

Vitamina C: Altas Doses Previnem Resfriados?

Charles W. Marshall, Ph.D.
(Edição de Stephen Barrett, M.D)

Poucas coisas têm incitado tanto a imaginação e as esperanças do público no que se refere a nutrição ou irritado os cientistas da nutrição quanto o livro de 1970 de Linus Pauling, *Vitamina C e o Resfriado Comum (Vitamin C and the Common Cold)* [1]. A principal alegação do livro era que tomando 1 grama (1.0000 mg) de vitamina C diariamente reduziria a incidência de resfriados em 45% para a maioria das pessoas, mas que algumas pessoas podem precisar de quantidades muito maiores. Ele recomendava que se os sintomas de um resfriado comesçassem, você deveria tomar 500 ou 1.000 mg de hora em hora por várias horas -- ou de 4 a 10 gramas diariamente se os sintomas não desaparecessem com quantidades menores. Sem dúvida, a publicação deste livro, combinada com a reputação de Pauling de um cientista ganhador do Prêmio Nobel, tornou a vitamina C uma campeã em vendas. Quando sua teoria foi anunciada, milhões de americanos correram para experimentar por eles mesmos. A segunda edição do livro, publicada em 1976 como *Vitamina C, o Resfriado Comum e a Gripe (Vitamin C, the Common Cold and the Flu)*, sugeria doses ainda maiores [2].

Vitamina C e o Resfriado Comum também sugeria que a maioria das pessoas precisa de uma ingestão diária de vitamina C de 2.300 mg ou mais para uma saúde "ótima" e para rebater estresses, incluindo infecções. Num livro subsequente, *How to Live Longer and Feel Better* [Como Viver Mais e Sentir-se Melhor], Pauling declarava que a variabilidade bioquímica individual é tão grande que a ingestão ótima pode ser tão grande quanto de 250 mg até 20 gramas ou mais por dia [3].

Muitas pessoas preocupadas têm se perguntando se o conselho de Pauling foi prudente, e milhões têm experimentado para ver se eles mesmos podem dizer. O próprio Pauling conforme relatou tomava 12.000 mg diariamente e aumentou para 40.000 mg quando os sintomas de um resfriado apareciam! [4] Pauling aparentemente se adaptou a tal dosagem, mas a maioria das pessoas sofreria de diarreia crônica e o risco de cálculo renal. Além disso, a vasta maioria dos cientistas respeitáveis da área médica e da nutrição discordam fortemente dele. Antes de examinarmos a evidência experimental, vamos discutir como os cientistas formam suas opiniões.

Como os Fatos Científicos São Determinados

A "comunidade científica" consiste de milhares de cientistas espalhados pelo mundo, a maioria deles opera sob um conjunto rigoroso de regras conhecidas como método científico. Em poucas palavras, este é um sistema de passos lógicos desenhados [projetados] para separar causa-e-efeito de coincidência. Este método é usado para responder certas questões como: "Se você fizer uma coisa em particular, alguma outra coisa acontecerá?" e "Se duas coisas vem após uma outra, elas estão relacionadas?"

Um "fato" científico é determinado pela análise dos resultados de todos os experimentos que conduzem para aquele fato em particular. No caso da vitamina C, há duas perguntas chave. Primeira, a vitamina C previne resfriados? E a segunda, ela reduz a severidade dos resfriados? Antes de discutir os experimentos relacionados a estas questões, entretanto, devemos observar que nem todos os experimentos são criados de maneira idêntica. Para ser válido, um experimento deve ser bem desenhado, e seus dados devem ser honestamente coletados e interpretados com técnicas boas de análise estatística. Um sinal de um bom experimento é que outros pesquisadores possam repeti-lo e com isso chegarem aos mesmos resultados.

Estudos experimentais do possível valor da vitamina C na prevenção de infecções têm sido conduzidos por investigadores da área médica desde que preparações da vitamina cristalina pura tornaram-se comercialmente disponíveis durante os anos 30. Em 1982, cerca de trinta destes estudos foram publicados e a maioria dos cientistas concluiu que a suplementação com vitamina C não previne resfriados e, na melhor das hipóteses, pode reduzir ligeiramente os sintomas de um resfriado. Dois trabalhos subsequentes não alteraram estes achados.

