

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 31 de outubro de 2025

Agonistas do receptor GLP-1 e vitamina C: uma poderosa combinação antienvelhecimento

Por Thomas E. Levy, M.D., J.D.

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

Editor-chefe, Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular

Quando o Dr. Thomas E. Levy me enviou seu manuscrito, "Agonistas do receptor GLP-1 e vitamina C: uma poderosa combinação antienvelhecimento", ele comentou que pode ser o artigo mais importante que ele já escreveu. Eu concordo: é uma exploração ousada e elegantemente fundamentada de como a vitamina C, a biologia redox e as terapias metabólicas modernas se cruzam na fronteira da medicina preventiva e restauradora.

O trabalho do Dr. Levy nos lembra que a essência da saúde não está em moléculas isoladas ou vias únicas, mas no **equilíbrio redox de todo o organismo**. Ao propor que os agonistas do receptor GLP-1 (a classe de medicamentos que agora revolucionam o tratamento da obesidade e do diabetes) exercem muitos de seus efeitos por meio do aumento da absorção intracelular de vitamina C e da normalização redox, ele une dois mundos que muitas vezes são considerados separados: **endocrinologia farmacológica** e bioquímica nutricional. Sua ideia central, de que o estresse oxidativo e a deficiência de vitamina C definem o terreno da doença, alinha-se profundamente com os princípios da **Medicina Ortomolecular** articulados pela primeira vez por Linus Pauling e Abram Hoffer.

Ao mesmo tempo, o artigo abre um diálogo valioso dentro de nossa estrutura mais ampla da **Medicina Ortomolecular Integrativa (IOM)**. Do ponto de vista do IOM, os agonistas do receptor GLP-1 podem ser vistos não como desfechos, mas como *ferramentas farmacológicas de prova de conceito* que demonstram como a restauração da homeostase metabólica e redox reverte a doença. Os mesmos benefícios fisiológicos (melhora da sensibilidade à insulina, regulação do apetite e eficiência mitocondrial) podem ser alcançados por meios não farmacológicos:

- **Otimização dietética** (alimentos com baixo teor de carboidratos e minimamente processados)
- **Reposição de micronutrientes** (vitamina C, magnésio, zinco, selênio, ômega-3)
- **Desintoxicação e atividade física**, que reduzem a carga oxidativa e melhoram naturalmente a sinalização do GLP-1.

Obesidade, diabetes e envelhecimento metabólico são **condições multifatoriais** impulsionadas por exposições tóxicas, déficits nutricionais e desequilíbrios no estilo de vida. Os agonistas do GLP-1 demonstram que a flexibilidade metabólica pode ser restaurada farmacologicamente, mas as intervenções ortomoleculares e de estilo de vida mostram que ela também pode ser restaurada de forma natural e sustentável.

Nesse sentido, o artigo do Dr. Levy faz mais do que discutir uma classe de drogas. Ele redefine **a conversa sobre envelhecimento e doenças crônicas**: da supressão dos

sintomas à restauração metabólica. Seu raciocínio bioquímico é meticuloso e seu salto conceitual, da biologia redox para a prática clínica, é visionário.

Encorajo os leitores a abordar este artigo como um tratado científico e um desafio filosófico. Ele nos convida a olhar além das categorias (droga versus nutriente, mecanismo versus causa) e em direção a um modelo unificado de saúde focado na **renovação celular redox**. Esta é precisamente a visão integrativa que o movimento da Medicina Ortomolecular há muito defende.

O artigo a seguir é publicado na íntegra, sem modificações editoriais, em reconhecimento à voz original do Dr. Levy e à contribuição para o campo.

Visão geral

Quase todo mundo hoje em dia está ciente dos medicamentos para perda de peso altamente eficazes que literalmente tomam o planeta de assalto. Essa perda de peso é induzida de forma consistente e confiável por um grupo de medicamentos que imitam as ações do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), ligando-se aos seus locais receptores naturais. Conhecidos como agonistas do receptor de GLP-1 (RA-GLP-1), eles produzem a mesma resposta fisiológica que o GLP-1, mas por um período prolongado, já que o GLP-1 natural tem apenas uma meia-vida plasmática de 2 ou 3 minutos antes de ser degradado por uma enzima conhecida como dipeptidil peptidase (DPP4). Os ARs de GLP-1 podem ter meias-vidas de horas a dias, dependendo do tipo, dose e método de administração, resultando em prolongamento substancial dos efeitos fisiológicos do GLP-1.

O GLP-1 é um hormônio de 30 aminoácidos secretado por células do íleo, cólon, células do α pancreático e sistema nervoso central. [\[1,2\]](#) Este hormônio, bem como os agonistas do receptor GLP-1:

- Promover a liberação de insulina ligando-se aos receptores GLP-1 nas células β pancreáticas
- Estimular a proliferação e diferenciação dessas células β enquanto inibe seu desaparecimento (apoptose)
- Reduzir a secreção de glucagon (um agente que libera nova glicose de seu armazenamento no glicogênio hepático) das células α pancreáticas, ajudando a diminuir os níveis circulantes de glicose no sangue
- Retardar o esvaziamento gástrico
- Reduzir o apetite
- Aumentar a sensação de plenitude no estômago (saciedade)

Todos esses efeitos funcionam para controlar melhor os níveis de glicose no sangue e facilitar a perda de peso, mesmo em pacientes sem diabetes. [\[3,4\]](#)

Devido a essas propriedades moduladoras da glicose, os agonistas do receptor GLP-1 têm sido usados para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, recebendo aprovação oficial pela primeira vez para este pedido de tratamento em 2005. [\[5\]](#) No entanto, os receptores de GLP-1 que podem se ligar e ativar não estão presentes apenas no pâncreas, mas também em muitos outros tecidos do corpo, sendo responsáveis por uma ampla variedade de efeitos fisiológicos e clínicos, além de um melhor controle glicêmico. [\[6,7\]](#)

Vitamina C (CV) e o sistema imunológico

O aumento do estresse oxidativo deve-se principalmente ao aumento da oxidação das biomoléculas intracelulares, embora também possa existir em espaços extracelulares. Não existe um "estado" de doença além da presença, grau, tipo e distribuição das biomoléculas que foram oxidadas (empobrecidas em elétrons). A expressão resultante da doença vem do fato de que as biomoléculas oxidadas não funcionam mais e contribuem para o metabolismo normal. Essa oxidação excessiva vem **apenas** de toxinas, que pegam e mantêm os elétrons que roubam, esgotando o tamanho da reserva de elétrons do corpo. [8] Uma molécula não pode ser tóxica a menos que oxide biomoléculas.

O nível de vitamina C (CV) intracelular é o marcador que indica se uma célula está saudável ou doente. Quando uma célula doente recupera um nível citoplasmático normal de CV, ela mais uma vez se torna **completamente saudável**. Embora muitos fatores diferentes trabalhem juntos para restaurar os níveis de CV intracelular ao normal, esse deve ser o objetivo final de qualquer protocolo de tratamento bem-sucedido para qualquer condição médica. Se puder ser alcançado em todos os tecidos e órgãos do corpo, a saúde ideal sempre será alcançada.

O VC tem uma relação única com o sistema imunológico. O sistema imunológico só funciona para desligar a inflamação onde quer que ela ocorra no corpo. No entanto, a inflamação ocorre apenas em células e tecidos onde a CV está gravemente esgotada ou completamente ausente. Quando os níveis de CV nos tecidos inflamados são restaurados ao normal, a inflamação se resolve completamente. Um estado de deficiência avançada de CV é o MESMO que um estado de inflamação avançada. Qualquer um dos estados não pode existir na ausência do outro.

