

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 4 de fevereiro de 2023

Resolvendo resfriados para COVID avançado com azul de metileno

Editorial por Thomas E. Levy, MD, JD

Editor Colaborador, OMNS

OMNS (4 de fevereiro de 2023) Linus Pauling cunhou pela primeira vez a palavra "ortomolecular" em um artigo que escreveu na revista *Science* em 1968. Simplesmente, orto significa correto ou certo, e molecular refere-se ao bloco de construção mais simples de qualquer substância. O Dr. Pauling iniciou todo o conceito de medicina ortomolecular apontando que a única maneira verdadeira de prevenir ou tratar qualquer condição médica é restaurar quaisquer substâncias naturais importantes (nutrientes, vitaminas, minerais) que estejam esgotadas. E o corolário dessa abordagem de saúde é que nenhum paciente fica doente porque tem níveis baixos de quaisquer agentes sintetizados (medicamentos prescritos) que não são encontrados na natureza.

Como regra, um agente farmacêutico afeta alguma via metabólica de tal maneira que ajuda a aliviar um sintoma *sem diminuir* a patologia que causa a presença desse sintoma. Com as mais raras exceções, os agentes farmacêuticos permitem de forma confiável que uma doença continue a evoluir enquanto um ou mais dos sintomas associados são cronicamente suprimidos. No entanto, quando as deficiências de importantes substâncias naturais são corrigidas, resultados clínicos positivos não conhecidos (ou reconhecidos pela) medicina tradicional são consistentemente vistos. A melhora clínica após a resolução de tais deficiências geralmente indica que a doença subjacente não está mais progredindo e possivelmente até mesmo regredindo. E dependendo de quão crônica era a condição, um eventual retorno à normalidade fisiológica também pode ocorrer.

Provavelmente, o mais notável dos nutrientes cronicamente esgotados em uma grande maioria de pessoas em todo o mundo é a vitamina C. A literatura que apóia seu impacto positivo na saúde quando administrada adequadamente é enorme e se estende por mais de 80 anos. [\[1\]](#) Os benefícios da vitamina C e muitas outras substâncias ortomoleculares importantes continuam a ser suprimidos e até menosprezados em artigos médicos tendenciosos e às vezes francamente fraudulentos. Os medicamentos patenteados que são promovidos incansavelmente tornam difícil conhecer os benefícios de um remédio natural barato, mesmo para profissionais de saúde sinceros que desejam o melhor para seus pacientes.

Essa "educação" sobre o papel "essencial" das drogas farmacêuticas começa nas escolas médicas e osteopáticas e nunca para. Além disso, sem o endosso da medicina tradicional, muitos profissionais de saúde relutam em usar esses agentes, mesmo quando estão totalmente cientes dos benefícios. Além disso, conforme evidenciado pelos últimos três anos da pandemia de COVID, parece que a maioria das empresas farmacêuticas, juntamente com muitos hospitais e muitos médicos, colocam os lucros muito à frente do bem-estar do paciente. A aplicação de protocolos de tratamento embasados cientificamente, muitos baseados em princípios ortomoleculares, continua sendo ignorado e até reprimido.

O azul de metileno (MB), um poderoso antioxidante com impacto clínico comparável até mesmo à vitamina C, é uma grande exceção aos princípios da medicina ortomolecular. Não é produzido no corpo e não está naturalmente presente em nenhum animal ou planta. No entanto, seus efeitos benéficos à saúde documentados rivalizam com os de qualquer outra substância conhecida, seja normalmente encontrada na natureza ou proveniente de um laboratório. Assim como a vitamina C, os verdadeiros benefícios do MB em tantas doenças diferentes permanecem subestimados e não utilizados pela maioria dos médicos, embora tenha sido utilizado com segurança em muitos pacientes por muito mais tempo do que a vitamina C.

Os paralelos entre vitamina C e MB também se refletem no fato de que administrá-los em sua *forma* reduzida ou oxidada é comparativamente benéfico para o paciente. Isso ocorre porque a dose de vitamina C ou MB é menos projetada para dar um impulso único aos estoques de elétrons do corpo do que para garantir que os elétrons recém-assimilados sejam distribuídos de maneira ideal por todo o corpo.

Um programa de nutrição de qualidade é a melhor fonte de *novos* (versus reciclados) elétrons no corpo. E as qualidades de super antioxidantes como vitamina C e MB servem para garantir que esses elétrons sejam distribuídos de maneira ideal e trocados repetidamente em reações redox por todo o corpo, que é a essência da saúde ideal.

Para aqueles que apreciam metáforas, a boa nutrição é a unidade de fabricação do produto (elétron), e os principais antioxidantes (vitamina C, MB) são os caminhões que garantem a distribuição e entrega ideais desses produtos por todo o corpo (país). Embora seja lógico e correto que a entrega do antioxidante em sua forma reduzida traga ainda mais elétrons para o corpo, a forma oxidada também é altamente eficaz sem esses elétrons extras, pois é a distribuição e a troca repetida de elétrons por todo o antioxidante. matriz dentro da célula que é de maior valor terapêutico. Um exemplo claro disso é visto em estudos com animais em que o ácido desidroascórbico (DHAA), que é a forma oxidada da vitamina C, prontamente minimiza o tamanho do infarto cerebral do AVC isquêmico induzido, facilitando a recuperação rápida. Na verdade, *revertida* pela infusão de DHAA. [2]

No entanto, a presença de níveis sanguíneos elevados de DHAA relatados em pacientes com doenças infecciosas não significa que o DHAA seja tóxico *per se*. Em vez disso, esses níveis elevados são apenas um reflexo do aumento do estresse oxidativo em tal paciente, não a causa dele. [3] Além disso, qualquer impacto negativo que o DHAA tenha relatado em alguns estudos *in vitro* não prediz com segurança o efeito positivo que o DHAA tem na planta, animal ou humano intacto, pois esses estudos em tubo de ensaio não estão recebendo um estudo contínuo. nova ingestão de elétrons de nutrição de qualidade ou exposição ao sol. [4] Como as formas de ácido ascórbico e DHAA da vitamina C, o poderoso impacto clínico do MB parece igual, seja administrado em suas formas oxidadas (azul de metileno) ou reduzidas (azul de leucometileno).

Azul de Metileno (MB): Uma Breve História

O azul de metileno (MB) é o primeiro fármaco a ser testado e utilizado em humanos. Quimicamente conhecido como cloreto de metiltionina, foi sintetizado pela primeira vez em 1876 e usado como corante industrial. Mais tarde, descobriu-se que era um excelente corante para tingir micróbios e tecidos humanos também. Em 1891, foi considerado muito eficaz como agente antimalárico por Paul Ehrlich. Digno de nota, Ehrlich primeiro cunhou o termo "bala mágica" para se referir à eficácia com que o MB alvejava e acessava o sistema nervoso. [5] Desde então, foi estabelecido ter uma afinidade seletiva pelo sistema nervoso, embora seja altamente eficaz em atingir todas as células do corpo.