Linus Pauling permaneceu inabalável em sua crença de que a comunidade científica estava errada -- baseando sua idéias nos mesmos experimentos mas interpretando seus resultados diferentemente. Além do mais, ele sugeriu o seguinte processo para determinar a dosagem correta de vitamina C: "Se você está tomando 1 grama [1.000 mg] por dia, e achar que pegou dois ou três resfriados durante o inverno, seria sensato tentar tomar uma quantidade diária maior". Presumivelmente, se você tiver menos resfriados do que o esperado, você deveria acreditar que a vitamina C foi a responsável pela a queda.

Infelizmente, no mundo real, os fatos científicos não podem ser determinados de uma maneira tão simples. Considere as seguintes questões:

- É possível que você de fato teve um número de resfriados diferente daquele que você se lembra? Isto seria uma falha na coleta de dados.
- É possível que você fosse ter seja como for somente um resfriado este ano? Se sim, o que aconteceu para você seria uma mera coincidência.
- É possível que você teve um resfriado bastante suave mas desejou tão vigorosamente por um resultado favorável que você não o incluiu? Se sim, isto seria um efeito de viés.

Experimentos científicos devem ser desenhados para superar essas possíveis fontes de erros. O problema da falta de memória pode ser superado acompanhando de maneira precisa o desenvolvimento dos indivíduos envolvidos num experimento. O problema da coincidência pode ser superado usando um grande número de pessoas e seguindo-as por períodos de tempo significativos. O problema do viés, entretanto, é bem mais complicado. O uso do método duplo-cego é crucial, mas como você verá, os experimentos com vitamina C encontraram alguns resultados bastante curiosos quando os participantes da pesquisa conseguiram descobrir se estavam recebendo a vitamina ou o placebo durante experimentos que foram projetados para ser duplo-cego.

Até agora, pelo menos 30 experimentos testaram a capacidade da vitamina C em proteger contra resfriados em grandes grupos de pessoas. Quatro cientistas da área biomédica que analisaram os resultados destes ensaios concluíram que as alegações de Pauling não têm sustentação, exceto por uma redução insignificante na severidade, na maioria destes ensaios que foram desenhados e executados de maneira cientificamente apropriada [5-8]. Agora vamos examinar a evidência.

Experimentos Bem Desenhados

Uma maneira de testar se altas doses de vitamina C previnem resfriados é inocular as gargantas de voluntários com vírus que causam resfriados. Dois estudos deste tipo descobriram que todos tiveram resfriados quer tenham tomando ou não vitamina C. Walker e cols. em 1967 e Schwartz, Hornick e associados em 1972-73 deram para a metade de seus voluntários um placebo e para o restante 3.000 mg de vitamina C diariamente durante vários dias antes de inserirem vírus vivos causadores de resfriados diretamente em seus narizes; e então continuaram com 3.000 mg de vitamina C (ou placebo) por mais sete dias. Todos os voluntários apanharam resfriados, os quais foram iguais em severidade [9-11].

Outra maneira de testar a vitamina C é ver o que acontece com grupos emparelhados por um período de tempo. Duas equipes de investigadores fizeram isto mais de uma vez, uma equipe liderada pelo Dr. John L. Coulehan e a outra pelo Dr. Terence Anderson. O primeiro estudo do Dr. Coulehan foi realizado com 641 crianças índias Navajo, metade recebeu um placebo enquanto o restante recebeu 1.000 mg de vitamina C diariamente. Um sistema complicado de avaliação da severidade dos sintomas na cabeça, garganta e peito foi usado. A equipe de Coulehan publicou em 1974 que o grupo vitamina C teve menos resfriados severos, mas outros cientistas que revisaram o estudo criticaram o método de avaliação da severidade dos sintomas [12].

