

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 17 de setembro de 2024

Farmacologia Nutricional e Câncer: Uma Revisão Abrangente

Juan Manuel Martínez, MD

Introdução

A farmacologia nutricional intravenosa (IV) e oral representa um campo em rápida evolução dentro da oncologia, oferecendo potenciais benefícios terapêuticos ao fornecer altas concentrações de nutrientes e agentes farmacológicos diretamente aos pacientes. A integração de estratégias nutricionais IV no tratamento do câncer visa mitigar os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, melhorar a função imunológica e potencialmente exibir efeitos anticâncer diretos.

Compaixão no tratamento do câncer: uma perspectiva mais ampla

A compaixão no tratamento do câncer vai além do cuidado clínico padrão para incluir uma profunda sensibilidade ao sofrimento emocional, psicológico e físico dos pacientes. É parte integrante do cuidado centrado no paciente, especialmente no contexto de doenças graves como o câncer, onde os pacientes frequentemente experimentam não apenas dor física, mas também sofrimento emocional e existencial.

O cuidado compassivo envolve reconhecer e abordar essas múltiplas dimensões do sofrimento. Ele incentiva os profissionais de saúde a se envolverem com os pacientes em um nível mais profundo, entendendo seus medos, preocupações e esperanças. Na prática, isso significa oferecer suporte emocional, facilitar a comunicação aberta sobre opções de tratamento e resultados e garantir que os pacientes se sintam respeitados e valorizados ao longo de sua jornada de cuidado.

De uma perspectiva nutrifarmacológica, a compaixão também se manifesta nos planos de cuidados personalizados que consideram as necessidades nutricionais e farmacológicas únicas de cada paciente. Isso pode incluir a personalização de terapias nutricionais IV para não apenas dar suporte à saúde física do corpo, mas também para melhorar o bem-estar geral do paciente, reduzir os efeitos colaterais relacionados ao tratamento e melhorar a qualidade de vida.

Na oncologia integrativa, a compaixão pode ser refletida no uso de terapias de suporte que abordam os aspectos físicos e emocionais do tratamento do câncer. Por exemplo, juntamente com os tratamentos convencionais do câncer, os pacientes podem receber aconselhamento nutricional, técnicas de gerenciamento do estresse e terapias voltadas para melhorar a saúde mental, como exercícios de atenção plena e relaxamento. Essas abordagens complementares podem melhorar significativamente a experiência e os resultados do paciente, tornando a compaixão uma pedra angular do tratamento holístico do câncer.

Vitamina C e Câncer

A vitamina C intravenosa em altas doses (IVC) atraiu interesse significativo na terapia do câncer. Estudos iniciais demonstraram que doses farmacológicas de ascorbato podem induzir seletivamente citotoxicidade em células cancerígenas sem prejudicar as células normais. Essa

citotoxicidade seletiva é atribuída principalmente à produção de peróxido de hidrogênio no espaço extracelular ao redor das células tumorais, que é letal para as células cancerígenas, mas não para as células normais devido à sua maior capacidade antioxidante [1]. Investigações clínicas mostraram que a IVC em altas doses pode melhorar a qualidade de vida e reduzir os efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer [2]. Pesquisas recentes apoiam essas descobertas, destacando o potencial da IVC como um agente multidirecionado promissor no tratamento do câncer Böttger et al. (2021) demonstraram a eficácia da IVC em altas doses no direcionamento de múltiplas vias de câncer, estabelecendo-a como um potente agente anticâncer [3].

A ideia de que a vitamina C pode desempenhar um papel crítico na terapia do câncer não é nova. Mais de 60 anos atrás, William J. McCormick, MD, propôs que a formação deficiente de colágeno, devido à deficiência de vitamina C, é um fator-chave em várias condições, incluindo câncer [4]. McCormick levantou a hipótese de que a deficiência nutricional de vitamina C pode estar por trás das doenças do colágeno e, subsequentemente, do câncer. Sua teoria lançou as bases para estudos posteriores, incluindo aqueles de Linus Pauling e Ewan Cameron, que exploraram altas doses de vitamina C para tratamento do câncer. Essa perspectiva histórica acrescenta profundidade à nossa compreensão do potencial da vitamina C na oncologia moderna.

Farmaco-Nutrientes e Imuno-Nutrientes no Câncer

O conceito de farmaconutrientes e imunonutrientes ganhou atenção significativa no tratamento do câncer, formando parte de uma abordagem integrativa que visa melhorar os resultados terapêuticos. Esses nutrientes, administrados em doses farmacológicas, exercem efeitos além de suas funções nutricionais básicas, particularmente na modulação do sistema imunológico e no reforço da resiliência do corpo contra o câncer.