Como um poderoso antioxidante com a capacidade de atingir o cérebro, o MB foi usado como medicamento antipsicótico por 50 anos antes que a fenotiazina se tornasse o primeiro medicamento antipsicótico "oficial". [6] Ele continua a ser usado como um corante para a coloração de espécimes de tecidos biológicos, bem como uma ferramenta de diagnóstico em procedimentos cirúrgicos. [7] Também foi estabelecido que possui numerosos e muito significativos propósitos terapêuticos para uma ampla gama de condições médicas. Algumas das condições mais significativas a serem tratadas de forma consistente e bem-sucedida pelo MB incluem o seguinte:

- Infecções, desde mínimas até potencialmente fatais, incluindo aquelas que progrediram para choque séptico. Além disso, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e hipoxemia secundária a COVID ou qualquer um dos vários patógenos diferentes [8,9]; também usado para desinfecção de plasma a ser usado para transfusão [10-12]
- Disfunção mitocondrial [13-15]
- Depressão, demência, psicose, memória prejudicada, bem como múltiplas condições neurológicas agudas e crônicas [16]
- Metemoglobinemia, na qual a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é criticamente esgotada. [17] MB tem aprovação do FDA como terapia de primeira linha para essa condição. [18,19]

Antioxidante Extraordinário

Um antioxidante ideal é aquele que é igualmente estável quimicamente em seu estado reduzido ou oxidado, enquanto tem acesso físico a todas as biomoléculas oxidadas no corpo. Tal qualidade permite a contínua entrega e retirada de elétrons pelos espaços celular e extracelular, pois essa molécula não resiste a ser reduzida ou oxidada. Essa propriedade redox (redução-oxidação) ajuda a conduzir o fluxo de elétrons dentro das células. Isso ajuda a gerar e sustentar as microcorrentes (uma corrente é literalmente um fluxo de elétrons) que foram identificadas dentro das células, que trabalham para manter as tensões transmembrana saudáveis. Uma célula doente sempre tem uma baixa voltagem transmembrana, o que reflete diretamente um equilíbrio redox distorcido para a oxidação, com um influxo limitado de novas moléculas antioxidantes (nutrientes) disponíveis para lidar com quaisquer novas moléculas pró-oxidantes (tóxicas). As voltagens transmembrana normais são críticas para manter saudáveis os canais iônicos,

transportadores, bombas e enzimas na célula. [20] Eles também são críticos para a síntese ideal de ATP. [21]

Uma toxina sempre trabalha para causar oxidação onde quer que seja encontrada ou acabe. É sempre pró-oxidante em seu impacto químico, pois procura oxidar uma biomolécula e, então, manter o elétron que "roubou". O elétron que ela adquire torna a toxina *muito mais estável quimicamente*, e essa toxina reduzida não cederá o elétron novamente para outra biomolécula oxidada ou com depleção de elétrons. Isso significa que a toxina saturada de elétrons nunca redará seu elétron para uma biomolécula oxidada, como ocorreria com uma molécula antioxidante reduzida ou saturada de elétrons.

Além de aumentar o número de biomoléculas oxidadas, essa retenção de elétrons por toxinas também impede/diminui o fluxo de elétrons (microcorrentes), uma vez que os elétrons recém-adquiridos são fortemente retidos e nunca mais liberados como um antioxidante que está continuamente dando e recebendo elétrons. Um antioxidante como a vitamina C diminui o número total de biomoléculas oxidadas e suporta microcorrentes ideais, e uma toxina faz o oposto. [22]

São as propriedades antioxidantes do MB que resultam no impressionante impacto clínico que ele tem em tantas condições. A esse respeito, há um paralelo notável entre o que o MB pode fazer no corpo e o que a vitamina C pode fazer. Tanto a vitamina C quanto a MB são moléculas pequenas e atingem efetivamente todas as células do corpo. No entanto, o MB não requer transportadores de membrana celular ativos ou passivos, como a vitamina C, e possui características lipossolúveis e hidrossolúveis. Por causa disso, o MB passa facilmente pelas membranas celulares ricas em lipídios, após o que se dissemina por toda a célula à base de água. [23,24] Além disso, enquanto o MB e a vitamina C acessam o cérebro, descobriu-se que o MB tem uma concentração cerebral até dez vezes maior do que no soro, uma hora após a administração intravenosa. [25] A captação também é muito rápida nos outros órgãos. [26]

O MB também possui propriedades antitoxinas bem documentadas, como a vitamina C, mas os estudos que as documentam são muito menos prolíficos do que aqueles que mostram os efeitos semelhantes da vitamina C em pró-oxidantes e outros venenos. MB ajuda a proteger os rins contra a toxicidade do agente quimioterápico cisplatina. [27] Também foi demonstrado que o MB protege o cérebro contra a toxicidade de outro agente quimioterápico, a ifosfamida. [28,29] Também foi demonstrado que trata com eficácia a encefalopatia induzida pela ifosfamida após seu desenvolvimento. E embora não haja uma abundância de artigos demonstrando a capacidade do MB de neutralizar toxinas e reparar danos tóxicos, vários pesquisadores recomendam que ele esteja disponível rotineiramente como um antídoto de emergência para uso geral. [30,31]

Muitas toxinas também infligem danos em alguns indivíduos pela formação de metemoglobina com redução da entrega de oxigênio aos tecidos. Esses excessos ou envenenamentos de toxinas podem ser efetivamente tratados com MB, pois já é o tratamento de escolha de muitos médicos para metemoglobinemia. O MB é sempre um bom parceiro para ser administrado junto com a vitamina C para qualquer excesso ou overdose de toxina. [32,33] A adição de magnésio com MB e vitamina C para pacientes com overdose

oferece proteção adicional contra o desenvolvimento de arritmias fatais que podem ocorrer antes que o MB e a vitamina C possam resolver e bloquear o impacto tóxico adicional. [34]

Terapia de Choque Ideal

O azul de metileno é excepcionalmente benéfico para infecções em geral e para choque hipotensivo. Isso o torna uma terapia particularmente ideal para a causa muito comum de morte em unidades de terapia intensiva em todo o planeta: choque séptico.

Choque séptico refratário, um estado de infecção disseminada com colapso vascular e hipotensão, muitas vezes sem resposta a todas as medidas tradicionais, consistentemente responde positivamente à terapia MB, às vezes salvando o paciente da morte certa.

Tal como acontece com a vitamina C e muitos outros tratamentos não tradicionais, quase todos os médicos simplesmente não darão o "salto" de resultados positivos claros na literatura para a aplicação desses resultados em seus pacientes. Na melhor das hipóteses, eles usam essas terapias não tradicionais quase como um gesto final de que fizeram todo o possível para salvar o paciente, embora essas terapias tenham pouca ou nenhuma toxicidade e não devam ser relegadas à última opção em um protocolo de tratamento. E, claro, isso só se aplica aos médicos que estão remotamente cientes da existência de dados que mostram quão eficazes e atóxicas são essas terapias não tradicionais. As muitas pérolas da literatura médica permanecem completamente intocadas pela maioria dos médicos.

Um clínico experiente e honesto lhe dirá que apenas um relato de caso dramático relatado com precisão tem um valor enorme. Quando um paciente está à beira da morte, apesar de tudo o que foi feito, e uma única intervenção interrompe rapidamente a deterioração clínica e inicia uma recuperação clara, o clínico alerta não precisa de um grande estudo clínico prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo tentativa de levar essa resposta clínica a sério. Tal ensaio seria antiético quando o grupo placebo não está recebendo o benefício de algum agente barato, não tóxico e altamente eficaz. Especialmente no cenário de uma infecção avançada e de rápida progressão com choque não responsivo secundário à sepse, ver o paciente normalizando apenas um curto período de tempo após a administração de um tratamento exige muita atenção.

Um exemplo claro desse relato de caso foi relatado em um paciente do sexo masculino de 38 anos que apresentou pneumonia bilateral que posteriormente piorou e resultou em bactéria (*Klebsiella pneumonia*) sendo liberado na corrente sanguínea (septicemia). Letárgico com baixo nível de oxigênio no sangue quando foi internado no hospital, ele recebeu fluidos intravenosos com insulina e antibióticos. Os níveis de oxigênio continuam a diminuir com o aumento da dificuldade para respirar, e ele foi entubado e mantido em um ventilador. Ocorreu hipotensão com necessidade de infusão de vasopressor. Ampla cobertura antibiótica foi adicionada. Seguiu-se acidose metabólica com declínio da função renal e, algumas horas depois, ele teve uma parada cardíaca. Quatro horas após a recuperação do ritmo cardíaco e apenas 25 horas após a apresentação inicial, foi iniciado o suporte de

oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). No entanto, a pressão arterial criticamente baixa, *sem resposta* a múltiplos vasopressores, continuou.

