na QV em pacientes com câncer com ou sem quimioterapia. Eles observam que as limitações típicas em estudos de QV de HDIVC no câncer são: os estudos não usam um controle com placebo, os estudos não examinam os efeitos da variação da dose e os estudos não medem a duração da eficácia de uma dose. Bazzan et al. em 2018 [\(22\)](#) examinou retrospectivamente os efeitos do HDIVC em 86 pacientes do Thomas Jefferson University Hospital durante um período de 7 anos. Eles descobriram que o HDIVC geral era seguro, bem tolerado e eficaz em melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A terapia com megadose com vitamina C tem sido usada com segurança por mais de 50 anos em países desenvolvidos como um tratamento médico complementar para o câncer. Observamos prospectivamente os efeitos da terapia intravenosa com vitamina C na qualidade de vida em um grupo de pacientes colombianos com câncer avançado, para os quais os tratamentos oncológicos convencionais estavam produzindo efeitos colaterais. Nosso objetivo era observar os efeitos de altas doses de vitamina C em nossa população e ver como ela se compara a outros resultados de todo o mundo.

## **MÉTODOS**

Este é um estudo observacional, analítico, prospectivo e comparativo (os pacientes respondem a um questionário antes e depois do tratamento). O questionário é a organização europeia para pesquisa e tratamento do câncer com qualidade de vida EORTC QLQ-C30 versão 3 [\(16\)](#).

## **Declarações de direitos humanos e consentimento informado**

Todos os procedimentos seguidos estavam de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores. O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes para inclusão no estudo.

### **COLETA DE INFORMAÇÕES BÁSICAS (questionário do paciente)**

O método mais validado usado hoje em todo o mundo para medir a QV foi desenvolvido pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer e é denominado EORTC QLQ-C30 versão 3 [\(16\)](#).

O IBPC é uma organização internacional na qual pesquisadores de diferentes países participam da pesquisa do câncer; neste caso com ênfase especial na QV dos pacientes que sofrem de câncer [\(17\)](#).

Nossa população de referência são pacientes adultos ambulatoriais na cidade de Bogotá (Colômbia) com qualquer diagnóstico de câncer maligno recebendo tratamentos convencionais, incluindo quimioterapia, radioterapia e / ou hormônio / terapia.

### **Adequação para tratamento e consentimento**

Todos os pacientes que recebem HDIVC nos centros médicos de Bogotá são testados para verificar se estão clinicamente aptos para receber HDIVC antes do tratamento. Isso inclui a verificação de contra-indicações e a conclusão de testes para a) Perfil químico do soro com eletrólitos, b) Hemograma completo (CBC) com diferencial e c) G6PD de glóbulos vermelhos (deve ser normal). Todos os pacientes que recebem HDIVC assinaram formulários de consentimento.

Solicitamos aos médicos do centro médico que identificassem os pacientes ambulatoriais adequados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão:

#### **Critério de inclusão**

Adulto (18 anos ou mais)

Paciente ambulatorial externo (ambulatorial) com diagnóstico de câncer maligno ativo de 5 anos (ou menos) sendo tratado com quimioterapia, rádio, terapia hormonal ou cirurgia.

Indivíduo que consegue ler, compreender e responder ao questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.

Nenhuma evidência de deficiência de G6PD ou função renal anormal.

#### **Critério de exclusão**

Menores de 18 anos.

Estar hospitalizado (paciente internado)

Não ser tratado com quimioterapia, radioterapia e / ou terapia hormonal.

Não é capaz de ler, compreender e responder ao questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.

Pacientes com os seguintes cânceres foram recrutados para nosso estudo; Câncer de mama, carcinoma mioepitelial, câncer de ovário, carcinoma de rim, linfoma não-Hodgkin, mesotelioma pleural, sarcoma pleomórfico, carcinoma gástrico, adenocarcinoma de

estômago, macroadenoma de cérebro, câncer de pulmão, astrocitoma de lobo frontal, câncer de intestino transversal, carcinoma de vértebra Câncer

### **VITAMINA C INTRAVENOSA USADA PELAS CLÍNICAS DE BOGOTÁ:**

Vitamina C como solução de Ascorbato de Sódio. Cada frasco contém 100mL, com 11,2 gramas de ascorbato de sódio para injeção equivalente a 10 gramas de ácido ascórbico. Laboratório de fabricação: Biological Therapies, Victoria Australia

Registrado na Colômbia INVIMA 2016M-0012358-R1

Nos centros médicos de Bogotá, os pacientes com câncer que recebem HDIVC recebem um protocolo padrão. O protocolo é baseado no trabalho dos drs. Riordan e Hunninghake et al. [\(23\)](#), mas foi modificado para uso na Colômbia. O protocolo que observamos foi usado por médicos do centro médico (H. Prieto, S. Rojas, R. Leudo) treinados em terapias com nutrientes injetáveis.

Uma versão online do protocolo Riordan original é mantida pela Clínica Riordan [\(24\)](#).