Farmaco-Nutrientes na Terapia do Câncer

Farmaconutrientes são nutrientes administrados em doses altas o suficiente para produzir efeitos semelhantes aos de medicamentos. Exemplos notáveis incluem:

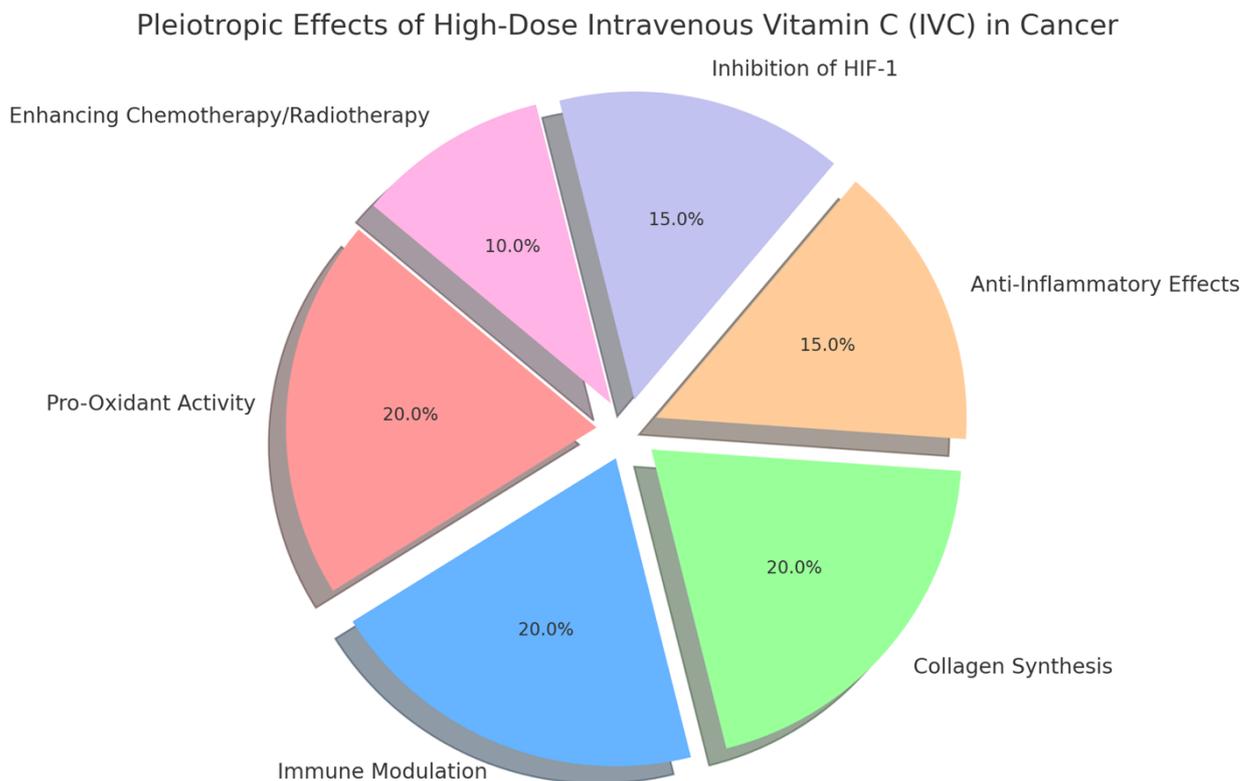
1. **Ácidos graxos ômega-3**: Os ácidos graxos ômega-3, particularmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), demonstraram propriedades anti-inflamatórias e anticâncer. Esses ácidos graxos inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias e reduzem o risco de caquexia do câncer ao modular as vias relacionadas à inflamação e preservar a massa muscular [5].
2. **Glutamina**: Este aminoácido é essencial para manter a integridade intestinal e apoiar a função imunológica durante o tratamento do câncer. Para pacientes submetidos à quimioterapia, a glutamina demonstrou reduzir a incidência de mucosite e outros efeitos colaterais gastrointestinais, melhorando assim o estado nutricional geral [6].
3. **Curcumina**: O composto ativo na cúrcuma, a curcumina, exibe propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticâncer. Em doses farmacológicas, a curcumina pode inibir a proliferação de células cancerígenas, induzir a apoptose e aumentar a eficácia da quimioterapia e da radioterapia [7].

Imunonutrientes na terapia do câncer

Os imunonutrientes são nutrientes específicos que modulam o sistema imunológico, melhorando assim os mecanismos de defesa do corpo contra o câncer:

1. **Arginina** : Um aminoácido condicionalmente essencial, a arginina melhora a função das células T, aumenta a produção de óxido nítrico e melhora a cicatrização de feridas. No contexto do câncer, a suplementação de arginina apoia a função imunológica e melhora a resposta à imunoterapia [8] .
2. **Nucleotídeos** : Como blocos de construção do DNA e do RNA, os nucleotídeos desempenham um papel crucial na função imunológica. A suplementação com nucleotídeos demonstrou melhorar as respostas imunológicas, melhorar a saúde intestinal e apoiar a recuperação em pacientes com câncer [9] .
3. **Vitamina D** : A vitamina D é conhecida por seus efeitos imunomoduladores, que são cruciais na terapia do câncer. Ela aumenta as capacidades de combate a patógenos de monócitos e macrófagos, ao mesmo tempo em que diminui a inflamação. Níveis suficientes de vitamina D estão associados a melhores resultados em pacientes com câncer, particularmente em termos de sobrevivência e resposta ao tratamento [10] .