A inflamação aguda é o único gatilho para uma resposta imune aguda. Essa resposta imune aguda é iniciada pelo influxo de monócitos, células que contêm 80 vezes (8.000%) ou mais CV do que no sangue. [9] À medida que o conteúdo de CV no tecido inflamado aumenta, o grau de inflamação diminui correspondentemente. Além disso, as áreas de inflamação aguda freqüentemente envolvem infecção evidente ou colonização por patógenos de baixo grau. Os patógenos são as fontes mais comuns de novas toxinas (pró-oxidantes) no corpo. Outras células imunes, contendo quantidades menores, mas ainda muito grandes, de CV, seguem os monócitos no tecido inflamado para engolir, matar e metabolizar patógenos que trabalham ainda mais para aumentar os níveis de CV no tecido afetado. Junto com o VC, os monócitos também contêm quantidades substanciais de magnésio e peróxido de hidrogênio. Este trio de componentes é ideal para resolver infecções e aumentar o status antioxidante nessas células. Uma vez que os patógenos pró-oxidantes desaparecem, o CV presente nos monócitos pode restaurar mais facilmente um estado oxidativo normal. O que tudo isso significa, então, é:

O único objetivo do sistema imunológico é restaurar os níveis de VC ao normal onde quer que sejam deficientes.

Os livros didáticos de imunologia estão repletos de inúmeras vias metabólicas promovidas e inibidas por vários agentes e com uma variedade de abreviações entorpecentes. No entanto, a simplicidade elegante da declaração acima deve sempre ser mantida em mente. Quando não há tecido inflamado deficiente em CV para tratar, o sistema imunológico fica em grande parte clinicamente inativo e basicamente em modo de espera, esperando para responder ao surgimento de novos patógenos e / ou toxinas no tecido anteriormente normal.

Vitamina C e cortisol: uma relação única

O cortisol é o hormônio natural liberado pelas glândulas suprarrenais em grandes quantidades quando o sangue recebe um aumento acentuado significativo no estresse oxidativo, como em uma nova infecção ou reexposição a toxinas. Isso é comumente referido como a resposta de "luta ou fuga" induzida pelo estresse. O que acontece na maioria dos animais, mas em muito poucos humanos, é a conversão acelerada de glicose em CV por meio de uma sequência de quatro enzimas no fígado. No entanto, a maioria dos humanos tem um defeito epigenético na tradução e expressão da quarta enzima, L-gulonolactona oxidase (GULO), e a conversão de glicose em CV não ocorre.

Acontece que o cortisol **não é** realmente um agente anti-inflamatório em si, mas apenas uma das principais maneiras pelas quais grandes quantidades de CV são introduzidas do espaço extracelular para o citoplasma das células. [10,11] Como discutido acima, o CV é o **único** agente anti-inflamatório verdadeiro, pois a propriedade anti-inflamatória atribuída ao cortisol é simplesmente devido à sua capacidade de aumentar a absorção do VC nas células, reduzindo o número de biomoléculas oxidadas que contribuem para a expressão de qualquer doença. Outros antioxidantes podem acalmar a inflamação em menor grau, mas o poder antioxidante do VC reina supremo como o principal agente anti-inflamatório em todas as células (e tecidos e órgãos) do corpo.

O cortisol (e os corticosteróides sintéticos) não apenas funcionam com o CV conforme descrito acima, mas também podem **fazer mais mal do que bem** quando o VC não é sintetizado a partir dos estoques de glicose para interagir com eles no sangue (como é o caso da maioria dos humanos). Quando ocorre a síntese de VC, os estoques de glicose são consumidos. No entanto, quando a quarta enzima (GULO) está ausente, a glicose não apenas se acumula, mas o aumento do cortisol também resulta na formação de nova glicose por meio de um processo conhecido como gliconeogênese. As glândulas suprarrenais não "sabem" que o CV não está sendo sintetizado, e a gliconeogênese ocorre para garantir que o substrato de glicose para produzir novos VCs não seja esgotado, como ocorreria quando o fígado tivesse uma presença normal de GULO. Mas quando o VC não é produzido, a nova glicose simplesmente se soma à glicose não convertida para aumentar os níveis de glicose e mantê-los altos. É por isso que o uso prolongado de corticosteróides geralmente resulta em metabolismo da glicose comprometido e até mesmo diabetes mellitus franco. Além disso, a gliconeogênese usa proteína muscular para produzir a nova glicose, o que explica a perda de massa muscular observada na administração de esteroides a longo prazo na ausência de suplementação suficiente de VC. [12]

Para muitas pessoas obesas, o acúmulo excessivo de gordura se deve principalmente à incapacidade de compensar adequadamente o defeito epigenético que impede o corpo de converter glicose em vitamina C. Embora comer demais seja um problema, você não pode simplesmente concluir que é a única razão principal para o excesso de peso.

A suplementação de hidroxitirosol demonstrou aumentar os níveis endógenos de CV. Parece que o extrato de folha de oliveira com uma concentração suficientemente alta de hidroxitirosol pode diminuir significativamente o impacto do defeito epigenético descrito acima. [13]

Quando a ingestão de CV é mínima, as glândulas suprarrenais respondem com um aumento crônico na liberação de cortisol para tentar compensar a diminuição dos níveis intracelulares de CV. De fato, muitos casos de hipercortisolemia (aumento dos níveis

de cortisol no sangue) são secundários à resposta adrenal a níveis esgotados de CV dentro das células, juntamente com a falta de CV extracelular disponível para o cortisol empurrar para as células. Pacientes do sexo feminino diagnosticadas com hipercortisolemia funcional devido ao estresse crônico inespecífico reduziram significativamente seus níveis de cortisol após a suplementação de CV. Apenas 1.000 mg de CV foram administrados diariamente. Doses maiores de CV de vários gramas podem resolver completamente essa liberação crônica de cortisol em excesso. [14] Quedas semelhantes nos níveis elevados de cortisol foram observadas em corredores de ultramaratona que tomavam CV, suplementando 1.000 mg ou 1.500 mg por dia. [15,16] A suplementação crônica de doses de vários gramas de CV deve resolver completamente a maioria dos casos de hipercortisolemia.

Vitamina C e insulina

Outro agente que trabalha para introduzir diretamente o VC nas células é a insulina. Uma vez que apenas modificações enzimáticas relativamente pequenas no fígado podem converter glicose em CV, conforme observado acima, CV e glicose são moléculas muito semelhantes. Como tal, quando uma grande carga de glicose ou uma grande carga de CV é introduzida no sangue, o pâncreas responde com uma grande liberação de insulina, pois não consegue diferenciar entre as duas substâncias. O aumento dos transportadores da parede celular formados pela ação da insulina dentro das células também não consegue diferenciar entre as duas substâncias, e a glicose e a CV competem **diretamente** entre si para entrar nas células por meio desses transportadores que foram preparados pela insulina. [17] Como resultado, no diabetes não controlado com níveis cronicamente altos de glicose, os níveis intracelulares de CV nunca podem ser alcançados e estão sempre gravemente esgotados. Esse "escorbuto intracelular" é o principal fator que torna o diabetes não controlado uma doença clinicamente devastadora.

