

Vitamina C intravenosa de alta dose: desde cuidados críticos até câncer e saúde cardiovascular

por Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.

Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service

1. Introdução - Além de uma Vitamina

A vitamina C (ácido ascórbico) é frequentemente considerada um antioxidante simples. No entanto, quando administrada por via intravenosa em altas doses, atua como um agente farmacológico com efeitos muito superiores à nutrição comum. A ingestão oral satura o plasma para cerca de 200 µM, enquanto a infusão intravenosa aumenta as concentrações de 50 a 100 vezes mais (até 10-20 mM). Nesses níveis farmacológicos, a vitamina C impulsiona a modulação redox e gera peróxido de hidrogênio por meio de reações semelhantes ao Fenton, produzindo citotoxicidade pró-oxidante seletiva em células anormais, enquanto protege o tecido normal por meio de seus papéis antioxidantes e [enzimáticos \[1-3\]](#).

Deficiência é comum em doenças graves. Pacientes com doenças críticas e câncer frequentemente apresentam níveis plasmaticamente equivalentes ao escorbuto, resultantes do aumento do consumo e da perda metabólica por meio de terapias de reposição renal que esgotam as vitaminas solúveis em água. Um nível baixo de vitamina C correlaciona-se com piores resultados em câncer avançado e doenças graves, enquanto restaurar ou superar níveis fisiológicos pode melhorar significativamente a recuperação em cuidados intensivos, oncologia e ambientes [cardiovasculares \[4-6\]](#).

A CVI em alta dose (HDIVC) tem mostrado potencial para melhorar a qualidade de vida e o controle dos sintomas em pacientes com câncer avançado, além de potenciais benefícios em ambientes de terapia intensiva e doenças cardiovasculares. A restauração da vitamina C a concentrações plasmáticas normais ou suprafisiológicas pode transformar os resultados nesses contextos devido aos seus efeitos antioxidantes, epigenéticos, imunomoduladores e citotóxicos no tecido patológico [\[7-12\]](#).

2. Mecanismos: Medicina Redox em Ação

No nível fisiológico, o ácido ascórbico atua como antioxidante e cofator [enzimático \[13\]](#). Em concentrações farmacológicas, torna-se um gerador pró-oxidante de peróxido de hidrogênio no espaço extracelular, prejudicando preferencialmente tumores ou células infectadas que não possuem defesas adequadas de catalase ou [glutathione \[14,15\]](#).

As principais ações ortomoleculares incluem:

- Regulação redox: desativa o excesso de espécies reativas de oxigênio enquanto gera H₂O₂ localizado para ação imune ou [tumoral \[16-20\]](#).
- Proteção mitocondrial: preserva a síntese de ATP e reduz a lesão pós-isquêmica [\[21-26\]](#).

- [Reparo endotelial: regenera tetrahidrobiopterina \(BH₄\), apoia o acoplamento de sintase nítrica e estabiliza a microcirculação \[21,27-30\].](#)
- [Modulação epigenética: ativa as enzimas TET, desmetila loci do DNA oncogênico e suprime o HIF-1α \[19,31,32\].](#)
- Sinergia: Melhora a eficácia e tolerabilidade da quimioterapia padrão, radioterapia e antimicrobianos [\[33-37\].](#)

3. Cuidados Críticos e Infecções Graves

A diminuição da vitamina C na sepse é profunda; Os níveis plasmáticos normalmente caem abaixo de 25 µM.

O HDIVC repõe a capacidade antioxidante, reduz o vazamento capilar e melhora a estabilidade hemodinâmica.

- **Protocolo Marik (terapia "HAT")** – vitamina C + hidrocortisona + tiamina: Os dados observacionais iniciais mostraram uma redução absoluta de 30% na [mortalidade \[38\]](#). Posteriormente, ECRs foram combinados, mas confirmaram desmame vasopressor mais rápido e recuperação da função dos órgãos [\[39-41\]](#).
- **ENSAIO CITRIS-ALI (JAMA 2019)**: 200 mg/kg/dia de HDIVC na SDRA melhoraram a tendência de mortalidade em 28 dias (29% vs. 46%, p = 0,03), embora o desfecho primário não tenha sido significativo [\[42,43\]](#).
- **Meta-análise**: resultados agrupados mostram redução nos escores SOFA e na duração do vasopressor, com mortalidade neutra geral apontando para um benefício fisiológico [consistente \[44,45\]](#).
- **COVID-19 e sepse viral**: Vários centros (Xangai, Wuhan, EUA) relataram melhora na oxigenação e redução dos marcadores inflamatórios com 12-24 g/dia de HDIVC [\[46-48\]](#).

Em resumo, o HDIVC é um complemento seguro, econômico e biologicamente sólido para doenças graves, que merece uso precoce e ensaios definitivos de maior dimensão.

4. Terapia do câncer: revisitando o legado de Pauling

Meio século depois de Linus Pauling e Ewan Cameron demonstrarem pela primeira vez os benefícios de sobrevivência da vitamina C intravenosa e oral no câncer terminal [\[49,50\]](#), a ciência moderna esclareceu por que seus resultados não puderam ser replicados apenas com a dosagem oral.

Principais Dados Clínicos:

- *Riordan Clinic (décadas de 1990-2020)*: Estudos farmacocinéticos estabeleceram que infusões de 15-100 g produzem concentrações plasmáticas milimolares citotóxicas para células tumorais in vitro e in [vivo \[51-53\]](#).
- *Ensaio da Universidade de Iowa (2024)*: Adicionar HDIVC (75 g, três vezes por semana) à gemcitabina/nab-paclitaxel dobrou a sobrevivência mediana (16,0 vs. 8,3 meses) e melhorou a PFS (Sobrevivência Livre de Progressão) sem toxicidade adicional [\[54\]](#).