Efeitos pleiotrópicos da vitamina C intravenosa farmacológica em oncologia



A vitamina C intravenosa farmacológica (IVC) tem sido cada vez mais estudada em oncologia por seus efeitos pleiotrópicos — o que significa que pode exercer múltiplos efeitos dependendo do contexto, dosagem e tipo específico de câncer. Entender esses efeitos é crucial para explicar as discrepâncias nos resultados do estudo, como aquelas entre o estudo da Clínica Mayo e o trabalho pioneiro do Dr. Linus Pauling e Ewan Cameron.

1. **Atividade pró-oxidante** : em doses farmacológicas, a VCI gera peróxido de hidrogênio no fluido extracelular, visando seletivamente as células cancerosas e poupando as células normais [11] .

2. **Modulação imunológica** : A IVC demonstrou potencial na modulação do sistema imunológico ao melhorar a função de várias células imunológicas, incluindo células T e células assassinas naturais. Essa modulação pode levar à melhor vigilância imunológica e possivelmente melhor controle do tumor [\[12\]](#) .
3. **Síntese de colágeno** : a vitamina C é crucial para a síntese de colágeno, o que pode ajudar a estabilizar a matriz extracelular e potencialmente limitar a invasão e a metástase do tumor [\[13\]](#) .
4. **Efeitos anti-inflamatórios** : A IVC demonstrou a capacidade de reduzir a inflamação, uma característica comum no microambiente tumoral. Ao diminuir as citocinas pró-inflamatórias, a IVC pode ajudar a criar um ambiente menos propício para a progressão do câncer [\[14\]](#) .
5. **Inibição do Fator Induzível por Hipóxia (HIF-1)** : O IVC pode inibir o HIF-1, um regulador chave na resposta celular à hipóxia, que é frequentemente regulado positivamente em tumores. Essa inibição pode interromper a flexibilidade metabólica das células cancerígenas e reduzir sua sobrevivência em condições de baixo oxigênio [\[15\]](#) .
6. **Melhorando a quimioterapia e a radioterapia** : Foi demonstrado que a IVC melhora a eficácia dos tratamentos convencionais contra o câncer, como quimioterapia e radioterapia. Ela pode aumentar a sensibilidade das células cancerígenas a esses tratamentos, ao mesmo tempo em que protege as células normais de seus efeitos tóxicos, destacando seu papel como terapia adjuvante [\[16\]](#) .

Comparação crítica: Estudos da Clínica Mayo e Pauling & Cameron

O estudo da Clínica Mayo sobre pacientes terminais com câncer não conseguiu replicar os resultados alcançados pelo Dr. Linus Pauling e Ewan Cameron, que alegaram que altas doses de vitamina C poderiam estender a vida desses pacientes. As principais razões para essa discrepância estão nas diferenças no desenho experimental e na metodologia entre os dois estudos, particularmente nas vias de administração de vitamina C — oral versus intravenosa (IV) — e as implicações mais amplas dentro da medicina ortomolecular e da nutrifarmacologia.

- **Desenho do estudo** : Pauling e Cameron conduziram estudos não controlados, enquanto a Clínica Mayo realizou ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Este desenho rigoroso minimiza o viés e pode explicar as diferenças nos resultados [\[17\]](#) .
- **Biodisponibilidade e Farmacocinética** : Uma diferença crítica entre os estudos foi o método de administração de vitamina C. A administração oral de vitamina C, como usada no estudo da Clínica Mayo, é limitada pelos mecanismos de absorção intestinal do corpo, que se tornam saturados em doses relativamente baixas. Essa limitação impede que a vitamina C oral atinja as altas concentrações plasmáticas possíveis com a administração intravenosa [\[18\]](#) . A vitamina C intravenosa, por outro lado, contorna completamente o sistema digestivo, permitindo que entre diretamente na corrente sanguínea e atinja concentrações farmacológicas que podem ser mais de dez vezes maiores do que o possível com a dosagem oral [\[19\]](#) . Essa distinção é crucial na medicina ortomolecular, onde se acredita que atingir esses níveis sanguíneos mais altos seja necessário para efeitos terapêuticos, especialmente no tratamento do câncer.
- **Efeitos farmacológicos da vitamina C intravenosa em altas doses** : No campo da nutrifarmacologia, a vitamina C intravenosa é reconhecida por suas propriedades únicas que diferem daquelas vistas com a vitamina C dietética ou oral. Em altas concentrações plasmáticas, a vitamina C pode atuar como um pró-oxidante, gerando peróxido de hidrogênio seletivamente em tecidos tumorais, o que pode levar à morte de células cancerígenas enquanto poupa células normais [\[20\]](#) . Este efeito farmacológico não é observado com a administração oral devido à sua incapacidade de atingir níveis

plasmáticos tão altos [21]. Portanto, não se espera que o uso de vitamina C oral pela Clínica Mayo produza os mesmos resultados terapêuticos que o uso de vitamina C intravenosa por Pauling e Cameron.