Nesse momento, um bolus IV de 172 mg de MB foi administrado e uma infusão de MB a 0,51 mg/kg/hora foi mantida pelas próximas 10 horas. A pressão arterial *melhorou rapidamente* e o suporte vasopressor pode ser diminuído. Ao término da infusão, o quadro clínico estabilizou por mais 22 horas, mas retornou febre com queda da pressão arterial não responsiva a combinações de vasopressores nas doses mais altas. A infusão de AM foi reiniciada e a pressão arterial *voltou a responder prontamente*. Desta vez, a infusão foi continuada por 54 horas, e cerca de sete dias após a conclusão desta infusão mais longa, o paciente estava totalmente recuperado e recebeu alta do hospital. [35] Outro relato de caso impressionante em um paciente clinicamente semelhante mostrou que MB teve que ser continuamente infundido por 120 horas para evitar recaídas clínicas repetidas, após o que o paciente se estabilizou e finalmente recebeu alta. [36]

Esses estudos de caso, nos quais os pacientes efetivamente servem como seus próprios controles, mostraram clara melhora no MB quando gravemente doente, clara deterioração de volta a um ponto de risco de vida após a descontinuação do MB e melhora imediata com resolução clínica completa quando o MB foi reiniciado e continuou por um período suficientemente longo. Nenhum clínico sincero e competente que dê sua maior prioridade ao bem-estar do paciente ignoraria a importância de tal resposta clínica ao tratar pacientes semelhantes no futuro. E este é especialmente o caso quando se percebe que o MB, dosado adequadamente, tem um perfil de segurança impecável, assim como a vitamina C. Além disso, como a vitamina C, o MB também *umenta a produção de anticorpos* no corpo. [37] Isso levanta a questão: por que não usar MB *primeiro* em tais situações, ao invés de durar, ou nunca?

Vários estudos demonstraram os benefícios do MB na estabilização e até na resolução do choque séptico, que é o pior estágio que qualquer infecção pode atingir antes da inevitável evolução para a morte. Não foram encontrados relatos de MB piorando o estado clínico geral de pacientes sépticos. Os estudos mostram consistentemente que MB sempre melhora a hipotensão quando administrado adequadamente. Além disso, foi demonstrado que o MB melhora a sobrevivência no choque de todas as causas (choque vasodilatador), incluindo o choque da sepse avançada. [38]

A hipotensão refratária no choque séptico é consistentemente observada no cenário de produção excessiva de óxido nítrico, que causa uma diminuição muito grande no tônus vascular. [39] O MB prontamente neutraliza isso, restaurando a pressão arterial normal. [40] Além disso, mais de 120 anos de uso de MB estabeleceu claramente a falta de toxicidade significativa. Existem níveis tóxicos, como com quase todos os outros agentes (incluindo água), mas as quantidades necessárias estão muito além da dosagem recomendada nos protocolos de tratamento estabelecidos. [41-43]

Um clínico de mente aberta revisando a literatura pela primeira vez para aprender sobre o melhor tratamento para choque séptico certamente utilizaria o azul de metileno como agente de primeira linha. Mesmo doses baixas de MB e bolus únicos de MB mostram consistentemente benefícios claros no choque séptico. No entanto, a resposta clínica é muito

melhor e consistentemente alcançada com uma infusão contínua dosada corretamente. [44,45] O choque séptico ainda ceifa muitas vidas, independentemente da terapia, e alguns estudos clínicos adicionam MB aparentemente como uma última reflexão tardia, após o que o MB é relatado como ineficaz para melhorar a sobrevivência. E mesmo agora, algumas das pesquisas clínicas mais recentes continuam a afirmar que "são necessários mais estudos" sobre o impacto da MB no choque séptico, embora a pesquisa muito positiva sobre MB e choque séptico já se estenda por *décadas*. [46-55] As infusões de MB em recém-nascidos hipotensos também demonstraram aumentar a pressão arterial de forma rápida e segura. [56-58]

O impacto do MB no choque séptico foi abordado acima com alguns detalhes, uma vez que um paciente não pode realmente estar muito mais doente do que ter hipotensão grave com infecção maciça e estresse oxidativo enormemente aumentado em todo o corpo. No entanto, é importante perceber que o MB também tem se mostrado muito eficaz no tratamento de diferentes tipos de choque hipotensivo não relacionados a graus avançados de infecção. [59] O choque com hipotensão não responsiva secundária à ingestão de múltiplos medicamentos respondeu rapidamente às infusões de MB, permitindo o desmame de outros agentes vasopressores. [60,61] O choque secundário à anafilaxia também responde bem ao MB. [62] Um paciente com choque hipotensivo refratário profundo após overdose de bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico só respondeu positivamente à infusão de MB e acabou recebendo alta. Antes da infusão de MB, nenhuma melhora na pressão arterial foi observada com infusão de solução salina, várias doses de gluconato de cálcio, glucagon, vários agentes vasopressores e mesmo terapia euglicêmica de alta dose de insulina por um período de várias horas. [63] Outro tipo de choque hipotensivo, a vasoplegia cardíaca, às vezes também é observada após cirurgia cardíaca. Isso também é efetivamente tratado pelo azul de metileno. [64-66]

Todas as formas de choque hipotensivo devem ser tratadas com MB e devem fazer parte do protocolo de tratamento desde o início. Não deve ser apenas retido como uma intervenção de última hora para salvar o paciente. [67]

Em relação à SDRA secundária ao COVID, uma produção maciça de agentes pró-inflamatórios conhecida como tempestade de citocinas normalmente precede a morte iminente se não for efetivamente encerrada e neutralizada. [68,69] MB demonstrou *inibir* a produção de todas as três principais classes de pró-oxidantes envolvidos no quadro clínico da tempestade de citocinas (espécies reativas de oxigênio [ROS], espécies reativas de nitrogênio [RNS] e citocinas). [70-72] E como um potente antioxidante, o MB é altamente eficaz na neutralização da ampla gama de pró-oxidantes que já foram produzidos nos pulmões da SDRA. O MB também combina bem com outros antioxidantes para proporcionar benefícios clínicos. MB combinado com vitamina C e N-acetilcisteína foi muito eficaz no tratamento de COVID avançado. [73]

Além disso, pacientes gravemente doentes com COVID, mas apresentando uma recuperação clínica estável, ainda se beneficiam muito do MB. Muitos pacientes com COVID "recuperados" têm problemas neurocognitivos significativos que são diminuídos ou mesmo bloqueados com

dosagem adequada de MB. Com as propriedades antioxidantes conhecidas do MB, juntamente com sua predileção por direcionar o aumento do estresse oxidativo no sistema nervoso, ele deve fazer parte de qualquer tratamento para COVID, *independentemente de quão bem a infecção esteja respondendo a outras terapias*. [74,75]

MB, Patógenos e Terapia Fotodinâmica (PDT)

Logicamente, considerando seu impacto documentado no choque séptico avançado, o MB também demonstrou matar e/ou neutralizar prontamente uma ampla gama de patógenos. Embora possa alcançar isso como monoterapia, sua eficácia é aprimorada quando acompanhada por terapia fotodinâmica (PDT). Um protocolo usando MB com PDT demonstrou até eliminar patógenos intracelulares, como príons, do sangue. [76] Outra abordagem MB/PDT mostrou resolução rápida de COVID moderada a grave em pacientes que não necessitaram de hospitalização. [77] MB demonstrou inibir diretamente a ligação inicial da proteína spike COVID com o receptor ACE2, uma etapa necessária para o vírus entrar na célula. [78-80]

MB e PDT têm habilidades semelhantes para melhorar a função mitocondrial.

Ambos contornam efetivamente grande parte do ciclo de Krebs, produzindo quantidades normais de ATP enquanto geram menos estresse oxidativo no processo de passar por todo o ciclo. [81] Isso pode resultar em uma recuperação clínica completa das síndromes de disfunção mitocondrial.