*Afirma que "A pesquisa e a experiência demonstraram que um objetivo terapêutico de atingir uma concentração plasmática máxima de ~ 20 mM (350-400 mg / dL) é mais eficaz. (Sem aumento da toxicidade para níveis plasmáticos de vitamina C pós-VCI até 780 mg / dL foram observados.) O primeiro nível plasmático pós-VCI após a VCI de 15 gramas demonstrou ser clinicamente instrutivo: níveis abaixo de 100 mg / dL se correlacionam com níveis mais altos de estresse oxidativo existente, presumivelmente de carga tumoral mais alta, danos por quimio / radiação, infecção oculta ou outro insulto oxidativo, como fumar. "*

Na Colômbia, as medições dos níveis plasmáticos de vitamina C pós-VCI para determinar a carga oxidativa não estão disponíveis (em 15 de maio de 2016). Desde 2013, os médicos dos centros médicos têm utilizado o teste Vit C patenteado na Europa (Free Radical Analytical System 4, Evolve Italy TM); É importante mencionar que o Órgão Regulador na Colômbia, INVIMA, aprovou apenas uma concentração de 100mg / mL para IVC. Pelas razões acima mencionadas, o Protocolo Americano de Riordan foi ajustado às condições colombianas (teste e concentração).

### **Produtos**

Solução de Ascorbato de Sódio: frasco de 11,2 g em 100 ML (equivalente a 10 gr de Ácido Ascórbico)

(Biological Therapies, Austrália) - várias quantidades usadas em cada ocasião entre 15g e 50g de ácido ascórbico equivalente.

100 ml de água para injetáveis.

Sulfato de magnésio: ampola de 10 ml de Mg So4 a 20% (2,5 gr x 10 ml)  
(Ryan Laboratorio, Colômbia)

**Administração de IVC (dosagens): 14 frascos = 140 gramas em 5 doses**

Contra-indicações, precauções e efeitos colaterais potenciais são descritos em detalhes no Protocolo de Riordan (24) .

Depois de completar um teste de estresse oxidativo (Free Radical Analytical System, FRAS 4) e depois que os pacientes completaram o questionário Pré-HDIVC QLQ-30, o médico que administra começa com uma série de três infusões de VCI consecutivas a 15, 25 e 50 gramas dosagens. Após as três primeiras VCI, o paciente está programado para continuar com uma dose de VCI de 25 gramas duas vezes por semana.

#### **Dia 1:**

Vitamina C IV 15 g (1,5 frascos de Ascorbato de Sódio equivalente a 15g de ácido ascórbico) em 150 cc de SSN (ou LR). Taxa de infusão IV de 0,5-1,0 gx min (15-30 min) + 1 CC de sulfato de magnésio. Volume total = 301 cc

---

#### **Dia 2:**

Vitamina C IV 25 g (2,5 frascos de Ascorbato) em 250 cc de SSN (ou LR). Taxa de infusão IV de 0,5-1,0 gx min (25-50 min) + 2 CC de sulfato de magnésio. Volume total = 502 cc

---

#### **Dia 3:**

Vitamina C IV 50 g (5 frascos de Ascorbato) em 500 cc de WFI. Taxa de infusão IV de 0,5-1,0 gx min (50-100 min) + 4 CC de sulfato de magnésio. Volume total = 1004 cc

---

#### **Dia 4:** (3 dias após o dia 3)

Vitamina C IV 25 g (2,5 frascos de Ascorbato) em 250 cc de SSN (ou LR). Taxa de infusão IV de 0,5-1,0 gx min (25-50 min) + 2 CC de sulfato de magnésio. Volume total = 502 cc

---

#### **Dia 5:** (2 dias após o dia 4)

Vitamina C IV 25 g (2,5 frascos de Ascorbato) em 250 cc de SSN (ou LR). Taxa de infusão IV de 0,5-1,0 gx min (25-50 min) + 2 CC de sulfato de magnésio. Volume total = 502 cc

---

#### **Curso final de ação:**

Teste de estresse oxidativo concluído (FRAS4), questionário Pós-HDIVC QLQ C30

Nota = Oral vit C 1 grama a cada 6 horas durante os dias de descanso após o Dia 3 é aconselhável.

O questionário pós HDIVC foi respondido por 19 pacientes ambulatoriais. A qualidade de vida (QV) dos pacientes ambulatoriais foi mensurada por meio do questionário QLQ-C30, três dias antes e três dias após a aplicação do HDIVC.

#### **INSERINDO OS DADOS QLQ-30 NAS CATEGORIAS DE BANCO DE DADOS**

O QLQ C-30 TABELA Um questionário foi convertido em grupos de categorias específicas para entrada em um banco de dados:

*Atividade doméstica.*

*Atividade diária.*

*Atividade emocional.*

*Qualidade de vida geral.*

## **VARIÁVEIS DE BANCO DE DADOS**

62 variáveis são definidas como segue:

Início: a variável 1 e a variável 2 descrevem o paciente como pré QLQ-30 ou pós QLQ-30

**Dados Gerais:** Abrange as variáveis de identificação dos pacientes - diagnóstico - estado - valor dos exames laboratoriais utilizados por médicos externos (Pharmanex Biophotonic Scanner 3 e Free Radical Analytical System, FRAS 4). Variáveis 3 a 11.

**Crítérios de inclusão:** Abrange as variáveis 12 a 18 e descreve como os critérios de inclusão são cumpridos.

**Crítérios de exclusão:** abrange as variáveis de 19 a 26 e descreve como os critérios de exclusão são atendidos.

**Data EORT:** a variável 27 especifica quando (a data) EORT foi feita antes e depois da aplicação do protocolo de Riordan

**Atividade Doméstica:** Abrange as variáveis 28 a 33 que incluem as cinco primeiras questões do QLQ-C30 categorizadas como "Atividade Doméstica". A variável 33 descreve a pontuação total desta categoria.

