

## PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 10 de fevereiro de 2023

### Novos Conceitos para Entender a Farmacocinética de Nutrientes: Nutricinética e Nutridinâmica

Michael J Gonzalez <sup>1,2,3</sup>, Jorge R Miranda-Massari <sup>3,4</sup>, Jorge Duconge <sup>4</sup>, Juan Manuel Martinez <sup>5</sup>, Jose Olalde <sup>6</sup>, Michael Joseph Gonzalez <sup>6</sup>, Miguel J. Berdiel <sup>7</sup>, Jose Lozada <sup>2</sup>, Robert G. Smith <sup>8</sup>, Andrew W. Saul

OMNS (10 de fevereiro de 2023) Embora os suplementos de nutrientes essenciais possam ter potencial terapêutico, eles são qualitativamente diferentes dos medicamentos. Muitas drogas são mais tóxicas que os micronutrientes e possuem qualidades biológicas únicas e difundidas. A falha em levar em conta as múltiplas funções dos nutrientes essenciais e como os estados de doença podem alterar drasticamente as necessidades de micronutrientes criou falhas de projeto em muitos estudos que foram traduzidos em interpretações errôneas. Neste artigo, propomos o uso dos termos *nutricinética* e *nutridinâmica* para melhor descrever e diferenciar a natureza metabólica dos nutrientes essenciais. Além disso, detalhamos a janela terapêutica, desintoxicação e eliminação de nutrientes essenciais. Por fim, propomos também a consideração de doses adequadas de suplementos dietéticos no início do manejo de qualquer condição de doença, antes ou pelo menos simultaneamente ao uso de medicamentos farmacêuticos.

### Nutrientes ortomoleculares vs drogas toximoleculares

Enquanto muitos profissionais de saúde consideram nutrientes e drogas intercambiáveis quando se trata de seus efeitos no corpo, existem processos metabólicos e fisiológicos fundamentais que mostram que eles são muito diferentes uns dos outros.

Vitaminas e minerais em quantidades terapêuticas são indicados para o tratamento de estados de deficiência, para condições patológicas nas quais a absorção ou produção de vitaminas é reduzida ou as necessidades aumentam. Na medicina ortomolecular, os nutrientes (principalmente nutrientes essenciais) são usados como tratamento para processos de doenças não nutricionais. Isso se baseia no entendimento de que muitas condições crônicas e agudas estão associadas a uma perturbação bioquímica subjacente e fundamental que pode ser melhorada fornecendo as moléculas certas, na forma química certa, na quantidade e taxas certas e pelo caminho certo. [\[1,2\]](#)

*Duas vezes vencedor do Prêmio Nobel Linus Pauling, PhD, cunhou o termo "Ortomolecular" em 1968. A medicina ortomolecular descreve a prática de prevenir e tratar doenças fornecendo ao corpo quantidades ideais de substâncias que são naturais para o corpo.*

A prática de empregar uma variedade de micronutrientes em quantidades terapêuticas provou ser bem-sucedida em muitos cenários, com as vantagens de toxicidade muito baixa e efeitos adversos leves, como mostrado no câncer, [\[3-5\]](#) esquizofrenia, [\[6\]](#) cognição e comportamento, [\[7\]](#) neuropatia periférica diabética, [\[8\]](#) estresse severo, [\[9\]](#) e muitos outros.

Muitos estudos de pesquisa médica e científica relatando o uso de micronutrientes em condições médicas falham em detectar uma diferença real porque existem falhas no design relacionadas à

dose, forma, taxa de dose ou via de administração. Ao utilizar altas doses de terapia com vitaminas/minerais, uma questão importante está relacionada à percepção errônea de que a cinética/dinâmica dos nutrientes é semelhante à farmacocinética dos medicamentos. Essa interpretação errônea afetou negativamente o uso efetivo de nutrientes em altas doses como agentes terapêuticos.