Então em 1976 a equipe de Coulehan repetiu seu estudo com 868 crianças Navajo mas usou um sistema melhor para avaliar a severidade. As crianças que receberam vitamina C tiveram uma média de 0,38 resfriados por pessoa enquanto o grupo placebo teve uma média de 0,37. A duração média de resfriados foi de 5,5 dias no grupo vitamina e 5,8 no grupo placebo. Desse modo, neste teste, a vitamina C nem preveniu resfriados nem encurtou sua duração [13]. Em 1979, Dr. Coulehan publicou sua análise da vitamina C versus o resfriado comum e concluiu que não vale a pena tomar vitamina C extra [14].

Em 1972, Dr. Terence Anderson e colegas da Universidade de Toronto publicaram os resultados de um estudo duplo-cego de três meses com 818 voluntários com idades entre 10 e 65 anos. Metade recebeu 1.000 mg de vitamina C diariamente antes dos resfriados e 4.000 mg por dia durante os primeiros 3 dias de um resfriado, enquanto a outra metade recebeu placebos "equivalentes" [15]. Este estudo foi desenhado para testar as alegações de Pauling de que a ingestão de 1.000 mg de vitamina C diariamente reduziria a frequência de resfriados em 45% e o número total de dias da doença em 60%. Estas alegações certamente não foram sustentadas pelo resultado do estudo. No grupo vitamina C, 74% teve um ou mais resfriados durante o período do estudo enquanto 82% do grupo placebo teve um ou mais resfriados. A diferença, que somou "um décimo de um resfriado por pessoa", foi julgada pelo Dr. Anderson como sendo "de nenhuma importância prática". A severidade,

mensurada pelos dias de confinamento em casa, teve uma média de 1,36 dias para o grupo vitamina e 1,87 dias para o grupo placebo -- uma diferença de 30% que Anderson decidiu explorar posteriormente. No final deste ensaio, antes que o código do duplo-cego fosse aberto, foi perguntando para os todos voluntários se eles tinham experimentado qualquer sentimento incomum de bem estar [euforia] durante o ensaio. Dezenove por cento de ambos os grupos disseram sim -- um exemplo interessante do efeito placebo.

Em 1974, a equipe de Anderson, relatou num ensaio maior para ver quais resultados seriam obtidos com quantidades diferentes de vitamina C [16,17]. Cerca de 3.500 voluntários foram divididos em oito grupos, seis deles receberam várias doses diárias de vitamina C enquanto os outros receberam placebos por 3 meses. Nenhuma diferença na incidência de resfriados foi encontrada entre os grupos que não tomaram vitamina C, que tomaram 250 mg, 1.000 mg ou 2.000 mg diariamente. Uma possível ligeira redução na severidade dos sintomas foi encontrada nos grupos que usaram vitamina C, mas os voluntários que tomaram doses de 4.000 ou 8.000 por dia quando a gripe começou não ficaram melhores que aqueles que tomaram somente 250 mg por dia.

O terceiro ensaio de Anderson, publicado em 1975, durou 16 semanas e usou 488 voluntários (entre 14 e 67 anos), com um terço recebendo um comprimido de vitamina C com seus sais de sódio e cálcio, e um terço recebeu vitamina C em cápsulas de liberação lenta, e um terço recebeu um placebo [18]. A dosagem de vitamina C foi de 500 mg uma vez por semana (equivalente a cerca de 70 mg diariamente) antes dos resfriados, mas 1.500 mg no primeiro dia de um resfriado seguido por 1.000 mg no segundo e terceiro dias. Nenhuma redução na incidência de resfriados foi observada, mas aqueles que tomaram vitamina C ficaram em média menos tempo em casa (1,62 versus 1,12 dias em casa). Você acha que um tempo menor de confinamento de metade de um dia (0,5 dia) é de significado prático?

Na totalidade, os estudos de Anderson sugerem que uma dose extra de vitamina C pode reduzir ligeiramente a gravidade de resfriados, mas que não é necessário tomar as altas doses sugeridas por Pauling para alcançar este resultado. Também não há nada a ganhar em tomar suplementos de vitamina o ano inteiro na esperança de prevenir resfriados.