**Atividade diária (rotina):** cobre as variáveis 34 a 48, que incluem as questões 6 a 19 do QLQ\_C30, que são categorizadas como "Actividade de rotina". A variável 48 descreve a pontuação total para esta categoria.

**Atividade emocional:** Abrange as variáveis 49 a 59 do QLQ-C30 que são categorizadas como "Atividade Emocional". A variável 58 descreve a pontuação total desta categoria, a variável 59 é a pontuação total das 3 categorias.

**Avaliação geral:** variáveis 60 a 62 "Avaliação geral". A variável 62 descreve a pontuação total desta categoria.

Todos os pacientes preencheram os critérios de inclusão.

## **Pontuação do QLQ-30**

A Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer publicou procedimentos para pontuação do QLQ-30 ([25](#)).

Apresentamos os dados pontuados (as escalas QLQ-30) para pré e pós HDIVC e também apresentamos uma estatística de alteração percentual calculada nos dados brutos para pré e pós HDIVC.

### Escalas QLQ-30

O procedimento é combinar os dados do QLQ-30 em 15 escalas, calcular uma pontuação bruta para cada escala (a média de todos os elementos da escala) e, em seguida, calcular uma pontuação ajustada variando de 0 a 100 para cada escala (a "Pontuação" )

Nas pontuações do QLQ-30, aplica-se o seguinte:

Para a escala de QV geral, uma pontuação mais alta = uma QV mais alta.

Para as escalas funcionais de QV, uma pontuação mais alta = uma QV mais alta.

Para as escalas de QV de sintomas, uma pontuação mais alta = uma QV mais baixa, ou seja, piores sintomas

### Dados não tratados

Uma escala com uma pontuação variando de 0 a 100 não é adequada para nossa estatística descritiva de alteração percentual. A pontuação ajustada para cada paciente irá, em várias ocasiões, produzir um valor zero que produz um erro de "divisão por zero" nos cálculos de alteração percentual. Em vez de ajustar ainda mais, optamos por usar os dados brutos apenas para nossos cálculos de alteração percentual. Os dados brutos nunca conterão um zero. Dados apresentados em nossas 5 categorias; A atividade doméstica, a atividade de rotina, a atividade emocional, a soma dessas três e a QV geral são todas somas de dados brutos.

Todas as perguntas 1 a 28 do QLQ-30 têm 4 respostas possíveis:

De jeito nenhum	Um pouco	Bastante	Muito
1	2	3	4

Para as perguntas de 1 a 28, um número *baixo* nos *dados brutos* representa uma QV mais alta.

Todas as perguntas 29 a 30 do QLQ-30 têm 7 respostas possíveis:

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

Muito pobre Excelente

Para essas duas questões, um número *alto* nos *dados brutos* representa uma QV mais alta.

### RESULTADOS

Não foram observados efeitos colaterais significativos para a administração de HDIVC.

### Pontuações QLQ-30

Os dados do QLQ-30 foram armazenados de acordo com o manual do EORTC (25). Os testes de classificação com sinais de Wilcoxon foram usados para determinar a significância estatística.

**Tabela 1: Resultados. Pontuações QLQ-30**

**HDIVC 140 g em 1 semana**

**Pontuação EORTC QLQ-30 ± SD**

	Pre	Post	P value
<b>Global scale</b>			
Global health status/QoL	41 ± 25	70 ± 16	**
<b>Functional scales</b>			
Physical functioning	66 ± 25	87 ± 11	**
Role functioning	48 ± 28	79 ± 21	**
Emotional functioning	43 ± 35	80 ± 18	**
Cognitive functioning	74 ± 26	85 ± 18	
Social functioning	46 ± 31	82 ± 25	**
<b>Symptom scales</b>			
Fatigue	63 ± 23	24 ± 18	**
Nausea and vomiting	28 ± 33	9 ± 17	*
Pain	55 ± 33	25 ± 20	**
Dyspnoea	40 ± 36	14 ± 20	*
Insomnia	61 ± 39	18 ± 30	**
Appetite loss	42 ± 40	16 ± 23	*
Constipation	32 ± 36	19 ± 30	
Diarrhoea	9 ± 19	14 ± 17	
Financial difficulties	56 ± 42	23 ± 33	

Significância: \* P <0,05 \*\* p <0,01

### ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS (variação percentual)

#### Atividade doméstica (4 respostas possíveis para cada pergunta):

Nossa categoria Atividade Doméstica cobre as primeiras 5 questões (1 a 5) do questionário QLQ-C30. Cada uma dessas questões tem um intervalo de 1 a 4, portanto, a soma possível dos dados brutos varia de 5 a 20, onde 5 é a QV mais alta (QV excelente) e 20 é a QV mais baixa (QV muito ruim).

Em nossa categoria de Atividade Doméstica, observamos que 4 de 19 pacientes responderam que sua QV estava prejudicada (20,99%), 3 pacientes responderam que sua QV não mudou em nada (15,78%) e 12 pacientes responderam que sua QV melhorou (63,15%)

A maior melhora na QV foi de 66,67%; e a maior queda na QV foi de 57,14%; com uma média geral de (positivo = Melhoria na QV) 21%

#### Atividade de rotina (4 respostas possíveis para cada pergunta):

Nossa categoria Atividade de rotina cobre as questões 6 a 19 do questionário QLQ-C30. Cada uma dessas questões tem um intervalo de 1 a 4, portanto, a soma possível dos dados brutos varia de 14 a 56, onde 14 é a QV mais alta (QV excelente) e 56 é a QV mais baixa (QV muito ruim)

Em nossa categoria de Atividade de Rotina, observamos que 2 de 19 pacientes responderam que sua QV foi prejudicada (10,5%) e 17 pacientes responderam que sua QV melhorou (89,5%).