- *Piloto de glioblastoma (Iowa, 2022)*: combinação de HDIVC com temozolomida + radiação prolongou a sobrevivência sem progressão e desempenhos melhorados [55].
- *Outros estudos de Fase I/II* confirmam segurança de até 1,5 g/kg por infusão e melhorias significativas na qualidade *de vida* [36,37,56,57].
- Os EUA. **O Instituto Nacional do Câncer (NCI)** reconhece o contínuo interesse científico na vitamina C intravenosa para o tratamento do câncer. Seu resumo do Physician Data Query (PDQ(r)) para profissionais de saúde revisa o trabalho clínico inicial de Pauling, Cameron e Riordan, observando que os ensaios contemporâneos de medicamentos com ascorbato continuam a explorar seu uso como complemento à quimioterapia e radioterapia. O PDQ ainda relata que doses altas de vitamina C intravenosa são **seguras e bem toleradas em doses de até 1,5 g/kg — e em alguns estudos até 2 g/kg de peso corporal — sem toxicidades limitantes de dose observadas em pacientes devidamente avaliados** [58].
- Um recente ensaio clínico randomizado de fase 2, envolvendo aproximadamente 34 pacientes com câncer de pâncreas metastático, mostrou que a adição de vitamina C intravenosa (DVIVC) em alta dose à quimioterapia padrão quase **dobrou a sobrevivência geral, estendendo a sobrevivência mediana de cerca de 8,3 meses para 16 meses** [59].

Mecanicamente, a HDIVC induz estresse oxidativo seletivo em células malignas, reativa genes supressores tumorais por meio da desmetilação da enzima TET e aumenta a citotoxicidade imunológica.

Embora grandes ensaios de fase III ainda estejam ausentes, evidências laboratoriais convergentes e evidências clínicas iniciais justificam fortemente a ampliação da pesquisa e a aplicação do uso compassivo em doenças avançadas.

5. Distúrbios cardiovasculares e metabólicos

Há mais de meio século, **Linus Pauling** propôs uma teoria unificadora da aterosclerose: que **a deficiência de vitamina C, ao afetar a síntese de colágeno e promover a deposição de lipoproteínas(a), está na base da patogênese das doenças cardiovasculares** [60]. Esse conceito pioneiro reformulou a aterosclerose como uma forma de **escorbuto crônico**, e não apenas um distúrbio lipídico.

Com base nessa base ortomolecular, observações clínicas recentes — incluindo nossos **10 casos documentados de reversão de DCVV** com terapia ortomolecular integrativa (HDIVC, nutrição com baixo teor de carboidratos, magnésio, vitamina K₂, D₃ e ácidos graxos ômega-3) — apoiam a ideia de Pauling de que restaurar o redox e o equilíbrio estrutural pode regenerar a saúde vascular [60,61].

A deficiência de vitamina C contribui para **a disfunção endotelial**, um mecanismo fundamental compartilhado tanto pela **sepse quanto pela aterosclerose**. Doses altas de vitamina C intravenosa (HDIVC) restauram **a sinalização do óxido nítrico**, previnem **a oxidação do LDL** e **apoiam a síntese de colágeno**, essencial para a integridade vascular.

Destaques clínicos:

- **Ensaios pós-CABG:** A CVVD perioperatória (2-5 g) reduziu as arritmias e melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo [\[62-65\]](#).
- **Estudos de isquemia-reperfusão:** 3-10 g de vitamina C intravenosa reduziram a liberação de troponina e melhoraram o fluxo microvascular após PCI ou trombolise [\[65-68\]](#).
- **Epidemiologia:** A vitamina C no plasma baixo correlaciona-se com um risco aumentado de DCV, AVC e resistência à insulina [\[69-72\]](#).

Do ponto de vista da **Medicina Ortomolecular Integrativa (IOM)**, a vitamina C não é um agente antiaterosclerótico isolado, mas um **pilar fundamental da homeostase redox**: melhor combinada com **correção metabólica de baixo teor de carboidratos e micronutrientes sinérgicos** (Mg, K₂, D₃, ômega-3). Juntos, formam uma matriz fisiológica que estabiliza o endotélio, reverte a lesão oxidativa e restaura a elasticidade vascular, realizando a visão original de Pauling por meio da prática clínica moderna.

6. Segurança e considerações práticas

O resumo **PDQ(r) do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (NCI)** sobre vitamina C intravenosa relata que o ascorbato farmacológico é **bem tolerado até 1,5 a 2,0 g/kg de peso corporal**, mesmo em doses mais altas em estudos de fase I/II em câncer e doenças graves. Em vários ensaios, o HDIVC mostrou um excelente perfil de segurança com efeitos adversos mínimos além da diurese osmótica ou desconforto transitório no local da [infusão \[58\]](#).

O **Escritório de Suplementos Alimentares (ODS) do NIH** confirma ainda que a vitamina C oral possui **um forte histórico de segurança**, sendo os principais efeitos colaterais em doses altas **distúrbios gastrointestinais transitórios ou diarreia** devido ao ascorbato não [absorvido \[73\]](#).

Precauções:

- Teste de deficiência de G6PD para prevenir hemólise.
- Mantenha a hidratação e monitore a função renal (risco de formação de oxalato na insuficiência renal).
- Evite interferir nos glicosímetros na cama (leituras falsas altas).
- Intervalo terapêutico típico: 25-100 g de infusão intravenosa ao longo de 60-120 minutos, 2-5 vezes por semana, conforme indicado.