O ATP é produzido na mitocôndria devido ao transporte de elétrons através dos quatro complexos sequenciais da cadeia de transporte de elétrons. O quarto complexo transfere os elétrons para o aceptor de elétrons terminal, o oxigênio, resultando na produção de ATP. MB recebe os elétrons do primeiro complexo e, em seguida, passa diretamente esses elétrons para o citocromo c no quarto complexo, ignorando os outros complexos. [82] PDT com os fótons da luz infravermelha próxima também energiza e permite a capacidade do citocromo c de doar elétrons para o oxigênio e resultar na produção de ATP. [83,84]

Esse desvio dos complexos anteriores da cadeia de transporte de elétrons reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que teriam sido geradas por esses complexos, diminuindo o estresse oxidativo líquido na célula. No entanto, a produção de ATP continua como se toda a cadeia de transporte de elétrons estivesse funcionando normalmente. Menos produção de ROS (estresse oxidativo mitocondrial) ao atingir as metas normais de produção de energia é sempre um objetivo terapêutico desejável, mas raramente alcançado, e o MB consegue isso. [85,86] Devido a esses efeitos, o MB foi promovido como um medicamento antienvelhecimento. [87] Em fibroblastos cultivados, o MB claramente estende o tempo de vida dessas células. [88]

Quando as mitocôndrias podem se tornar mais eficientes na produção de energia, todos os processos metabólicos do corpo são impactados positivamente. Qualquer uma das condições de disfunção mitocondrial pode se beneficiar de MB e PDT, mas especialmente MB devido à

sua natureza antioxidante e sua capacidade de ser tomada regularmente de forma suplementar sem a necessidade de gastar tempo recebendo várias aplicações de fototerapia. Além disso, as ações de MB ou PDT também podem servir para ajudar a restaurar a normalidade de uma cadeia de transporte de elétrons que acumulou muito dano oxidativo para funcionar com eficiência normal (disfunção mitocondrial), diminuindo os pró-oxidantes (ROS) normalmente gerados no processo de fazer ATP. [\[89\]](#)

No entanto, não há necessidade de aprimorar cada tratamento MB com PDT para obter o benefício ideal se o MB for dosado corretamente. Foi demonstrado que o MB inativa um número muito grande de vírus e outros patógenos *in vitro*, com e sem PDT. [\[90-96\]](#) O MB é especialmente adequado para lidar com infecções virais, pois funciona

- *diretamente* contra o vírus, e
- *impede* a entrada de vírus nas células e
- *inibe a replicação viral* após a entrada na célula. [\[97\]](#)

Como seria de esperar, a capacidade do MB de resolver infecções virais indica seu provável impacto positivo também na prevenção de infecções virais. Durante a primeira onda de infecções por COVID-19 na França, foi relatado que uma coorte de 2.500 pacientes com câncer em estágio terminal tratados com um protocolo que incluía 75 mg de MB três vezes ao dia **NÃO** relataram casos de influenza ou COVID. [\[98\]](#)

Há pesquisas significativas sobre derivados do azul de metileno, que também são agentes antivirais altamente eficazes, inclusive contra vírus da família da varíola. [\[99\]](#) Da mesma forma, como o MB é um benefício claro no tratamento da depressão, os derivados do MB estão sendo avaliados para o tratamento da depressão e distúrbios neurológicos. [\[100\]](#) Sem dúvida, a indústria farmacêutica reconhece as incríveis habilidades do MB, e muito esforço está sendo feito para encontrar agentes relacionados e eficazes que possam ser patenteados para gerar lucros astronômicos.

MB e Câncer

No site da PubMed, a entrada "cancer metileno blue" resulta em cerca de 2.500 referências. Os artigos que aparecem abordam principalmente o papel do MB em:

- Localização (coloração) de tecidos cancerosos e/ou identificação do maior número possível de linfonodos envolvidos [\[101-105\]](#)
- A inibição, inativação ou morte de uma ampla gama de diferentes células cancerígenas *in vitro*, com e sem a aplicação de PDT [\[106-113\]](#)
- A superioridade do MB no tratamento de tumores em camundongos sobre a quimioterapia tradicional [\[114\]](#)
- Em combinação com PDT, a resolução completa das lesões cutâneas do sarcoma de Kaposi relacionadas à AIDS que não responderam à quimioterapia com MB e azul de toluidina [\[115\]](#)
- O tratamento direto do câncer em cães [\[116\]](#)
- O tratamento direto do câncer em humanos (apenas um artigo). Ao tratar diferentes tipos de câncer, o autor afirmou que o MB parou de forma confiável a dor secundária ao câncer, melhorou a saúde geral e acrescentou anos de longevidade. Isso foi relatado

em 1907! [\[117\]](#) Outro artigo afirmou que MB foi encontrado para ter efeitos anticancerígenos mais de um século atrás. [\[118\]](#) [Digno](#) de nota, NÃO foram encontradas aplicações clínicas significativas de azul de metileno em pacientes com câncer além do estudo de 1907 citado acima.

A eficácia de um agente barato e seguro como o MB em muitas condições médicas diferentes e até avançadas o torna um complemento geral ideal ou mesmo um tratamento autônomo na maioria das vezes. Além disso, seus potentes efeitos anticancerígenos *in vitro* tornam especialmente intrigante o motivo pelo qual estudos clínicos diretos em pacientes com câncer com MB sozinho ou em combinação com outros agentes não foram relatados. Mesmo os efeitos positivos da muito ignorada vitamina C em pacientes com câncer foram publicados em muitos artigos, mas as propriedades maravilhosas do MB são conhecidas há muito mais tempo do que a vitamina C. A literatura até sugere que o MB pode desempenhar um papel positivo no tratamento de pacientes com câncer. [\[119\]](#)

MB: Segurança e Dosagem

O principal efeito colateral do MB é uma coloração azul da urina. Raramente, alguma descoloração azul da pele pode ser notada quando uma *administração prolongada de MB em altas doses* ocorreu. No entanto, ambos os efeitos são completamente reversíveis em horas a alguns dias, pois o MB é eliminado do corpo. Em doses muito altas de MB, parte da hemoglobina no sangue pode ser convertida em metemoglobina, que é um estado anormal em que o MB é o tratamento de escolha quando administrado em dose mais baixa. Doses ainda mais altas podem resultar em efeitos colaterais tóxicos maiores, embora doses mais altas ainda possam ser justificadas para alguns pacientes gravemente enfermos que não respondem a outras medidas, como no choque séptico terminal. Além disso, em pacientes com depressão que tomam medicamentos conhecidos como inibidores da recaptção da serotonina (ISRSs), a adição de MB não é aconselhável, pois alguns desses pacientes podem desenvolver um desenvolvimento potencialmente fatal conhecido como síndrome da serotonina. [\[120,121\]](#) No entanto, o MB é um antidepressivo eficaz por si só em doses baixas. [\[122\]](#)

Por serem antioxidantes altamente eficazes, tanto o MB quanto a vitamina C foram citados como raramente precipitando a hemólise das hemácias em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). No entanto, a administração rigorosamente monitorada desses agentes em tais pacientes normalmente evita tais problemas hemolíticos. De fato, quando o paciente com deficiência de G6PD apresenta metemoglobinemia, uma condição para a qual o MB é normalmente o tratamento indicado, a vitamina C dosada adequadamente pode resolver a condição sem o uso de MB. [\[123,124\]](#) É importante notar que a deficiência de G6PD resultando em anemia hemolítica de MB é muito rara. Em crianças africanas com malária, a terapia MB mostrou-se muito segura mesmo quando a deficiência de G6PD estava presente, como foi o caso de todas as 24 crianças deficientes em um estudo. [\[125\]](#) Outro estudo em 74 homens adultos saudáveis, mas deficientes em G6PD, não demonstrou hemólise quando recebeu MB junto com cloroquina. [\[126\]](#)

Geralmente, a dosagem intravenosa não é necessária, exceto para o paciente criticamente enfermo, como no choque hipotensivo avançado. Não há nenhum regime fixo padrão de MB

recomendado em tais situações. Bolus de 2 mg/kg de MB podem ser administrados, muitas vezes seguidos por infusões de várias durações, dependendo do estado clínico e da resposta do paciente. Essas infusões geralmente estão na faixa de 0,5 mg MB/kg/hora durante um período prolongado, mas até 4 mg MB/kg podem ser infundidos em uma hora. Foi relatada uma infusão eficaz com duração de 120 horas. Outros relatam que as infusões podem variar de 0,25 a 2 mg MB/kg/hora. [\[127,128\]](#)

Para pacientes menos críticos, bem como para pacientes ambulatoriais, a dosagem oral de MB pode variar de 10 mg a 50 mg, e essa dosagem pode ser tomada de uma a três vezes ao dia, ajustada para cima ou para baixo no tamanho da dose e na frequência, dependendo da resposta clínica. Mesmo doses mais altas podem ser usadas confortavelmente por tempos limitados. 200 mg por dia para estabilizar pacientes com COVID que ainda não estão gravemente doentes é uma dose muito razoável. Uma dose razoável de suplementação regular pode variar de 5 a 15 mg por dia para uma boa saúde geral, se não houver sintoma ou condição médica específica.