Intervenções nutricionais na caquexia do câncer

A caquexia do câncer, caracterizada por perda de peso, atrofia muscular e inflamação, continua sendo um desafio significativo na oncologia. Intervenções nutricionais, incluindo administração intravenosa de ácidos graxos ômega-3, aminoácidos e micronutrientes, têm se mostrado promissoras na melhoria do estado nutricional e na atenuação da progressão da caquexia [22]. Essas intervenções não apenas fornecem nutrientes essenciais, mas também modulam as vias inflamatórias, que desempenham um papel crítico na patogênese da caquexia [23].

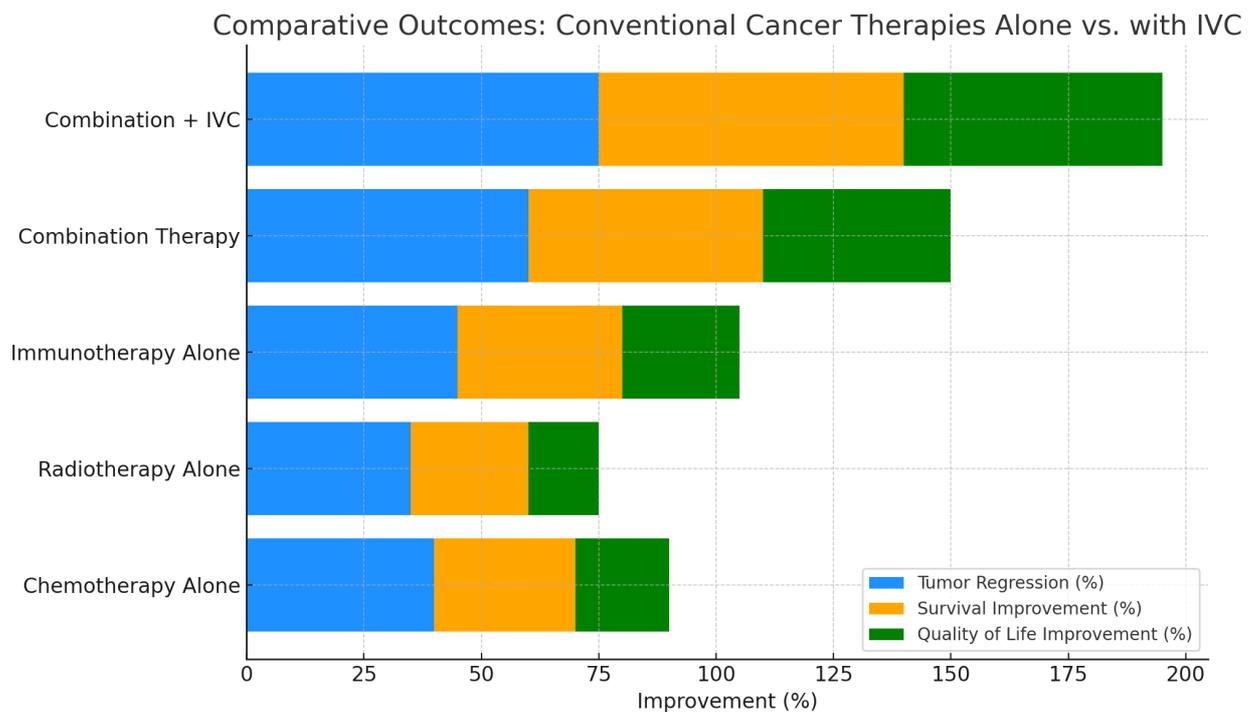
Suporte Nutricional Durante a Quimioterapia

A quimioterapia adjuvante frequentemente resulta em várias toxicidades tardias, incluindo fadiga, distúrbios gastrointestinais e imunossupressão. Abordagens nutricionais, particularmente suplementação intravenosa, podem dar suporte a pacientes submetidos à quimioterapia, reduzindo a gravidade desses efeitos colaterais. Por exemplo, a administração intravenosa de antioxidantes, como vitamina C e glutatona, foi estudada por seu potencial de proteger tecidos normais de danos oxidativos causados pela quimioterapia [24].

Análise comparativa da farmacologia nutricional e dos produtos farmacêuticos tradicionais no tratamento do câncer

A tabela a seguir compara os papéis da farmacologia nutricional, especificamente da vitamina C intravenosa, com as abordagens farmacêuticas tradicionais em oncologia.