Eventos adversos continuam extremamente raros em dezenas de milhares de infusões documentadas no mundo todo.

7. A perspectiva ortomolecular integrativa

Doses altas de vitamina C exemplifica o **Modelo de Intervenção do Triplo Princípio (TPIM)**:

Segurança → eficácia → acessibilidade [74].

Ele atende a três décadas de uso clínico com risco mínimo, efeitos fisiológicos mensuráveis e baixo custo em comparação com medicamentos de alto risco.

À medida que a medicina moderna redescobre as raízes metabólicas e mitocondriais das doenças, o HDIVC está na interseção entre nutrição, biologia redox e resultados de saúde no mundo real. Não é uma solução paracaica, mas uma pedra angular da Medicina Ortomolecular Integrativa para cuidados críticos, oncologia e saúde vascular.

8. HDIVC e a Teoria da Triagem de Bruce Ames – Uma Reconciliação Molecular

A *Teoria da Triagem* proposta pelo bioquímico **Bruce Ames** fornece uma estrutura conceitual unificadora para entender por que terapias de micronutrientes em alta dose, como o HDIVC, são tão eficazes [75]. Ames mostrou que, quando o corpo enfrenta disponibilidade limitada de micronutrientes, ele "triagem" vitaminas e minerais escassos em funções necessárias para a sobrevivência de curto prazo — como glicólise ou coagulação — ao custo de processos de reparo a longo prazo, como manutenção do DNA, estabilidade epigenética e renovação mitocondrial.

[Essa triagem de nutrientes leva a danos oxidativos e inflamatórios cumulativos, decomposição mitocondrial e envelhecimento acelerado que se manifesta clinicamente como câncer, DCV, diabetes e neurodegeneração \[19,76-78\].](#)

O HDIVC **reverte diretamente esse desequilíbrio na triagem**:

- **Repleção:** Restaura rapidamente o ascorbato intracelular muito além dos limites alimentares, repondo um nutriente cronicamente triado.
- **Reparo:** Reativa a desmetilação do DNA (via enzimas TET), melhora a síntese de colágeno e carnitina, e normaliza a sinalização do óxido nítrico.
- **Reequilíbrio redox:** Doa elétrons para regenerar glutatona e vitamina E, restaurando a capacidade antioxidante de tamponamento.
- **Renovação mitocondrial:** Ao proteger os complexos da cadeia de transporte de elétrons, restaura a produção de energia celular, a vítima final da triagem de nutrientes.

Do ponto **de vista da Medicina Ortomolecular Integrativa (I-OM)**, HDIVC é *uma terapia anti-triagem*: ela eleva o corpo de um estado de sobrevivência crônica para um estado de reparo e regeneração. O mesmo princípio se aplica a outros micronutrientes essenciais — vitamina D₃, magnésio, niacina e vitamina K₂ — cada um abordando um braço diferente da cascata de triagem de Ames.

Assim, **o HDIVC operacionaliza a Teoria da Triagem** na prática clínica: restaurando a suficiência de micronutrientes, a homeostase redox e a saúde a longo prazo, repor o que o estresse crônico, toxinas e má alimentação desviaram da manutenção celular.

Sobre o autor


Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D. - *Editor-Chefe, Orthomolecular Medicine News Service*

O Dr. Cheng é um médico treinado pelo NIH, certificado pelo conselho e baseado nos EUA, especializado em terapia integrativa do câncer, medicina ortomolecular e

medicina funcional e antienvelhecimento. Ele mantém atuações ativas tanto nos Estados Unidos quanto na China.

Membro da Academia Americana de Medicina Anti-Envelhecimento e membro do Hall da Fama da Sociedade Internacional de Medicina Ortomolecular, o Dr. Cheng é um dos principais defensores de estratégias de saúde baseadas em nutrição e causas profundas. Ele também é revisor especialista do Conselho de Examinadores Médicos da Carolina do Sul e cofundou tanto a China Low Carb Medicine Alliance quanto a Sociedade Internacional de Oncologia Metabólica.

O Dr. Cheng oferece **serviços online de consulta em Medicina Ortomolecular Integrativa**.

 Acompanhe suas últimas percepções sobre o Substack:

<https://substack.com/@rzchengmd>

Referências

1. Chen, P.; Reed, G.; Jiang, J.; Wang, Y.; Sunega, J.; Dong, R.; Ma, Y.; Esparham, A.; Ferrell, R.; Levine, M.; e outros. Avaliação farmacocinética da vitamina C intravenosa: um estudo farmacocinético clássico. Clin Pharmacokinet 2022, 61, 1237-1249, doi: [10.1007/s40262-022-01142-1](https://doi.org/10.1007/s40262-022-01142-1).
2. Padayatty, S.J.; Sun, H.; Wang, Y.; Riordan, H.D.; Hewitt, S.M.; Katz, A.; Wesley, R.A.; Levine, M. Farmacocinética da vitamina C: implicações para uso oral e intravenoso. Ann Intern Med 2004, 140, 533-537, doi: [10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00010).
3. Mikirova, N.; Casciari, J.; Riordan, N.; Hunninghake, R. Experiência clínica com administração intravenosa de ácido ascórbico: níveis sanguíneos alcançáveis para diferentes estados de inflamação e doença em pacientes com câncer. J Transl Med 2013, 11, 191, doi: [10.1186/1479-5876-11-191](https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-191).
4. Nabzdyk, C.S.; Bittner, E.A. Vitamina C em pacientes gravemente doentes - Indicações e controvérsias. World J Crit Care Med 2018, 7, 52-61, doi: [10.5492/wjccm.v7.i5.52](https://doi.org/10.5492/wjccm.v7.i5.52).
5. Hu, J.; Zhang, J.; Li, D.; Hu, X.; Li, P.; Wang, W.; Su, J.; Wu, D.; Kang, H.; Zhou, F. Previsão da hipovitaminose C com algoritmo LASSO em pacientes adultos criticamente doentes em unidades de terapia intensiva cirúrgica: um estudo de corte bicêntrico prospectivo. Sci Rep 2024, 14, 5073, doi: [10.1038/s41598-024-54826-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-54826-y).
6. Mayland, C.R.; Bennett, M.I.; Allan, K. Deficiência de vitamina C em pacientes com câncer. Palliat Med 2005, 19, 17-20, doi: [10.1191/0269216305pm970oa](https://doi.org/10.1191/0269216305pm970oa).
7. Zasowska-Nowak, A.; Nowak, P.J.; Ciałkowska-Rysz, A. Vitamina C em alta dose em pacientes com câncer em estágio avançado. Nutrients 2021, 13, 735, doi: [10.3390/nu13030735](https://doi.org/10.3390/nu13030735).
8. Padayatty, S.J.; Sun, A.Y.; Chen, Q.; Espey, M.G.; Drisko, J.; Levine, M. Vitamina C: Uso intravenoso por profissionais de medicina complementar e alternativa e efeitos adversos. PLoS One 2010, 5, e11414, doi: [10.1371/journal.pone.0011414](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011414).

9. Böttger, F.; Vallés-Martí, A.; Cahn, L.; Jimenez, C.R. Vitamina C intravenosa em alta dose, um agente multidirecional promissor no tratamento do câncer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021, 40, 343, doi: [10.1186/s13046-021-02134-y](https://doi.org/10.1186/s13046-021-02134-y).
10. Hill, A.; Amido, C.; Dresen, E.; Stoppe, C.; Amrein, K. Uma atualização sobre os efeitos das vitaminas D e C em doenças críticas. *Front Med (Lausanne)* 2022, 9, 1083760, doi: [10.3389/fmed.2022.1083760](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1083760).
11. Nsairat, H.; Lafi, Z.; Abualsoud, B.M.; Al-Najjar, B.O.; Al-Samydai, A.; Oriquat, G.A.; Alshaer, W.; Alqader Ibrahim, A.; Dellinger, A.L. Vitamina C como agente cardioprotetor contra a cardiotoxicidade induzida por doxorubicina. *J Am Heart Assoc* 2025, 14, e042534, doi: [10.1161/JAHA.125.042534](https://doi.org/10.1161/JAHA.125.042534).
12. Obaidullah; Khan, A.A.; Khan, T.; Ahmed, N.; Hasan, S. ul; Khan, M. AVALIANDO O PAPEL DA VITAMINA C EM DOSES ALTAS EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19. *J Popl Ther Clin Pharmacol* 2025, 32, 1721-1726, doi: [10.53555/spt1qp81](https://doi.org/10.53555/spt1qp81).
13. Mandl, J.; Szarka, A.; Bánhegyi, G. Vitamina C: Atualização sobre fisiologia e farmacologia. *Br J Pharmacol* 2009, 157, 1097-1110, doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00282.x).
14. Chen, Q.; Espey, M.G.; Sun, A.Y.; Lee, J.-H.; Krishna, M.C.; Shacter, E.; Choyke, P.L.; Pooput, C.; Kirk, K.L.; Buettner, G.R.; e assim por diante. O ascorbato em concentrações farmacológicas gera seletivamente radicais ascorbato e peróxido de hidrogênio em fluido extracelular in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104, 8749-8754, doi: [10.1073/pnas.0702854104](https://doi.org/10.1073/pnas.0702854104).
15. Chen, Q.; Espey, M.G.; Sun, A.Y.; Pooput, C.; Kirk, K.L.; Krishna, M.C.; Khosh, D.B.; Drisko, J.; Levine, M. Doses farmacológicas de ascorbato atuam como pro-oxidantes e diminuem o crescimento de xenoinxertos tumorais agressivos em camundongos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105, 11105-11109, doi: [10.1073/pnas.0804226105](https://doi.org/10.1073/pnas.0804226105).
16. Pehlivan, F.E. Vitamina C: Um agente antioxidante. Na vitamina C; IntechOpen, 2017 ISBN 978-953-51-3422-0.
17. Levine, M.; Padayatty, S.J.; Espey, M.G. Vitamina C: Uma abordagem de função concentracional traz descobertas em farmacologia e terapêutica. *Adv Nutr* 2011, 2, 78-88, doi: [10.3945/an.110.000109](https://doi.org/10.3945/an.110.000109).
18. Carr, A.C.; Maggini, S. Vitamina C e função imunológica. *Nutrients* 2017, 9, 1211, doi: [10.3390/nu9111211](https://doi.org/10.3390/nu9111211).
19. Mastrangelo, D.; Pelosi, E.; Castelli, G.; Lo-Coco, F.; Testa, U. Mecanismos dos efeitos anticancerígenos do ascorbato: atividade citotóxica e modulação epigenética. *Mol Dis Blood Cells* 2018, 69, 57-64, doi: [10.1016/j.bcmd.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.09.005).
20. Cao, X.; Yi, Y.; Ji, M.; Liu, Y.; Wang, D.; Zhu, H. O duplo papel da vitamina C no câncer: desde a prevenção de antioxidantes até aplicações terapêuticas com pró-oxidantes. *Front Med (Lausanne)* 2025, 12, 1633447, doi: [10.3389/fmed.2025.1633447](https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1633447).
21. Mittermayer, F.; Pleiner, J.; Schaller, G.; Zorn, S.; Namiranian, K.; Kapiotis, S.; Bartel, G.; Wolfrum, M.; Brügel, M.; Thiery, J.; e outros. A tetrahidrobiopterina corrige

a disfunção endotelial induzida pela endotoxina por *Escherichia coli*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 289, H1752-1757, doi: [10.1152/ajpheart.00057.2005](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00057.2005).