Como ponto prático em relação à suplementação regular, uma dose de 5 a 15 mg de solução MB a 1% (0,5 a 1,5 mililitros) pode ser adicionada a uma pequena quantidade de água. Uma colher de chá de pó de ácido ascórbico (não ascorbato de sódio) pode então ser adicionada. Depois de sentar por 15 minutos ou menos, a solução ficará completamente transparente com apenas um leve tom azul residual. [\[129\]](#) Isso pode ser rapidamente consumido com pouca coloração da língua que ocorre facilmente com a solução MB sozinha. Independentemente disso, a coloração desaparece rapidamente. Mas sem o ácido ascórbico adicionado, é melhor apenas colocar o MB direto em algo como suco de tomate e depois beber.

O azul de metileno não é um nutriente. Embora tenha algumas semelhanças importantes com a vitamina C, existem diferenças, incluindo um limite de tolerância mais estreito e um perfil de segurança de maior risco. Menos de 2 mg/kg MB é geralmente considerado seguro; mais de 7 mg/kg é mais provável de induzir efeitos colaterais. A administração do MB deve ser feita com a orientação de um profissional de saúde qualificado.

Recapitular

O azul de metileno (MB) é um antioxidante com alta atividade redox, capaz de "oscilar" rapidamente entre suas formas oxidada e reduzida, assim como ocorre na vitamina C. Molécula pequena com características lipossolúveis e hidrossolúveis, atinge todas as áreas e células do corpo, e concentra-se especialmente no cérebro e no sistema nervoso central. Como a vitamina C, o MB é altamente eficaz na manutenção de uma distribuição saudável de elétrons já existentes no corpo, juntamente com a distribuição de novos elétrons assimilados dos nutrientes em um regime alimentar saudável.

O MB tem uma capacidade única entre os antioxidantes e outras biomoléculas de retransmitir elétrons do primeiro complexo no ciclo de Krebs gerador de energia na mitocôndria diretamente para o quarto complexo. Isso permite que o quarto complexo energizado

produza ATP sem o gasto adicional de energia nas etapas da cadeia de transporte de elétrons que foi contornada. Como tal, o MB permite que as mitocôndrias disfuncionais produzam níveis saudáveis de ATP enquanto produzem menos estresse oxidativo no processo, uma maneira ideal de curar essas mitocôndrias enquanto promove a cura em qualquer parte do corpo. A terapia fotodinâmica (PDT) também pode ativar diretamente a produção de energia do quarto complexo na cadeia de transporte de elétrons.

Como a vitamina C, o MB também é um antipatógeno muito poderoso. Foi documentado que salva até mesmo pacientes com COVID em estágio avançado mantidos em ventiladores com hipotensão secundária a choque séptico. Para vírus em geral, o MB tem a capacidade única de atacar o vírus circulante, bloquear sua ligação do vírus às células do corpo e impedir a proliferação do vírus dentro da célula infectada. Quando administrado conforme recomendado, o MB é excepcionalmente bem tolerado, com um perfil de segurança que se estende por um período de mais de 100 anos de uso clínico.

*(Editor colaborador da OMNS, Dr. Thomas E. Levy [televymd@yahoo.com] é certificado em medicina interna e cardiologia. Ele também é advogado, admitido na ordem dos advogados no Colorado e no Distrito de Columbia. As opiniões apresentadas neste Os artigos são do autor e não necessariamente de todos os membros do Conselho de Revisão Editorial do Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular . Os **leitores devem trabalhar em cooperação com seus profissionais de saúde antes e durante a aplicação desta ou de qualquer outra abordagem de bem-estar.**)*

Referências

1. Levy T (2002) Curando o Incurável. Vitamina C, Doenças Infecciosas e Toxinas. Henderson, NV: MedFox Publishing
2. Spector R (2016) Ácido dehidroascórbico para o tratamento de AVC isquêmico agudo. Hipóteses Médicas 89:32-36. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968905/>
3. Bhaduri J, Banerjee S (1960) Ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico e níveis de glutathione no sangue de pacientes que sofrem de doenças infecciosas. The Indian Journal of Medical Research 48:208-211. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13800336/>
4. Thon M, Hosoi T, Ozawa K (2016) Estresse do retículo endoplasmático induzido por ácido desidroascórbico e resistência à leptina em células neuronais. Comunicações de Pesquisa Bioquímica e Biofísica 478:716-720. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498033/>
5. Wainwright M, Crossley K (2002) Azul de metileno - um corante terapêutico para todas as estações? Journal of Chemotherapy 14:431-443. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12462423/>
6. Howland R (2016) Azul de metileno: a longa e sinuosa estrada da mancha ao cérebro: parte 2. Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services 54:21-26. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699422/>
7. Oz M, Lorke D, Hasan M, Petroianu G (2011) Ações celulares e moleculares do azul de metileno no sistema nervoso. Medicinal Research Reviews 31:93-117. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760660/>
8. Hamidi-Alamdari D, Hafizi-Lotfabadi S, Bagheri-Moghaddam A et al. (2021) Azul de metileno para tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado,

- controlado e aberto, fase 2. Revista de Investigacion Clinica 73:190-198. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019535/>
9. Mahale N, Godavarthy P, Marreddy S et al. (2021) Azul de metileno intravenoso como terapia de resgate no manejo da hipóxia refratária em pacientes com SDRA com COVID-19: uma série de casos. Indian Journal of Critical Care Medicine 25:934-938. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34733037/>
10. Lozano M, Cid J, Muller T (2013) Plasma tratado com azul de metileno e luz: eficácia clínica e perfil de segurança. Transfusion Medicine Reviews 27:235-240. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075476/>
11. Babigumira J, Lubinga S, Castro E, Custer B (2018) Custo-utilidade e impacto orçamentário do plasma tratado com azul de metileno em comparação com o plasma de quarentena. Transfusão de Sangue 16:154-162. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893348/>
12. Gravemann U, Engelmann M, Kinast V et al. (2022) O vírus da hepatite E é efetivamente inativado pelo tratamento com azul de metileno e luz. Transfusão 62:2200-2204. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125237/>
13. Atamna H, Nguyen A, Schultz C et al. (2008) O azul de metileno atrasa a senescência celular e melhora as principais vias bioquímicas mitocondriais. FASEB Journal 22:703-712. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928358/>
14. Kuliaviene I, Baniene R, Virketyte S et al. (2016) O azul de metileno atenua a disfunção mitocondrial do rim de rato durante a pancreatite aguda experimental. Journal of Digestive Diseases 17:186-192. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861116/>
15. Duicu O, Privistirescu A, Wolf A et al. (2017) O azul de metileno melhora a respiração mitocondrial e diminui o estresse oxidativo de maneira dependente do substrato em corações de ratos diabéticos. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 95:1376-1382. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738167/>
16. Rojas J, Bruchey A, Gonzalez-Lima F (2012) Mecanismos neurometabólicos para aprimoramento da memória e neuroproteção do azul de metileno. Progresso em Neurobiologia 96:32-45. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067440/>
17. Mak R, Liebelt E (2021) Azul de metileno: um antídoto para metemoglobinemia e além. Atendimento de Emergência Pediátrica 37:474-477. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463662/>
18. Clifton 2nd J, Leikin J (2003) Azul de metileno. American Journal of Therapeutics 10:289-291. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845393/>
19. Jiang Z, Duong T (2016) Tratamento com azul de metileno em acidente vascular cerebral isquêmico experimental: uma mini revisão. Circulação cerebral 2:48-53. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042692/>
20. Bezanilla F (2008) Como as proteínas da membrana detectam a voltagem. Avaliações da natureza. Molecular Cell Biology 9:323-332. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18354422/>
21. Kaim G, Dimroth P (1999) A síntese de ATP pela ATP sintase do tipo F é obrigatoriamente dependente da voltagem transmembranar. The EMBO Journal 18:4118-4127. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428951/>
22. Levy T (2017) Epidemia Oculta: Infecções orais silenciosas causam a maioria dos ataques cardíacos e cânceres de mama. Henderson, NV: MedFox Publishing. Consulte o Capítulo 4. Para fazer o download gratuito do livro (inglês ou espanhol): <https://hep21.medfoxpub.com/>