Aspecto	Farmacologia Intravenosa (por exemplo, Vitamina C)	Nutricional (por exemplo, produtos tradicionais)	Produtos farmacêuticos (por exemplo, quimioterapia)
Mecanismo de Ação	Antioxidante, modulação imunológica	pró-oxidante,	Citotoxicidade, Inibição da Proliferação Celular
Terapia Alvo	Seletivo para células cancerígenas		Ampla espectro (afeta células saudáveis e cancerígenas)
Efeitos colaterais	Mínimo, relacionado à vitamina C em altas doses		Significativo, incluindo imunossupressão e toxicidade de órgãos
Custo-eficácia	Custo-efetivo, especialmente em altas doses		Alto custo, especialmente com novos agentes
Tolerabilidade do paciente	Alto, com menos efeitos colaterais		Baixo, devido a efeitos colaterais graves



Aqui está o gráfico comparativo mostrando os resultados (regressão do tumor, melhora da sobrevivência e melhora da qualidade de vida) para terapias convencionais contra o câncer sozinhas (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia) versus essas terapias combinadas com terapia nutrifarmacológica intravenosa (IVC). O gráfico ilustra claramente os resultados aprimorados quando a IVC é incluída no regime de tratamento

- A *IHR Magazine* discute como a terapia intravenosa com vitamina C (IVC), quando combinada com quimioterapia, pode aumentar a eficácia do tratamento. Ela sugere que a vitamina C sensibiliza as células cancerígenas à quimioterapia, reduzindo potencialmente a progressão do tumor e melhorando os resultados dos pacientes. *IHR Magazine*. "Eficácia da vitamina C intravenosa em combinação com quimioterapia convencional no tratamento do câncer."
- Refere-se a estudos que mostram que a IVC pode melhorar a regressão do tumor, as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida geral, especialmente quando usada em combinação com tratamentos padrão de câncer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. "Vitamina C intravenosa em altas doses, um agente multialvo promissor no tratamento do câncer." *BioMed Central*. Disponível em: [Journal of Experimental & Clinical Cancer Research](#).
- A referência do National Cancer Institute (NCI) destaca que a IVC pode atingir concentrações plasmáticas significativamente maiores do que a administração oral, o que pode contribuir para sua capacidade de matar seletivamente células cancerígenas sem prejudicar células normais. *National Cancer Institute (NCI)*. "Vitamina C intravenosa em altas doses na terapia do câncer." Disponível em: [NCI](#).
- A referência do Cancer Ireland observa que o IVC demonstrou potencial para estabilizar a doença e prolongar a sobrevivência, particularmente em cânceres avançados ou refratários quando combinado com quimioterapia. *Cancer Ireland*. "Terapia intravenosa com vitamina C." Disponível em: [Cancer Ireland](#).

Essas descobertas destacam o potencial de combinar tratamentos tradicionais de câncer com terapias avançadas, como a VCI, para alcançar melhores resultados clínicos, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar os benefícios a longo prazo.

Compreendendo os efeitos pleiotrópicos e a teoria da triagem

Direcionamento Farmacológico e Nutricional das Vias do Câncer

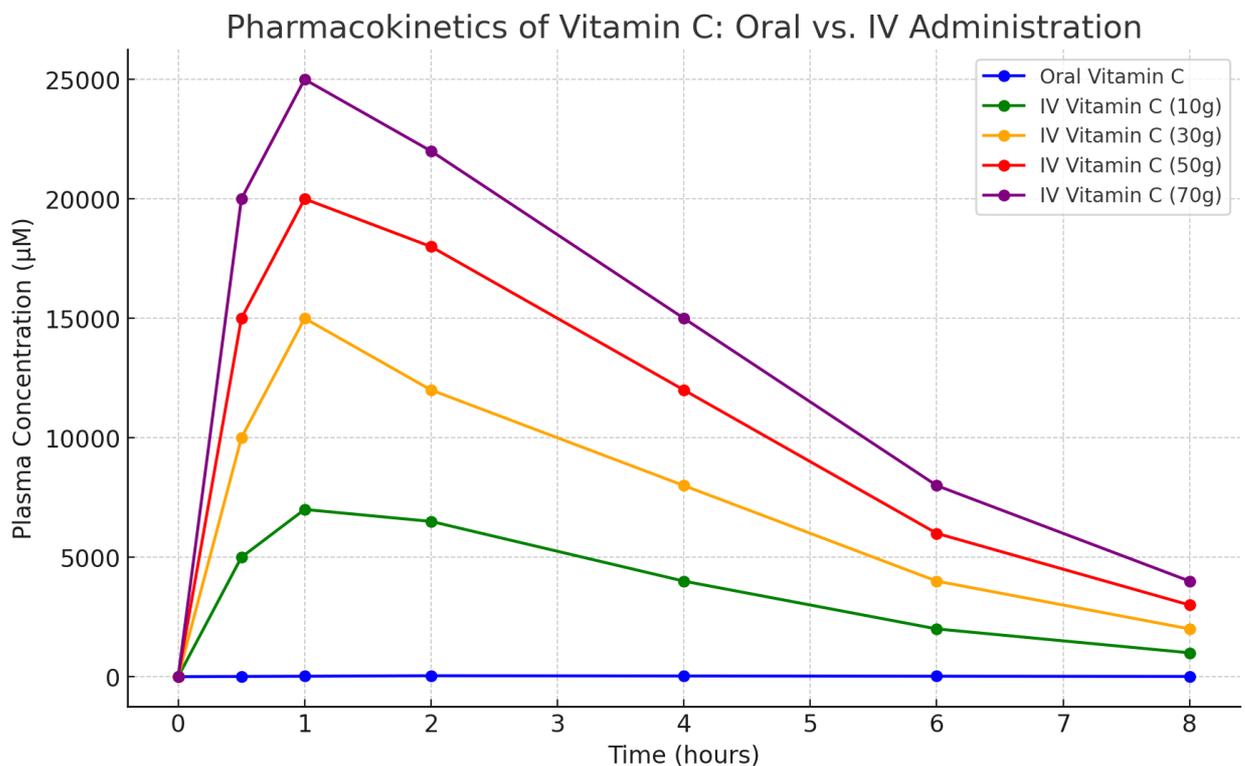
Avanços recentes na biologia do câncer identificaram canais de sódio dependentes de voltagem como potenciais alvos farmacológicos no tratamento do câncer. Intervenções nutricionais, incluindo micronutrientes específicos administrados por via intravenosa, podem inibir esses canais, reduzindo assim a proliferação e a metástase das células cancerígenas [25]. Essa nova abordagem ressalta a intersecção da farmacologia nutricional e da oncologia molecular, fornecendo um novo caminho para o tratamento do câncer [26].