22. Ozaki, M.; Fuchinoue, S.; Teraoka, S.; Ota, K. Citoproteção in vivo do ácido ascórbico contra lesões por isquemia/reoxigenação do fígado de rato. *Arch Biochem Biophys* 1995, 318, 439-445, doi: [10.1006/abbi.1995.1252](https://doi.org/10.1006/abbi.1995.1252).

23. Lee, W.-Y.; Lee, J.-S.; Lee, S.-M. Efeitos protetores do pré-condicionamento isquêmico combinado e ácido ascórbico na lesão mitocondrial em isquemia/reperfusão hepática. *J Surg Res* 2007, 142, 45-52, doi: [10.1016/j.jss.2006.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.08.043).

24. Hao, J.; Li, W.-W.; Du, H.; Zhao, Z.-F.; Liu, F.; Lu, J.-C.; Yang, X.-C.; Cui, W. Papel da vitamina C na cardioproteção de lesões por isquemia/reperfusão ativando o canal KATP mitocondrial. *Chem Pharm Bull (Tóquio)* 2016, 64, 548-557, doi: [10.1248/cpb.c15-00693](https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00693).

25. Kc, S.; Cárcamo, J.M.; Golde, D.W. A vitamina C entra nas mitocôndrias por meio do transportador facilitador de glicose 1 (Glut1) e confere proteção mitocondrial contra danos oxidativos. *FASEB J* 2005, 19, 1657-1667, doi: [10.1096/fj.05-4107com](https://doi.org/10.1096/fj.05-4107com).

26. Sciamanna, M.A.; Lee, C.P. Lesão induzida por isquemia/reperfusão nas mitocôndrias do proencefário e proteção por ascorbato. *Arch Biochem Biophys* 1993, 305, 215-224, doi: [10.1006/abbi.1993.1414](https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1414).

27. Heller, R.; Unbehauen, A.; Schellenberg, B.; Mayer, B.; Werner-Felmayer, G.; Werner, Emergência. O ácido L-ascórbico potencializa a síntese endotelial do óxido nítrico por meio da estabilização química da tetrahidrobiopterina. *J Biol Chem* 2001, 276, 40-47, doi: [10.1074/jbc.M004392200](https://doi.org/10.1074/jbc.M004392200).

28. Baker, T.A.; Milstien, S.; Katusic, Z.S. Efeito da vitamina C na disponibilidade de tetrahidrobiopterina em células endoteliais humanas. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 37, 333-338, doi: [10.1097/00005344-200103000-00012](https://doi.org/10.1097/00005344-200103000-00012).

29. d'Uscio, L.V.; Milstien, S.; Richardson, D.; Smith, L.; Katusic, Z.S. O tratamento de longo prazo com vitamina C aumenta os níveis vasculares de tetrahidrobiopterina e a atividade da síntese de óxido nítrico. *Circ Res* 2003, 92, 88-95, doi: [10.1161/01.res.0000049166.33035.62](https://doi.org/10.1161/01.res.0000049166.33035.62).

30. Wilson, J.X. Mecanismo de ação da vitamina C na sepse: O ascorbato modula a sinalização redox no endotélio. *Biofactors* 2009, 35, 5-13, doi: [10.1002/biof.7](https://doi.org/10.1002/biof.7).

31. Kuiper, C.; Vissers, M.C.M. Ascorbato como cofator para dioxigenases dependentes de Fe e 2-Oxylutarato: atividade fisiológica no crescimento e progressão tumoral. *Front Oncol* 2014, 4, 359, doi: [10.3389/fonc.2014.00359](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00359).

32. Vissers, M.C.M.; Das, A.B. Possíveis mecanismos de ação da vitamina C no câncer: Uma revisão das evidências. *Front Physiol* 2018, 9, 809, doi: [10.3389/fphys.2018.00809](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00809).

33. Verrax, J.; Calderón, P.B. Concentrações farmacológicas de ascorbato são alcançadas por administração parenteral e apresentam efeitos antitumorais. *Free Radic Biol Med* 2009, 47, 32-40, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.016](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.016).