Em 1975, Carson e colaboradores relataram tratar operários com 1.000 mg de vitamina C ou um placebo diariamente durante os resfriados. O número de resfriados por pessoa, a duração dos resfriados e sua gravidade foram as mesmas tanto no grupo que usou a vitamina como no grupo que usou o placebo [19].

Em 1975, Karlowski e associados no *National Institutes of Health* relatou tratar voluntários da seguinte forma: 25% recebeu placebos; 25% tomou 3.000 mg de vitamina C diariamente antes dos resfriados mas placebos durante os resfriados; 25% recebeu placebos diariamente antes dos resfriados e 3.000 mg de vitamina C diariamente durante resfriados; e 25% recebeu 3000 mg diariamente antes dos resfriados e 6.000 mg diariamente durante os resfriados. O experimento deveria ser duplo-cego, mas os médicos erraram no sabor do placebo que deveria ser o mesmo dos comprimidos de vitamina C como é feito na maioria dos estudos. Devido a isso metade dos voluntários adivinharam corretamente quais comprimidos receberam e deste modo o estudo deixou de ser cego. Quando os resultados

foram tabulados envolvendo todos os voluntários juntos, o número médio de resfriados por pessoa foi de 1,27 resfriados para o grupo vitamina e 1,41 para o grupo placebo. Mas entre aqueles que permaneceram cegos, nenhuma diferença na incidência ou severidade foi encontrada [20]. Este resultado fascinante mostra como muitas pessoas que pensam estar tomando um passo positivo (como tomando uma vitamina) podem relatar um resultado favorável mesmo quando na verdade não existe nenhum!

Em 1977, Miller e colegas trataram 44 pares de gêmeos idênticos por 5 meses da seguinte maneira. Um gêmeo de cada par recebeu uma cápsula de vitamina C enquanto o outro recebeu um placebo. As dosagens diárias de vitamina C antes e durante os resfriados variou de 500 para crianças mais jovens até 1.500 mg para os mais velhos. Os investigadores observaram "nenhum benefício geral significativo nos sintomas de resfriados" conforme relatado pelas mães das crianças, mas as respostas variaram entre os subgrupos quando as crianças foram divididas de acordo com o sexo e idade [21]. Após os dados terem sido analisados, quatro mães admitiram experimentar as cápsulas numa tentativa de descobrir qual dos gêmeos estava recebendo a vitamina C! Assim é possível que o relato destas mães e possivelmente de outras foi influenciado pela tentativa de adivinhar qual dos gêmeos estava recebendo a vitamina C.

Dois estudos usando gêmeos idênticos foram publicados. Em 1977, Tyrell e colaboradores relataram tratar 743 homens e 758 mulheres por 5 meses da seguinte maneira. Metade recebeu pílulas de placebo diariamente. Os outros tomaram vitamina C mas somente durante resfriados nas dosagens de: 4.000 mg no primeiro e segundo dias de um resfriado e 200 mg no terceiro dia. Não houve nenhum benefício em tomar vitamina C. A incidência e a duração dos resfriados foram as mesmas tanto para os homens como para as mulheres dos grupos placebo e vitamina [22]. Os homens em ambos os grupos perderam em média metade de um dia de trabalho enquanto as mulheres perderam cerca de um dia [23]. O outro estudo, publicado em 1981, usou 95 pares de gêmeos idênticos. Um de cada par tomou 1.000 mg de vitamina C por 100 dias enquanto o outro recebeu um placebo. O grupo vitamina C teve ligeiramente mais resfriados mas com uma duração mais curta de resfriados (5 dias ao invés de 6). [23]

Um estudo de oito semanas com 764 recrutas dos fuzileiros navais americanos conduzido por Pitt e Costrini foi publicado em 1979. Metade dos recrutas recebeu 2.000 mg de vitamina C diariamente, enquanto os outros receberam pílulas de placebo no mesmo esquema. Nenhum benefício proveniente da vitamina C foi encontrado. Noventa por cento de ambos os grupos ficaram resfriados, e nenhuma diferença na gravidade ou duração dos resfriados foi encontrada [24].

