

## PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 11 de maio de 2022

### A Restauração da Síntese de Vitamina C em Humanos

por Thomas E. Levy, MD, JD e Ron Hunninghake, MD

OMNS (11 de maio de 2022) A importância total da vitamina C para alcançar e manter a saúde ideal permanece amplamente ignorada pela maioria dos profissionais de saúde tradicionais. Certamente, é amplamente reconhecido que a vitamina C é necessária para sustentar a vida e que sua deficiência grave no corpo resulta de forma confiável no desenvolvimento de escorbuto, com a morte seguindo logo em seguida na ausência de nova ingestão de vitamina C. No entanto, não é amplamente reconhecido que o metabolismo humano ideal requer a assimilação de novas quantidades de **multigramas** (macronutrientes) de vitamina C diariamente, não apenas 50 a 100 **miligramas**. (micronutrientes). Ironicamente, grande parte da razão para esse equívoco vem do fato de a vitamina C (ácido ascórbico) ser considerada apenas como uma "vitamina" em primeiro lugar, quando deveria ser considerada principalmente como o nutriente singularmente mais importante do corpo.

Uma vitamina é definida como uma molécula orgânica necessária em quantidades limitadas para o bom funcionamento do organismo. Além disso, uma vitamina é considerada um micronutriente essencial disponível apenas através da dieta, incapaz de ser sintetizado no organismo em quantidades suficientes. Como resultado, é muito melhor considerar a vitamina C da seguinte forma:

**A vitamina C é o macronutriente** primário no corpo, embora também possua qualidades semelhantes às vitaminas, pois são necessárias quantidades muito pequenas para evitar o desenvolvimento da doença de deficiência associada (escorbuto). E no ser humano típico, mas não necessariamente "normal", deve ser obtido diariamente por meio de dieta e suplementação.

Até que a maioria dos profissionais de saúde entenda que a vitamina C é um macronutriente com qualidades vitamínicas e não apenas um micronutriente vitamínico, a importância de restaurar a capacidade do fígado humano de sintetizar e liberar diretamente vitamina C no sangue 24 horas por dia não será apreciada. Afinal, quem se importa se seu corpo está produzindo grandes quantidades de algo que você precisa apenas em pequenas quantidades?

Conseguir que os níveis sanguíneos de vitamina C permaneçam normais 24 horas por dia, 7 dias por semana, demonstrou ser um objetivo essencial para manter e/ou restaurar a saúde ideal. Muitos estudos estabeleceram claramente que quanto mais altos os níveis sanguíneos de vitamina C, mais longa é a vida. Grande parte da literatura aborda isso no contexto da redução do que é conhecido como mortalidade por todas as causas. Ou seja, manter altos níveis sanguíneos de vitamina C diminui as chances de morrer de qualquer doença ou causa. Isso é refletido de forma consistente por estudos que avaliam os níveis sanguíneos de vitamina C, bem como por estudos que simplesmente analisam o impacto na saúde de uma maior ingestão dietética e suplementar de vitamina C. [\[1-11\]](#)

Mas uma vez que o principal "obstáculo" de apreciar o enorme papel da vitamina C no suporte da função ideal de cada célula do corpo é entendido, torna-se evidente que restaurar sua síntese endógena no fígado "24 horas por dia, 7 dias por semana" poderia ser considerado o **único avanço clínico mais importante na história da medicina**, pelo menos até hoje. Esse avanço pode finalmente estar disponível para muitos, e talvez a maioria dos indivíduos. Como Irwin Stone escreveu sobre a vitamina C em seu livro inovador, *The Healing Factor*: "... a falta desta molécula em humanos contribuiu para mais mortes, doenças e simplesmente miséria do que qualquer outro fator na longa história do homem." [12] Ele se referiu a essa deficiência genética da maioria das pessoas como hipoascorbemia. [13]

### Síntese de vitamina C de mamíferos

Em quase todos os mamíferos, com as notáveis exceções de porquinhos-da-índia e alguns morcegos, o fígado é equipado com uma sequência de quatro enzimas que convertem progressivamente a glicose em vitamina C, liberando-a depois diretamente no sangue. [14] A formação de cada enzima começa com a **transcrição** precisa de uma sequência de nucleotídeos do DNA em um segmento de RNA mensageiro (mRNA). Uma estrutura conhecida como ribossomo então se liga a esse segmento de mRNA. Após a fixação, o ribossomo prossegue linearmente pelo segmento de mRNA com a **tradução** dessa informação genética, mais ou menos como um trem descendo uma extensão de trilho. A quarta (última) enzima nesta sequência é a L-gulonolactona oxidase (GULO). A via metabólica real é a seguinte:

D-glicose-->ácido D-glucurônico-->ácido L-gulônico-->L-gulonolactona-->ácido L-ascórbico [15]

Há muito se acredita que o fígado humano possui um gene extensamente mutado, ou sequência de nucleotídeos, no DNA que codifica a enzima GULO, resultando em um defeito genético que não é apenas incapaz de ser superado, mas também compartilhado por todos os seres humanos. De fato, o gene GULO humano foi documentado por ter acumulado um grande número de mutações. [16] No entanto, os genes GULO da vitamina C humana e da cobaia também foram encontrados para ter compatibilidade significativa com o gene do rato produtor de vitamina C. [17] Isso pelo menos sugere que as deficiências da sequência de nucleotídeos de cobaia e humana podem ser parcialmente superadas na parte de tradução de leitura de ribossomos do processo de produção de GULO.

As quantidades de vitamina C por peso corporal variam amplamente entre os animais produtores de vitamina C, com gatos e cães produzindo vitamina C em aproximadamente 10% do grau que uma cabra pode produzir. [18] Isso pode indicar que há uma produção incompleta (quantidade) de um gene GULO normal produtor de vitamina C, ou pode indicar que há uma produção maior desse gene, mas com vários aminoácidos incorretos e funcionalidade apenas parcial (qualidade). Fatores que podem afetar a forma como o gene humano da vitamina C é expresso serão abordados abaixo.

A capacidade normal do fígado dos mamíferos de sintetizar vitamina C a partir da glicose é muito dinâmica, aumentando drasticamente em quantidade quando uma nova toxina

significativa e/ou estresse oxidativo relacionado à infecção é encontrado no sangue. A fisiologia em todas as células e tecidos doentes é, em última análise, devido ao grau e extensão em que as novas biomoléculas são oxidadas (empobrecidas de elétrons). Isso significa que a síntese desencadeada de grandes quantidades de vitamina C doadora de elétrons para reparar (reduzir) biomoléculas oxidadas enquanto neutraliza novas toxinas e resolve infecções produtoras de oxidação em andamento é a resposta natural perfeita para trazer prontamente o organismo de volta a um estado saudável. Quando o estado redox (redução-oxidação) do corpo é completamente normal, não pode haver doença. De importância,

Entre os mamíferos que podem sintetizar vitamina C em seus fígados, as cabras, em particular, produzem algumas das maiores quantidades de vitamina C em relação ao peso corporal. Na ausência de estresse significativo (novas toxinas transmitidas pelo sangue), uma cabra de 150 libras pode produzir 13.000 mg ou mais de vitamina C diariamente. No entanto, a quantidade que a cabra produz rotineiramente por si só apoia fortemente o conceito de que o que é comumente referido como uma "megadosagem" de vitamina C é lamentavelmente menor do que o que deveria ser produzido naturalmente no fígado que funciona de maneira ideal. Grande parte da literatura se referirá rotineiramente à dosagem de alguns gramas de vitamina C por via intravenosa, ou mesmo oral, como uma megadose. Tal dosagem de vitamina C ainda está muito aquém do que o corpo precisa para prosperar, especialmente quando confrontado com um desafio oxidativo agudo. **fisiológicas** em quantidade ao invés de excessivas ou extraordinárias. Essa dosagem fisiológica excede amplamente o que a literatura continua a rotular erroneamente como uma megadose, embora essa megadose exceda amplamente as doses de 50 mg a 250 mg utilizadas em muitos estudos clínicos "fracassados" sobre os benefícios clínicos da vitamina C. Embora amplamente ignorado, o sucesso clínico desta dosagem fisiológica tem sido repetidamente estabelecido na literatura médica. [\[19-31\]](#)