23. May J, Qu Z, Cobb C (2004) Redução e absorção de azul de metileno por eritrócitos humanos. *Jornal Americano de Fisiologia. Cell Physiology* 286:C1390-C1398. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973146/>
24. Bruchey A, Gonzalez-Lima F (2008) Respostas herméticas comportamentais, fisiológicas e bioquímicas ao corante auto-oxidável azul de metileno. *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 3:72-79. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463863/>
25. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg B (2000) Farmacocinética e distribuição de órgão de azul de metileno intravenoso e oral. *European Journal of Clinical Pharmacology* 56:247-250. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952480/>
26. DiSanto A, Wagner J (1972) Farmacocinética de drogas altamente ionizadas. 3. Níveis de sangue azul de metileno no cão e níveis teciduais no rato após administração intravenosa. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 61:1090-1094. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5044808/>
27. Usefzay O, Yari S, Amiri P, Hasanein P (2022) Avaliação dos efeitos protetores do azul de metileno na nefrotoxicidade induzida por cisplatina. *Biomedicina e Farmacoterapia* 150:113023. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483196/>
28. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J et al. (2000) Azul de metileno no tratamento e prevenção da encefalopatia induzida por ifosfamida: relato de 12 casos e revisão da literatura. *British Journal of Cancer* 82:291-294. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10646879/>
29. Vakiti A, Pilla R, Moustafa M et al. (2018) Encefalopatia metabólica induzida por ifosfamida em 2 pacientes com linfoma cutâneo de células T tratados com sucesso com azul de metileno. *Journal of Investigative Medicine Relatórios de casos de alto impacto* 6:2324709618786769. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083561/>
30. Baldo C, Silva L, Arcêncio L et al. (2018) Por que o azul de metileno tem que estar sempre presente na estocagem de antídotos de emergência. *Current Drug Targets* 19:1550-1559. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611486/>
31. Kaiser S, Dart R (2022) Os papéis dos antídotos em situações de emergência. *Clínicas de Medicina de Emergência da América do Norte* 40:381-394. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461629/>
32. Gebhardtova A, Vavrincova P, Vavrincova-Yaghi D et al. (2014) Um caso de intoxicação grave por clorito tratado com sucesso com administração precoce de azul de metileno, terapia renal substitutiva e transfusão de glóbulos vermelhos: relato de caso. *Medicina* 93:e60. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144325/>
33. Adhit K, Menon S, Acharya S, Siddhaarth K (2022) Metahemoglobinemia induzida por toxina com lesão renal e lesão cerebral hipóxica em um caso de envenenamento por pesticida: relato de caso. *Cureu* 14:e32516. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36654552/>
34. Levy T (2019) *Magnésio, Revertendo Doenças*. Henderson, NV: MedFox Publishing. Consulte o Capítulo 10. Para baixar a cópia gratuita do livro (inglês ou espanhol): <https://mag.medfoxpub.com/>
35. Jaiswal A, Kumar M, Silver E (2020) Infusão contínua estendida de azul de metileno para choque séptico refratário. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 24:206-207. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435102/>
36. Dumbarton T, Minor S, Yeung C, Green R (2011) Infusão prolongada de azul de metileno em choque séptico refratário: relato de caso. *Canadian Journal of Anesthesia* 58:401-405. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21246318/>

37. Montegut L, Martinez-Basilio P, Moreira J, Schwartz L, Jolicoeur M (2020) A combinação de ácido lipóico com azul de metileno reduz o efeito Warburg em células CHO: da ativação do ciclo TCA ao aumento da produção de anticorpos monoclonais. *PLoS One* 15:e0231770. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298377/>
38. Zhao C, Zhai Y, Hu Z et al. (2022) Eficácia e segurança do azul de metileno em pacientes com choque vasodilatador: uma revisão sistemática e metanálise. *Frontiers in Medicine* 9:950596. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36237547/>
39. Prauchner C (2017) Estresse oxidativo na sepse: implicações fisiopatológicas que justificam a coterapia antioxidante. *Queimaduras* 43:471-485. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034666/>
40. Jang D, Nelson L, Hoffman R (2013) Azul de metileno para choque distributivo: um novo uso potencial de um antigo antídoto. *Journal of Medical Toxicology* 9:242-249. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580172/>
41. Gebel F, Meng H, Michot F, Truniger B (1989) [Intoxicação psicogênica por água]. Artigo em alemão. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 119:169-177. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2648558/>
42. Mercier-Guidez E, Loas G (2000) Polidipsia e intoxicação por água em 353 pacientes psiquiátricos internados: um estudo epidemiológico e psicopatológico. *European Psychiatry* 15:306-311. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10954875/>
43. Kirov M, Evgenov O, Evgenov N et al. (2001) Infusão de azul de metileno em choque séptico humano: um estudo piloto, randomizado e controlado. *Critical Care Medicine* 29:1860-1867. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588440/>
44. Brown G, Frankl D, Phang T (1996) Infusão contínua de azul de metileno para choque séptico. *Postgraduate Medical Journal* 72:612-614. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8977944/>
45. Juffermans N, Vervloet M, Daemen-Gubbels C et al. (2010) Um estudo de determinação de dose de azul de metileno para inibir as ações do óxido nítrico na hemodinâmica do choque séptico humano. *Óxido Nítrico* 22:275-280. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109575/>
46. Schneider F, Lutun P, Hasselmann M et al. (1992) O azul de metileno aumenta a resistência vascular sistêmica no choque séptico humano. *Observações preliminares. Medicina Intensiva* 18:309-311. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527264/>
47. Keaney Jr J, Puyana J, Francis S et al. (1994) O azul de metileno reverte a hipotensão induzida por endotoxina. *Circulation Research* 74:1121-1125. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8187278/>
48. Daemen-Gubbels C, Groeneveld P, Groeneveld A et al. (1995) O azul de metileno aumenta a função miocárdica no choque séptico. *Critical Care Medicine* 23:1363-1370. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7634806/>
49. Preiser J, Lejeune P, Roman A et al. (1995) Administração de azul de metileno em choque séptico: um ensaio clínico. *Medicina Intensiva* 23:259-264. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7532559/>
50. Andresen M, Dougnac A, Diaz O et al. (1998) Uso de azul de metileno em pacientes com choque séptico refratário: impacto na hemodinâmica e nas trocas gasosas. *Journal of Critical Care* 13:164-168. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869542/>
51. Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M et al. (2002) A influência da infusão de azul de metileno nos níveis de citocinas durante a sepse grave. *Anestesia e Cuidados Intensivos* 30:755-762. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500513/>