### **Farmacocinética e Farmacodinâmica**

Farmacocinética (PK) é o estudo da mudança nas concentrações de drogas e/ou metabólitos ao longo do tempo (ou seja, cinética) no corpo. [10] Em geral, PK descreve como o corpo interage com uma substância química específica, incluindo as alterações metabólicas e os efeitos e vias de excreção dos metabólitos da droga. As propriedades farmacocinéticas dos produtos químicos são determinadas por sua natureza química e física (isto é, tamanho, polaridade, pKa) e também podem ser afetadas pela via de administração e pela dose do medicamento administrado. A PK pode ser simplesmente definida como o que o corpo faz com a droga.

A farmacodinâmica (PD) é o ramo da farmacologia que estuda os efeitos das drogas e o mecanismo de sua ação. A DP pode ser definida como o que a droga faz ao corpo. [11] Assim, a DP estuda a relação entre as concentrações e os efeitos da droga e o modo de ação da droga.

Para desenvolver uma compreensão abrangente da cinética (PK) e dinâmica (PD) de uma droga, é necessário ter conhecimento detalhado de uma série de fatores, tais como: incluindo, mas não limitado a suas principais propriedades físico-químicas (por exemplo, tamanho, solubilidade, logP, pKa), as propriedades anatômicas e fisiológicas, atributos das substâncias "inertes" incluídas na droga, as características das barreiras biológicas de membrana aplicáveis no corpo, os mecanismos de transporte de membrana correspondentes e as características das reações enzimáticas que ativam ou inativam o fármaco. Esses conceitos podem ser incorporados em um modelo matemático, que permite uma melhor compreensão de como um determinado medicamento se comportará no corpo e pode fazer previsões sobre se as administrações de medicamentos exigirão ou não ajustes de dose para atingir a biodisponibilidade ideal. O modelo pode então ser usado na aplicação clínica dos conceitos farmacocinéticos PK e PD. [12] A farmacocinética clínica fornece muitas diretrizes de desempenho para o uso eficaz e eficiente de medicamentos.

Existe uma diferença qualitativa entre o efeito de um fármaco e a natureza de um micronutriente. Esta parece ser uma importante fonte de confusão e mal-entendidos em relação à dosagem e aos princípios das estratégias terapêuticas.

### **Nutrientes vs Drogas**

Os nutrientes são precursores biológicos e mediadores de processos metabólicos. Sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção ocorrem de acordo com mecanismos fisiológicos naturais. Drogas (farmacêuticas), por outro lado, são substâncias estranhas que normalmente não estão presentes no corpo e sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção ocorrem por meio de vias de desintoxicação projetadas para xenobióticos (ou seja, produtos químicos aos quais um organismo é exposto que são extrínsecos ao metabolismo normal desse organismo).

*"Nenhuma doença que possa ser tratada pela dieta deve ser tratada por qualquer outro meio."*

*(Moisés Maimônides, 1135-1204)*

As enzimas metabólicas catalisam todas as reações bioquímicas no corpo. As enzimas produzem e degradam neurotransmissores, permitem a expressão ou supressão de genes, produzem hormônios e facilitam todos os aspectos do metabolismo. Os profissionais de saúde naturais e convencionais procuram entender e influenciar as enzimas metabólicas, mas de maneiras diferentes. Drogas e micronutrientes têm diferenças fundamentais. Uma diferença fundamental é que a maioria das drogas funciona causando um efeito em moléculas específicas. Por exemplo, as drogas podem funcionar bloqueando canais iônicos dependentes de voltagem e transportadores de membrana. Os antimicrobianos agem interrompendo estruturas ou vias metabólicas essenciais para a sobrevivência do patógeno. Muitas drogas são fortes inibidores de enzimas metabólicas e destinam-se a ter ação específica e restrita. A maioria dos micronutrientes essenciais, em contraste,

Existem algumas exceções a essa regra, por exemplo, a terapia de reposição hormonal não modula diretamente a atividade enzimática. As drogas podem induzir deficiências nutricionais, bem como numerosos efeitos colaterais indesejados. Alguns medicamentos comuns usados a longo prazo interferem na disponibilidade de nutrientes, como analgésicos para artrite, estatinas para baixar o colesterol, pílulas anticoncepcionais e antibióticos.