Num estudo de 1984, Dr. X. H. Briggs dividiu 528 voluntários e deu para uma metade 1.000 mg de vitamina C diariamente e para a outra metade placebos diariamente por três meses. No grupo vitamina C 47% ficaram resfriados, e 46% do grupo placebo. A severidade dos sintomas durou em média 3,1 dias para o grupo vitamina C e 3,3 dias para aqueles que receberam placebos. Briggs concluiu: Nenhuma prevenção e nenhum benefício [25].

Em 1990, Dr. Elliot Dick e colaboradores resumiram os métodos e resultados de seus três ensaios controlados duplo-cegos para testar métodos de transmissão de vírus, através de dedos contaminados ou vírus inalados no ar, e para testar o efeito protetor da vitamina C. Eles usaram 24 voluntários, 8 doadores e 16 receptores. Os receptores eram homens não tabagistas com resultados negativos para anticorpos contra o vírus da gripe tipo RV16. Metade foi pré tratada por 3 1/2 semanas com 2.000 mg de vitamina C diariamente (4 x 500 mg), e dos oito restantes quatro receberam placebos diariamente. Os oito doadores foram infectados com o vírus da gripe RV16 por inoculação direta no nariz e então foram residir com os receptores 24 horas por dia por um período de interação de 7 dias. Todos os doadores desenvolveram gripe primeiro e então todos os 16 receptores. Os comprimidos de vitamina C ou de placebo foram usados durante a semana de interação e pelas duas semanas seguintes. Durante o período de interação de 7 dias os homens foram supervisionados e dormiram, comeram e jogaram cartas no mesmo quarto. Resultado: Todos pegaram gripe [26].

Adicionar Bioflavanóides Ajuda?

Em 1979, Dr. I. M. Baird e colaboradores publicaram um experimento de 10 semanas com 350 voluntários (com idades entre 17 e 25 anos) que foram divididos em três grupos. Um terço deles, como grupo placebo, recebeu um "suplemento" diário de uma bebida de laranja sintética que não continha vitamina C. Um segundo grupo recebeu uma bebida de laranja sintética contendo 80 mg de vitamina C sintética. O terceiro grupo recebeu suco puro de laranja diariamente na quantidade suficiente para fornecer 80 mg de vitamina C natural mais bioflavanóides. A incidência de resfriados foi a mesma para todos os três grupos. Ambos os grupos da vitamina C tiveram ligeiramente menos resfriados severos que o grupo placebo. Desse modo a vitamina C sintética foi tão eficaz quanto a vitamina C natural e a presença de bioflavanóides não teve nenhum efeito aparente [27].

Efeito Anti-Histamínico da Vitamina C

A histamina em quantidades variadas quase sempre é liberada nos tecidos do trato respiratório por uma resposta tipo alérgica ao estresse de infecções gripais comuns. Talvez a primeira pista de que os animais e os humanos podem usar a vitamina C para combater o estresse que envolve a liberação de histamina surgiu em 1940 a partir da equipe de pesquisa liderada pelo co-descobridor da vitamina C, Professor Charles Glen King da *Columbia University*. O grupo do Dr. King mostrou que estressar ratos com certas drogas estimulou seus corpos a sintetizarem uma quantidade extra de vitamina C [28]. Mais tarde, a evidência foi apresentada para sustentar a crença de que animais, como os ratos, que podem sintetizar seu próprio suprimento de vitamina C, reagem à histamina produzindo uma quantidade extra de vitamina C. Em 1974, duas outras equipes de pesquisa descobriram que os ratos que receberam vitamina C junto com drogas liberadoras de histamina tiveram uma redução nos sintomas de estresse e redução da histamina na urina [29,30]. Eles concluíram que a vitamina C pode agir como uma droga anti-histamina. Entretanto muitos médicos acreditam que a redução da inflamação causada pela infecção (reação de defesa da natureza) retarda a recuperação.