A insulina foi documentada como um importante fator de cura. Provavelmente não há agente mais poderoso a esse respeito do que a insulina. Além disso, a razão para esse poderoso impacto de cura é que a insulina promove direta e substancialmente a absorção do fator de cura mais importante do corpo, a vitamina C, nas células. A reversão do excesso de oxidação de biomoléculas está cicatrizando, e um aumento nos níveis de CV intracelular deve ser alcançado para que isso ocorra. Muitas pesquisas, incluindo estudos grandes, prospectivos, controlados por placebo e duplo-cegos, documentaram esse incrível impacto curativo da insulina, seja aplicada sistemicamente no corpo ou localmente no local de uma ferida, e em indivíduos diabéticos ou não diabéticos. [18-28] Quando a insulina e a CV estão no sangue em quantidades substanciais, especialmente no contexto de diminuição da disponibilidade de glicose, a cicatrização é rápida e de ótima qualidade. A vitamina C é o fator essencial e **primário** para a cura. [29] E apesar de toda essa pesquisa, poucos (se houver?) centros de feridas em todo o mundo usam aplicações de insulina de vitamina C para garantir uma cicatrização rápida e de qualidade.

Vitamina C e tecido adiposo

Tal como acontece com todas as outras condições do corpo, a fisiopatologia da obesidade está diretamente relacionada ao aumento crônico do estresse oxidativo e à reação do corpo à sua presença. Os adipócitos (células de gordura) aumentam em número e tamanho à medida que mais estresse oxidativo é encontrado. [30] Quando

também há CV insuficiente, os pró-oxidantes ou toxinas que compõem o aumento do estresse oxidativo não são neutralizados. Quando não são neutralizados, o corpo procura neutralizar seu impacto tóxico por meio de um mecanismo compensatório. Esse mecanismo é simplesmente a produção de mais gordura para armazenar essas toxinas e torná-las inacessíveis à maioria das biomoléculas, tornando-as relativamente não tóxicas. Em outras palavras, níveis plasmáticos cronicamente baixos de vitamina C resultam na formação de mais gordura para "tampão" de toxinas que não estão sendo neutralizadas por vitamina C suficiente de forma contínua. Um nível plasmático cronicamente baixo de CV é um fator importante na causa e manutenção do ganho de peso e da obesidade.

Vários parâmetros relacionados ao peso, incluindo índice de massa corporal, circunferência da cintura e quantidade de gordura corporal, estão inversamente relacionados aos níveis plasmáticos de vitamina C, bem como medidas da capacidade antioxidante total. [31-33] Concentrações significativamente mais baixas de vitamina C, juntamente com vitaminas E, D e B1, foram observadas em indivíduos com obesidade mórbida em comparação com controles saudáveis. [34] Baixos níveis de magnésio, outro fator importante na causa e manutenção do estresse oxidativo, também foram observados em indivíduos obesos. [35] O metabolismo das células adiposas em estado estacionário na obesidade funciona para manter a inflamação de baixo grau, e o tecido adiposo libera muitos mediadores inflamatórios diferentes. [36]

Em um estudo com animais, a suplementação de VC foi capaz de reduzir o ganho de peso que, de outra forma, seria esperado em uma dieta rica em gordura projetada para causar ganho de peso. [37] A suplementação de VC também demonstrou induzir a perda de peso em cobaias (um animal com a mesma incapacidade de produzir VC no fígado que o humano). [38] Em pacientes com obesidade grave, uma administração duplo-cega controlada por placebo de 3.000 mg de VC diariamente versus placebo resultou em clara perda de peso no grupo tratado. [39] Vários estudos documentaram a capacidade da qualidade de vida de desempenhar um papel importante no tratamento e na prevenção da obesidade. [40,41] A redução de peso por si só pode melhorar significativamente o status das enzimas antioxidantes no corpo, o que seria esperado de uma necessidade reduzida de armazenar toxinas. [42] A principal conclusão de todos esses estudos é que tomar vitamina C suficiente neutraliza as toxinas circulantes antes que elas possam estimular a formação de novas células de gordura e serem armazenadas nessas células, resultando em ganho de peso. Por outro lado, manter a ingestão de VC relativamente baixa funciona para estimular a formação de gordura para lidar com toxinas circulantes que a deficiência de VC é incapaz de resolver e neutralizar.

Impacto clínico dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-RAs)

Existe uma variedade substancial de medicamentos agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1-RA) disponíveis hoje. Todos eles têm efeitos fisiológicos semelhantes. A dose, a frequência da dosagem, a meia-vida e a injeção oral versus subcutânea são os principais fatores que determinam as diferenças entre eles. Como acontece literalmente com qualquer outro medicamento ou agente terapêutico, efeitos colaterais negativos significativos podem ocorrer quando um agente é tomado em uma dose alta o suficiente e quando é rapidamente aumentado em quantidade. [43] As administrações orais e de baixas doses praticamente não têm efeitos colaterais importantes. E mesmo aplicações injetáveis e de doses mais altas que podem causar efeitos colaterais claros se dissiparão no grau desse efeito ao longo do tempo. No geral, esses são medicamentos altamente eficazes com um perfil mínimo de efeitos colaterais e são muito seguros

quando tomados corretamente, mesmo em pacientes com condições médicas significativas. [44.45]

Como muitos tecidos e órgãos têm locais receptores de GLP-1, muitos efeitos fisiológicos foram documentados além da melhora do metabolismo da glicose e da perda de peso. Esses locais do receptor GLP-1 incluem o seguinte:

- Sistema nervoso central, incluindo o hipotálamo, tronco cerebral e outros locais envolvidos na regulação do apetite e na homeostase energética. [46] Também locais receptores que trabalham para promover a função olfativa e prevenir complicações neurológicas, comprometimento cognitivo e neuropatia periférica. [47.48] Também promove células-tronco e células progenitoras no cérebro. [49]
- Trato gastrointestinal, que desempenha um papel na motilidade intestinal e secreção hormonal
- Coração e vasos sanguíneos
- Rins [50]

Além dos efeitos do GLP-1RA na glicose e na perda de peso, muitos efeitos clínicos muito positivos foram observados e documentados.

Mais importante ainda, os medicamentos GLP-1RA demonstraram consistentemente diminuir a mortalidade por todas as causas , que é o parâmetro de pesquisa definitivo para determinar o verdadeiro valor de um nutriente ou medicamento e se os efeitos colaterais menores apresentam problemas de saúde a longo prazo. [51-55]

Outros efeitos clínicos e laboratoriais positivos documentados e significativos dos ARL-1s incluem o seguinte:

- Impacto anti-inflamatório geral [56]
- Níveis diminuídos de proteína C-reativa (PCR) [57]
- Diminui o desenvolvimento de periodontite, com documentação de que monócitos contendo VC se acumulam em células inflamadas [58]
- Proteção renal marcada na doença renal crônica [59]
- Redução nos eventos de doenças cardiovasculares, incluindo diminuição da patologia e mortalidade por insuficiência cardíaca, e incluindo corações danificados por quimioterapia [60-62]; também diminuição da mortalidade por ataque cardíaco e diminuição da aterosclerose [63-65]
- Incidência reduzida de fibrilação atrial [66]
- Melhor controle da pressão arterial [67]
- Redução de hospitalizações e taxas de recuperação cirúrgica [68]
- Redução de eventos tromboembólicos (coagulação do sangue) [69]
- Melhora em várias condições dermatológicas, incluindo psoríase [70-72]
- Neuroproteção significativa, inclusive contra patologia em doenças neurológicas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica [73-75]
- Melhor sobrevida e menos complicações após acidente vascular cerebral, bem como diminuição da incidência de acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e isquêmicos [76]
- Estabilização emocional e psicológica, com menor risco de suicídio [77.78]; diminuição da neuroinflamação; melhor gerenciamento da depressão e transtornos bipolares, ansiedade, disfunção cognitiva e abuso de substâncias [79]; melhor gerenciamento de transtornos por uso de substâncias, incluindo aqueles relacionados ao álcool, cannabis e tabaco [80-83]
- Estabilização e melhora dos sintomas na hipertensão intracraniana idiopática [84]

- Melhora da função hepática e diminuição da síndrome metabólica [85]
- Metabolismo lipídico melhorado com diminuição da formação de aterosclerose [86]
- Melhora na cicatrização de feridas em úlceras refratárias do pé diabético [87]
- Diminuição da rejeição do enxerto de células-tronco hematopoiéticas [88]
- Impacto clínico positivo em doenças autoimunes e auto inflamatórias [89]
- Melhor manejo da síndrome dos ovários policísticos [90]
- Melhor qualidade da micro vasculatura e diminuição da formação de aneurismas [91]
- **Não há ligação estabelecida** com o aumento da incidência de câncer e há dados significativos indicando uma diminuição na incidência [92,93]
- Redução de episódios de câncer metastático em indivíduos afetados [94]
- Atenuação do câncer de mama e crescimento de células de câncer de próstata [95,96]

Deve-se notar que todos os efeitos positivos dos agonistas do receptor GLP-1 citados acima são efeitos que resultam do aumento dos níveis intracelulares de vitamina C.