Por exemplo, as estatinas bloqueiam a enzima que produz colesterol no fígado, diminuindo assim o colesterol. No entanto, outras enzimas metabólicas também são bloqueadas, causando fraqueza, dor nas articulações, insônia, erupções cutâneas, dores musculares, dores de cabeça, infecções, sinusite, dor torácica e edema periférico.

Embora os benefícios da utilização de um medicamento possam superar os riscos, é importante observar que a medicação geralmente não corrige a condição que causou um problema crônico de saúde em primeiro lugar. Os medicamentos geralmente são projetados para cuidar do sintoma, mas não da raiz do problema.

Isso destaca uma diferença filosófica muito relevante entre a medicina ortomolecular e as abordagens da medicina convencional para a saúde. A medicina ortomolecular funciona fornecendo níveis adequados de nutrientes essenciais à bioquímica do corpo para corrigir a deficiência que leva ao estado de desequilíbrio que chamamos de doença. [\[13,14\]](#) Essas características de nutrientes versus produtos farmacêuticos na medicina ortomolecular e convencional estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1.

	<b>Medicina Ortomolecular</b>	<b>Modelo Bio Médico Convencional</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortomoleculares nutricionais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xenobióticos toximoleculares</li> </ul>
Medicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macronutrientes</li> <li>• Micronutrientes em doses ortomoleculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produtos farmacêuticos</li> <li>• Macronutrientes na dose nutricional</li> <li>• Fluidos e eletrólitos</li> </ul>
Cenário de Melhores Valores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições crônicas</li> <li>• Algumas condições agudas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma</li> <li>• Cuidados intensivos</li> <li>• Infecções graves</li> <li>• Condições descompensadas</li> </ul>
Propriedades medicinais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeitos generalizados no corpo</li> <li>• A maioria dos nutrientes funciona como ativadores de enzimas metabólicas</li> <li>• Pode abordar o distúrbio bioquímico subjacente subjacente que causa a patologia (abordar a causa raiz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ações potentes</li> <li>• Controle sintomático</li> <li>• Controlar caminhos específicos</li> </ul>
Segurança	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta tolerabilidade e baixa toxicidade</li> <li>• Mortalidade relatada insignificante</li> <li>• Frequentemente sinérgico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolerabilidade moderada-baixa</li> <li>• Toxicidade moderada-alta</li> <li>• Frequentemente mostram interações adversas</li> <li>• Causa carga adicional nos principais órgãos de desintoxicação</li> <li>• Efeitos iatrogênicos significativos na morbidade e mortalidade relatadas</li> </ul>

A fim de mitigar o risco de efeitos colaterais da medicação associados à deficiência de nutrientes, a dieta deve ser manipulada para fornecer fontes alimentares adicionais e suplementos e nutrientes essenciais. Isso geralmente exigirá níveis mais altos do que RDA de nutrientes essenciais, pois a retificação das deficiências não será suficiente apenas com a dieta, porque o processo da doença geralmente aumenta as necessidades de micronutrientes. Além disso, o metabolismo de drogas também pode consumir micronutrientes adicionais e, portanto, pode causar depleção de nutrientes induzida por drogas. [\[15\]](#)

Outra questão iatrogênica importante é a disfunção mitocondrial induzida por drogas. Agentes quimioterápicos contra o câncer [\[16,17\]](#) e a maioria dos medicamentos em geral [\[18,19\]](#) que são tomados cronicamente podem induzir mitocondriopatias graves que podem resultar em danos hepáticos, cardiotoxicidade e neuropatias. Drogas conhecidas por causar disfunção mitocondrial incluem AINEs, paracetamol, estatinas, antidepressivos, metformina e outros. Esses efeitos podem ser atenuados pelo uso adequado de micronutrientes como vitamina C, ácido lipóico e N-acetilcisteína, reposição molecular de lipídios de membrana e cofatores enzimáticos, como a coenzima Q10. [\[20\]](#) Fitoquímicos como curcumina, quercetina e polifenóis demonstraram

reduzir a morte celular necrótica, restaurar o mecanismo de defesa antioxidante, limitar o estresse oxidativo e prevenir a inflamação do tecido e a disfunção das mitocôndrias. [21]