O sucesso (e a segurança) deste nível de dosagem é ainda apoiado pelas evidências que documentam que novos estresses oxidativos tóxicos ou infecciosos significativos podem fazer com que a produção de vitamina C da linha de base aumente rapidamente em um grau impressionante em animais, dependendo da quantidade de nova oxidação necessária. redução. [\[32,33\]](#) Diferentes estresses oxidativos agudos demonstraram aumentar acentuadamente a síntese de vitamina C no rato. [\[34-36\]](#) E, é claro, essa vitamina C recém-sintetizada vai diretamente para o sangue, o que exigiria uma dosagem oral muito maior de vitamina C para alcançar o mesmo resultado no humano incapaz de nova produção de vitamina C. Isso significa que a dosagem oral regular de multigramas de vitamina C não é **extraordinária nem inadequada** no ser humano não produz vitamina C. Em vez disso, espera-se que tal dosagem multigrama no ser humano fique aquém da dosagem fisiológica ideal alcançada com a síntese normal de vitamina C no fígado.

Enquanto um desafio tóxico agudo e grande resultará em um grande aumento na produção de vitamina C no animal produtor de vitamina C, os efeitos de exposições de toxinas menores, mas **crônicas**, podem prejudicar essa produção pela oxidação da(s) molécula(s) crítica(s) envolvida(s) na produção. de GUL. [\[37\]](#) No entanto, isso só ocorrerá com certas toxinas que são quimicamente adequadas para atacar o aparelho produtor de vitamina C, resultando em modificações de tradução epigenética que diminuem ou interrompem a

produção de GULO. Mas quando a toxina não tem essa especificidade bioquímica, a resposta do fígado do animal será apenas aumentar a síntese de vitamina C para neutralizar a exposição à toxina.

### **Interação genética e epigenética**

Muitos consideram as doenças ou deficiências genéticas devidas a defeitos irreparáveis e relativamente grandes na sequência adequada de nucleotídeos em um segmento extenso de DNA que codifica uma ou mais proteínas. Quando tais defeitos grandes estão presentes, conclui-se razoavelmente que a geração de sequências de mRNA que ainda são capazes de serem traduzidas em proteínas biologicamente ativas não é mais possível. Esta é certamente a atitude predominante em relação à incapacidade do fígado humano de produzir sua própria vitamina C. No entanto, isso não parece estar correto.

Em vez disso, parece que a capacidade do fígado humano de traduzir de forma completa e precisa o mRNA produzido pelo gene que codifica a vitamina C é prejudicada e muitas vezes completamente bloqueada na maioria das pessoas. Essa incapacidade de traduzir adequadamente o mRNA é um tipo de defeito epigenético. Muitas vezes, tal defeito não pode ser superado. Às vezes, no entanto, esse defeito na tradução pode ser secundário a fatores modificáveis que bloqueiam ou prejudicam a capacidade do ribossomo de traduzir com precisão esse mRNA. Além disso, os defeitos epigenéticos também podem envolver certas moléculas que se ligam anormalmente ao DNA, o que pode afetar a geração e/ou integridade do mRNA e sua tradução final em uma proteína alvo funcional. [\[38-42\]](#)

Em um número substancial de doenças genéticas, alterar apenas uma única base (adenina, citosina, guanina ou timina [A, C, G ou T]) na sequência de nucleotídeos de um único gene pode causar uma doença genética alterando a composição do códon (sequência de três nucleotídeos) que corresponde a um aminoácido específico. Por exemplo, a anemia falciforme resulta de uma mutação pontual no gene da beta-hemoglobina, resultando na conversão do códon GAG em um códon GTG, que direciona a inserção do aminoácido valina no lugar do aminoácido adequado, glutâmico. ácido. [\[43\]](#) Outras doenças genéticas que resultam de mutações pontuais incluem daltonismo, talassemia beta, hemofilia e distrofia muscular de Duchenne.

É importante notar que existem 64 sequências de códons de 3 bases diferentes no DNA que podem resultar das quatro bases, e três delas servem para codificar códons de parada para encerrar a tradução de um segmento de RNA mensageiro. Esses códons estão sempre presentes para encerrar normalmente a tradução do mRNA por um ribossomo, mas esses códons também podem estar anormalmente presentes prematuramente no segmento de mRNA antes que uma proteína completa possa ser traduzida. Encontrar um códon de parada no início da tradução é um exemplo proeminente de um fator epigenético que interrompe a produção de uma proteína alvo. [\[44,45\]](#) No entanto, uma doença genética com a transcrição de uma sequência de DNA incorreta geralmente funciona em conjunto com um defeito de tradução epigenética para impedir a formação adequada da proteína alvo. Nesse sentido, muitas doenças hereditárias têm defeitos genéticos e epigenéticos. No entanto, de um modo geral, os defeitos genéticos (sequência de nucleotídeos do DNA) são fixos e os

defeitos epigenéticos às vezes estão sujeitos a modificações bioquímicas que ainda podem resultar na produção de proteínas-alvo que possuem função fisiológica pelo menos parcial.

Na literatura, uma mutação pontual, também conhecida como mutação nonsense, produz um único códon anormal no RNA mensageiro que precisa ser traduzido na proteína alvo. Quando este códon anormal é um dos três códons de parada, a tradução do mRNA é terminada prematuramente. Isso resulta em uma proteína incompleta com função reduzida ou ausente. Às vezes, a mutação pontual apenas codifica o aminoácido errado e não um códon de parada. Isso resulta em uma proteína completa, mas com a presença de um aminoácido anormal. Tal proteína pode ter disfunção fisiológica mínima a grave, estritamente dependendo da localização e significado desse aminoácido específico na proteína final. As mutações pontuais são responsáveis por pelo menos 11% de todos os defeitos genéticos em humanos que resultam em doenças hereditárias. [46,47] Outros autores consideram que essas mutações são responsáveis por até 30% dos distúrbios genéticos. [48] Defeitos muito maiores nos genomas são responsáveis pelo restante dessas doenças, reduzindo bastante as chances de encontrar protocolos de tratamento que resultem em melhorias clinicamente significativas, uma vez que qualquer proteína ou segmento peptídico resultante da tradução do mRNA transcrito desse DNA avançado defeitos não seriam esperados para funcionar em tudo.

Também foi documentado que quando um códon de parada é colocado prematuramente em um segmento de mRNA que está sendo traduzido, certos produtos químicos podem resultar em um "salto" de tal códon de parada. Esses produtos químicos incluem os antibióticos aminoglicosídeos, que foram documentados para restaurar a tradução normal de proteínas em um modelo de camundongo de distrofia muscular. Isso foi considerado uma prova de informação de conceito de que o ribossomo poderia continuar a tradução através de códons de parada prematuros após a administração do agente correto. [49-51] Este fenômeno de "salto" é conhecido como readthrough, resultando na produção de proteína alvo, apesar da presença prematura do códon de parada. A capacidade de tais códons de parada anormalmente colocados em passarem resultou na busca por outros agentes que tenham essa capacidade, preferencialmente sem a toxicidade documentada dos aminoglicosídeos, especialmente quando tomados por um período prolongado ou mesmo indefinidamente. [52-56] A proteína alvo às vezes pode acabar tendo uma função normal a quase normal, apesar da presença anterior do códon de parada prematuro, se a proteína final não estiver faltando um aminoácido criticamente colocado.