Visão Geral

Em 1986, o professor A. Stewart Truswell da Universidade de Sydney, Austrália concisamente resumiu os resultados de 27 estudos conduzidos desde 1970 [8]. Destes, cinco foram estudos de tratamento com vitamina C ou um placebo dado somente no início de um resfriado e por apenas vários dias e nenhum encontrou benefício algum. Os outros 22 foram ensaios controlados duplo-cegos que deram vitamina C ou placebo diariamente antes e durante os resfriados. Destes, 12 estudos não mostraram nenhuma prevenção e nenhuma redução na duração ou severidade, cinco estudos não mostraram nenhuma prevenção e somente uma ligeira redução da severidade, porém estatisticamente não significativa, e os outros cinco estudos não relataram nenhuma prevenção e uma pequena mas significativa redução da duração dos resfriados. Dr. Truswell concluiu: "Agora está completamente claro que para prevenir resfriados, a vitamina C não tem nenhum efeito que valha a pena," mas ele acreditava que: "Há desse modo um pouco mais de evidência para um pequeno efeito terapêutico do ácido ascórbico (vitamina C). Entretanto, como a segunda pesquisa do Dr. T.W. Anderson em 1974 revelou 250 mg de vitamina por dia reduziu a gravidade tanto quanto 1.000 ou 4.000 mg [16].

Faz sentido usar suplementos de vitamina C? Se sim, isto deveria ser feito diariamente ou apenas no primeiro sinal de um resfriado ou de outra infecção? E qual dosagem deveria ser usada? Os muitos estudos realizados nos últimos 30 anos claramente provam que suplementos de vitamina C diariamente, seja de 100 mg ou 5.000 mg não previnem resfriados e proporcionam, mas somente para algumas pessoas, somente uma ligeira redução na duração e severidade dos resfriados. O Dr. Thomas Chalmers concluiu em 1975: "Eu, que tenho resfriados tão freqüentemente e de maneira tão grave quanto qualquer outro homem, não considero que o mínimo potencial de benefício que possa resultar do uso da vitamina C três vezes ao dia durante vida valha ou esforço ou o risco, não importa quão mínimo o último possa ser." [5]

Se você escolher usar o suplemento quando um resfriado atacar, não há nenhuma razão para tomar mais que 250 mg por dia, como mostrado no estudo de 1974 de Anderson. Esta quantidade é facilmente obtida através de um "remédio" antigo, sucos de frutas. Não foi demonstrado que a suplementação com quantidades maiores de vitamina C seja mais eficaz, e pode causar diarreia ou ter outros efeitos colaterais.

Nota do Editor

Dr. Marshall, que morreu em 1997 aos 90 anos de idade, foi um bioquímico que devotou a maior parte de sua aposentadoria investigando os benefícios e os riscos da suplementação com vitaminas. Seu livro marcante, *Vitamins and Minerals: Help or Harm?* ganhou o prêmio da Associação dos Escritores Médicos Americanos pelo melhor livro de 1983 para o público geral e tornou-se uma publicação especial do *Consumer Reports Books*. Em 1992, Dr. Marshall revisou o capítulo do livro sobre vitamina C e resfriados como um primeiro passo no desenvolvimento de uma segunda edição, a qual, infelizmente, ele não foi capaz de completar. Com a sua morte, sua família transferiu seus arquivos e os direitos de seus trabalhos para mim com o consentimento de que os usaria para educação pública. Este artigo foi condensado do capítulo revisado. Até onde posso dizer, nenhum estudo subsequente contradisse as conclusões de Dr. Marshall. Na verdade, acredito que a questão sobre se grandes doses de vitamina C podem prevenir resfriados está suficientemente

estabelecida e que testes futuros desta hipótese são pouco prometedores. Desse modo não me surpreendi que uma busca no Medline em outubro de 1999 não encontrou nenhum ensaio clínico posterior do tipo descrito neste artigo.