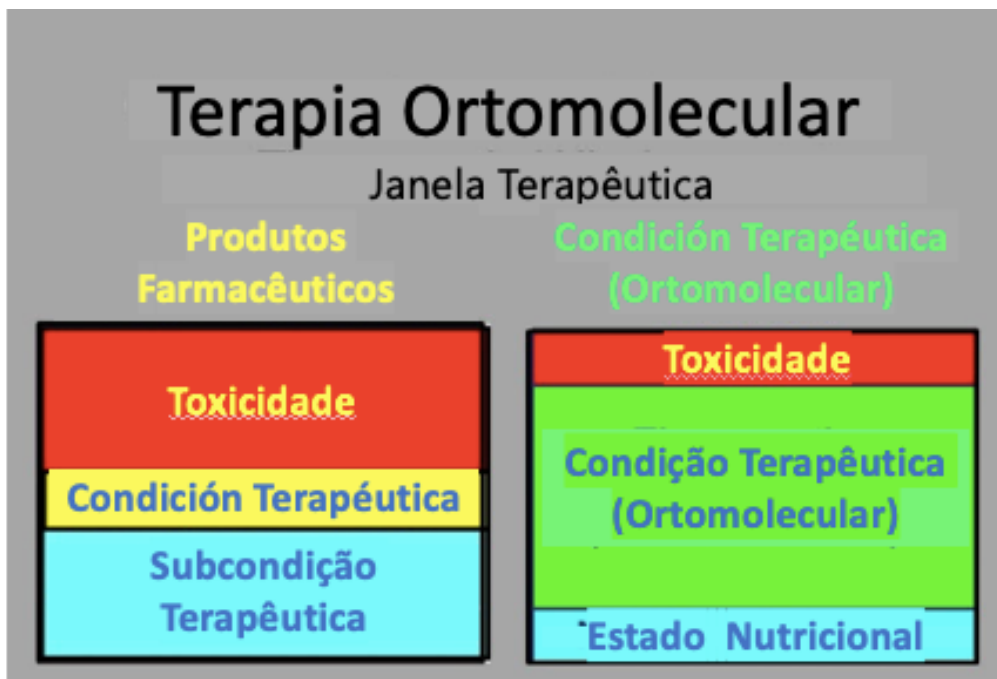
A base da medicina ortomolecular é fornecer nutrientes essenciais em doses adequadas de acordo com as necessidades e deficiências do metabolismo do corpo. Micronutrientes essenciais são necessários para a atividade de muitas enzimas. O magnésio é requerido por várias centenas de enzimas diferentes, [22] assim como o NAD+, fornecido pela niacina. Micronutrientes essenciais (vitaminas, minerais e outros cofatores) da dieta ou tomados como suplementos podem, portanto, promover a otimização de muitos aspectos do metabolismo.

Essa diferença qualitativa na natureza de uma droga farmacêutica e um micronutriente muitas vezes parece levar a confusão e mal-entendidos. Portanto, propomos o uso dos termos "nutricinética" e "nutridinâmica" para descrever como os nutrientes, como vitaminas e minerais, entram na corrente sanguínea após a absorção e são distribuídos aos órgãos do corpo. Estes equilibram-se rapidamente a partir do plasma sanguíneo quando atingem tecidos altamente perfundidos (por exemplo, glóbulos vermelhos, fígado, rim), mas mais lentamente com tecido adiposo, pele e órgãos mal perfundidos.

### A diferença da janela terapêutica

A janela terapêutica de um fármaco é a relação entre a dose terapêutica e a dose tóxica. Uma generalização que podemos fazer para os nutrientes em comparação com as drogas é que a dose terapêutica para os nutrientes está muito mais abaixo da dose tóxica. Este é um argumento muito poderoso para a intervenção nutricional (dieta e suplementação) antes do uso de medicamentos como primeira linha de tratamento. Os suplementos dietéticos são suaves e seguros, contendo micronutrientes como vitaminas e minerais que contribuem para normalizar as deficiências bioquímicas subjacentes causadas por doenças. Os nutrientes, portanto, têm uma janela terapêutica ampla e, em comparação, os fármacos em geral têm uma janela terapêutica estreita. (Ver Figura 1).