A maior melhora na QV foi de 63,83%; e a maior queda na QV foi de 25,00%; com uma média geral de (positivo = Melhoria na QV) 30,98%

#### **Atividade emocional (4 respostas possíveis para cada pergunta):**

Nossa categoria Atividade Emocional abrange as questões 16 - 28 do questionário QLQ-C30. Cada uma dessas questões tem um intervalo de 1 a 4, portanto, a soma possível dos dados brutos varia de 13 a 52, em que 13 é a QV mais alta (QV excelente) e 52 é a QV mais baixa (QV muito ruim).

Em nossa categoria de Atividade Emocional, observamos que 1 em 19 pacientes respondeu que sua QV foi prejudicada (5,2%) e 18 pacientes responderam que sua QV melhorou (94,8%).

A maior melhora na QV foi de 66,67%; e a maior queda na QV foi de 6,25%; com uma média geral de (positivo = Melhoria na QV) 33,22%

#### **Geral (soma de doméstico, rotineiro e emocional):**

Uma combinação das 3 categorias Doméstica, Rotina e Emocional cobre as questões 1 a 28 do QLQ-C30. Os dados brutos somados variam de 28 a 112, onde 28 é a QV mais alta (QV excelente) e 112 é a QV mais baixa (QV muito ruim).

Observamos que 1 em cada 19 pacientes do estudo respondeu que sua QV foi prejudicada (5,26%), nenhum respondeu que sua QV não mudou em nada e 18 pacientes responderam que sua QV melhorou (94,8%).

A maior melhora na QoI foi de 65,26%; e a maior queda na QoI foi de 2,08%; com uma média geral de (positivo = Melhoria na QoI) 31,49%

#### **QV final (pontuação do paciente - 7 respostas possíveis para cada pergunta):**

Para as questões 29 - 30 do questionário EORTC QLQ-C30, a pontuação possível varia de 2 a 14, onde 14 é a QV mais alta (QV excelente) e 2 é a QV mais baixa (QV muito ruim)

A maior melhora na QV foi de 500%; e a maior queda na QV foi de 20,00%; com uma média geral de (positivo = Melhoria na QV) 100,21%

**Tabela 2:** Resultados. Soma dos dados brutos para cada paciente em cada categoria

Category	Domestic			Routine			Emotional			General (Sum)			Patient Score		
Patient	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ	Pre	Post	%Δ
CA003	11	5	54.55	35	22	37.14	25	9	64.00	71	36	49.30	10	10	0
CA004	9	7	22.22	31	16	48.39	28	14	50.00	68	37	45.59	7	12	71
CA005	5	6	-20.00	22	16	27.27	15	12	20.00	42	34	19.05	8	11	38
CA006	5	5	0.00	21	18	14.29	11	9	18.18	37	32	13.51	8	12	50
CA007	17	8	52.94	49	28	42.86	36	18	50.00	102	54	47.06	2	10	400
CA008	11	6	45.45	28	21	25.00	13	12	7.69	52	39	25.00	6	10	67
CA009	7	8	-14.29	46	17	63.04	29	15	48.28	82	40	51.22	2	12	500
CA010	18	6	66.67	47	17	63.83	30	10	66.67	95	33	65.26	6	12	100
CA011	13	5	61.54	41	22	46.34	28	14	50.00	82	41	50.00	4	12	200
CA012	13	6	53.85	39	25	35.90	30	16	46.67	82	47	42.68	4	11	175
CA013	5	5	0.00	30	14	53.33	12	9	25.00	47	28	40.43	11	14	27
CA014	12	9	25.00	37	30	18.92	22	21	4.55	71	60	15.49	3	8	166
CA015	11	10	9.09	31	32	-3.23	24	15	37.50	66	57	13.64	10	8	-20
CA016	7	7	0.00	32	26	18.75	26	25	3.85	65	58	10.77	10	8	-20
CA018	12	7	41.67	31	18	41.94	27	21	22.22	70	46	34.29	6	10	67
CA019	10	7	30.00	33	18	45.45	15	9	40.00	58	34	41.38	6	12	100
CA020	12	7	41.67	32	25	21.88	16	17	-6.25	60	49	18.33	6	6	0
CA021	7	11	-57.14	24	21	12.50	21	11	47.62	52	43	17.31	12	10	-17
CA022	7	8	-14.29	24	30	-25.00	17	11	35.29	48	49	-2.08	10	10	0
<b>Average</b>			<b>20.99</b>			<b>30.98</b>			<b>33.22</b>			<b>31.49</b>			<b>100.21</b>
<b>SD</b>			<b>±33.53</b>			<b>±22.40</b>			<b>±21.18</b>			<b>±18.21</b>			<b>±140.86</b>
<b>Highest value</b>			<b>66.67</b>			<b>63.83</b>			<b>66.67</b>			<b>65.26</b>			<b>500</b>
<b>Lowest value</b>			<b>-57.14</b>			<b>-25.00</b>			<b>-6.25</b>			<b>-2.08</b>			<b>-20</b>

Pré = Pré HDIVC, Pós = Pós HDIVC, %? = variação percentual. Um número positivo para %? valores em todas as categorias significa uma melhoria na QV.