34. Ma, Y.; Chapman, J.; Levine, M.; Polireddy, K.; Drisko, J.; Chen, Q. Quimiossensibilidade aumentada ao ascorbato parenteral em câncer de ovário em altas doses e redução da toxicidade por quimioterapia. *Sci Transl Med* 2014, 6, 222ra18, doi: [10.1126/scitranslmed.3007154](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007154).
35. De Loecker, W.; Janssens, J.; Bonte, J.; Redução gradual, H.S. Efeitos do tratamento com ascorbato de sódio (vitamina C) e 2-metil-1,4-naftoquinona (vitamina K3) no crescimento de células tumorais humanas in vitro. II. Sinergia com a ação combinada da quimioterapia. *Resolução Anticâncer* 1993, 13, 103-106. <https://orthomolecular.org/library/jom/1990/pdf/1990-v05n01-p005.pdf>
36. Nauman, G.; Gray, J.C.; Parkinson, R.; Levine, M.; Paller, C.J. Revisão sistemática do ascorbato intravenoso em ensaios clínicos de câncer. *Antioxidants (Basel)* 2018, 7, 89, doi: [10.3390/antiox7070089](https://doi.org/10.3390/antiox7070089).
37. Fritz, H.; Flower, G.; Weeks, L.; Cooley, K.; Callachan, M.; McGowan, J.; Skidmore, B.; Kirchner, L.; Seely, D. Vitamina C intravenosa e câncer: uma revisão sistemática. *Integr Cancer Ther* 2014, 13, 280-300, doi: [10.1177/1534735414534463](https://doi.org/10.1177/1534735414534463).
38. Marik, P.E.; Khangoora, V.; Rivera, R.; Hooper, M.H.; Catravas, J. Hidrocortisona, vitamina C e tiamina para o tratamento de sepse severa e choque séptico: um estudo retrospectivo antes e depois. *Chest* 2017, 151, 1229-1238, doi: [10.1016/j.chest.2016.11.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036).
39. Iglesias, J.; Vassallo, A.V.; Patel, V.V.; Sullivan, J.B.; Cavanaugh, J.; Elbaga, Y. Resultados da ressuscitação metabólica usando ácido ascórbico, tiamina e glicocorticoides no tratamento inicial da sepse: o ensaio ORANGES. *Chest* 2020, 158, 164-173, doi: [10.1016/j.chest.2020.02.049](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.049).
40. Mohamed, Z.U.; Prasannan, P.; Moni, M.; Edathadathil, F.; Prasanna, P.; Menon, A.; Nair, S.; Greeshma, C.R.; Sathyapalan, D.T.; Menon, V.; e outros. Terapia com vitamina C para cuidados rotineiros em choque séptico (ViCTOR): efeito da administração intravenosa de vitamina C, tiamina e hidrocortisona na mortalidade hospitalar em pacientes com choque séptico. *Indian J Crit Care Med* 2020, 24, 653-661, doi: [10.5005/jp-journals-10071-23517](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23517).
41. Wani, S.J.; Muftí, S.A.; Jan, R.A.; Shah, S.U.; Qadri, S.M.; Khan, U.H.; Baghdadi, F.; Mehfooz, N.; Koul, P.A. Combinação de vitamina C, tiamina e hidrocortisona adicionada ao tratamento padrão no manejo da sepse: resultados de um ensaio clínico randomizado em estandarte aberto e revisão da literatura. *Infect Dis (Londres)* 2020, 52, 271-278, doi: [10.1080/23744235.2020.1718200](https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1718200).
42. Fowler, A.A.; Truwit, J.D.; Hite, D.R.; Morris, P.E.; DeWilde, C.; Priday, A.; Fisher, B.; Thacker, L.R.; Natarajan, R.; Brophy, D.F.; e assim por diante. Efeito da infusão de vitamina C na falência de órgãos e biomarcadores de inflamação e dano vascular em pacientes com sepse e insuficiência respiratória aguda grave: o ensaio clínico randomizado CITRIS-ALI. *JAMA* 2019, 322, 1261-1270, doi: [10.1001/jama.2019.11825](https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825).
43. Zaatari, S.; Radecki, R.P.; Spiegel, R. A vitamina C pode não ajudar com seu resfriado, mas pode tratar sepse e síndrome de dificuldade respiratória aguda?: março de 2020 *Annals of Emergency Medicine Journal Club*. *Ann Emerg Med* 2020, 75, 455-457, doi: [10.1016/j.annemergmed.2020.01.014](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.01.014).