Figura 1.



Devido ao perigo substancial de toxicidade de drogas, os erros de prescrição são motivo de preocupação. De fato, foi relatado que a iatrogenia relacionada a drogas em hospitais foi responsável por 106.000 mortes por ano nos Estados Unidos. [23] Além disso, um estudo em pacientes ambulatoriais revelou que a morbidade e mortalidade relacionadas a drogas foram de 76 bilhões em 1995. [24] Quando o estudo foi repetido 6 anos depois, esse número aumentou para 177,4 bilhões. [25] O custo mais que dobrou em seis anos. Um terceiro estudo, 17 anos depois, revelou que o custo da morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos prescritos resultantes da terapia medicamentosa não otimizada foi de US\$ 528,4 bilhões. [26]

Em comparação, os efeitos adversos dos suplementos nutricionais, mesmo com altas doses, são extremamente raros. [27] O relatório da AAPCC (Associação Americana de Centros de Controle de Envenenamento) não mostra nenhuma morte por qualquer suplemento mineral dietético. Não houve fatalidades de aminoácidos, creatina, algas verde-azuladas, glucosamina ou condroitina. Não houve mortes por ervas. [28]

## **Desintoxicação**

A desintoxicação é a remoção fisiológica de substâncias tóxicas do corpo humano, que é realizada principalmente pelo fígado por uma cascata de reações enzimáticas. No entanto, este processo leva energia e consome cofatores vitamínicos. Substâncias que se dissolvem facilmente na água podem ser prontamente excretadas do corpo, ignorando esse processo de consumo de energia. O processo de desintoxicação transforma substâncias tóxicas e solúveis em gordura em moléculas inofensivas e solúveis em água que podem ser excretadas do corpo através dos rins, intestino, pele ou pulmões. Os processos de desintoxicação ocorrem em órgãos como o fígado e os rins, bem como no interior das células (especificamente, na membrana interna das mitocôndrias ou no retículo endoplasmático das células) em proteínas como as enzimas do citocromo.

A desintoxicação de substâncias estranhas, como drogas, é fortemente dependente de nutrientes. Alguns dos principais nutrientes envolvidos com a desintoxicação incluem zinco, vitaminas do complexo B, aminoácidos como L-glutamina, taurina, N-acetilcisteína e muitos outros. O excesso de hormônios, substâncias tóxicas ambientais e medicamentos prescritos são eliminados por meio dos mesmos sistemas de desintoxicação enzimática. A desintoxicação metabólica é, portanto, essencial para proteger o corpo de fatores ambientais tóxicos e manter a homeostase interna necessária para manter um estado saudável.

O processo de desintoxicação metabólica compreende três etapas essenciais:

**Fase I-transformação enzimática:** para transformar quimicamente compostos de lipossolúveis em mais solúveis em água. Geralmente realizado por enzimas do citocromo P450 (CYP).

**Conjugação enzimática de fase II:** para aumentar ainda mais a solubilidade em água e diminuir a reatividade dos produtos da fase I. Geralmente realizado por UDP-glucuroniltransferases (UGTs), glutathione S-transferases (GSTs) e sulfotransferases (SULTs).

**Fase III-transporte:** para excretar compostos solúveis em água da célula. Geralmente realizado por transportadores de cassete de ligação de ATP (ABC).

É importante ressaltar que os produtos resultantes da desintoxicação da Fase I costumam ser mais tóxicos do que os compostos originais. As reações de desintoxicação da Fase II neutralizam esses produtos para diminuir sua toxicidade. Vários fatores, incluindo dieta, tabagismo, consumo de álcool, idade avançada e certas doenças podem fazer com que as enzimas da fase II fiquem sobrecarregadas, levando a uma toxicidade aumentada que pode causar um estado de doença desequilibrado.