Quase um terço dos genes defeituosos que causam doenças genéticas codificam códons de parada que terminam prematuramente a tradução em uma proteína alvo completa. [57] No entanto, muitos desses genes defeituosos que codificam proteínas de parada são extensivamente mutados e envolvem muito mais do que apenas uma mutação pontual. Essas sequências de DNA podem produzir mRNA com códons que codificam vários aminoácidos anormais sem a presença de códons de parada colocados prematuramente. Isso pode resultar em proteínas alvo de comprimento total, mas contendo vários aminoácidos anormais e com graus variáveis de atividade fisiológica. Outras proteínas alvo podem ser produzidas quando um códon de parada prematuro está na sequência de mRNA, e um agente que permite a leitura permite uma proteína de comprimento total com apenas uma anormalidade mínima na sequência de aminoácidos. Assim como um trem

percorrendo um trilho, esses agentes permitem que o trem (ribossomo) chegue ao seu destino após um defeito no trilho (códon de parada) ser reparado ou contornado.

A proteína final pode ser quase completamente normal na sequência de aminoácidos, ou pode ser substancialmente adulterada com vários aminoácidos anormais na proteína alvo. Isso pode resultar em uma ampla gama de funcionalidade da proteína, desde efetivamente normal até completamente não funcional, com muitos graus intermediários de função. Embora a combinação final de deficiências genéticas e epigenéticas na perda da capacidade humana de produzir vitamina C ainda não tenha sido claramente definida, parece que GULO com integridade suficiente para converter L-gulonolactona em ácido L-ascórbico pode ser alcançado quando os agentes modificadores epigenéticos corretos são ingeridos. Isso significa que alguns indivíduos podem recuperar a síntese e a função GULO quase normais, com menores graus de síntese e função recuperados por outros.

Múltiplas moléculas naturais e não tóxicas foram descobertas que parecem facilitar prontamente o fenômeno de leitura do códon de parada prematuro observado acima. [58-60] Em estudos com células, animais e humanos, descobriu-se que o resveratrol, um polifenol nutriente encontrado em uvas e vinho, induz a produção de hemoglobina na beta-talassemia, uma doença genética de mutação pontual. Em 50% dos pacientes com talassemia em um estudo, a administração de resveratrol eliminou completamente a necessidade de transfusões repetidas, parecendo indicar que o defeito genético na síntese de hemoglobina havia sido superado para esses pacientes, por qualquer mecanismo. [61-63]

### **Síntese de vitamina C: inicialmente presente e gradualmente perdida**

Existem evidências substanciais que indicam que a capacidade do fígado humano de produzir vitamina C está **presente no nascimento** e por um período variável de tempo depois. Parece que alguns fatores epigenéticos são comumente adquiridos após o nascimento que trabalham para impedir uma tradução precisa e/ou completa do mRNA que codifica a vitamina C. Em um estudo inicial, os autores afirmaram que "a quantidade de ácido ascórbico no plasma sanguíneo de o sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos é de duas a quatro vezes maior do que o plasma materno coletado no momento do parto". [64] Em outro estudo, o feto em crescimento parecia produzir uma grande quantidade de vitamina C, com níveis cerebrais variando entre 400% e 1.100% mais altos do que a maioria dos adultos. Além disso, o sangue umbilical apresentou 400% mais vitamina C do que o sangue materno. [65] Pesquisas em bebês amamentados mostraram que os níveis sanguíneos de vitamina C persistiam em um nível 200% maior do que o da mãe, e que não **havia correlação** com os níveis de vitamina C medidos no leite materno. Os níveis sanguíneos de vitamina C nos bebês amamentados também foram observados para manter-se nas mesmas ou maiores concentrações do que os bebês suplementados com vitamina C alimentados por mamadeira. [66]

Em crianças da comunidade Bantu na África do Sul, os pesquisadores demonstraram que, apesar de quantidades extraordinariamente mínimas de ingestão de vitamina C (3 a 8 mg/dia), os sintomas de escorbuto ou deficiência de vitamina C nunca foram observados. De fato, os pesquisadores concluíram que "a única alternativa é postular uma produção endógena da vitamina". [67] É tentador especular que esses bebês em suas culturas



"primitivas" relativamente isoladas foram expostos a quantidades muito menores de toxinas ambientais (comida, água, ar) do que seus pares jovens que vivem nas grandes cidades. Assim como em qualquer outra condição médica, é a presença de toxinas pró-oxidantes que precipita e mantém a doença, e os defeitos epigenéticos parecem surgir pelas mesmas razões. Em um estudo em camundongos, foi demonstrado que sua capacidade de sintetizar vitamina C diminui acentuadamente ao longo do tempo, provavelmente indicando que a capacidade de produzir quantidades ideais de vitamina C não é absoluta, mas diretamente relacionada a um aumento da expressão de defeitos epigenéticos. ) devido às exposições cronicamente aumentadas de toxinas observadas com o aumento da idade. [68]

Alguns adultos também parecem produzir sua própria vitamina C, ou pelo menos manter níveis normais de vitamina C no sangue através de algum outro mecanismo indefinido, seja lá o que for. Em um estudo, uma mulher adulta continuou a apresentar níveis elevados de vitamina C no sangue à medida que a ingestão de vitamina C foi **progressivamente diminuída**. Outra mulher passou 149 dias sem nenhuma ingestão significativa de vitamina C na dieta e nunca desenvolveu nenhum sintoma de deficiência. [69] Achados semelhantes também foram observados em alguns outros humanos e porquinhos-da-índia. [70-72]

No mínimo, então, os estudos anteriores são claros que a incapacidade de humanos e porquinhos-da-índia de manter níveis normais de vitamina C não é absoluta. O mecanismo preciso pelo qual alguns humanos podem manter os níveis de vitamina C na faixa normal sem suplementação ou ingestão alimentar muito alta pode permanecer aberto à especulação para alguns. No entanto, a vitamina C simplesmente não é armazenada em quantidades consideráveis em qualquer parte do corpo, e a presença contínua de níveis sanguíneos normais de vitamina C durante um longo período de tempo na ausência de ingestão significativa só pode vir de uma **fonte interna contínua** de vitamina C, uma vez que a mobilização de vários tecidos do corpo simplesmente nunca chega perto de fornecer as quantidades de vitamina C em questão na corrente sanguínea. A síntese interna de vitamina C parece ser a única conclusão lógica.

### **Restaurando a síntese de vitamina C**

Os polifenóis são metabólitos vegetais comuns encontrados em muitas frutas e vegetais diferentes, bem como café e chá. Mais de 8.000 polifenóis diferentes foram identificados, fornecendo uma defesa contra patógenos de plantas, em grande parte por causa de suas propriedades antioxidantes. [73] Sua presença na dieta humana também confere efeitos antipatógenos, juntamente com efeitos protetores contra doenças cardíacas, diabetes e câncer, bem como muitas outras condições médicas. [74-79] Esses polifenóis também são considerados agentes-chave na modulação dos fatores epigenéticos que promovem a deterioração e o câncer relacionados à idade. [80-83]

Em um artigo de referência, foi demonstrado que a suplementação diária com 45 mg do polifenol hidroxitirosol (HT) aumentou acentuadamente os níveis sanguíneos de vitamina C em 14 voluntários saudáveis. O objetivo principal do estudo foi estabelecer a segurança da suplementação de HT, e uma ampla gama de parâmetros sanguíneos foram examinados, incluindo os níveis sanguíneos de vitamina C. Embora o grau de resposta à vitamina C em todos os indivíduos do estudo não tenha sido idêntico, o nível médio de vitamina C no

sangue **dobrou** totalmente no ponto de 4 semanas e 8 semanas de administração diária de HT em relação às medições iniciais da linha de base. Além disso, nenhum impacto negativo foi observado em uma ampla gama de outros parâmetros bioquímicos, hematológicos, vitamínicos ou minerais que também foram medidos. O aumento dos níveis de vitamina C se destacou singularmente. [84]