Referências

1. Pauling L: Vitamin C and the Common Cold. San Francisco: WH Freeman, 1976.
2. Pauling L: Vitamin C, the Common Cold and the Flu. San Francisco: WH Freeman, 1976.
3. Pauling L. How to Live Longer and Feel Better. New York: WH Freeman, 1986.
4. Pauling L: Speech at Natural Foods Exposition, March 29, 1982, reported in Natural Foods Merchandiser, June 1982, p.65.
5. Chalmers TC. [Effects of ascorbic acid on the common cold. An evaluation of the evidence.](#) American Journal of Medicine 58:532-536, 1975.
6. Dykes MH, Meier P. [Ascorbic acid and the common cold. Evaluation of its efficacy and toxicity.](#) JAMA 231:1073-1079, 1975.
7. Taft G, Fieldhouse P. Vitamin C and the common cold. Public Health 92:19-25, 1978.
8. Truswell AS. Ascorbic acid (letter). New England Journal of Medicine 315:709, 1986.
- 9 Walker GH and others. Trial of ascorbic acid in prevention of colds. British Medical Journal 1:603-606, 1967.
10. Schwartz AR, Hornick, RB and others. Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man. Journal of Infectious Diseases 128:500-505, 1973.
11. Hornick RB: Medical Counterpoint, Feb. 1972, p.15.
12. Coulehan JL and others. Vitamin C prophylaxis in a boarding school. New England Journal of Medicine 290:6-10 1974.
13. Coulehan JL and others. [Vitamin C and acute illness in Navajo school children.](#) New England Journal of Medicine 295:973-977, 1976.
14. Coulehan JL [Ascorbic acid and the common cold: Reviewing the evidence.](#) Postgraduate Medicine 86:153-160, 1979.
15. Anderson TW and others Vitamin C and the common cold: a double-blind trial. Canadian Medical Association Journal 107:503-508, 1972.
16. Anderson TW and others. The effect on winter illness of large doses of vitamin C. Canadian Medical Association Journal 111:31-36, 1974.
17. Anderson TW. Large-scale trials of vitamin C. Annals of the New York Academy of Sciences 258:498-504, 1975.
18. Anderson TW and others. [Winter illness and vitamin C: the effect of relatively low doses.](#) Canadian Medical Association Journal 112:823-826, 1975.
19. Carson X and others. Vitamin C and the common cold. Journal of the Society of Occupational Medicine 25:99-102, 1975.
20. Karlowski TR, Chalmers TC and others. [Ascorbic acid and the common cold: A prophylactic and therapeutic trial.](#) JAMA 231:1038-1042, 1975.
21. Miller JD and others. [Therapeutic effect of vitamin C: A co-twin control study.](#) JAMA 237:248-251, 1977.
22. Tyrell DAJ and others. [A trial of ascorbic acid in the treatment of the common cold.](#) British Journal of Preventative and Social Medicine 31:189-191, 1977.

23. Carr AB and others. [Vitamin C and the common cold: using identical twins as controls](#). Medical Journal of Australia 2:411-412, 1981.
24. Pitt HA, Costrini AM. [Vitamin C prophylaxis in marine recruits](#). JAMA 241:908, 1979.
25. Briggs MH. Vitamin C and infectious disease: A review of the literature and the results of a randomized, prospective study over 8 years. In XH Briggs XH, editor. Recent Vitamin Research. Boca Raton, FL: CRC Press, 1984, pp 39-82.
26. Shult PA, Dick EC and others. Abstract No. 617, Proceedings of the Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, Oct 1990.
27. Baird IM, Hughes RE and others. [The effects of ascorbic acid and flavonoids on the occurrence of symptoms normally associated with the common cold](#). American Journal of Clinical Nutrition 32:1686-1690, 1979.
28. Longnecker HB, Fricke HH, King CG. Journal of Biological Chemistry 135:497, 1940.
29. Subramanian N and others. Effect of ascorbic acid on detoxification of histamine in rats and guinea pigs under drug treated conditions. Biochemical Pharmacology 23:637-641, 1974.
30. Nandi BK and others. Effect of ascorbic acid on detoxification of histamine under stress conditions. Biochemical Pharmacology 23:643-647, 1974.