52. Park B, Shim T, Lim C et al. (2005) Os efeitos do azul de metileno nos parâmetros hemodinâmicos e nos níveis de citocinas no choque séptico refratário. *The Korean Journal of Internal Medicine* 20:123-128. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16134766/>
53. Kwok E, Howes D (2006) Uso de azul de metileno na sepse: uma revisão sistemática. *Journal of Intensive Care Medicine* 21:359-363. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095500/>
54. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A et al. (2020) Ação poupadora de vasopressores do azul de metileno em sepse grave e choque: uma revisão narrativa. *Avanços na Terapia* 37:3692-3706. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705530/>
55. Sari-Yavuz S, Heck-Swain K, Keller M et al. (2022) Estratégias de dosagem de azul de metileno em adultos gravemente doentes com choque - um estudo de coorte retrospectivo. *Frontier in Medicine* 9:1014276. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36388905/>
56. Driscoll W, Thurin S, Carrion V et al. (1996) Efeito do azul de metileno na hipotensão neonatal refratária. *The Journal of Pediatrics* 129:904-908. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8969734/>
57. Gonçalves-Ferri W, Albuquerque A, Évora PM, Évora PR (2022) Azul de metileno não contraindicado no tratamento da instabilidade hemodinâmica em pacientes pediátricos e neonatais. *Current Pediatric Reviews* 18:2-8. 34397332
58. Ismail R, Awad H, Allam R et al. (2022) Azul de metileno versus análogo de vasopressina para choque séptico refratário no recém-nascido prematuro: um estudo controlado randomizado. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 15:265-273. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34719443/>
59. Manji F, Wierstra B, Posadas J (2017) Choque vasoplágico indiferenciado grave refratário a agentes vasoativos tratados com azul de metileno. *Relatos de Caso em Cuidados Intensivos* 2017:8747326. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098094/>
60. Fisher J, Taori G, Braitberg G, Graudins A (2014) Azul de metileno usado no tratamento de choque refratário resultante de envenenamento por drogas. *Toxicologia Clínica* 52:683-65. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24364507/>
61. Chalise S, Sahib T, Boyer G, Pathak V (2022) Azul de metileno em choque refratário. *Cureu* 14:e31158. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505110/>
62. Neto A, Duarte N, Vicente W et al. (2003) Azul de metileno: um tratamento eficaz para anafilaxia induzida por meio de contraste. *Monitor de Ciências Médicas* 9:CS102-CS106. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586280/>
63. Jang D, Nelson L, Hoffman R (2011) Azul de metileno no tratamento de choque refratário de uma overdose de amlodipina. *Annals of Emergency Medicine* 58:565-567. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21546119/>
64. Omar S, Zedan A, Nugent K (2015) Síndrome de vasoplegia cardíaca: fisiopatologia, fatores de risco e tratamento. *O Jornal Americano de Ciências Médicas* 349:80-88. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247756/>
65. Arevalo V, Bullerwell M (2018) Azul de metileno como adjuvante no tratamento da vasoplegia em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca que requerem circulação extracorpórea: uma revisão da literatura. *AANA Journal* 86:455-463. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31584419/>
66. Hohlfelder B, Douglas A, Wang L et al. (2022) Associação da dosagem de azul de metileno com resposta hemodinâmica para o tratamento da vasoplegia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 36:3543-3550. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697643/>

67. Evora P (2013) O azul de metileno não deve ser considerado apenas como terapia de resgate do choque distributivo. *Journal of Medical Toxicology* 9:426. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078299/>
68. Hu B, Huang S, Yin L (2021) A tempestade de citocinas e COVID-19. *Journal of Medical Virology* 93:250-256. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592501/>
69. Pedrosa A, Martins D, Rizzo M, Silva-Nunes J (2023) Metformina na infecção por SARS-CoV-2: um caminho oculto - da inflamação alterada à mortalidade reduzida. Uma revisão da literatura. *Journal of Diabetes and Its Complications* 37:108391. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36621213/>
70. Scigliano G, Scigliano GA (2021) Azul de metileno em COVID-19. *Hipóteses Médicas* 146:11055. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341032/>
71. Dabholkar N, Gorantla S, Dubey S et al. (2021) Reaproveitamento do azul de metileno no manejo do COVID-19: aspectos mecânicos e investigações clínicas. *Biomedicina e Farmacoterapia* 142:112023. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399199/>
72. Yella SH, Yella SS, Sasanka K, Thangaraju P (2022) O azul de metileno satisfaz uma opção no COVID-19? *Alvos de Drogas para Distúrbios Infeciosos* 22:62-65. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301956/>
73. Hamidi-Alamdari D, Moghaddam A, Amini S et al. (2020) Aplicação da vitamina CN-acetilcisteína azul de metileno para o tratamento de pacientes com COVID-19 gravemente enfermos, relatório de um ensaio clínico de fase I. *European Journal of Pharmacology* 885:173494. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828741/>
74. Magoon R (2021) Declínio cognitivo e funcional iminente em sobreviventes de COVID-19. *Comente sobre Br J Anaesth* 2021; 126:44-47. *British Journal of Anesthesia* 126:e113-e114. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390260/>
75. Magoon R, Bansal N, Singh A, Kashav R (2021) Azul de metileno: subjogando o blues pós-COVID-19! *Hipóteses Médicas* 150:110574. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33799158/>
76. Simonsen A, Sorensen H (1999) Tolerância clínica de plasma inativado por vírus azul de metileno. Um estudo cruzado randomizado em 12 voluntários humanos saudáveis. *Vox Sanguinis* 77:210-217. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10717600/>
77. Hepburn J, Williams-Lockhart S, Bensadoun R, Hanna R (2022) Uma nova abordagem de combinação de inativação fotodinâmica do azul de metileno, fotobiomodulação e azul de metileno ingerido oralmente no manejo do COVID-19: um estudo clínico piloto com acompanhamento de 12 meses acima. *Antioxidantes* 11:2211. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36358582/>
78. Coghi P, Yang L, Ng J et al. (2021) Uma abordagem de reaproveitamento de medicamentos para antimaláricos que interferem no domínio de ligação ao receptor da proteína spike SARS-CoV-2 (RBD) e na enzima conversora de angiotensina humana 2 (ACE2). *Pharmaceuticals* 14:954. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681178/>
79. Bojadzic D, Alcazar O, Buchwald P (2021) O azul de metileno inibe a interação SARS-CoV-2 spike-ACE2 proteína-proteína - um mecanismo que pode contribuir para sua atividade antiviral contra COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 11:600372. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519460/>
80. Coghi P, Yun X, Ng J et al. (2022) Explorando o domínio de ligação ao receptor (RBD) da variante delta do SARS-CoV-2 como alvo para tanshinonas e antimaláricos. *Pesquisa de produtos naturais* 36:6150-6155. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35337238/>

81. Yang L, Youngblood H, Wu C, Zhang Q (2020) Mitocôndrias como alvo para neuroproteção: papel do azul de metileno e fotobiomodulação. *Neurodegeneração Translacional* 9:19. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475349/>
82. Tucker D, Lu Y, Zhang Q (2018) Da função mitocondrial à neuroproteção - um papel emergente para o azul de metileno. *Molecular Neurobiology* 55:5137-5153. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840449/>
83. Gonzalez-Lima F, Auchter A (2015) Proteção contra neurodegeneração com azul de metileno de baixa dose e luz infravermelha próxima. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:179. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029050/>
84. Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F et al. (2018) Terapia de fotobiomodulação cerebral: uma revisão narrativa. *Molecular Neurobiology* 55:6601-6636. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327206/>
85. Tretter L, Horvath G, Holgyesi A et al. (2014) A geração aprimorada de peróxido de hidrogênio acompanha os efeitos bioenergéticos benéficos do azul de metileno em mitocôndrias cerebrais isoladas. *Biologia e Medicina de Radicais Livres* 77:317-330. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277417/>
86. Svab G, Kokas M, Sipos I et al. (2021) O azul de metileno supera a inibição e produz alterações respiratórias incomuns nas mitocôndrias inibidas pelo complexo III. *Estudos sobre taxas, camundongos e cobaias. Antioxidantes* 10:305. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669457/>
87. Xue H, Thaivalappil A, Cao K (2021) Os potenciais do azul de metileno como um medicamento antienvhecimento. *Células* 10:3379. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943887/>
88. Atamna H, Kumar R (2010) Papel protetor do azul de metileno na doença de Alzheimer via mitocôndrias e citocromo c oxidase. *Journal of Alzheimer's Disease* 20 Supl 2:S439-S452. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463399/>
89. Lin A, Poteet E, Du F et al. (2012) Azul de metileno como um potenciador metabólico e hemodinâmico cerebral. *PLoS One* 7:e46585. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23056355/>
90. Bachmann B, Knuver-Hopf J, Lambrecht B, Mohr H (1995) Alvo estruturas para inativação de HIV-1 por azul de metileno e luz. *Journal of Medical Virology* 47:172-178. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8830122/>
91. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D et al. (2018) Mecanismos de terapia fotodinâmica, fotossensibilizadores e combinações. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 106:1098-1107. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119176/>
92. Eickmann M, Gravemann U, Handke W et al. (2020) Inativação de três vírus emergentes - coronavírus da síndrome respiratória aguda grave, vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo e vírus Nipah - em concentrados de plaquetas por luz ultravioleta C e no plasma por azul de metileno mais luz visível. *Vox Sanguinis* 115:146-151. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930543/>
93. Gendrot M, Andreani J, Duflot I et al. (2020) O azul de metileno inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56:106202. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075512/>
94. Cagno V, Medaglia C, Cerny A et al. (2021) O azul de metileno tem uma potente atividade antiviral contra SARS-CoV-2 e vírus influenza H1N1 na ausência de ativação por UV in vitro. *Scientific Reports* 11:14295. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253743/>