O HT é encontrado em quantidades significativas tanto nos resíduos do moinho de azeitona quanto no azeite virgem, e também é um potente antioxidante por si só, além dos efeitos que tem nos níveis sanguíneos de vitamina C. [85] Vários estudos documentaram seus efeitos positivos junto com outros polifenóis do azeite na pressão arterial, lipídios no sangue, agregação plaquetária, coagulação do sangue e inflamação em geral. [86-89] Um estudo em coelhos analisando a suplementação apenas com HT documentou uma melhora nos lipídios do sangue, juntamente com um status antioxidante melhorado e uma redução no tamanho das lesões ateroscleróticas. [90] Estudos em células in vitro também mostraram que a HT pode funcionar como um quelante de ferro, diminuindo seu impacto tóxico. [91,92]

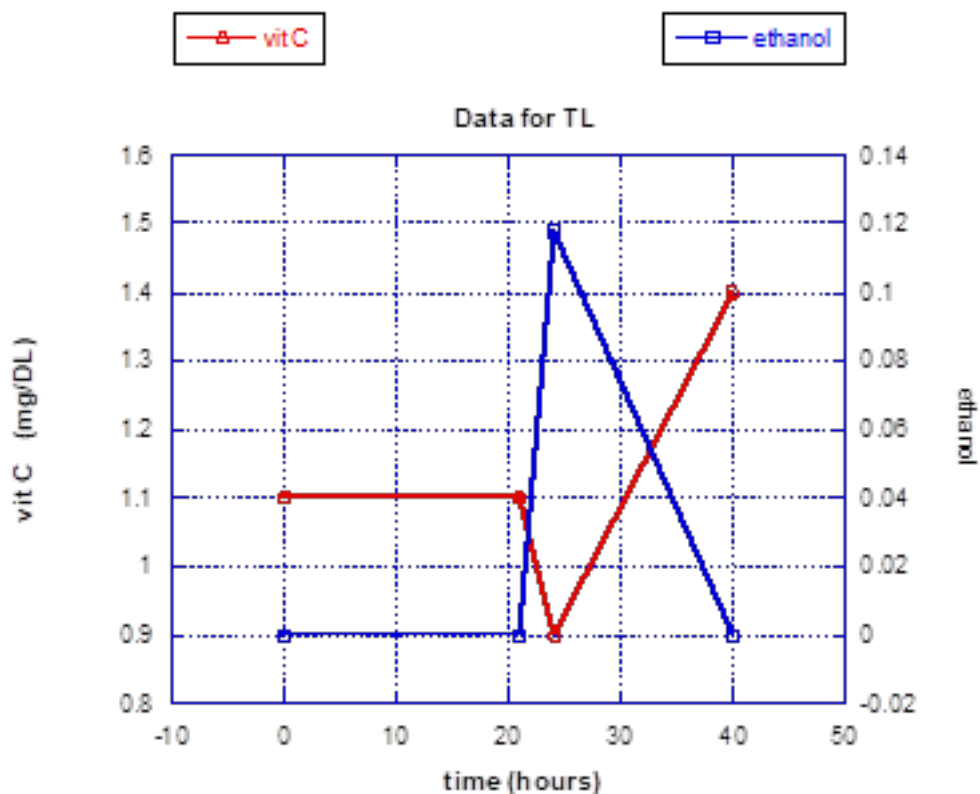
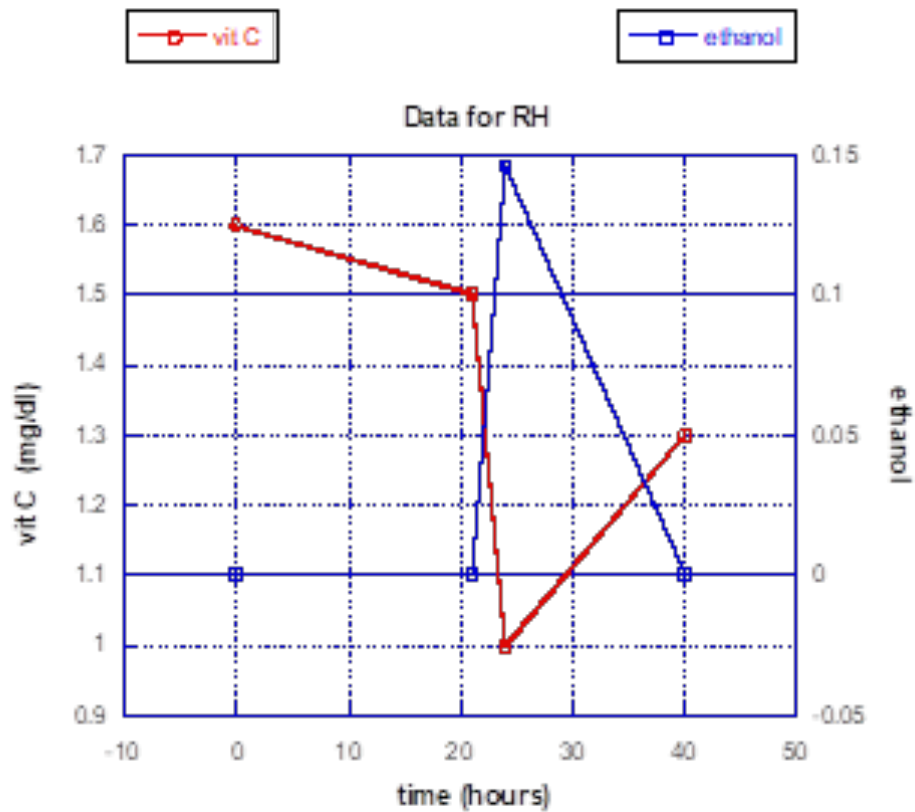
Em um pequeno estudo não publicado, um suplemento com extrato de folha de oliveira contendo 50 mg de HT administrado diariamente aumentou os níveis sanguíneos de vitamina C entre 50% e 200% em cinco voluntários após tomá-lo por apenas uma semana. Além disso, em quatro dos cinco indivíduos, foi observada uma elevação nítida nesses níveis sanguíneos **no dia seguinte à primeira dose**. E embora os níveis sanguíneos não tenham sido acompanhados por um longo período de tempo, aumentos significativos nos níveis sanguíneos de vitamina C ainda foram observados 10 dias após a interrupção do suplemento de HT, que foi administrado diariamente por um período de 2 semanas.

Independentemente do mecanismo subjacente, a capacidade de um suplemento de HT na dosagem adequada de elevar os níveis de vitamina C no sangue em apenas um dia em quatro dos cinco indivíduos certamente aumenta as possibilidades clínicas empolgantes. Certamente sugere que o tratamento de condições infecciosas e tóxicas agudas pode receber um impulso terapêutico significativo para a maioria dos indivíduos que consomem prontamente altas doses de extrato de folha de oliveira de qualidade ao adoecer. Como muitos pacientes simplesmente não querem se incomodar com a inconveniência e a despesa de tomar um suplemento regularmente a longo prazo, a capacidade de dar uma assistência rápida aos níveis internos de vitamina C parece ser outra característica altamente positiva de tal suplementação.