As deficiências nas vitaminas A, B2, B3, B9 (folato), C e E estão associadas à diminuição da atividade da fase I e podem retardar o metabolismo de certos medicamentos. As vitaminas B também são particularmente importantes como cofatores nas reações de fase II. Deficiências de ferro, cálcio, cobre, zinco, magnésio e selênio demonstraram reduzir a atividade enzimática da fase I. As deficiências de aminoácidos em aminoácidos contendo enxofre, como metionina e cisteína, também podem modular a atividade da fase I.

Uma variedade de produtos naturais demonstrou in vitro ou cultura de células aumentar diretamente a atividade das enzimas de fase II; estes incluem resveratrol, curcumina, ácido alfa-lipóico, tocoferóis, licopeno, ginkgo biloba, sulfetos de alilo de alho, entre outros. Outras intervenções naturais que podem ser úteis para a desintoxicação incluem D-glucarato de cálcio, clorofilina, probióticos e derivados da quercetina. [29]As vias das fases I, II e III têm diferentes requisitos bioquímicos e respondem a diferentes sinais metabólicos, mas devem funcionar em uníssono para a remoção adequada de xenobióticos indesejados (como toxinas naturais ou drogas). As enzimas das vias de fase I, II e III têm várias características que as tornam adequadas para seus papéis importantes. Ao contrário da maioria das outras enzimas, as enzimas de desintoxicação podem reagir com muitos compostos diferentes, são mais concentradas em áreas do corpo mais diretamente expostas ao ambiente (como fígado, intestinos ou pulmões) e são induzíveis, o que significa que sua síntese pode aumentar em resposta à exposição à toxina. Sua atividade depende da disponibilidade de cofatores (vitaminas e minerais).

## **Eliminação**

A eliminação é a remoção de uma substância do corpo. Isso pode ser feito por meio de uma via metabólica, onde a substância é decomposta em metabólitos inativos, ou por excreção. O fígado é o local primário da biotransformação de fase I e fase II. Existem muitas vias diferentes de excreção, incluindo urina, bile, suor, saliva, lágrimas, leite e fezes. De longe, os órgãos excretores mais importantes são o rim e o fígado.

Os rins são um importante órgão envolvido na eliminação de drogas e seus metabólitos. As substâncias excretadas nas fezes geralmente envolvem drogas não absorvidas ingeridas por via oral ou metabólitos excretados na bile que não são reabsorvidos no trato intestinal. O excesso de vitaminas e minerais são constituintes fisiologicamente amigáveis normais do metabolismo que são naturais para o corpo e muitas vezes podem ser eliminados apenas aumentando a hidratação.

## **Conclusão**

Compostos de drogas sintéticas podem interromper processos biológicos importantes e, portanto, são considerados inseguros. Eles são obrigados por lei a passar por um teste elaborado e devem atender a critérios específicos para demonstrar sua segurança em uma dose e frequência específicas, por um determinado período de tempo em uma condição específica. Os

suplementos dietéticos são considerados seguros e têm menor incidência de reações adversas graves do que os medicamentos. Além disso, ao usar drogas farmacêuticas, o uso concomitante de agentes nutricionais pode resultar em melhores resultados, reduzindo a depleção de nutrientes induzida por drogas, mitigando a disfunção bioquímica resultante.

A base da medicina ortomolecular é corrigir "desequilíbrios, insuficiências ou deficiências com base na bioquímica celular" para tratar doenças pelo uso de nutrientes essenciais, como vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos. O termo "correção metabólica" foi definido como a otimização fisiológica de um indivíduo usando dieta e micronutrientes essenciais para alcançar um estado saudável. [13,14] A taxa e a extensão da atividade enzimática que determina esses processos dependem da biodisponibilidade (forma ativa, quantidade adequada) desses micronutrientes. A correção metabólica aumenta a função enzimática e pode melhorar as funções biológicas, contribuindo para uma melhor saúde e bem-estar geral. Para aproveitar ao máximo esse paradigma de saúde, devemos entender os mecanismos bioquímico-fisiológicos intrínsecos envolvidos. O uso de nutrientes essenciais administrados em doses apropriadas é uma ferramenta terapêutica muito relevante, fisiologicamente amigável e não tóxica.