GLP-1RA, diminuição do apetite/saciedade e longevidade

Conforme discutido acima, foi documentado que os GLP-1RAs têm muitos impactos positivos diferentes sob muitas condições diferentes. Outra maneira pela qual esses medicamentos afetam positivamente a saúde e a longevidade é devido à supressão do apetite e ao aparecimento acelerado de plenitude no estômago (saciedade). Embora não esteja claro se ou como esses efeitos se relacionam com os efeitos reguladores da glicose dos GLP-1RAs, há muito tempo foi estabelecido na literatura científica que a diminuição da ingestão de calorias aumenta a longevidade e a saúde geral. [97-101] A capacidade do GLP-1RA de suprimir o apetite enquanto atinge a saciedade mais rapidamente resulta em uma diminuição crônica na ingestão de calorias. Esta é mais uma razão pela qual esses medicamentos diminuem a mortalidade por todas as causas. Além disso, a restrição calórica também demonstrou aumentar a sensibilidade à insulina, o que promoveria ainda mais o impacto positivo dos AR-GLP-1s nos níveis intracelulares de CV, conforme discutido abaixo. [102]

A interação da vitamina C com os RAs de GLP-1

Os RAs GLP-1 são altamente benéficos e seguros. No entanto, efeitos colaterais preocupantes são relatados na literatura. Embora o impacto geral dos GLP-1-RAs seja extremamente positivo (diminuição da mortalidade por todas as causas), a capacidade de tratar e resolver efeitos colaterais incômodos é sempre importante para a qualidade de vida.

Conforme descrito acima, os níveis intracelulares de CV determinam o quão saudáveis são as células. Qualquer coisa que aumente e trabalhe para manter os níveis intracelulares de CV diminuirá ou eliminará quaisquer sintomas de maneira inespecífica.

Nenhum sintoma pode ocorrer na ausência de aumento do estresse oxidativo intracelular e diminuição dos níveis intracelulares de vitamina C nas células, tecidos ou órgãos afetados.

As ações do GLP-1RA aumentam os níveis de insulina enquanto diminuem a liberação mediada pelo glucagon de nova glicose dos estoques de glicogênio no fígado para o sangue. O aumento dos níveis de insulina com a diminuição dos níveis de glicose no sangue significa que qualquer vitamina C disponível no sangue ou nos espaços extracelulares será mais facilmente introduzida nas células, pois há menos glicose para competir com o aumento da presença induzida pela insulina de transportadores da parede celular da glicose. Isso representa um **estado fisiológico ideal** para aumentar os níveis de CV intracelular com suplementação generosa. Além disso, administrar quantidades maiores de vitamina C mais rapidamente, como com uma infusão intravenosa, estimulará ainda mais o pâncreas a liberar ainda mais insulina para empurrar o VC para dentro das células.

Quando os ARLs de GLP-1 são tomados cronicamente por um indivíduo com baixa ingestão CV, os níveis de CV intracelular e os níveis plasmáticos de CV permanecerão baixos. Baixos níveis plasmáticos de CV desencadeiam um aumento da liberação de cortisol das glândulas suprarrenais em uma tentativa fútil de empurrar o CV (que não está mais suficientemente presente) para dentro das células. Quando esse baixo status de CV é crônico, o aumento dos níveis de cortisol no sangue (hipercortisolemia) também é crônico. A presença excessiva de cortisol também promove a gliconeogênese, a formação de nova glicose a partir das proteínas musculares. Isso pode resultar em dois efeitos colaterais significativos: perda de massa muscular (sarcopenia) e aumento da depleção dos níveis intracelulares de CV, pois mais glicose está disponível para competir com qualquer CV disponível para absorção intracelular. Graus variados de sarcopenia são observados com o tratamento crônico com GLP-1RA. [\[103,104\]](#)

No entanto, quando os GLP-1RAs são tomados com vários gramas de VC diariamente, não há aumento crônico nos níveis de cortisol com vários graus de perda de massa muscular. Os níveis de cortisol permanecem normais, os níveis de glicose não melhoram e não há perda crônica de massa muscular. Em vez disso, a suplementação de CV aproveita ao máximo a presença aumentada de insulina (e a diminuição da presença de glicose) para manter cronicamente os níveis intracelulares de CV em ou perto de seus níveis ideais. De fato, em um modelo de camundongo com perda de massa muscular, a administração de um GLP-1RA diminui a deterioração muscular induzida. [\[105\]](#) Os camundongos, ao contrário dos humanos, produzem grandes quantidades de VC no fígado, resultando na proteção do tecido muscular na presença de um medicamento GLP-1RA.

Esses efeitos realmente tornam os GLP-1RAs poderosos agentes anti-envelhecimento, pois nada é mais importante para a longevidade (e qualidade de vida) do que os níveis ideais de VC intracelular. Isso é apoiado pela capacidade bem estabelecida desses medicamentos de diminuir a mortalidade por todas as causas. Além disso, o próprio VC também é um poderoso agente anti-envelhecimento. Níveis séricos mais baixos de CV estão significativamente associados ao aumento da mortalidade por todas as causas. [\[106,107\]](#) Tomar um medicamento GLP-1RA enquanto suplementa VC combina dois agentes que aumentam a longevidade, resultando em um tratamento anti-envelhecimento poderoso e sinérgico.

Vitamina C e GLP-1RA: observações pessoais

Meus problemas pessoais de saúde e sua resposta à hidrocortisona (cortisol) junto com a vitamina C para superar e seguir um caso grave de COVID foram descritos anteriormente. [\[108\]](#) Ao continuar a administração celular assistida por hidrocortisona

da minha ingestão diária de VC, os muitos problemas que tive durante a maior parte da minha vida permaneceram minimizados, mas não completamente eliminados a longo prazo. Também descobri que aumentar temporariamente minha assistência de hidrocortisona ao meu suplemento de VC impediria facilmente que uma nova infecção ou sintoma se instalasse.

Mais recentemente, depois de iniciar a semaglutida 3 mg por dia por via oral, as novas melhorias na minha saúde foram impressionantes. Minha tosse crônica que persistiu por décadas, que diminuiu muito, mas nunca desapareceu com minha combinação de hidrocortisona e CV, finalmente **se resolveu completamente** após os primeiros 10 dias de semaglutida. Além disso, muitos anos de sudorese noturna (etiologia desconhecida) também foram resolvidos. Uma camiseta agora me servia bem para dormir, em vez de ter que trocá-la 3-5 vezes por noite. Outros sintomas menos incômodos, mas inespecíficos, também foram amplamente resolvidos.