Em um pequeno experimento analisando o impacto de uma grande exposição à toxina nos níveis de vitamina C nos autores que estavam ingerindo suplementos diários contendo 50 mg de HT por um longo período de tempo, um resultado impressionante foi obtido. A toxina escolhida foi o álcool ao ponto de embriaguez, com documentação dos picos de álcool no sangue alcançados. Os primeiros níveis de vitamina C obtidos após a documentação de alto nível de álcool no sangue mostraram uma depressão clara e imediata. No entanto, os níveis de vitamina C **aumentaram drasticamente** e permaneceu significativamente maior por pelo menos 18 horas após a ingestão de álcool. Sintomaticamente, ambos os indivíduos sentiram-se excepcionalmente bem na manhã seguinte, e houve uma completa ausência de mal-estar ou quaisquer outros sintomas associados à ressaca. Antes deste pequeno experimento, um experimento menos quantitativo foi realizado em apenas um sujeito (TL), mostrando um



aumento igualmente dramático nos níveis sanguíneos de vitamina C após o estímulo de uma grande ingestão de álcool, exceto que os níveis sanguíneos elevados foram aproximados pela urina de vitamina C teste de vareta. E, como no experimento de teste de sangue, a vareta de urina indicou uma elevação persistente e marcante da vitamina C por aproximadamente 24 horas.



Quando uma grande presença de infecção/toxina inunda a circulação, sempre ocorrerá uma depressão aguda dos níveis de vitamina C, pois qualquer vitamina C circulante presente será rapidamente consumida/oxidada. No fígado humano **geneticamente deficiente**, nenhuma nova síntese de vitamina C ocorrerá e os níveis de vitamina C continuarão a permanecer baixos ou até mesmo indetectáveis. No entanto, ao detectar a presença desta presença oxidativa aguda no sangue não sendo rapidamente extinta pelos níveis existentes de vitamina C, o **funcionamento normal** do fígado prontamente começa a produzir vitamina C em quantidades suficientes para neutralizar essa presença oxidativa de maneira compensatória. E a resposta inicial tem que ser uma queda dramática nos níveis de vitamina C para desencadear a nova síntese de vitamina C, já que o fígado só pode responder e não antecipar. Além disso, parece que o fígado continua a produzir quantidades aumentadas de vitamina C até que o insulto oxidativo agudo seja resolvido. Parece também que a resolução desse insulto normalmente ocorre com um "excesso" natural da produção de vitamina C, resultando muitas vezes em uma sensação de bem-estar extraordinariamente bom, em vez de apenas um retorno à linha de base da "normalidade" clínica após a carga aguda de toxina foi neutralizado.

Embora esses pequenos experimentos estejam longe de serem definitivos devido ao tamanho e às limitações na frequência dos exames de sangue e/ou urina, os resultados obtidos apoiam fortemente o estudo inicial publicado anteriormente sobre o impacto da suplementação de HT nos níveis sanguíneos de vitamina C. Além disso, eles apoiam claramente a ideia de que a TH não apenas pode resultar em mais vitamina C no sangue de forma crônica, mas também pode resultar em quantidades massivamente maiores de vitamina C no sangue quando um novo grande insulto oxidativo entra no sangue. . Isso torna a síntese de nova vitamina C no fígado uma razão muito provável para esses resultados.

Testes adicionais do HT certamente seriam apropriados e desejáveis para estabelecer melhor a eficácia desse polifenol em restaurar a síntese de vitamina C, além de estabelecer quantos "não respondedores" existem. Os dados limitados atualmente indicam que mais de 90% dos suplementadores têm um aumento significativo nos níveis sanguíneos de vitamina C após a suplementação de HT. Mas muitos detalhes ainda precisam ser trabalhados, incluindo quão sustentada essa resposta positiva seria ao longo do tempo. Um teste de prova de conceito muito simples seria simplesmente observar os níveis sanguíneos de GULO pré e pós-suplementação. Isso também ajudaria a quantificar o grau de impacto, com alguns indivíduos passando de zero níveis de GULO no sangue para níveis variáveis de GULO após a suplementação.

### **Lutar ou Fugir**

A resposta de luta ou fuga em animais produtores de vitamina C é projetada para neutralizar rapidamente o impacto fisiológico do estresse avassalador, que inclui o estresse oxidativo observado com grandes exposições a toxinas e infecções significativas. De fato, o estresse psicológico grave o suficiente se converte rapidamente em estresse oxidativo que deve ser extinguido para proteger o animal da mesma forma que é protegido de um insulto tóxico ou infeccioso direto. Praticamente falando, tanto o estresse psicológico quanto a toxina direta/estresse infeccioso servem para provocar a liberação de cortisol (e adrenalina) das

glândulas supra-renais ao mesmo tempo em que a vitamina C recém-sintetizada é liberada do fígado. Esta coordenação natural entre as supra-renais e o fígado do animal produtor de vitamina C funciona rapidamente para aumentar a presença de vitamina C (antioxidante) no sangue e, ainda mais importante, dentro das células do corpo. Este surto de nova vitamina C, especialmente com o cortisol efetivamente empurrando-o para dentro das células, dá ao animal a resposta fisiológica mais ideal para evitar que as células sucumbam ao insulto pró-oxidante encontrado no sangue.

Abordados com mais detalhes em um artigo anterior da OMNS, a vitamina C e o cortisol são os dois agentes anti-inflamatórios mais importantes, resolvendo o estresse oxidativo ainda melhor do que qualquer agente de prescrição. A resposta de luta ou fuga ao aumento do estresse oxidativo demonstra claramente que a vitamina C e o cortisol são realmente **projetados pela natureza** para interagir juntos para otimizar o impacto antioxidante necessário para resolver a oxidação causadora de doenças que sempre resulta de toxinas, infecções e estresse. [93] O cortisol funciona para empurrar efetivamente a vitamina C para dentro das células e otimizar rapidamente o status antioxidante dessas células. Devido a essa capacidade do cortisol de aumentar a absorção de vitamina C nas células, o impacto clínico positivo de ter vitamina C prontamente aparecendo no sangue ao mesmo tempo em que o cortisol é liberado no sangue não pode ser subestimado. Quando os níveis intracelulares de vitamina C são normalizados em células expostas a um grande insulto oxidativo, o estresse oxidativo intracelular previamente aumentado retorna aos níveis normais, enquanto qualquer insulto oxidativo agudo no sangue é neutralizado e tornado não tóxico.

Além disso, o design natural da vitamina C e do cortisol trabalhando juntos de forma tão eficaz ressalta a importância de garantir que o paciente esteja produzindo quantidades normais de cortisol em repouso e ao enfrentar o estresse oxidativo. Conforme discutido em outro artigo, a maioria dos adultos de hoje não está apenas lidando com infecções agudas e exposições a toxinas sem a produção de nova vitamina C no fígado, mas também está lidando com a liberação de quantidades subótimas de cortisol das glândulas adrenais que são mínimas a severamente deficientes na função. [94]

Encontrar um médico que esteja disposto a prescrever cortisol (hidrocortisona) para permitir que você aumente o impacto de sua suplementação diária de vitamina C (ou síntese renovada?) o que seria muito incomum na população mais velha. Para ter as chances ideais de restaurar alguma síntese de vitamina C em seu corpo, um extrato de folha de oliveira de qualidade que forneça pelo menos 50 mg de HT diariamente deve ser tomado por toda a vida. No entanto, se a suplementação ao longo da vida não for viável, este suplemento ainda deve ser tomado em doses mais altas de forma aguda quando ameaçado por um desafio tóxico ou infeccioso, uma vez que os níveis de vitamina C podem aumentar muito rapidamente diante de tal suplementação.

### **Recapitular**

A importância total da vitamina C permanece não apreciada pela maioria dos profissionais de saúde hoje, pois é o nutriente mais importante no corpo, e a ingestão diária deve ser de vários gramas para aproximar-se dos benefícios que a vitamina C oferece ao corpo quando

está idealmente presente. Está bem estabelecido que quanto mais altos os níveis sanguíneos de vitamina C, mais longa e saudável é a vida.