95. Lim D (2021) Nano e micropartículas à base de azul de metileno: fabricação e aplicações em terapia fotodinâmica. *Polímeros* 13:3955. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34833254/>
96. Arentz J, von der Heide H (2022) Avaliação da inativação fotodinâmica (PDI) baseada em azul de metileno contra vírus intracelulares B-CoV e SARS-CoV2 sob diferentes fontes de luz in vitro como base para novas estratégias de tratamento local na fase inicial de uma infecção por COVID-19. *Fotodiagnóstico e Terapia Fotodinâmica* 37:102642. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863949/>
97. Li Z, Lang Y, Sakamuru S et al. (2020) O azul de metileno é um inibidor potente e de amplo espectro contra o vírus Zika in vitro e in vivo. *Emerging Microbes and Infections* 9:2404-2416. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078696/>
98. Henry M, Summa M, Patrick L, Schwartz L (2020) Uma coorte de pacientes com câncer sem casos relatados de infecção por SARS-CoV-2: o possível papel preventivo do azul de metileno. *Substância* 4:888. <https://doi.org/10.13128/Substantia-888>
99. Priyamvada L, Burgado J, Baker-Wagner M et al. (2021) Novos derivados do azul de metileno sugerem novas estratégias anti-ortopoxvirais. *Antiviral Research* 191:105086. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33992710/>
100. Delport A, Harvey B, Petzer A, Petzer J (2017) Azul de metileno e seus análogos como compostos antidepressivos. *Metabolic Brain Disease* 32:1357-1382. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762173/>
101. Mufti G, Shah P, Parkinson M, Riddle P (1990) Diagnóstico de câncer de bexiga clinicamente oculto por coloração in vivo com azul de metileno. *British Journal of Urology* 65:173-175. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690584/>
102. Iishi H, Tatsuta M, Okuda S, Ishiguro S (1994) Diagnóstico de tumores colorretais pelo teste endoscópico vermelho do Congo-azul de metileno. *Endoscopia Cirúrgica* 8:1308-1311. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831603/>
103. Makanjuola D, Murshid K, Elbakery A et al. (1996) Detecção precoce do câncer de mama: relatório do King Khalid University Hospital. *Annals of Saudi Medicine* 16:139-143. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17372413/>
104. Saarela A, Kiviniemi H, Rissanen T (1997) Coloração pré-operatória de azul de metileno de lesões mamárias suspeitas galactograficamente. *Cirurgia Internacional* 82:403-405. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9412841/>
105. Gupta M, Shrivastava K, Raghuvanshi V et al. (2019) Aplicação da coloração in vivo de azul de metileno como auxiliar de diagnóstico na detecção precoce e triagem de lesões orais cancerígenas e pré-cancerosas. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 23:304. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516247/>
106. Gill W, Taja A, Chadbourne D et al. (1987) Inativação de células tumorais da bexiga e enzimas por azul de metileno mais luz. *The Journal of Urology* 138:1318-1320. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3669192/>
107. Lee Y, Wurster R (1995) O azul de metileno induz citotoxicidade em células tumorais cerebrais humanas. *Câncer Cartas* 88:141-145. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7874686/>
108. Sanchala D, Bhatt L, Pethe P et al. (2018) Atividade anticancerígena do azul de metileno por meio da inibição da proteína de choque térmico 70. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 107:1037-1045. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30257315/>

109. Lim E, Oak C, Heo J, Kim Y (2013) A terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno aumenta a apoptose em células de câncer de pulmão. *Oncology Reports* 30:856-862. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708127/>
110. Dos Santos A, Terra L, Wailemann R et al. (2017) A terapia fotodinâmica com azul de metileno induz morte celular seletiva e maciça em células de câncer de mama humano. *BMC Câncer* 17:194. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298203/>
111. Hosseinzadeh R, Khorsandi K, Jahanshiri M (2017) Terapia fotodinâmica combinada de câncer de mama humano usando ácido salicílico e azul de metileno. *Spectrochimica Acta. Parte A, Espectroscopia Molecular e Biomolecular* 184:198-203. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499173/>
112. Turchiello R, Oliveira C, Fernandes A et al. (2021) Terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno em linhas celulares de retinoblastoma humano. *Jornal de Fotoquímica e Fotobiologia. B, Biology* 222:112260. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304071/>
113. Del Grande M, Miyake A, Nagamine M et al. (2022) Azul de metileno e terapia fotodinâmica para melanomas: induzindo diferentes taxas de morte celular (necrose e apoptose) em células de melanoma B16-F10 de acordo com a concentração de azul de metileno e a dose de energia. *Fotodiagnóstico e Terapia Fotodinâmica* 37:102635. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34798348/>
114. Lai B (1989) [Efeito antitumoral do azul de metileno in vivo]. Artigo em chinês. *Jornal Chinês de Oncologia* 11:98-100. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2806052/>
115. Tardivo J, Del Giglio A, Paschoal L, Baptista M (2006) Novo protocolo de terapia fotodinâmica para tratar sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. *Photomedicine and Laser Surgery* 24:528-531. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16942436/>
116. Pursell R (1957) Tratamento de câncer em cães por meio de azul de metileno intravenoso. *Natureza* 180:1300. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13493501/>
117. Slack H (1907) Azul de metileno no tratamento do câncer. *The Atlanta Journal-Record of Medicine* 9:79-83. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36020088/>
118. Brown J (2022) Tratamento do câncer com medicamentos antipsicóticos: ultrapassando os limites da esquizofrenia e do câncer. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 141:104809. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35970416/>
119. Yang S, Li W, Sumien N et al. (2017) Transferência alternativa de elétrons mitocondriais para o tratamento de doenças neurodegenerativas e cânceres: o azul de metileno conecta os pontos. *Progress in Neurobiology* 157:273-291. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603930/>
120. Basta M (2021) Síndrome de serotonina pós-operatória após administração de azul de metileno para vasoplegia após cirurgia cardíaca: relato de caso e revisão da literatura. *Seminários em Anestesia Cardiorácica e Vascular* 25:51-56. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32951524/>
121. Huang W, Li M (2022) Síndrome de serotonina pós-operatória após administração de azul de metileno intrapulmonar pré-operatório e granisetron intraoperatório: relato de caso. *The American Journal of Case Reports* 23:e936317. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35619329/>
122. Naylor G, Smith A, Connelly P (1987) Um ensaio controlado de azul de metileno na doença depressiva grave. *Biological Psychiatry* 22:657-659. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3555627/>

123. Rehman A, Shehadeh M, Khirfan D, Jones A (2018) Anemia hemolítica aguda grave associada a metahemoglobinemia grave em um homem com deficiência de G6PD. BMJ Case Reports 2018: bcr2017223369. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29592989/>
124. Lo Y, Mok K (2020) Alta dose de vitamina C induziu metemoglobinemia e anemia hemolítica na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. The American Journal of Emergency Medicine 38:2488. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561141/>
125. Meissner P, Mandi G, Witte S et al. (2005) Segurança da combinação de azul de metileno mais cloroquina no tratamento da malária falciparum não complicada em crianças pequenas de Burkina Faso [ISRCTN2720841]. Malária Journal 4:45. 16179085
126. Mandi G, Witte S, Meissner P et al. (2005) Segurança da combinação de cloroquina e azul de metileno em homens adultos saudáveis com deficiência de G6PD da zona rural de Burkina Faso. Medicina Tropical e Saúde Internacional 10:32-38. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15655011/>
127. Evora P (2020) Os vasopressores de largo espectro suportam estratégias poupadoras no choque vasodilatador para além dos recetores vasculares. Peito 157:471-472. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033650/>
128. Tchen S, Sullivan J (2020) Utilidade clínica de midodrina e azul de metileno como agentes poupadores de catecolaminas em pacientes em choque em unidade de terapia intensiva. Journal of Critical Care 57:148-156. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145658/>
129. Mowry S, Ogren P (1999) Cinética da redução do azul de metileno pelo ácido ascórbico. Journal of Chemical Education 76:970-973.

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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