Os dados científicos e o raciocínio neste artigo são claramente consistentes com o conceito de que a suplementação de VC sempre ajuda até certo ponto com a maioria dos sintomas. Quando assistido com hidrocortisona, a resposta é mais dramática. E, pelo menos para mim, parece que a adição de semaglutida acabou aumentando os níveis intracelulares de CV a ponto de todos os sintomas significativos serem suprimidos / resolvidos praticamente completamente. E como acontece com muitas pessoas ao redor do mundo, meu excesso de gordura da barriga também está desaparecendo de forma bastante satisfatória.

Conclusões e recomendações

Uma vez que os níveis ideais de CV intracelular definem literalmente a normalidade da fisiologia envolvida na saúde ideal, qualquer medida que aumente a CV dentro das células é (ou deveria ser) o objetivo principal de qualquer protocolo de tratamento ou medida de saúde de suporte. Os efeitos clínicos dos GLP-1-RAs são amplamente **indistinguíveis** dos efeitos clínicos do CV em doses suficientes. Além disso, está bem estabelecido que GLP-1RA e CVs **reduzem individualmente** a mortalidade por todas as causas. Em conjunto, o impacto é provavelmente de natureza aditiva e provavelmente sinérgico na promoção de uma boa saúde e na redução das chances de morte. Nenhum efeito colateral, a menos que seja excepcionalmente grave e incapacitante, deve desencorajar o candidato a saúde de tomar um GLP-1RA regularmente. E se o efeito colateral for observado com uma forma injetável de GLP-1RA, a terapia não deve ser interrompida sem seguir um regime de baixa dose de GLP-1RA oral. E se isso causar um problema muito problemático, a meia-vida desses agentes indica que tomar a dose oral mais baixa, mesmo menos de uma vez por dia, ainda serviria bem à saúde geral e provavelmente eliminaria completamente quaisquer efeitos colaterais irritantes em potencial.

A principal desvantagem neste momento ao tomar GLP-1RA é a despesa. Mas mesmo que a dose ideal não seja acessível para alguém, pode-se esperar que tomar uma dose oral, mesmo uma vez por semana, forneça benefícios substanciais a longo prazo. Além disso, à medida que mais pesquisas são conduzidas, a dosagem intermitente, em vez da ligação "constante" dos receptores de GLP-1 no corpo, pode ser ainda mais desejável do que a ligação relativamente contínua dos locais de GLP-1RA. E estaria muito mais disponível para pessoas de baixa renda.

Recapitular

A saúde ideal é alcançada quando os níveis intracelulares de vitamina C podem ser alcançados e mantidos. Atingir esse objetivo é substancialmente comprometido pelo defeito epigenético na maioria dos fígados humanos que impede a conversão de glicose em vitamina C no corpo. Manter os níveis celulares de CV no corpo em níveis normais diante dessa deficiência genética torna a obtenção da saúde ideal um desafio clínico difícil.

O cortisol (hidrocortisona) e a insulina são vitais para a capacidade das células do corpo de atingir níveis intracelulares normais de CV. O impacto fisiológico dos agentes GLP-1RA ajuda a otimizar a capacidade da insulina de fornecer VC às células. E o fato de que o AR-GLP-1 diminui a mortalidade por todas as causas não pode ser ignorado ou minimizado. Reduzir a mortalidade por todas as causas é (ou deveria ser) o objetivo final de qualquer terapia.

Exceto para a pessoa que desenvolve efeitos colaterais intoleráveis (extremamente raros), todos devem tomar um agente GLP-1RA, juntamente com uma dose de vários gramas de VC, em busca de uma saúde ideal.

Referências

1. de Graaf C, Donnelly D, Wootten D et al. (2016) Peptídeo-1 semelhante ao glucagon e seus receptores acoplados à proteína G classe B: uma longa marcha para o sucesso terapêutico. Revisões Farmacológicas 68: 954-1013. PMID: [27630114](#)
2. Chen J, Mei A, Wei Y et al. (2022) Agonista do receptor GLP-1 como modulador da imunidade inata. Fronteiras em Imunologia 13:997578. PMID: [36569936](#)
3. Guo X, Zhou Z, Lyu X et al. (2022) O efeito anti-obesidade e a segurança do agonista do receptor GLP-1 em pacientes com sobrepeso/obesidade sem diabetes: uma revisão sistemática e meta-análise. Pesquisa Hormonal e Metabólica 54:458-471. PMID: [35512849](#)
4. Drucker D (2018) Mecanismos de ação e aplicação terapêutica do peptídeo-1 semelhante ao glucagon. Metabolismo celular 27: 740-756. PMID: [29617641](#)
5. Meier J (2012) Agonistas do receptor GLP-1 para tratamento individualizado do diabetes mellitus tipo 2. Revisões da natureza. Endocrinologia 8: 728-742. PMID: [22945360](#)
6. Alkhatib M, Almasri N, Alshwayyat S et al. (2025) Os efeitos multifacetados da semaglutida: explorando suas amplas aplicações terapêuticas. Ciência do Futuro OA 11: 2483607. PMID: [40904035](#)
7. Zhao X, Wang M, Wen Z et al. (2021) Agonistas do receptor GLP-1: além de seus efeitos pancreáticos. Fronteiras em Endocrinologia 12:721135. PMID: [34497589](#)
8. Levy T (2025) A única causa da doença: cura através da reversão da patologia. Henderson, NV: Publicação MedFox

9. Evans R, Currie L, Campbell A (1982) A distribuição do ácido ascórbico entre vários componentes celulares do sangue, em indivíduos normais, e sua relação com a concentração plasmática. O Jornal Britânico de Nutrição 47:473-482. PMID: [7082619](#)
10. Mikirova N, Levy T, Hunninghake R (2019) Níveis de ácido ascórbico no sangue e células sanguíneas mononucleares após suplementação oral com vitamina C oral encapsulada e não encapsulada em lipossomas, tomada sem e com hidrocortisona intravenosa. Jornal de Medicina Ortomolecular 34: 1-8. <https://isom.ca/article/the-levels-of-ascorbic-acid-in-blood-and-mononuclear-blood-cells-after-oral-liposome-encapsulated-and-oral-non-encapsulated-vitamin-c-supplementation-taken-without-and-with-iv-hydrocortisone/>
11. Fujita I, Hirano J, Itoh N et al. (2001) A dexametasona induz um transportador de vitamina C dependente de sódio em uma linhagem celular osteoblástica de camundongo. O Jornal Britânico de Nutrição 86: 145-149. PMID: [11502226](#)
12. Levy T (2021) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20211211/Vitamin-C-and-Cortisol:-Synergistic-Infection-and-Toxin-Defense>
13. Levy T, Hunninghake R (2022) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20220511/The-Restoration-of-Vitamin-C-Synthesis-in-Humans>
14. Beglaryan N, Hakobyan G, Nazaretyan E (2024) A suplementação de vitamina C alivia a hipercortisolemia causada pelo estresse crônico. Estresse e Saúde 40: e3347. PMID: [38010274](#)
15. Peters E, Anderson R, Theron A (2001) Atenuação do aumento do cortisol circulante e melhora da resposta proteica de fase aguda em ultramaratonistas suplementados com vitamina C. Jornal Internacional de Medicina Esportiva 22: 120-126. PMID: [11281614](#)
16. Peters E, Anderson R, Nieman D et al. (2001) A suplementação de vitamina C atenua o aumento do cortisol circulante, adrenalina e polipeptídeos anti-inflamatórios após a corrida de ultramaratonas. Jornal Internacional de Medicina Esportiva 22:537-543. PMID: [11590482](#)
17. Cunningham J (1998) O sistema glicose / insulina e vitamina C: implicações no diabetes mellitus insulino-dependente. Jornal do Colégio Americano de Nutrição 17:105-108. PMID: [9550452](#)
18. Rosenthal S (1968) Aceleração da cicatrização primária de feridas por insulina. Arquivos de Cirurgia 96: 53-55. PMID: [5635406](#)
19. Martínez-Jiménez M, Valadez-Castillo F, Aguilar-García J et al. (2018) Efeitos do uso local de insulina na cicatrização de feridas em pacientes não diabéticos. Cirurgia Plástica 26:75-79. PMID: [29845043](#)
20. Martinez-Jimenez M, Kolosovas-Machuca S, Alcocer F et al. (2022) Um estudo controlado randomizado sobre o efeito da insulina glargina local na cicatrização da úlcera venosa. O Jornal de Pesquisa Cirúrgica 279: 657-665. PMID: [35932720](#)
21. Stephen S, Agnihotri M, Kaur S (2016) Um estudo controlado randomizado para avaliar o efeito da insulina tópica versus solução salina normal na cicatrização de úlceras por pressão. Ostomia/Tratamento de Feridas 62:16-23. PMID: [27356143](#)