A incapacidade da maioria dos fígados humanos de produzir vitamina C a partir da glicose parece ser uma combinação de defeitos genéticos e epigenéticos. No entanto, descobriu-se que a ingestão de hidroxitirosol (HT) na forma de um extrato de folha de oliveira de qualidade permite que a maioria dos consumidores aumente substancialmente seus níveis sanguíneos de vitamina C. Parece que a HT supera efetivamente um defeito de tradução epigenética, permitindo a formação de GULO que pode então completar a síntese de vitamina C no fígado. E enquanto os detalhes genéticos subjacentes ainda precisam ser esclarecidos e completamente compreendidos, vários estudos indicaram que muitos humanos produzem vitamina C *in utero*, e após o nascimento, indicando claramente que a capacidade de sintetizar vitamina C é uma capacidade perdida, e não uma que nunca esteve presente. Isso também indica que defeitos epigenéticos (adquiridos) provavelmente desempenham o papel principal em adultos que não têm a capacidade de produzir vitamina C.

Experimentos limitados e pequenos também indicaram que os humanos que suplementam HT não apenas têm o retorno da capacidade de produzir vitamina C, mas também a capacidade de produzir quantidades muito maiores de vitamina C quando confrontados com estresse oxidativo tóxico e/ou infeccioso agudo no sangue. . Essa capacidade seria profundamente sinérgica com todos os outros tratamentos benéficos para diferentes condições médicas.

Finalmente, parece que o corpo humano não deve apenas produzir vitamina C, mas deve liberá-la ao mesmo tempo em que as glândulas adrenais liberam cortisol quando confrontadas com um novo insulto oxidativo substancial no sangue. A suplementação adequada de baixas doses de cortisol, juntamente com a suplementação de vitamina C, pode otimizar essa sinergia anti-inflamatória natural.

### Referências:

1. Kromhout D, Bloemberg B, Feskens E et ai. (2000) Gordura saturada, vitamina C e tabagismo predizem taxas de mortalidade por todas as causas da população a longo prazo no Estudo dos Sete Países. *Jornal Internacional de Epidemiologia* 29:260-265. PMID: [10817122](#)
2. Khaw K, Bingham S, Welch A et ai. (2001) Relação entre ácido ascórbico plasmático e mortalidade em homens e mulheres no estudo prospectivo EPIC-Norfolk: um estudo populacional prospectivo. *Investigação Prospectiva Europeia em Câncer e Nutrição*. *Lancet* 357:657-663. PMID: [11247548](#)
3. Simon J, Hudes E, Tice J (2001) Relação do ácido ascórbico sérico com a mortalidade entre adultos dos EUA. *Jornal do Colégio Americano de Nutrição* 20:255-263. PMID: [11444422](#)
4. Khaw K, Wareham N, Bingham S et ai. (2008) Impacto combinado de comportamentos de saúde e mortalidade em homens e mulheres: o estudo populacional prospectivo EPIC-Norfolk. *PLoS Medicina* 5:e12. PMID: [18184033](#)

5. Ford E, Li C, Cunningham T, Croft J (2014) Associações entre antioxidantes e mortalidade por todas as causas entre adultos norte-americanos com doença pulmonar obstrutiva. O Jornal Britânico de Nutrição 112:1662-1673. PMID: [25315508](#)
6. Sotomayor C, Eisenga M, Neto A et al. (2017) Depleção de vitamina C e mortalidade por todas as causas em receptores de transplante renal. Nutrientes 9:568. PMID: [28574431](#)
7. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. (2018) Ingestão dietética e concentrações sanguíneas de antioxidantes e o risco de doença cardiovascular, câncer total e mortalidade por todas as causas: uma revisão sistemática e meta-análise de dose-resposta de estudos prospectivos. O Jornal Americano de Nutrição Clínica 108:1069-1091. PMID: [30475962](#)
8. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M et al. (2018) Antioxidantes dietéticos, concentrações circulantes de antioxidantes, capacidade antioxidante total e risco de mortalidade por todas as causas: uma revisão sistemática e meta-análise de dose-resposta de estudos observacionais prospectivos. Avanços em Nutrição 9:701-716. PMID: [30239557](#)
9. Wang S, Fan J, Taylor P et al. (2018) Associação da concentração plasmática de vitamina C à mortalidade total e por causa específica: um estudo prospectivo de 16 anos na China. Jornal de Epidemiologia e Saúde Comunitária 72: 1076-1082. PMID: [30100578](#)
10. Sheng L, Jiang Y, Pan A, Koh W (2022) Capacidade antioxidante total da dieta e resultados de mortalidade: o Estudo de Saúde Chinês de Cingapura. European Journal of Nutrition 5 de fevereiro. Online antes da impressão. PMID: [35122488](#)
11. Xu K, Peng R, Zou Y et al. (2022) Ingestão de vitamina C e múltiplos resultados de saúde: uma revisão abrangente de revisões sistemáticas e meta-análises. International Journal of Food Sciences and Nutrition 15 de março. Online antes da impressão. PMID: [35291895](#)
12. Stone I (1972) The Healing Factor: "Vitamina C" contra a doença. Nova York, NY: Grosset & Dunlap
13. Stone I (1967) A doença genética, hipoascorbemia. Uma nova abordagem para uma doença antiga e algumas de suas implicações médicas. Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae 16:52-62. PMID: [6063937](#)
14. Chatterjee I (1973) Evolução e a biossíntese do ácido ascórbico. Ciência 182:1271-1272. PMID: [4752221](#)
15. Chatterjee I (2009) A história da pesquisa de vitamina C na Índia. Jornal de Biociências 34:185-194. PMID: [19550033](#)
16. Nishikimi M, Yagi K (1991) Base molecular para a deficiência em humanos de gulonolactona oxidase, uma enzima chave para a biossíntese do ácido ascórbico. O Jornal Americano de Nutrição Clínica 54:1203S-1208S. PMID: [1962571](#)
17. Nishikimi M, Koshisaka T, Ozawa T, Yagi K (1988) Ocorrência em humanos e cobaias do gene relacionado à sua falta de enzima L-gulonogama-lactona oxidase. Arquivos de Bioquímica e Biofísica 267:842-846. PMID: [3214183](#)
18. Chatterjee I, Majumder A, Nandi B, Subramanian N (1975) Síntese e algumas funções principais da vitamina C em animais. Annals of the New York Academy of Sciences 258:24-47. PMID: [1106297](#)
19. Klenner F (1951) Doses maciças de vitamina C e as doenças virais. Medicina e Cirurgia do Sul 113:101-107. PMID: [14855098](#)
20. Klenner F (1953) O uso da vitamina C como antibiótico. Journal of Applied Nutrition 6:274-278.
21. Klenner F (1971) Observações sobre a dose e administração de ácido ascórbico quando empregado além da faixa de uma vitamina em patologia humana. Journal of Applied Nutrition Winter, pp. 61-88.