### **ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS BRUTOS**

22 pacientes que preencheram os requisitos dos critérios de inclusão foram recrutados para o presente estudo. 19 pacientes completados. O questionário QLQ-C30 foi preenchido antes e depois que os médicos administraram HDIVC a todos os 19 pacientes.

Uma linha de partida (base) foi usada para comparar o resultado do questionário QLQ-C30 antes e depois da administração de HDIVC por médico externo (dados não publicados). O teste do qui-quadrado foi usado para análise e, para frequências esperadas abaixo de 5, o teste exato de Fisher para comparar as variáveis qualitativas.

Para nossa análise, selecionamos como um grupo Pré-HDIVC: Pacientes em terapias alopáticas de câncer submetidos a efeitos secundários e selecionados como um grupo Pós-HDIVC: os mesmos Pacientes após a administração de HDIVC.

Para os testes de associação Qui-quadrado e Exato de Fischer:

### **HIPÓTESE**

A vitamina C intravenosa megadose melhora significativamente a qualidade de vida em pacientes com qualquer diagnóstico de câncer maligno que estão recebendo tratamentos

médicos convencionais, incluindo quimioterapia, radioterapia e / ou terapia hormonal; onde esses pacientes apresentam efeitos secundários que podem afetar sua qualidade de vida; e são avaliados pelo questionário QLQ-C30.

#### HIPÓTESE NULA

A vitamina C intravenosa megadose não afeta a qualidade de vida em pacientes com qualquer diagnóstico de câncer maligno que estejam recebendo tratamentos médicos convencionais, incluindo quimioterapia, radioterapia e / ou terapia hormonal; e são avaliados pelo questionário QLQ-C30.

Uma estatística descritiva foi usada para ajustar os resultados do questionário QLQ-C30 para cada uma das categorias que medem as mudanças na qualidade de vida (se houver). Os resultados foram registrados como uma mudança percentual, comparando as pontuações brutas pré e pós-HDIVC para cada paciente em cada categoria.

O erro alfa foi de 0,05 em todas as análises.

O pacote estatístico EPIDAT 4.1 foi usado para todas as análises. Quando os zeros causam problemas com o cálculo, o Epidat adiciona o erro padrão 0,5 a todas as células. Isso ocorre porque todas as nossas tabelas 2x2 possuem um grupo "Pré-HDIVC" contendo 19 pacientes com efeitos secundários e 0 pacientes com ausência de efeitos secundários.

**Tabela 3:** Análise de associação entre administração de HDIVC e melhora na QV

Category	QoL Improved?			OR	IC 95.0%			Chi²		
Domestic	No	Yes	Total					Result	p=	
Pre-HDIVC	19	0	19	65.000000	3.403853	1241.240294	(Woolf)	Pearson	16.4103	0.0001
Post-HDIVC	7	12	19		5.467030	-	(Cornfield)	Yates	13.7892	0.0002
Total	26	12	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
Routine	No	Yes	Total					Result	p=	
Pre-HDIVC	19	0	19	273.000000	12.246978	6085.501072	(Woolf)	Pearson	29.1919	0.0000
Post-HDIVC	2	17	19		18,373506	-	(Cornfield)	Yates	25.8586	0.0000
Total	21	17	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
Emotional	No	Yes	Total					Result	p=	
Pre-HDIVC	19	0	19	481.000000	18.405655	12570.103971	(Woolf)	Pearson	32.4812	0.0000
Post-HDIVC	1	18	19		26.796892	-	(Cornfield)	Yates	28.9724	0.0000
Total	20	18	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
General (Sum)	No	Yes	Total					Result	p=	
Pre-HDIVC	19	0	19	481.000000	18.405655	12570.103971	(Woolf)	Pearson	32.4812	0.0000
Post-HDIVC	1	18	19		26.796892	-	(Cornfield)	Yates	28.9724	0.0000
Total	20	18	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
Patient Score	No	Yes	Total					Result	p=	
Pre-HDIVC	19	0	19	81.000000	4.201687	1561.515591	(Woolf)	Pearson	18.5714	0.0000
Post-HDIVC	6	13	19		6.700994	-	(Cornfield)	Yates	15.8242	0.0001
Total	25	13	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			

Os resultados do qui quadrado da associação para todas as categorias estão acima do valor crítico (para um grau de liberdade) e todos os valores de p são <0,05; portanto, rejeitamos a hipótese nula.

Os resultados do Teste Exato de Fisher para todas as categorias têm um valor de p <0,05, portanto, rejeitamos a hipótese nula.

Em todas as categorias, a administração de HDIVC mostrou uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento com HDIVC e a melhora nos escores de QV.

Atividade doméstica:

$X^2 = 16,41$ ; Correção de Yates = 13,78, IC 95% {3,40 - 1241,24};  $p = 0,0002$  & Teste de Fischer  $p = 0,0000$ .

Atividade de rotina:

$X^2 = 29,19$ ; Correção de Yates = 25,85, IC95% {12,24 - 6085,50};  $p = 0,0000$  & Teste de Fischer  $p = 0,0000$ .

Atividade emocional:

$X^2 = 32,48$ ; Correção de Yates = 28,97, IC 95% {18,40 - 12570,10};  $p = 0,0000$  & Teste de Fischer  $p = 0,0000$ .