22. Rezvani O, Shabbak E, Aslani A et al. (2009) Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para determinar os efeitos da insulina tópica na cicatrização de feridas. Tratamento de Ostomia/Feridas 55:22-28. PMID: [19717853](#)
23. Carreira L, Silva R, Alves J et al. (2024) O uso de uma solução tópica de insulina de ação rápida na pele para promover a cicatrização de feridas cirúrgicas em gatos. Animais 14: 1358. PMID: [38731363](#)
24. Oryan A, Alemzadeh E (2017) Efeitos da insulina na cicatrização de feridas: uma revisão de evidências em animais e humanos. Ciências da Vida 174: 59-67. PMID: [28263805](#)
25. Liu H, Wang J, Deng Y et al. (2021) Efeitos da insulina tópica na cicatrização de feridas: uma meta-análise de estudos clínicos e em animais. Jornal Endócrino 68: 969-979. PMID: [33867397](#)
26. Apikoglu-Rabus S, Izzettin F, Turan P, Ercan F (2010) Efeito da insulina tópica na cicatrização de feridas cutâneas em ratos com ou sem diabetes agudo. Dermatologia Clínica e Experimental 35: 180-185. PMID: [19594766](#)
27. Peterson C, Chandler H (2022) A insulina facilita a cicatrização de feridas da córnea no ambiente diabético por meio do eixo RTK-PI3K/Akt/mTOR in vitro. Endocrinologia molecular e celular 548: 111611. PMID: [35231580](#)
28. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry G et al. (2017) Efeito do tratamento sistêmico com insulina na cicatrização de feridas diabéticas. Reparo e Regeneração de Feridas 25: 288-291. PMID: [28120507](#)
29. Pedra I (1972) O Fator de Cura: "Vitamina C" Contra Doenças. Nova York, NY: Grosset & Dunlap
30. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto M et al. (2021) Estresse oxidativo, antioxidantes naturais de plantas e obesidade. Revista Internacional de Ciências Moleculares 22:1786. PMID: [33670130](#)
31. Johnston C (2005) Estratégias para perda de peso saudável: da vitamina C à resposta glicêmica. Jornal do Colégio Americano de Nutrição 24:158-165. PMID: [15930480](#)
32. Johnston C, Beezhold B, Mostow B, Swan P (2007) A vitamina C plasmática está inversamente relacionada ao índice de massa corporal e à circunferência da cintura, mas não à adiponectina plasmática em adultos não fumantes. O Jornal de Nutrição 137: 1757-1762. PMID: [17585027](#)
33. Chrysohoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C et al. (2007) A implicação da obesidade na capacidade antioxidante total em homens e mulheres aparentemente saudáveis: o estudo ATTICA. Nutrição, metabolismo e doenças cardiovasculares 17: 590-597. PMID: [16901682](#)
34. Aasheim E, Hofso D, Hjelmesaeth J et al. (2008) Estado vitamínico em pacientes com obesidade mórbida: um estudo transversal. O Jornal Americano de Nutrição Clínica 87:362-369. PMID: [18258626](#)

35. Morais J, Severo J, Dos Santos L et al. (2017) Papel do magnésio no estresse oxidativo em pessoas com obesidade. Pesquisa de Oligoelementos Biológicos 176: 20-26. PMID: [27444303](#)
36. Calder P, Ahluwalia N, Brouns F et al. (2011) Fatores dietéticos e inflamação de baixo grau em relação ao sobre peso e obesidade. O Jornal Britânico de Nutrição 106 Suppl 3: S5-S78. PMID: [22133051](#)
37. Campion J, Milagro F, Fernández D, Martínez J (2006) Expressão gênica diferencial e redução da adiposidade induzida pela suplementação de ácido ascórbico em um modelo de cafeteria de obesidade. Jornal de Fisiologia e Bioquímica 62: 71-80. PMID: [17217161](#)
38. Sorensen D, Devine M, Rivers J (1974) Catabolismo e níveis teciduais de ácido ascórbico após doses maciças de longo prazo em cobaias. O Jornal de Nutrição 104: 1041-1048. PMID: [4850910](#)
39. Naylor G, Grant L, Smith C (1985) Um estudo duplo-cego controlado por placebo de ácido ascórbico na obesidade. Nutrição e Saúde 4:25-28. PMID: [3914623](#)
40. García-Díaz D, López-Legarrea P, Quintero P, Martínez J (2014) Vitamina C no tratamento e/ou prevenção da obesidade. Jornal de Ciências Nutricionais e Vitaminologia 60: 367-379. PMID: [25866299](#)
41. Su X, Patel N, Chen J et al. (2024) Associação entre vitamina C sérica e índice de massa corporal em adolescentes de 12 a 19 anos. BMC Saúde Pública 24:2067. PMID: [39085802](#)
42. Ramezanipour M, Jalali M, Sadrzade-Yeganeh H et al. (2014) O efeito da redução de peso nas enzimas antioxidantes e sua associação com a ingestão dietética de vitaminas A, C e E. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 58:744-749. PMID: [25372584](#)
43. Singhai R, Sachdeva D, Wortman K et al. (2025) Desmascarando a gastroparesia induzida por semaglutida: os perigos do aumento rápido da dose em um paciente diabético. Cura 17: e91679. PMID: [41054677](#)
44. Granhall C, Donsmark M, Blicher T et al. (2019) Segurança e farmacocinética de doses ascendentes únicas e múltiplas do novo análogo oral de GLP-1 humano, semaglutida oral, em indivíduos saudáveis e indivíduos com diabetes tipo 2. Farmacocinética clínica 58: 781-791. PMID: [30565096](#)
45. Wade F, Lentine K, Turk D et al. (2025) Preenchendo a lacuna com a ativação da lista de espera: eficácia e segurança da semaglutida para perda de peso em pacientes obesos em diálise que procuram transplante renal. Transplante clínico 39: e70344. PMID: [41075262](#)
46. Kanoski S, Hayes M, Skibicka K (2016) GLP-1 e perda de peso: desvendando os vários circuitos neurais. Jornal Americano de Fisiologia. Fisiologia Regulatória, Integrativa e Comparativa 310:R885-R895. PMID: [27030669](#)
47. Tipa R, Balan D, Georgescu M et al. (2024) Uma revisão sistemática da influência da semaglutida na função cognitiva em modelos animais pré-clínicos e estudos de linhagem celular. Jornal Internacional de Ciências Moleculares 25: 4972. PMID: [38732190](#)