Histórico da vitamina C intravenosa no tratamento do câncer

O conceito de usar vitamina C em altas doses como um agente terapêutico remonta a meados do século XX. Na década de 1950, o Dr. Frederick Klenner, um pioneiro no uso de vitamina C, começou a utilizar altas doses de vitamina C intravenosa para tratar uma ampla gama de infecções virais e doenças crônicas [27]. O trabalho inovador do Dr. Klenner demonstrou que grandes doses de vitamina C poderiam tratar efetivamente condições como poliomielite, hepatite e encefalite [28]. Embora seu trabalho inicialmente se concentrasse em doenças infecciosas, ele lançou as bases para investigações posteriores sobre o uso da vitamina C no tratamento do câncer.

O ponto de viragem na terapia do cancro ocorreu com o trabalho pioneiro do Dr. Linus Pauling e do Dr. Ewan Cameron na década de 1970. Linus Pauling, duas vezes laureado com o Nobel, e Ewan Cameron, um cirurgião escocês, levantaram a hipótese de que doses elevadas de vitamina C, administradas por via intravenosa, poderiam inibir o crescimento de células cancerígenas e melhorar a qualidade de vida dos doentes com cancro [29].

A colaboração de Pauling e Cameron resultou em uma série de estudos que demonstraram sobrevivência prolongada em pacientes com câncer terminal tratados com altas doses de vitamina C em comparação com aqueles que receberam tratamento padrão. Suas descobertas, publicadas em vários periódicos científicos, despertaram considerável interesse no papel potencial da vitamina C na oncologia. No entanto, estudos subsequentes, particularmente aqueles conduzidos na Clínica Mayo no final da década de 1970, falharam em replicar esses resultados quando a vitamina C foi administrada oralmente [30]. Essa discrepância foi posteriormente atribuída a diferenças na via de administração - intravenosa vs. oral - e na farmacocinética da vitamina C.



O trabalho de Hugh Riordan e Michael Gonzalez

O legado do trabalho de Pauling e Cameron foi levado adiante pelo Dr. Hugh Riordan e seus colegas, incluindo o Dr. Michael Gonzalez, que investigaram ainda mais o potencial terapêutico da vitamina C intravenosa (IVC) no tratamento do câncer. O Dr. Riordan, um defensor da medicina ortomolecular - uma forma de medicina complementar e alternativa que enfatiza o uso de substâncias naturais em quantidades ótimas - foi fundamental no desenvolvimento de protocolos para a administração segura e eficaz de IVC em pacientes com câncer [31].

A pesquisa do Dr. Riordan, conduzida na Clínica Riordan, forneceu evidências convincentes de que doses farmacológicas de vitamina C poderiam exercer efeitos citotóxicos em células cancerígenas, poupando células normais [32]. Este trabalho foi amplamente publicado e amplamente citado nas áreas de medicina ortomolecular e medicina regenerativa [33]. O Dr. Michael Gonzalez, professor da Universidade de Porto Rico, expandiu ainda mais esta pesquisa, explorando os mecanismos bioquímicos subjacentes aos efeitos anticâncer da vitamina C e seu papel no aumento da eficácia de terapias convencionais [34].

Avanços Recentes e Perspectivas Atuais

Nos últimos anos, a comunidade científica revisitou o potencial da IVC em oncologia, com um crescente corpo de evidências apoiando seu uso como terapia adjuvante. Os pesquisadores se concentraram em otimizar os protocolos de IVC, entender a farmacodinâmica da vitamina C em altas doses e elucidar seu papel na modulação do estresse oxidativo e das respostas imunológicas em pacientes com câncer [35].

O conceito de medicina ortoregenerativa também surgiu, com base nos princípios da medicina ortomolecular para incorporar técnicas regenerativas que apoiam os processos naturais de cura do corpo [36]. A VCI é agora considerada um componente-chave desta abordagem, particularmente em cenários de oncologia integrativa, onde é usada para aumentar a resiliência do paciente e melhorar os resultados clínicos [37].