Atividades Domésticas + Rotineiras + Emocionais Combinadas:

$X^2 = 32,48$ ; Correção de Yates = 28,97, IC 95% {18,40 - 12570,10};  $p = 0,0000$  & Teste de Fischer  $p = 0,0000$ .

Pontuação geral do paciente:

$X^2 = 18,57$ ; Correção de Yates = 15,82, IC 95% {4,20 - 1561,51};  $p = 0,0001$  & Teste de Fischer  $p = 0,0000$ .

Nossos dados sugerem uma forte associação entre a intervenção de HDIVC e a melhora da QV em todas as categorias.

## **DISCUSSÃO**

O nosso é um estudo observacional que analisa o efeito do HDIVC na QV de pacientes ambulatoriais com câncer recebendo tratamento em dois centros de medicina integrativa em Bogotá. O HDIVC é comumente usado nesses centros com pacientes com câncer que também estão recebendo terapias padrão. As doses de HDIVC utilizadas são mais típicas das altas doses utilizadas nos ensaios clínicos atuais e visam atingir níveis elevados de Vit C.

Muitos estudos relataram melhora na QV em pacientes com câncer com HDIVC. Klimant et al. [\(12\)](#) em 2018 revisaram o uso de HDIVC em tratamentos de câncer e deram recomendações para um uso eficaz, mas conservador, de HDIVC em combinação com quimioterapia.

Os estudos que investigam o efeito do HDIVC, incluindo estudos de qualidade de vida, têm usado uma grande variedade de doses, desde 7,5 g até 150 g de VCI com uma variedade de esquemas de dosagem empregados.

No entanto, poucos estudos foram estudos formais de qualidade de vida medindo a qualidade de vida usando uma variedade de questionários validados. Alguns outros estudos anteriores de qualidade de vida examinaram doses mais baixas de IVC; doses de 7,5 gramas semanais (18) e 10 gramas (2 doses com 3 dias de intervalo) (21), doses muito mais baixas do que a dose típica usada nos ensaios clínicos atuais e nos centros médicos de Bogotá. Três outros estudos de qualidade de vida examinaram um esquema de dosagem mais alto. Ou et al. em 2017 (19) usaram 1,0, 1,2 ou 1,5 gramas / kg, Takahashi et al (20) em 2011 observaram o protocolo de Riordan, aprox. 140 gramas / semana e Bazzan et al. (22) em 2018 observou uma ampla gama de doses e horários em um hospital, variando de 50 - 150 gramas por dose). Três estudos anteriores (Ou et al. (19) dose alta, Takahashi et al (20) dose alta e Yeom et al (21) dose baixa) usaram o QLQ-30 para medir pré e pós HDIVC em pacientes com câncer.

Nossos resultados se comparam favoravelmente aos resultados de estudos anteriores do QLQ-30.

**Tabela 4:** EORTC QLQ-30, comparação do estado de saúde global

HDIVC EORTC Score ± SD	Current study		Yeom 2007 (21)		Takahashi 2012 (20) (after 4 weeks)	
Study	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Global health status/QoL	41 ± 25	70 ± 16	36 ± 18	55 ± 16	45 ± 28	61 ± 24

Nossos resultados também se comparam favoravelmente com estudos que usaram métodos diferentes para comparar a QV (Vollbracht et al 2011 (18), Bazzan et al (22) 2018)

Nosso estudo não é de variação de dose. Não solicitamos aos centros médicos que modifiquem seus tratamentos, a QV não é o único motivo para o tratamento. Não coletamos dados sobre os efeitos de diferentes doses ou protocolos de HDIVC na QV.

O protocolo de Riordan usado nos EUA (24) é titulado para cada paciente para atingir um nível sanguíneo de 350 mg% de Vit C por volta do terceiro dia do protocolo. Alguns pacientes requerem consideravelmente mais VCI do que a média para atingir esses níveis, alguns requerem consideravelmente menos. Portanto, a quantidade total de Vit C administrada durante o período do protocolo pode variar bastante de paciente para paciente. Na experiência clínica na Colômbia, a quantidade de HDIVC necessária para atingir níveis elevados no sangue é, em média, menor do que nos EUA. Além disso, os centros médicos de Bogotá testam rotineiramente para deficiência de G6PD e função renal adequada em todos os pacientes antes do tratamento de VCI, conforme descrito no protocolo de Riordan (24). A deficiência de G6PD é incomum em nossa população colombiana e parece ser mais comum nos Estados Unidos e em alguns outros países. Estamos cientes, então, de algumas diferenças em nossa população em relação aos níveis de G6PD nos EUA.

### **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Este é um estudo observacional. As associações foram medidas entre a administração de altas doses de vitamina C e as mudanças na qualidade de vida. Procuramos obter dados preliminares sobre a eficácia da administração de vitamina C em nossa população, com o objetivo de dimensionar adequadamente um futuro ensaio clínico sobre vitamina C e QV em pacientes com câncer. Este estudo não respondeu às questões em aberto sobre o uso de vitamina C em altas doses na QV, não observamos ou medimos: o efeito da variação da dose em diferentes coortes, a duração da eficácia de uma dose, o uso de um controle de placebo .

### **CONCLUSÃO**

Tivemos resultados encorajadores de nosso estudo observacional. Em ambos os escores do EORTC QLQ-30 e uma estatística descritiva de alteração percentual, observamos que o HDIVC foi associado a uma melhora significativa na QV relatada.