22. Klenner F (1974) Significado da alta ingestão diária de ácido ascórbico na medicina preventiva. *Jornal de Medicina Preventiva* 1:45-69.
23. Cathcart R (1981) Vitamina C, titulação para tolerância intestinal, anascorbemia e escorbuto induzido agudo. *Hipóteses Médicas* 7:1359-1376. PMID: [7321921](#)
24. Cathcart R. (1984) Vitamina C no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Hipóteses Médicas* 14:423-433. PMID: [6238227](#)
25. Cathcart R (1985) Vitamina C: o limpador de radicais livres antioxidantes não tóxico, sem taxa limitada. *Hipóteses Médicas* 18:61-77. PMID: [4069036](#)
26. Landwehr R (1991) A origem do muro de pedra de 42 anos de vitamina C. *Journal of Orthomolecular Medicine* 6:99-103. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1991/pdf/1991-v06n02-p099.pdf>
27. Jackson J, Riordan H, Bramhall N, Neathery S (2002) Dezesseis anos de história com tratamento de alta dose intravenosa de vitamina C para vários tipos de câncer e outras doenças. *Jornal de Medicina Ortomolecular* 17:117-119. <http://orthomolecular.org/library/jom/2002/pdf/2002-v17n02-p117.pdf>
28. Riordan H, Casciari J, Gonzalez M et al. (2005) Um estudo clínico piloto de ascorbato intravenoso contínuo em pacientes com câncer terminal. *Jornal de Ciências da Saúde de Porto Rico* 24:269-276. PMID: [16570523](#)
29. Padayatty S, Riordan H, Hewitt S et al. (2006) Vitamina C administrada por via intravenosa como terapia contra o câncer: três casos. *CMAJ* 174:937-942. PMID: [16567755](#)
30. Mikirova N, Jackson J, Riordan N (2007) O efeito da alta dose de vitamina C IV na capacidade antioxidante do plasma e nível de estresse oxidativo em pacientes com câncer e indivíduos saudáveis. *Journal of Orthomolecular Medicine* 22:153-160. <http://orthomolecular.org/library/jom/2007/pdf/2007-v22n03-p153.pdf>
31. Marcial-Vega V, Gonzalez-Terron G, Levy T (2015) Ácido ascórbico intravenoso e peróxido de hidrogênio no manejo de pacientes com Chikungunya. *Boletim de la Asociacion Medica de Puerto Rico* 107:20-24. PMID: [26035980](#)
32. Subramanian N, Nandi B, Majumder A, Chatterjee I (1973) Papel do ácido L-ascórbico na desintoxicação da histamina. *Farmacologia Bioquímica* 22:1671-1673. PMID: [4147115](#)
33. Stone I (1979) Homo sapiens ascorbicus, um mutante humano robusto corrigido bioquimicamente. *Hipóteses Médicas* 5:711-721. PMID: [491997](#)
34. Conney A, Bray G, Evans C, Burns J (1961) Interações metabólicas entre ácido L-ascórbico e drogas. *Annals of the New York Academy of Sciences* 92:115-127. PMID: [13695066](#)
35. Touster O, Hollmann S (1961) Estudos nutricionais e enzimáticos sobre o mecanismo de estimulação da síntese de ácido ascórbico por drogas e hidrocarbonetos cancerígenos. *Annals of the New York Academy of Sciences* 92:318-323. PMID: [13777750](#)
36. Aarts E (1966) Diferenciação da estimulação de barbitúricos da via do ácido glucurônico da síntese enzimática de novo. *Farmacologia Bioquímica* 15:1469-1477. PMID: [4382013](#)
37. Chatterjee I, Chatterjee G, Ghosh N et al. (1960) Síntese biológica de ácido L-ascórbico em tecidos animais: conversão de L-gulonolactona em ácido L-ascórbico. *The Biochemical Journal* 74:193-203. PMID: [13809446](#)
38. Srinivasan T (2011) Genética, epigenética e pré-genética. *Jornal Internacional de Yoga* 4:47-48. PMID: [22022121](#)
39. Kubota T, Miyake K, Hirasawa T (2012) Compreensão epigenética das interações gene-ambiente em transtornos psiquiátricos: um novo conceito de genética clínica. *Epigenética Clínica* 4:1. PMID: [22414323](#)



40. Moosavi A, Ardekani A (2016) Papel da epigenética na biologia e doenças humanas. *Jornal Biomédico Iraniano* 20:246-258. PMID: [27377127](#)
41. Isac T, Isac S, Rababoc R et al. (2022) Epigenética em doenças inflamatórias do fígado: uma perspectiva clínica (Revisão). *Medicina Experimental e Terapêutica* 23:366. PMID: [35481220](#)
42. Zima L, West R, Smolen P et al. (2022) Modificações epigenéticas e suas contribuições potenciais para a patobiologia e o resultado da lesão cerebral traumática. *Journal of Neurotrauma* 28 de abril. Online antes da impressão. PMID: [35481812](#)
43. Pace B, Starlard-Davenport A, Kutlar A (2021) Doença das células falciformes: progresso em direção à terapia medicamentosa combinada. *British Journal of Hematology* 194:240-251. PMID: [33471938](#)
44. Palma M, Lejeune F (2020) Decifrando o mecanismo molecular de leitura do códon de parada. *Revisões biológicas da Sociedade Filosófica de Cambridge* 96:310-329. PMID: [33089614](#)
45. Wangen J, Green R (2020) O contexto do códon de parada influencia a estimulação em todo o genoma da leitura do códon de terminação por aminoglicosídeos. *eLife* 9:e52611. PMID: [31971508](#)
46. Mort M, Ivanov D, Cooper D, Chuzhanova N (2008) Uma meta-análise de mutações sem sentido que causam doenças genéticas humanas. *Mutação Humana* 29:1037-1047. PMID: [18454449](#)
47. Martins-Dias P, Romão L (2021) Terapias de supressão sem sentido em doenças genéticas humanas. *Ciências da Vida Celular e Molecular* 78:4677-4701. PMID: [33751142](#)
48. Miller J, Pearce D (2014) Decadência medicada sem sentido na doença genética: amigo ou inimigo? *Pesquisa de Mutação. Revisões em Pesquisa de Mutação* 762:52-64. PMID: [25485595](#)
49. Bidou L, Allamand V, Rousset J, Namy O (2012) Sense from nonsense: therapies for premature stop codons. *Tendências em Medicina Molecular* 18:679-688. PMID: [23083810](#)
50. Yesmin F, Bhuiyan R, Ohmi Y et al. (2020) Aminoglicosídeos são reagentes eficientes para induzir a leitura do códon de terminação prematura em genes mutantes B4GALNT1 encontrados em famílias de paraplegia espástica hereditária. *Journal of Biochemistry* 168:103-112. PMID: [32282910](#)
51. Beryozkin A, Samanta A, Gopalakrishnan P et al. (2022) As drogas de leitura translacional (TRIDs) são capazes de restaurar a expressão proteica e a ciliogênese em fibroblastos de pacientes com retinite pigmentosa causada por um códon de terminação prematura em FAM161A. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares* 23:3541. PMID: [35408898](#)
52. Keeling K, Bedwell D (2011) Supressão de mutações sem sentido como uma abordagem terapêutica para tratar doenças genéticas. *Revisões interdisciplinares de Wiley. ARN* 2:837-852. PMID: [21976286](#)
53. Lee H, Dougherty J (2012) Terapias farmacêuticas para recodificar mutações sem sentido em doenças hereditárias. *Pharmacology & Therapeutics* 136:227-266. PMID: [22820013](#)
54. Keeling K, Xue X, Gunn G, Bedwell D (2014) Therapeutics based on stop codon readthrough. *Revisão Anual de Genômica e Genética Humana* 15:371-394. PMID: [24773318](#)
55. Lombardi S, Testa M, Pinotti M, Branchini A (2020) Insights moleculares sobre determinantes da leitura translacional e implicações para abordagens de supressão sem sentido. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares* 21:9449. PMID: [33322589](#)
56. Politano L (2021) Abordagem de leitura para mutações de parada na distrofia muscular de Duchenne. Uma atualização. *Acta Myologica* 40:43-50. PMID: [33870095](#)