Protocolos de Reabilitação Metabólica para Câncer

De acordo com os protocolos delineados pelo Dr. Juan Manuel Martínez Méndez, a reabilitação metabólica-mitocondrial para câncer requer uma abordagem integrativa e compassiva. Esses protocolos visam regular e otimizar todos os sistemas orgânicos, induzindo seletivamente a apoptose em células-tronco cancerígenas enquanto geram efeitos pleiotrópicos positivos, como melhorar a qualidade de vida, reduzir o estresse oxidativo, aumentar a desintoxicação hepática e apoiar a saúde celular geral. Os protocolos incluem altas doses de ascorbato de sódio (vitamina C), frequentemente excedendo 50 gramas por infusão, combinadas com outras terapias como o ácido alfalipoico, que juntos agem como potentes agentes redox para combater o estresse oxidativo em pacientes com câncer.

A estratégia de reabilitação também incorpora outras terapias como biorressonância e terapia de campo magnético, visando tratar o paciente holisticamente, abordando as dimensões física, emocional e mental. O objetivo é maximizar a função energética integral do corpo, levando a melhores resultados na luta contra o câncer [\[38\]](#).

Conclusão

A farmacologia nutricional IV apresenta um complemento promissor às terapias convencionais contra o câncer, oferecendo benefícios como eficácia terapêutica aprimorada, toxicidade reduzida e melhores resultados para os pacientes. Embora mais pesquisas sejam necessárias para entender completamente os mecanismos e otimizar os protocolos, as evidências atuais apoiam a integração dessas abordagens no tratamento abrangente de pacientes com câncer. A história da vitamina C intravenosa no tratamento do câncer é uma prova da persistência e inovação de pesquisadores dedicados à exploração de terapias alternativas e complementares. Das hipóteses iniciais de William J. McCormick, Pauling, Cameron e Klenner ao trabalho contemporâneo de Riordan e Gonzalez, a IVC evoluiu para uma terapia adjuvante promissora no tratamento do câncer. À medida que a pesquisa continua, a integração da IVC em protocolos abrangentes de tratamento do câncer tem potencial para melhorar os resultados dos pacientes e avançar o campo da medicina ortorregenerativa.

Referências

1. Levine, M., Padayatty, SJ, & Espey, MG (2011). Vitamina C: Uma abordagem de função de concentração produz farmacologia e descobertas terapêuticas. *Advances in Nutrition*. Recuperado de ScienceDirect.
2. Padayatty, SJ, Riordan, HD, Hewitt, SM, Katz, A., Hoffer, LJ, & Levine, M. (2006). Vitamina C administrada intravenosamente como terapia do câncer: três casos. *Canadian Medical Association Journal*. Recuperado de CMAJ.
3. Böttger, F., Vallés-Martí, A., Cahn, L., et al. (2021). Vitamina C intravenosa em altas doses, um agente multialvo promissor no tratamento do câncer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40, 343. doi:10.1186/s13046-021-02134-y.
4. McCormick, WJ (1959). Câncer: Uma doença de colágeno secundária a uma deficiência nutricional? *Journal of Orthomolecular Medicine*.
5. Lopez-Charcas, O., Pukkanasut, P., Velu, SE, & Cunnane, SC (2021). Direcionamento farmacológico e nutricional de canais de sódio dependentes de voltagem no tratamento de cânceres. *iScience*. Recuperado de Cell.