Para os escores da escala QLQ-30, foram observadas melhorias significativas na QV ( $p < 0,01$ ) para; Estado de saúde global / QV, Funcionamento físico, Funcionamento do papel, Funcionamento emocional, Funcionamento social, Fadiga, Dor, Insônia e melhorias significativas na QV ( $p < 0,05$ ) foram observados para: Náusea e vômito, Dispneia, Perda de apetite.

Dos 19 pacientes avaliados nas categorias Atividade Doméstica, Atividade de Rotina e Atividade Emocional, apenas um não relatou melhora na qualidade de vida e 18 pacientes referiram melhora (94,73%). Todos os testes estatísticos nessas categorias mostraram uma forte associação entre o tratamento com HDIVC e a melhora da QV em nossa população de estudo.

No geral, a administração de HDIVC teve um efeito positivo significativo na qualidade de vida dos pacientes. Mais estudos sobre HDIVC na qualidade de vida em coortes de câncer são necessários.

### **lista de abreviações**

EORTC: Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer

QLQ-30: Questionário EORTC QLQ-30 versão 3

HDIVC: Alta dose intravenosa de Vitamina C

QoL: Qualidade de Vida

OMS: Organização Mundial da Saúde

SSN (ou LR): Solução Salina Normal ou Lactato de Ringer

X<sup>2</sup> : Teste Qui quadrado

IV: Intravenoso

FRAS4: Sistema Analítico de Radicais Livres

### **Consentimento para publicação**

Este artigo é apresentado no *Orthomolecular Medicine News Service* com a gentil permissão do Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine (ACNEM) <https://www.acnem.org/> , que o publicou pela primeira vez no *ACNEM Journal* 2109, 38: 4, p 28-37.

Todos os dados foram desidentificados. Os pacientes individuais são referidos por um número de identificação ou código do paciente. Os pacientes assinaram um termo de consentimento para publicação. Nenhum dado de identificação do paciente foi incluído na publicação ou tabelas associadas.

### **Interesses competitivos**

HG recebeu bolsas de pesquisa de Terapias Biológicas que compreendem frascos de IVC fornecidos gratuitamente para este estudo. HG possui ações da empresa farmacêutica Grupo Gales SAS, que importa vitamina C da Biological Therapies para a Colômbia.

CC declara que não tem interesses concorrentes. GG declara que não tem interesses conflitantes.

### **Financiamento**

Biological Therapies, AUSTRALIA, A Division of Orthomolecular Medisearch Laboratories Pty Ltd. ACN 006 897 856 Suite 5, 20-30 Malcolm Road (PO Box 702) Braeside VIC 3195 Austrália  
As terapias biológicas forneceram gratuitamente a vitamina C usada neste estudo, registrada na Colômbia INVIMA 2016M-0012358-R1

### **Contribuições do autor**

HG, CC e GG desenharam o estudo. CC preparou as tabelas de dados para o estudo e conduziu as análises uma vez que os dados estavam completos no paciente nº. 22. CC preparou as interpretações dos dados em espanhol. HG preparou o manuscrito original e traduziu todos os materiais do espanhol para o inglês. Este estudo não foi publicado em espanhol.

### **Reconhecimentos**

#### ***ASSISTENTES LOCAIS***

Sr. Jhon Cantor, Assistente de Análise Estatística, Grupo Gales  
Sra. Astrid Llorente, Chefe de Enfermagem, Grupo Gales  
Sra. Mónica Padilla Pinzón, Enfermeira Auxiliar, Grupo Gales.  
Sra. Sandra Villagrán, Farmacêutica, Grupo Gales.

JC, AL, MPP e SV forneceram logística e suporte para o estudo.

#### ***MÉDICOS EXTERNOS***

Dr. Helber Prieto Epidemiologista, Especialista em Saúde / Medicina do Trabalho, SCMPO (Sociedade Colombiana de Medicina Preventiva).  
Dr. Santiago Rojas, Cuidados Paliativos, Colômbia  
Dr. Rocio Leudo, Dentista, Faculdade Odontológica Colombiana, Colômbia

HP, SR e RL foram observados na prática clínica. A HP forneceu suporte para análise estatística

### **Autores:**

**Dr. Hugo Galindo Salom** , Epidemiologista Especialista, Mestre em Educação SCMPO (Sociedad Colombiana de Medicina Preventiva y Ortomolecular - Sociedade Colombiana de Medicina Preventiva). <https://www.sociedadcolombianamedicinapreventiva.com/>

Via Cajica Km 1,5 Avenida Los Zipas Tres Esquinas Setor Bomberos Edificio Conex, Consultorio 610 Tel: (571) 795 4215 Chía Colombia [hgalindo@grupogales.com](mailto:hgalindo@grupogales.com)

**Dr. Carlos Carrillo** , Epidemiologista Especialista, SCMPO (Sociedad Colombiana de Medicina Preventiva y Ortomolecular - Sociedade Colombiana de Medicina Preventiva). <https://www.sociedadcolombianamedicinapreventiva.com/> Via Cajica Km 1.5 Avenida Los Zipas Tres Esquinas Setor Bomberos Edificio Conex, Consultorio 610 Tel: (571) 795 4215 Chía Colombia [bravoscarlos04@gmail.com](mailto:bravoscarlos04@gmail.com)

**Prof. Gladys Galvis** , Coordenadora de Terapias Alternativas, Universidade de Rosario, Colômbia. [glagalvis@gmail.com](mailto:glagalvis@gmail.com)