48. Li Y, Glotfelty E, Karlsson T et al. (2021) O metabólito GLP-1 (9-36) é neuroprotetor e antiinflamatório em modelos celulares de neurodegeneração. Jornal de Neuroquímica 159: 867-886. PMID: [34569615](#)
49. Hamiton A, Patterson S, Porter D et al. (2011) Novos miméticos de GLP-1 desenvolvidos para tratar diabetes tipo 2 promovem a proliferação de células progenitoras no cérebro. Jornal de Pesquisa em Neurociência 89:481-489. PMID: [21312223](#)
50. Yoshiji S, Inagaki N (2025) Benefícios cardiovasculares e renais dos agonistas do receptor GLP-1 em grandes ensaios randomizados controlados por placebo. Jornal de Pesquisa em Diabetes, 5 de outubro. Online antes de imprimir. PMID: [41047752](#)
51. Orchard JW, Tutt L, Hines A, Orchard JJ (2025) Associações entre tratamentos comuns para osteoartrite de quadril e joelho e mortalidade por todas as causas. Saúde 13: 2229. PMID: [40941581](#)
52. Garg S, Qapaja T, Hamid O et al. (2025) Mortalidade por todas as causas e efeitos adversos gastrointestinais em adultos com diabetes tipo 2 em agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon versus inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2. Gastro Hep avançá 4:100736. PMID: [40917760](#)
53. Jorge A, Patel A, Zhou B et al. (2025) Uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon e o risco de resultados cardíacos e renais adversos entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e nefrite lúpica. Artrite e Reumatologia 25 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [40994310](#)
54. Shuja S, Shuja M, Shaukat A et al. (2025) Agonistas do receptor GLP-1 e resultados cardiovasculares em adultos com diabetes e doença arterial periférica: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise. O Jornal Americano de Cardiologia, 27 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [41022246](#)
55. Olbrich H, Kridin K, Zirpel H et al. (2025) GLP-1RA e Redução da Mortalidade, Riscos Cardiovasculares e Psiquiátricos na Psoríase: Um Estudo de Coorte em Larga Escala. O Jornal Britânico de Dermatologia 3 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [40897378](#)
56. Sazgarnejad S, Yazdanpanah N, Rezaei N (2022) Efeitos anti-inflamatórios do GLP-1 em pacientes com COVID-19. Revisão de especialistas em terapia anti-infecciosa 20: 373-381. PMID: [34348067](#)
57. Masson W, Lobo M, Nogueira J et al. (2024) Efeito anti-inflamatório da semaglutida: revisão sistemática atualizada e meta-análise. Fronteiras em Medicina Cardiovascular 11:1379189. PMID: [39055657](#)
58. Sawada N, Adachi K, Nakamura N et al. (2020) O agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon, liraglutida, melhora o desenvolvimento da periodontite. Jornal de Pesquisa em Diabetes 2020: 8843310. PMID: [33274238](#)
59. Doumani G, Theofilis P, Vordoni A et al. (2025) Abordagens terapêuticas no tratamento da doença renal crônica: passado, presente e futuro. Minerva Medica, 6 de outubro. Online antes de imprimir. PMID: [41051293](#)

60. Scalia I, Ibrahim R, Abdelnabi M et al. (2025) Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à antraciclina. *Cardio-oncologia* 11:83. PMID: [40999487](#)

61. Ahmad M, Sikandar A, Aziz A et al. (2025) Benefícios cardiovasculares dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) no diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular aterosclerótica: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. *Cura* 17: e89514. PMID: [40918811](#)

62. Hullon D, Janiec K, Florova V et al. (2025) Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon e paradoxo da obesidade na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: uma revisão sistemática. *Endocrinologia cardiovascular e metabolismo* 14: e00344. PMID: [40978810](#)

63. Sorensen K, Yazdanfar P, Zareini B et al. (2025) Eficácia cardiovascular no mundo real do uso sustentado de agonista do receptor GLP-1 do peptídeo semelhante ao glucagon no diabetes tipo 2. *Diabetologia cardiovascular* 24: 385. PMID: [41053738](#)

64. McGuire D, Marx N, Mulvagh S et al. (2025) Semaglutida oral e resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2 de alto risco. *O Jornal de Medicina da Nova Inglaterra* 392: 2001-2012. PMID: [40162642](#)

65. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J et al. (2018) Os análogos do GLP-1 liraglutida e semaglutida reduzem a aterosclerose em camundongos ApoE-/ e LDLr-/ por um mecanismo que inclui vias inflamatórias. *JACC. Básico para ciência translacional* 3: 844-857. PMID: [30623143](#)

66. Zhang H, Ding L, Liu K et al. (2024) Semaglutida para a prevenção da fibrilação atrial: uma revisão sistemática e meta-análise. *Diabetes e síndrome metabólica* 18:103067. PMID: [38955095](#)

67. Basile C, Merolla A, Mancusi C et al. (2025) Efeito das terapias à base de incretina na pressão arterial; uma revisão sistemática e meta-análise. *Revista Europeia de Cardiologia Preventiva*, 3 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [40899050](#)

68. Goldstein A, Olson D, Leucht P et al. (2025) Riscos de emagrecimento: A terapia com agonistas do receptor GLP-1 pode reduzir as complicações hospitalares e as taxas de reinternações hospitalares por fraturas de quadril em comparação com pacientes obesos que não tomam esses medicamentos. *Jornal Europeu de Cirurgia Ortopédica e Traumatologia* 35: 377. PMID: [40892123](#)

69. Wang Q, Anthony D (2025) O uso de análogos do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 está associado a eventos tromboembólicos reduzidos em comparação com inibidores da dipeptidil peptidase-4 em pacientes com artrite reumatóide: um estudo de coorte retrospectivo global. *Reumatologia clínica* 27 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [41015607](#)

70. Lal K, Herringshaw E (2024) O uso de agonistas de GLP-1 no tratamento de doenças de pele. *O Jornal de Dermatologia Clínica e Estética* 17: 34-37. PMID: [39263264](#)

71. Malavazos A, Meregalli C, Sorrentino F et al. (2023) A terapia com semaglutida diminui a inflamação da gordura epicárdica e melhora a gravidade da psoríase em pacientes afetados por obesidade abdominal e diabetes tipo 2. *Relatórios de casos de*

endocrinologia, diabetes e metabolismo em 8 de agosto. Online antes de imprimir. PMID: [37551923](#)

72. Burke S, Beveridge M, Hatipoglu B et al. (2025) Associação do uso de agonistas de GLP-1 com dermatite atópica em pacientes obesos: um estudo de coorte retrospectivo. Jornal da Academia Americana de Dermatologia 29 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [41033491](#)

73. Stefano G, Buttiker P, Weissenberger S et al. (2025) Semaglutida e a patogênese da doença neurodegenerativa progressiva: o papel central das mitocôndrias. Fronteiras em neuroendocrinologia, 3 de outubro. Online antes de imprimir. PMID: [41047006](#)

74. Gault V, Holscher C (2018) Os agonistas do receptor GLP-1 mostram efeitos neuroprotetores em modelos animais de diabetes. Peptídeos 100: 101-107. PMID: [29412810](#)

75. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O et al. (2008) O hormônio peptídico exendina-4 estimula a neurogênese da zona subventricular no cérebro de roedores adultos e induz a recuperação em um modelo animal da doença de Parkinson. Jornal de Pesquisa em Neurociência 86: 326-338. PMID: [17803225](#)

76. Costa M, O'Leary S, Price A et al. (2025) Impacto dos agonistas do receptor GLP-1 no acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnóidea e hemorragia intracerebral: um estudo de coorte multi-institucional com propensão. Jornal de Neurocirurgia, 3 de outubro. Online antes de imprimir. PMID: [41043189](#)