#### **Afiliações dos autores:**

Universidade de Porto Rico, Campus de Ciências Médicas, Escola de Saúde Pública <sup>1</sup>, San Juan, Porto Rico; Universidad Central del Caribe, Escola de Quiropraxia <sup>2</sup>, Bayamon, Porto Rico; Universidade EDP, Programa de Ciências Naturopatas <sup>3</sup>, Hato Rey, Porto Rico; Universidade de Porto Rico, Campus de Ciências Médicas, Escola de Farmácia <sup>4</sup>, San Juan, Porto Rico; Medicina Orto-Regenerativa <sup>5</sup>, Chía, Colômbia; Centro Médico Regenerativo <sup>6</sup>, Bayamon, Caguas, Porto Rico; Berdiel Clinic <sup>7</sup>, Ponce, Porto Rico. Universidade da Pensilvânia, Departamento de Neurociência <sup>8</sup>.

Autor correspondente: Michael J Gonzalez, DSc, NMD, PhD, FANMA, FACN, Professor; Universidade de Porto Rico, Campus de Ciências Médicas, Escola de Saúde Pública. michael.gonzalez5@upr.edu

#### **Referências:**

1. Pauling L. (1968). Psiquiatria ortomolecular. Variar as concentrações de substâncias normalmente presentes no corpo humano pode controlar doenças mentais. *Ciência* 160:265-271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5641253>
2. Carter S. (2019). Medicina Ortomolecular. *Medicina Integrativa (Encinitas)* 18:74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32549818>
3. Cameron E, Pauling L. (1974) O tratamento ortomolecular do câncer. I. O papel do ácido ascórbico na resistência do hospedeiro. *Chem Biol Interact*, 9:273-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4609626>
4. Cameron E, Campbell A, Jack T. (1975) O tratamento ortomolecular do câncer. III. Sarcoma de células reticulares: dupla regressão completa induzida por terapia com altas doses de ácido ascórbico. *Chem Biol Interact*, 11:387-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1104207>
5. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, et al. (2005). Revisão oncológica ortomolecular: ácido ascórbico e câncer 25 anos depois. *Integr Cancer Ther*, 4:32-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15695476>
6. Hoffer A. (1973) Tratamento ortomolecular da esquizofrenia. *Can J Psychiatr Enfermeiras*. 14:11-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4489174>