44. Hung, K.-C.; Chuang, M.-H.; Chen, J.-Y.; Hsu, C.-W.; Chiu, C.-C.; Chang, Y.-J.; Lee, C.-W.; Chen, I.-W.; Sun, C.-K. Impacto da vitamina C intravenosa como monoterapia no risco de mortalidade em pacientes criticamente doentes: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados com análise sequencial de ensaios. *Front Nutr* 2023, 10, 1094757, doi: [10.3389/fnut.2023.1094757](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1094757).
45. Muhammad, M.; Jahangir, A.; Kassem, A.; Sattar, S.B.A.; Jahangir, A.; Sahra, S.; Niazi, M.R.K.; Mustafa, A.; Zia, Z.; Siddiqui, F.S.; e assim por diante. O papel e a eficácia da vitamina C na sepse: uma revisão sistemática e meta-análise. *Adv Respir Med* 2022, 90, 281-299, doi: [10.3390/arm90040038](https://doi.org/10.3390/arm90040038).
46. Zhang, J.; Rao, X.; Li, Y.; Zhu, Y.; Liu, F.; Guo, G.; Luo, G.; Meng, Z.; De Backer, D.; Xiang, H.; e outros. Ensaio piloto de alta dose de vitamina C em pacientes gravemente doentes com COVID-19. *Ann Intensive Care* 2021, 11, 5, doi: [10.1186/s13613-020-00792-3](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3).
47. Zhao, B.; Ling, Y.; Li, J.; Peng, Y.; Huang, J.; Wang, Y.; Qu, H.; Gao, Y.; Li, Y.; Hu, B.; e outros. Benefícios da vitamina C intravenosa em doses altas em pacientes com pneumonia grave por COVID-19: um estudo retrospectivo em série de casos. *Ann Palliat Med* 2021, 10, 1599-1609, doi: [10.21037/apm-20-1387](https://doi.org/10.21037/apm-20-1387).
48. Cheng, R.Z.; Kogan, M.; Davis, D. Ascorbate como Profilaxia e Terapia para COVID-19 Atualização de Avanços Globais em Saúde e Medicina de Instituições Médicas de Xangai e EUA 2020, doi: [10.1177/2164956120934768](https://doi.org/10.1177/2164956120934768).
49. Cameron, E.; Pauling, L. Ascorbato suplementar no tratamento de suporte ao câncer: prolongamento dos tempos de sobrevivência em câncer humano terminal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976, 73, 3685-3689, doi: [10.1073/pnas.73.10.3685](https://doi.org/10.1073/pnas.73.10.3685).
50. Cameron, E.; Pauling, L. Tratamento ortomolecular do câncer. I. O papel do ácido ascórbico na resistência do hospedeiro. *Chem Biol Interact* 1974, 9, 273-283, doi: [10.1016/0009-2797\(74\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0009-2797(74)90018-0).
51. Riordan, N.H.; Riordan, H.D.; Meng, X.; Li, Y.; Jackson, J.A. Ascorbato intravenoso como agente quimioterapêutico citotóxico tumoral. *Hipóteses Médicas* 1995, 44, 207-213, doi: [10.1016/0306-9877\(95\)90137-x](https://doi.org/10.1016/0306-9877(95)90137-x).
52. Jackson, J.A.; Riordan, H.D.; Bramhall, N.L.; Em Neathery, S. Dezesesseis anos de história com tratamento intravenoso com vitamina C em alta dose para vários tipos de câncer e outras doenças. *Journal of Orthomolecular Medicine* 2002, 17(2), 117, <https://orthomolecular.org/library/jom/2002/pdf/2002-v17n02-p117.pdf>
53. Riordan, N.; Jackson, J.A. Vitamina C intravenosa em um paciente terminal com câncer. *Journal of Orthomolecular Medicine* 1996, 11(2), 80, <https://orthomolecular.org/library/jom/1996/pdf/1996-v11n02-p080.pdf>
54. Bodeker, K.L.; Smith, B.J.; Berg, D.J.; Chandrasekharan, C.; Sharif, S.; Fei, N.; Vollstedt, S.; Brown, H.; Chandler, M.; Lorack, A.; e assim por diante. Um estudo randomizado com ascorbato farmacológico, gemcitabina e nab-paclitaxel para câncer de pâncreas metastático. *Redox Biol* 2024, 77, 103375, doi: [10.1016/j.redox.2024.103375](https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103375).
55. Allen, B.G.; Bodeker, K.L.; Smith, M.C.; Monga, V.; Sandhu, S.; Hohl, R.; Carlisle, T.; Brown, H.; Hollenbeck, N.; Vollstedt, S.; e outros. Primeiro ensaio clínico humano de fase I de ascorbato farmacológico combinado com radiação e temozolomida para

glioblastoma recém-diagnosticado. Clin Cancer Res 2019, 25, 6590-6597, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-0594](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0594).

56. Hoffer, L.J.; Levine, M.; Assouline, S.; Melnychuk, D.; Padayatty, S.J.; Rosadiuk, K.; Rousseau, C.; Robitaille, L.; Miller, W.H. Ensaio clínico de fase I do ácido ascórbico intravenoso em malignidade avançada. Ann Oncol 2008, 19, 1969-1974, doi: [10.1093/annonc/mdn377](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn377).

57. Carr, A.C.; Vissers, M.C.M.; Cook, J.S. O efeito da vitamina C intravenosa sobre a fadiga e a qualidade de vida relacionada ao câncer e à quimioterapia. Front Oncol 2014, 4, 283, doi: [10.3389/fonc.2014.00283](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00283).

58. NCI, N. Vitamina C Intravenosa (PDQ(r)) - NCI Disponível online: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq> (acessado em 11 de outubro de 2025).

59. Chen, I.M.; Johansen, J.S.; Theile, S.; Silverman, L.M.; Pelz, K.R.; Madsen, K.; Dajani, O.; Lim, K.Z.M.; Lorentzen, T.; Gaafer, O.; e outros. Estudo Randomizado de Fase II de Nab-Paclitaxel e Gemcitabina com ou sem Tocilizumabe como Tratamento de Primeira Linha em Câncer de Pâncreas Avançado: Sobrevida e Caquexia. J Clin Oncol 2025, 43, 2107-2118, doi: [10.1200/JCO.23.01965](https://doi.org/10.1200/JCO.23.01965).

60. Rath, M.; Pauling, L. Uma teoria unificada das doenças cardiovasculares humanas que abriu caminho para a abolição dessa doença como causa de mortalidade humana. Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7(1), 5. <https://orthomolecular.org/library/jom/1992/pdf/1992-v07n01-p005.pdf>

61. Cheng, R.Z.; Duan, L.; Levy, T.E. Uma abordagem holística para CVS: Resumo de um novo quadro e relatório de 10 estudos de caso. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular 2024, 20(20), <https://orthomolecular.org/resources/omns/v20n20.shtml>

62. Hill, A.; Clasen, K.C.; Wendt, S.; Majoros, A.G.; Stoppe, C.; Adhikari, N.K.J.; Heyland, D.K.; Benstoem, C. Efeitos da vitamina C na função dos órgãos em pacientes com cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática e meta-análise. Nutrients 2019, 11, 2103, doi: [10.3390/nu11092103](https://doi.org/10.3390/nu11092103).