77. Dhruva Y, Messias E, Lin P (2025) Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 e risco de suicídio em pessoas com diabetes e transtorno por uso de cannabis. Relatórios de Medicina Preventiva 58:103244. PMID: [41050856](#)

78. Wang W, Volkow N, Berger N et al. (2024) Associação de semaglutida com risco de ideação suicida em uma coorte do mundo real. Medicina da Natureza 30:168-176. PMID: [38182782](#)

79. Llach C, Badulescu S, Tabassum A et al. (2025) Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 como terapia emergente em transtornos bipolares: uma revisão narrativa de evidências pré-clínicas e clínicas. Psiquiatria molecular 13 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [40940560](#)

80. Aranas C, Edvardsson C, Shevchouk O et al. (2023) A semaglutida reduz a ingestão e o consumo de álcool de forma semelhante à recaída nas taxas de marca e mulheres. EBioMedicine 93:104642. PMID: [37295046](#)

81. Wang W, Volkow N, Berger N et al. (2024) Associações de semaglutida com incidência e recorrência de transtorno por uso de álcool na população do mundo real. Comunicações da Natureza 15: 4548. PMID: [38806481](#)

82. Wang W, Volkow N, Berger N et al. (2024) Associação de semaglutida com transtorno por uso de tabaco em pacientes com diabetes tipo 2: emulação de ensaios-alvo usando dados do mundo real. Anais de Medicina Interna 177: 1016-1027. PMID: [39074369](#)

83. Wang W, Volkow N, Berger N et al. (2024) Associação de semaglutida com incidência reduzida e recaída do transtorno por uso de cannabis em populações do

mundo real: um estudo de coorte retrospectivo. Psiquiatria Molecular 29: 2587-2598. PMID: [38486046](#)

84. Ognard J, Khabir S, Ghozy S et al. (2025) Uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon na hipertensão intracraniana idiopática: uma revisão sistemática. O Jornal de Dor de Cabeça e Dor 26: 202. PMID: [41057780](#)

85. Koureta E, Cholongitas E (2024) Papel evolutivo da semaglutida na DHGNA: em combinação, administração semanal e oral. Fronteiras em Farmacologia 15:1343587. PMID: [38464718](#)

86. Duan L, Rao X, Braunstein Z et al. (2017) Papel do eixo incretina na doença inflamatória intestinal. Fronteiras em Imunologia 8: 1734. PMID: [29270177](#)

87. Nagae K, Uchi H, Morino-Koga S et al. (2018) O análogo do peptídeo semelhante ao glucagon liraglutida-1 facilita a cicatrização de feridas ativando a via PI3K / Akt em queratinócitos. Pesquisa e Prática Clínica em Diabetes 146:155-161. PMID: [30367901](#)

88. Rusznak M, Sierra-Hernandez D, Dupuy C et al. (2025) A deficiência de sinalização do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon exacerba a rejeição do enxerto de células-tronco hematopoiéticas em camundongos. Jornal de Imunologia, 24 de setembro. Online antes de imprimir. PMID: [40990163](#)

89. Deng S, Chen Z, Shi Y (2025) Papéis dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon na biologia celular imune e doenças autoimunes / autoinflamatórias. Célula e Biociêncie 15:137. PMID: [41074143](#)

90. Baranowska-Bik A (2022) Terapia da obesidade em mulheres com SOP usando análogos de GLP-1: benefícios e limitações. Endokrynologia Polska 73: 627-643. PMID: [36059178](#)

91. Kelly P, McClean P, Ackermann M et al. (2015) Restauração da arquitetura microvascular cerebral e sistêmica em camundongos transgênicos APP/PS1 após tratamento com Liraglutida(tm). Microcirculação 22: 133-145. PMID: [25556713](#)

92. Cao C, Yang S, Zhou Z (2019) Agonistas do receptor GLP-1 e risco de câncer no diabetes tipo 2: uma meta-análise atualizada de ensaios clínicos randomizados. Endócrino 66: 157-165. PMID: [31420784](#)

93. Pinto L, Falcetta M, Rados D et al. (2019) Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon e câncer de pâncreas: uma meta-análise com análise sequencial do estudo. Relatórios Científicos 9:2375. PMID: [30787365](#)

94. Hsu C, Zeng B, Liang C et al. (2025) Os efeitos preventivos dos agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de SGLT2 na metástase do câncer: uma rede de meta-análise de 67 ensaios clínicos randomizados. Jornal Internacional de Ciências Moleculares 26:8202. PMID: [40943127](#)

95. Iwaya C, Nomiyama T, Komatsu S et al. (2017) Exendin-4, um agonista do receptor semelhante ao peptídeo glucagon-1, atenua o crescimento do câncer de mama inibindo a ativação do NF-κB. Endocrinologia 158: 4218-4232. PMID: [29045658](#)

96. Nomiyama T, Kawanami T, Irie S et al. (2014) Exendin-4, um agonista do receptor GLP-1, atenua o crescimento do câncer de próstata. Diabetes 63: 3891-3905. PMID: [24879833](#)

97. Lim G, Maharajan N, Cho G (2024) Como a restrição calórica retarda o envelhecimento: uma perspectiva epigenética. Jornal de Medicina Molecular 102:629-640. PMID: [38456926](#)
98. Fontana L, Partridge L (2015) Saúde e promoção da longevidade por meio da dieta: de organismos modelo a humanos. Célula 161: 106-118. PMID: [25815989](#)
99. Taormina G, Mirisola M (2015) Longevidade: aspectos epigenéticos e biomoleculares. Conceitos Biomoleculares 6: 105-117. PMID: [25883209](#)
100. Kim S, Spann R, Hill C et al. (2025) Dietas com restrição de proteínas e seu impacto na saúde metabólica e no envelhecimento. Revisão Anual de Nutrição 45: 269-297. PMID: [40359345](#)
101. Kittana M, Apostolopoulos V, Stojanovska L (2024) O papel da restrição calórica na modificação do processo de envelhecimento por meio da regulação da expressão de SIRT1. Bioquímica Subcelular 107: 173-181. PMID: [39693024](#)
102. Dos Santos C, Cambraia A, Shrestha S et al. (2024) A restrição calórica aumenta a sensibilidade à insulina para promover a homeostase e a longevidade das células beta em camundongos. Comunicações da Natureza 15: 9063. PMID: [39433757](#)
103. Prokopidis K, Daly R, Suetta C (2025) Pesando o risco do tratamento com GLP-1 em adultos mais velhos: devemos nos preocupar com a obesidade por sarcopenia? O Jornal de Nutrição, Saúde e Envelhecimento 29:100652. PMID: [40819408](#)
104. Linge J, Birkenfeld A, Neeland I (2024) Massa muscular e agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon: resposta adaptativa ou desadaptativa à perda de peso? Circulação 150: 1288-1298. PMID: [39401279](#)
105. Hong Y, Lee J, Jeong K et al. (2019) Aumento da perda de massa muscular pelo agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon no troféu muscular. Jornal de Caquexia, Sarcopenia e Músculo 10:903-918. PMID: [31020810](#)
106. Simon J, Hudes E, Tice J (2001) Relação do ácido ascórbico sérico com a mortalidade entre adultos americanos. Jornal do Colégio Americano de Nutrição 20:255-263. PMID: [11444422](#)
107. Khaw K, Bingham S, Welch A et al. (2001) Relação entre ácido ascórbico plasmático e mortalidade em homens e mulheres no estudo prospectivo EPIC-Norfolk: um estudo populacional prospectivo. Pesquisa prospectiva europeia sobre câncer e nutrição. Lanceta 357: 657-663. PMID: [11247548](#)
108. Levy T (2022) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20220201/How-COVID-Helped-Me-Regain-Good-Health>