7. Kidd PM (2007). Omega-3 DHA e EPA para cognição, comportamento e humor: achados clínicos e sinergias estruturais e funcionais com fosfolípidios da membrana celular. *Alter Med Rev.* 12:207-227. <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v12-3-207.pdf>
8. Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jimenez FJ, et al. (2011). Correção metabólica no manejo da neuropatia periférica diabética: melhorando os resultados clínicos além do controle dos sintomas. *Curr Clin Pharmacol.* 6:260-273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082324>
9. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, et al. (2018). Superioridade de magnésio e vitamina B6 sobre magnésio sozinho em estresse severo em adultos saudáveis com baixa magnesemia: um ensaio clínico randomizado, simples-cego. *PLoS One*, 13(12), e0208454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562392>
10. Wagner JG. (1981). História da farmacocinética. *Farmacologia e terapêutica*, 12:537-562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7025032>
11. Benet LZ. (1984) Pharmacokinetics: Basic Principles and Its Use as a Tool in Drug Metabolism, p. 199 em *Drug Metabolism and Drug Toxicity*, JR Mitchell e MG Horning eds., Raven Press, New York. ISBN-13:978-0890049976
12. Gibaldi M, Levy G (1976). Farmacocinética na prática clínica I. Conceitos. *JAMA*, 235:1864-1867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/946488>
13. González MJ, Miranda-Massari JR. (2012) Correção metabólica: uma explicação funcional da medicina ortomolecular. *J Orthomolec Med*, 27:13-20. <https://isom.ca/wp-content/uploads/2012/12/Metabolic-Correction-A-Functional-Explanation-of-Orthomolecular-Medicine-27.1.pdf>
14. Gonzalez MJ, Olalde J, Rodriguez JR, Rodriguez, Duconge J. (2018) Correção metabólica e modulação fisiológica como a teoria unificadora do estado saudável: a abordagem ortomolecular, sistêmica e funcional para otimização fisiológica. *J Orthomolec Med* 33(1). <https://isom.ca/article/metabolic-correction-physiologic-modulation-unifying-theory-healthy-state>
15. LaValle JB (2006). Interrupções ocultas na síndrome metabólica: depleção de nutrientes induzida por drogas como um caminho para a fisiopatologia acelerada da síndrome metabólica. *Altern Ther Health Med*, 12:26-31. [https://todayspractitioner.com/wp-content/uploads/2013/10/HIDDEN-DISRUPTIONS-IN-METABOLIC-SYNDROME-DRUG-INDUCED-NUTRIENT-DEPLETION-0306\\_lavalle1.pdf](https://todayspractitioner.com/wp-content/uploads/2013/10/HIDDEN-DISRUPTIONS-IN-METABOLIC-SYNDROME-DRUG-INDUCED-NUTRIENT-DEPLETION-0306_lavalle1.pdf)
16. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. (2015). Disfunção mitocondrial induzida por drogas e cardiotoxicidade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 309:H1453-H1467. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386112>
17. Doyle TM, Salvemini D. (2021). Mini-Revisão: Disfunção mitocondrial e dor neuropática induzida por quimioterapia. *Cartas de neurociência*, 760, 136087. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182057>
18. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. (2018). Mecanismos de lesão hepática induzida por paracetamol e suas implicações para intervenções terapêuticas. *Redox Biol.* 17:274-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753208>
19. Vuda M & Kamath A. (2016). Disfunção mitocondrial induzida por drogas: Mecanismos e consequências clínicas adversas. *Mitochondrion*, 31:63-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27771494>
20. Nicolson GL, Conklin KA. (2008). Revertendo a disfunção mitocondrial, a fadiga e os efeitos adversos da quimioterapia da doença metastática por terapia de substituição molecular. *Clin Exp Metástase.* 25:161-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058028>
21. Parthasarathy M, Prince SE (2021) O efeito potencial de fitoquímicos e remédios fitoterápicos para o tratamento da hepatotoxicidade induzida por drogas: uma revisão. *Mol Biol Rep.* 48:4767-4788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075538>

22. Schwalfenberg GK, Genus SJ. (2017). A importância do magnésio na saúde clínica. *Scientifica*, 2017:4179326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093983>
23. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. (1998). Incidência de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados: uma metanálise de estudos prospectivos. *JAMA*, 279:1200-1205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9555760>
24. Johnson JA, Bootman JL (1995). Morbidade e mortalidade relacionadas a drogas. Um modelo de custo de doença. *Arch Intern med*. 155:1949-1956. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7575048>
25. Ernst FR, Grizzle AJ. (2001). Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos: atualizando o modelo de custo da doença. *J Am Pharm Assoc. (Lavagem)* 41:192-199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297331>
26. Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. (2018). Custo da morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos prescritos. *The Annals of pharmacotherapy*, 52:829-837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577766>
27. Saul AW (2019) Sem mortes por vitaminas. Serviço de notícias sobre medicina ortomolecular <http://orthomolecular.org/resources/omns/v15n20.shtml>
28. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW, Rivers LJ, Pham N, Ryan ML. (2020). Relatório Anual de 2019 do Sistema Nacional de Dados de Envenenamento (NPDS) da Associação Americana de Centros de Controle de Envenenamento: 37º Relatório Anual. *Toxicologia Clínica (Philadelphia, Pa.)*, 58:1360-1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305966>
29. Jakoby WB, Ziegler DM (1990). As enzimas de desintoxicação, *J Biol Chem*. 265:20715-20718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2249981>

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

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