57. Linde L, Kerem B (2008) Introduzindo sentido em absurdo em tratamentos de doenças genéticas humanas. *Tendências em Genética* 24:552-563. PMID: [18937996](#)
58. Bianchi N, Zuccato C, Lampronti I et al. (2009) Indutores de hemoglobina fetal do mundo natural: uma nova abordagem para identificação de drogas para o tratamento de {beta}-talassemia e anemia falciforme. *Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências* 6:141-151. PMID: [18955291](#)
59. Sermet-Gaudelus I, Namy O (2016) Novas abordagens farmacológicas para tratar pacientes com fibrose cística com mutações sem sentido. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194:1042-1044. PMID: [27797609](#)
60. Mutyam V, Du M, Xue X et al. (2016) Descoberta de agentes clinicamente aprovados que promovem a supressão de mutações sem sentido do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194:1092-1103. PMID: [27104944](#)
61. Fibach E, Prus E, Bianchi N et al. (2012) Resveratrol: atividade antioxidante e indução de hemoglobina fetal em células eritroides de doadores normais e pacientes com  $\beta$ -talassemia. *Jornal Internacional de Medicina Molecular* 29:974-982. PMID: [22378234](#)
62. Franco S, De Falco L, Ghaffari S et al. (2014) O resveratrol acelera a maturação eritróide pela ativação de FoxO3 e melhora a anemia em camundongos beta-talassêmicos. *Hematologica* 99:267-275. PMID: [23975182](#)
63. Chowdhury et al. (2017) *International Journal of Advanced Research* 5:1816-1821.
64. Teel H, Burke B, Draper B (1938) Vitamina C na gravidez e lactação humana. *American Journal of Diseases of Children* 56:1004-1010.
65. Adlard B, De Souza S, Moon S (1974) Ácido ascórbico no cérebro humano fetal. *Arquivos de Doenças na Infância* 49:278-282. PMID:4830116
66. Salmenpera L (1984) Nutrição com vitamina C durante a lactação prolongada: ótima em bebês enquanto marginal em algumas mães. *The American Journal of Clinical Nutrition* 40:1050-1056. PMID: [6496385](#)
67. Andersson M, Walker A, Falcke H (1956) Uma investigação da raridade do escorbuto infantil entre os bantos sul-africanos. *O Jornal Britânico de Nutrição* 10:101-105. PMID: [13315928](#)
68. Iwama M, Amano A, Shimokado K et al. (2012) Níveis de ácido ascórbico em vários tecidos, plasma e urina de camundongos durante o envelhecimento. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 58:169-174. PMID: [22878386](#)
69. Cummings M (1981) Algumas pessoas podem sintetizar ácido ascórbico? *O American Journal of Clinical Nutrition* 34:297-298. PMID: [7211730](#)
70. Williams R, Deason G (1967) Individualidade nas necessidades de vitamina C. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América* 57:1638-1641. PMID: [5231398](#)
71. Odumosu A, Wilson C (1971) Disponibilidade metabólica de ácido ascórbico em cobaias fêmeas. *British Journal of Pharmacology* 42:637P-638P. PMID: [5116040](#)
72. Ginter E (1976) Síntese de ácido ascórbico em certas cobaias. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 46:173-179. PMID: [1032629](#)
73. Khan H, Sureda A, Belwal T et al. (2019) Polifenóis no tratamento de doenças autoimunes. *Revisões de Autoimunidade* 18:647-657. PMID: [31059841](#)
74. Mokni M, Limam F, Elkahoui S et al. (2007) Forte efeito cardioprotetor do resveratrol, um polifenol do vinho tinto, em corações de ratos isolados após lesão de isquemia/reperfusão. *Arquivos de Bioquímica e Biofísica* 457:1-6. PMID: [17125727](#)

75. Du G, Zhang Z, Wen X et al. (2012) Epigallocatequina galato (EGCG) é o polifenol quimiopreventivo do câncer mais eficaz no chá verde. *Nutrientes* 4:1679-1691. PMID: [23201840](#)
76. Steinmann J, Buer J, Pietschmann, Steinmann E (2013) Propriedades anti-infecciosas da epigallocatequina-3-galato (EGCG), um componente do chá verde. *British Journal of Pharmacology* 168:1059-1073. PMID: [23072320](#)
77. Grootaert C, Kamiloglu S, Capanoglu E, Camp J (2015) Sistemas celulares para investigar o impacto dos polifenóis na saúde cardiovascular. *Nutrientes* 7:9229-9255. PMID: [26569293](#)
78. Umeno A, Horie M, Murotomi K et al. (2016) Efeitos antioxidantes e antidiabéticos de polifenóis e isoflavonas naturais. *Moléculas* 21:708. PMID: [27248987](#)
79. Chu A (2022) Explorações de um quarto de século de polifenóis bioativos: diversos benefícios para a saúde. *Fronteiras em Biociência* 27:134. PMID: [35468693](#)
80. Arora I, Sharma M, Sun L, Tollefsbol T (2020) A ligação epigenética entre polifenóis, envelhecimento e doenças relacionadas à idade. *Genes* 11:1094. PMID: [32962067](#)
81. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P et al. (2020) Flavonóides e outros polifenóis atuam como modificadores epigenéticos no câncer de mama. *Nutrientes* 12:761. PMID: [32183060](#)
82. Ganguly S, Arora I, Tollefsbol T (2021) Impacto dos estilbenos como moduladores epigenéticos do risco de câncer de mama e biomarcadores associados. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares* 22:10033. PMID: [34576196](#)
83. Kansal V, Agarwal A, Harbour A et al. (2022) A ingestão regular de polifenóis do chá verde suprime o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma por meio de modificações epigenéticas mediadas por miR-29. *Jornal de Medicina Clínica* 11:398. PMID: [35054091](#)
84. Lopez-Huertas E, Fonolla J (2017) A suplementação de hidroxitirosol aumenta os níveis de vitamina C in vivo. Um ensaio voluntário humano. *Biologia Redox* 11:384-389. PMID: [28063380](#)
85. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G et al. (2005) Os compostos fenólicos do azeite: estrutura, atividade biológica e efeitos benéficos na saúde humana. *Nutrition Research Reviews* 18:98-112. PMID: [19079898](#)
86. Fito M, Gimeno E, Covas M et al. (2002) Efeitos pós-prandiais e de curto prazo do azeite virgem na dieta sobre o status oxidante / antioxidante. *Lipídios* 37:245-251. PMID: [11942474](#)
87. Leger C, Carbonneau M, Michel F et al. (2005) Um efeito tromboxano de um extrato de águas residuais de azeite rico em hidroxitirosol em pacientes com diabetes tipo I não complicada. *Jornal Europeu de Nutrição Clínica* 59:727-730. PMID: [15798774](#)
88. Dell'Agli M, Maschi O, Galli G et al. (2008) Inibição da agregação plaquetária por fenóis de azeite via cAMP-fosfodiesterase. *O Jornal Britânico de Nutrição* 99:945-951. PMID: [17927845](#)
89. Moreno-Luna R, Munoz-Hernandez R, Miranda M et al. (2012) Os polifenóis do azeite diminuem a pressão arterial e melhoram a função endotelial em mulheres jovens com hipertensão leve. *American Journal of Hypertension* 25:1299-1304. PMID: [22914255](#)
90. Gonzalez-Santiago M, Martin-Bautista E, Carrero J et al. (2006) A administração de um mês de hidroxitirosol, um antioxidante fenólico presente no azeite, a coelhos hiperlipêmicos melhora o perfil lipídico do sangue, o status antioxidante e reduz o desenvolvimento da aterosclerose. *Aterosclerose* 188:35-42. PMID: [16300770](#)
91. Chimi H, Morel I, Lescoat G et al. (1995) Inibição da toxicidade do ferro em cultura de hepatócitos de rato por compostos fenólicos naturais. *Toxicologia In Vitro* 9:695-702. PMID: [20650146](#)

92. Kitsati N, Mantzaris M, Galaris D (2016) O hidroxitirosol inibe a sinalização apoptótica induzida por peróxido de hidrogênio via quelação de ferro lábil. *Biologia Redox* 10:233-242. PMID: [27810738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810738/)
93. Levy T (2021) Vitamina C e cortisol: infecção sinérgica e defesa de toxinas. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n28.shtml>
94. Levy T (2022) Como o COVID me ajudou a recuperar a boa saúde. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v18n06.shtml>

### **Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular**

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