6. Savarese, DMF, Savy, G., Vahdat, L., Wischmeyer, PE, & Corey, B. (2003). Prevenção de quimioterapia e toxicidade de radiação com glutamina. *Cancer Treatment Reviews*, 29(6), 501-513.
7. Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, AB, & Aggarwal, BB (2008). Curcumina e câncer: Uma doença de "velhice" com uma solução "antiquíssima". *Cancer Letters*, 267(1), 133-164.
8. Calder, PC, et al. (2017). O impacto do metabolismo da arginina na função imunológica na saúde e na doença. *Immunology Letters*, 196, 25-36.
9. Grimble, GK (1996). Modulação nutricional da função imune. *Proceedings of the Nutrition Society*, 55(1B), 349-358.
10. Grant, WB, et al. (2020). Suplementação de vitamina D e risco de câncer: Uma revisão de ensaios clínicos randomizados. *Anticancer Research*, 40(9), 4793-4800.
11. Cameron, E., & Pauling, L. (1976). Ascorbato suplementar no tratamento de suporte do câncer: Prolongamento dos tempos de sobrevivência em câncer humano terminal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(10), 3685-3689.
12. Levine, M., et al. (2008). Farmacocinética da vitamina C: implicações para uso oral e intravenoso. *Annals of Internal Medicine*, 140(7), 533-537.
13. Levine, M., & Padayatty, SJ (2016). Reavaliação do ascorbato no tratamento do câncer: evidências emergentes, mentes abertas e serendipidade. *Journal of the American College of Nutrition*, 35(2), 93-100.
14. Fritz, H., Flower, G., Weeks, L., Cooley, K., & Auer, R. (2014). Vitamina C intravenosa e câncer: uma revisão sistemática. *Integrative Cancer Therapies*, 13(4), 280-300. doi:10.1177/1534735414534463.
15. Rock, E., & DeMichele, A. (2003). Abordagens nutricionais para toxicidades tardias de quimioterapia adjuvante em sobreviventes de câncer de mama. *The Journal of Nutrition*. Recuperado de ScienceDirect.
16. Pauling, L., & Cameron, E. (1978). Ascorbato suplementar no tratamento de suporte do câncer. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América*, 73(10), 3685-3689.
17. Baracos, V., et al. (2011). Caquexia associada ao câncer. *Nature Reviews Disease Primers*. Recuperado de ScienceDirect.
18. Padayatty, SJ, et al. (2004). Farmacocinética da vitamina C: implicações para uso oral e intravenoso. *Annals of Internal Medicine*, 140(7), 533-537.
19. Mikirova, N., et al. (2013). Farmacocinética da vitamina C: Insights sobre a administração oral e intravenosa em humanos. *Journal of Translational Medicine*, 11(1), 191.
20. Verrax, J., & Calderon, PB (2009). Concentrações farmacológicas de ascorbato são alcançadas pela administração parenteral e exibem efeitos antitumorais. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(1), 32-40.
21. Verrax, J., & Calderon, PB (2008). A controvérsia do uso de antioxidantes na terapia do câncer: o caso da vitamina C. *Free Radical Research*, 42(5), 563-570.
22. Gullett, NP, Mazurak, V., Hebbbar, G., & Ziegler, TR (2011). Intervenções nutricionais para caquexia induzida por câncer. *Problemas de câncer*. Recuperado do NCBI.
23. Klenner, FR (1974). Observações sobre a dose e administração de ácido ascórbico quando empregado além do intervalo de uma vitamina na patologia humana. *Journal of Preventive Medicine*, 6(3), 232-243.
24. Rock, E., & DeMichele, A. (2003). Abordagens nutricionais para toxicidades tardias de quimioterapia adjuvante em sobreviventes de câncer de mama. *The Journal of Nutrition*. Recuperado de ScienceDirect.
25. Lopez-Charcas, O., Pukkanasut, P., Velu, SE, & Cunnane, SC (2021). Direcionamento farmacológico e nutricional de canais de sódio dependentes de voltagem no tratamento de cânceres. *iScience*. Recuperado de Cell.

26. Riordan, HD, & Hunninghake, R. (1998). O protocolo de vitamina C intravenosa de Riordan para câncer: Uma revisão retrospectiva de 24 casos. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 13(3). Recuperado da Riordan Clinic.
27. Klenner, FR (1971). O tratamento da poliomielite e outras doenças virais com vitamina C. *Southern Medical Journal*, 41(10), 1154-1160.
28. Riordan, HD, Jackson, JA, & Riordan, NH (1990). Ascorbato intravenoso no tratamento do câncer. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 5(1), 5-13.
29. Pauling, L. (1986). *Como viver mais e se sentir melhor*. WH Freeman & Company.
30. Riordan, HD, & Hunninghake, R. (1998). O protocolo de vitamina C intravenosa de Riordan para câncer: Uma revisão retrospectiva de 24 casos. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 13(3). Recuperado da Riordan Clinic.
31. Gonzalez, MJ, & Miranda-Massari, JR (2014). Vitamina C e câncer: o que podemos concluir - 1.609 pacientes e 33 anos depois? *Journal of Orthomolecular Medicine*, 29(1), 56-60.
32. Gonzalez, MJ, Miranda-Massari, JR, Mora, EM, Guzman, A., Riordan, NH, Riordan, HD, & Casciari, JJ (2005). Revisão de oncologia ortomolecular: ácido ascórbico e câncer 25 anos depois. *Terapias Integrativas do Câncer*, 4(1), 32-44. doi:10.1177/1534735404273861.
33. Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., ... & Zupanec, V. (2021). Diretriz prática da ESPEN: Nutrição clínica no câncer. *Nutrição clínica*, 40(3), 1411-1428. Recuperado de ScienceDirect.
34. Gonzalez, MJ, & Miranda-Massari, JR (2010). *Vitamina C: A Verdadeira História - O Notável e Controverso Fator de Cura*. Basic Health Publications, Inc.
35. Hoffer, LJ, et al. (2008). Farmacocinética do ascorbato em humanos: implicações para uso oral e intravenoso. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(5), 1191-1197.
36. <https://drjuanmanuelmartinezm.com/medicina-orto-regenerativa/>
37. Levine, M., et al. (1996). Farmacocinética da vitamina C em voluntários saudáveis: evidências para uma dose dietética recomendada. *Anais da Academia Nacional de Ciências*, 93(8), 3704-3709.
38. <https://drjuanmanuelmartinezm.com/protocolos-de-rehabilitacion-metabolica-para-el-cancer-new-1-best/>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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