63. Mahmoodreza, S.; Nasim, S. Vitamina C na prevenção da fibrilação auricular após o enxerto de bypass da artéria coronariana: Um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Publicações do Jornal Médico da Universidade de Teerã TUMS 2014. <https://tumj.tums.ac.ir/article-1-5853-en.html>

64. Dehghani, M.R.; Majidi, N.; Rahmani, A.; Asgari, B.; Rezaei, Y. Efeito da vitamina C oral no desenvolvimento da fibrilação auricular após cirurgia de bypass coronariano isolada: um ensaio clínico randomizado prospectivo. Cardiol J 2014, 21, 492-499, doi: [10.5603/CJ.a2013.0154](https://doi.org/10.5603/CJ.a2013.0154).

65. Emadi, N.; Nemati, M.H.; Ghorbani, M.; Allahyari, E. O efeito de alta dose de vitamina C sobre marcadores bioquímicos de lesão miocárdica na cirurgia de bypass das artérias coronárias. Braz J Cardiovasc Surg 2019, 34, 517-524, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6852463/>.

66. Khan, S.A.; Bhattacharjee, S.; Ghani, M.O.A.; Walden, R.; Chen, Q.M. Vitamina C para proteção cardíaca durante intervenção coronária percutânea: revisão sistemática

de ensaios clínicos randomizados. *Nutrients* 2020, 12, 2199, doi: [10.3390/nu12082199](https://doi.org/10.3390/nu12082199).

67. Rodrigo, R.; Prieto, J.C.; Aguayo, R.; Ramos, C.; Puentes, Á.; Gajardo, A.; Panieri, E.; Rojas-Solé, C.; Lillo-Moya, J.; Saso, L. Efeito cardioprotetor articular da vitamina C e outros antioxidantes contra lesão por reperfusão em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a intervenção coronária percutânea. *Molecules* 2021, 26, 5702, doi: [10.3390/molecules26185702](https://doi.org/10.3390/molecules26185702).

68. Lee, J.Y.; Kim, C.J.; Chung, M.Y. Efeito da vitamina C em alta dose na produção de radicais livres de oxigênio e enzimas miocárdicas após lesão por isquemia e reperfusão por torniquete durante substituição total bilateral do joelho. *J Int Med Res* 2010, 38, 1519-1529, doi: [10.1177/147323001003800436](https://doi.org/10.1177/147323001003800436).

69. Simon, J.A.; Hudes, E.S.; Browner, W.S. Prevalência de ácido ascórbico sérico e doenças cardiovasculares em adultos nos EUA *Epidemiology* 1998, 9, 316-321. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9583425/> https://journals.lww.com/epidem/abstract/1998/05000/serum_ascorbic_acid_and_cardiovascular_disease.17.aspx

70. Khaw, K.T.; Bingham, S.; Welch, A.; Luben, R.; Wareham, N.; Oakes, S.; Day, N. Relação entre ácido ascórbico plasmático e mortalidade em homens e mulheres no EPIC-Norfolk Estudo prospectivo: um estudo prospectivo baseado em população. Pesquisa Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição. *Lancet* 2001, 357, 657-663, doi: [10.1016/s0140-6736\(00\)04128-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04128-3).

71. Myint, P.K.; Luben, R.N.; Welch, A.A.; Bingham, S.A.; Wareham, Nova Jersey; Khaw, K.-T. As concentrações plasmáticas de vitamina C preveem o risco de incidência de AVC ao longo de 10 anos em 20.649 participantes do Estudo Populacional Prospectivo de Norfolk na Europa. *Am J Clin Nutr* 2008, 87, 64-69, doi: [10.1093/ajcn/87.1.64](https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.64).

72. Chen, G.-C.; Mon, D.-B.; Pang, Z.; Liu, Q.-F. Ingestão de vitamina C, circulação de vitamina C e risco de AVC: uma meta-análise de estudos prospectivos. *J Am Heart Assoc* 2013, 2, e000329, doi: [10.1161/JAHA.113.000329](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000329).

73. NIH, O. Vitamina C – Ficha informativa para profissionais de saúde disponível online: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/?utm_source=chatgpt.com (acessado em 11 de outubro de 2025).

74. Cheng, R.Z. Uma mudança de paradigma no manejo de epidemias e doenças crônicas 2024. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 20(23), <https://orthomolecular.org/resources/omns/v20n23.shtml>

75. Ames, B.N. A baixa ingestão de micronutrientes pode acelerar doenças degenerativas do envelhecimento ao alocar micronutrientes escassos por triagem. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103, 17589-17594, doi: [10.1073/pnas.0608757103](https://doi.org/10.1073/pnas.0608757103).

76. Mikkelsen, S.U.; Gillberg, L.; Lykkesfeldt, J.; Grønbæk, K. O papel da vitamina C na terapia epigenética contra o câncer. *Free Radic Biol Med* 2021, 170, 179-193, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.017](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.017).

77. Giansanti, M.; Karimi, T.; Faraoni, I.; Graziani, G. Vitamina C em alta dose: evidência pré-clínica para adaptar o tratamento em pacientes com câncer. *Cânceres (Basileia)* 2021, 13, 1428, doi: [10.3390/cancers13061428](https://doi.org/10.3390/cancers13061428).

78. Testa, U.; Pelosi, E.; Castelli, G. Avanços promissores para potenciais aplicações terapêuticas do ascorbato em alta dose como medicamento anticâncer. Hematol Oncol Stronco Ther 2021, 14, 179-191, doi: [10.1016/j.hemonc.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.11.002).