## Referências

1. Weber P, Bendich A, Schalch W. (1996) Vitamina C e saúde humana - uma revisão dos dados recentes relevantes para as necessidades humanas. Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam-Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr. 66: 19-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8698541>
2. Peterkofsky B. (1991) Necessidade de ascorbato para hidroxilação e secreção de procolágeno: relação com a inibição da síntese de colágeno no escorbuto. Am J Clin Nutr. 54 (6 Suplemento): 1135S-1140S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1720597>
3. McRae MP. (2008) A suplementação de vitamina C reduz o colesterol e triglicerídeos da lipoproteína de baixa densidade: uma meta-análise de 13 ensaios clínicos randomizados. J Chiropr Med. 7: 48-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674720>
4. Padayatty SJ, Levine M. (2016) Fisiologia da vitamina C: o conhecido e o desconhecido e Goldilocks. Oral Dis. 22: 463-493. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.12446>
5. Camarena V, Wang G. (2016) O papel epigenético da vitamina C na saúde e na doença. Cell Mol Life Sei. 73: 1645-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846695>
6. Marik PE. (2018) Hidrocortisona, ácido ascórbico e tiamina (terapia HAT) para o tratamento da sepse. Concentre-se no ácido ascórbico. Nutrientes. 10 (11). <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1762>
7. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. (2011) Resuscitation After Grave Burn Care Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review: J Burn Care Res. 32: 110117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131846>

8. Ichim TE, Minev B, Braciak T, Luna B, Hunninghake R, Mikirova NA, et al. (2011) Ácido ascórbico intravenoso para prevenir e tratar a sepse associada ao câncer? J Transl Med. 9:25. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-5876-9-25>
9. Lane DJR, Richardson DR. (2014) O papel ativo da vitamina C no metabolismo do ferro em mamíferos: muito mais do que apenas absorção aprimorada de ferro! Free Radic Biol Med. 75: 69-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048971>
10. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. (2001) Citotoxicidade de ascorbato, ácido lipóico e outros antioxidantes em tumores in vitro de fibra oca. Br J Cancer. 84: 1544-1550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384106>
11. Carr AC, Vissers MCM, Cook JS. (2014) The Effect of Intravenous Vitamin C on Cancer- e Chemotherapy-Related Fatigue and Quality of Life. Front Oncol 4: 283. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2014.00283/full>
12. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. (2018) Vitamina C intravenosa no cuidado de suporte de pacientes com câncer: uma revisão e uma abordagem racional. Curr Oncol. 25: 139-148. <https://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3790/2697>
13. Jacob RA, Sotoudeh G. (2002) Vitamin C function and status in iron deficiency disease. Nutr Clin Care 5: 66-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12134712>
14. Cameron E, Pauling L. (1976) Ascorbato suplementar no tratamento de suporte do câncer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci. 73: 3685-3689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068480>
15. Parrow NL, Leshin JA, Levine M. (2013) Parenteral Ascorbate As a Cancer Therapeutic: A Reassessment Based on Pharmacokinetics. Signal antioxidante Redox. 19: 2141-2156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23621620>
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993) Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer QLQ-C30: um instrumento de qualidade de vida para uso em ensaios clínicos internacionais em oncologia. J Natl Cancer Inst. 85: 365-376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390>
17. Cruz Bermudez HF, Moreno Collazos JE, Angarita Fonseca A (2013). Medición de la calidad de vida for the cuestionario QLQ-C30 en sujetos con diversos tipos de cáncer de la ciudad de Bucaramanga- Colombia. Enferm Glob 12 (2): # 30 - Abril. <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/eglobal.12.2.160351>
18. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. (2011) Administração intravenosa de vitamina C melhora a qualidade de vida em pacientes com câncer de mama durante quimio- / radioterapia e pós-tratamento: resultados de uma

retrospectiva multicêntrica, Estudo Epidemiológico de Coorte na Alemanha. Na Vivo. 25: 983-990. <http://iv.iarjournals.org/content/25/6/983.long>

19. Ou J, Zhu X, Lu Y, Zhao C, Zhang H, Wang X, et al. (2017) A segurança e a farmacocinética da sinergia de ácido ascórbico intravenoso em altas doses com eletrohipertermia modulada em pacientes chineses com câncer de pulmão de células não pequenas em estágio III-IV. Eur J Pharm Sci. 109: 412-418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847527>

20. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. (2012) A vitamina C intravenosa em altas doses melhora a qualidade de vida em pacientes com câncer. Pers Med Universe. 1: 49-53. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2186495012000132>

21. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. (2007) Mudanças de Pacientes com Câncer Terminal? Qualidade de vida relacionada à saúde após administração de altas doses de vitamina C. J Korean Med Sci. 22: 7-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17297243>

22. Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. (2018) Avaliação retrospectiva da experiência clínica com ácido ascórbico intravenoso em pacientes com câncer. Integr Cancer Ther. 17: 912-920. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735418775809>

23. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, Jackson JJ, Meng X, Taylor P, et al. (2003) Ácido ascórbico intravenoso: protocolo para sua aplicação e uso. PR Health Sci J. 22: 287-290. <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/12/89022715.pdf>

24. Riordan Clinic (2013) O Protocolo Riordan IVC para Tratamento Adjunto do Câncer. Ascorbato intravenoso como agente quimioterápico e modificador da resposta biológica. Riordan Clinic. <https://riordanclinic.org/research-study/vitamin-c-research-ivc-protocol>

### **Medicina nutricional é medicina ortomolecular**

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