

OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA C

THE EFFECTS OF
SUPPLEMENTATION
WITH VITAMIN C

Jordana Tres Santos *jordana.tres@gmail.com*

Mestranda em Qualidade Ambiental na Universidade Feevale (Novo Hamburgo/Brasil).

Marise Wilsmann Krutzmann *marisewk@gmail.com*

Mestranda em Qualidade Ambiental na Universidade Feevale (Novo Hamburgo/Brasil).

Camila Correa Bierhals *camilabier@yahoo.com.br*

Mestranda em Qualidade Ambiental na Universidade Feevale (Novo Hamburgo/Brasil).

Luciane Rosa Feksa *lucianef@feevale.br*

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal
do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/Brasil).

Professora na Universidade Feevale (Novo Hamburgo/Brasil).

RESUMO

A vitamina C ou ácido ascórbico (AA) é um elemento essencial para o ser humano e, por não ser metabolizado pelo corpo, necessitamos da sua ingestão pela dieta e/ou suplementação. As funções do AA no corpo são inúmeras, tais como: cofator para enzimas, biossíntese de hormônios e ação antioxidante, entretanto, estudos relatam que o consumo de AA em doses elevadas pode oferecer riscos à saúde. Deste modo, buscou-se analisar os efeitos descritos da suplementação de AA. Realizamos uma revisão bibliográfica, dividida em duas perspectivas: uma histórica, com publicações de 1753 a 2012; e outra contemporânea, com estudos realizados entre 1990 e 2017. A pesquisa foi realizada no Science Direct, Scielo, PubMed, Scopus, Portal de Periódicos da Capes e em livros, utilizando as palavras-chave: vitamina C, ácido ascórbico, estresse oxidativo, antioxidante e pró-oxidante. A suplementação com AA é controversa, sendo descrito tanto o seu efeito antioxidante, como o pró-oxidante. A sua efetividade na prevenção e no tratamento do resfriado, diabete e câncer é questionável. Determinados grupos de pessoas mostram-se mais suscetíveis à toxicidade e aos danos do AA, podendo apresentar incidência de cálculos renais e interferência na função plaquetária. Concluímos que a suplementação em doses excessivas de AA pode ocasionar uma transição de um estado saudável para o patológico, desencadeando uma atividade pró-oxidante. Além disso, a dose ótima a ser ingerida e o limiar entre a dose benéfica e a prejudicial, é discutível. Desse modo, a suplementação de vitamina C deve ser realizada com cautela, com prescrição e acompanhamento de profissionais da saúde.

Palavras-chave: Antioxidante. Pró-oxidante. Ácido ascórbico. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Vitamin C or ascorbic acid (AA) is an essential element for humans and, because it is not metabolized by the body, we need its intake through diet and / or supplementation. The functions of AA in the body are numerous, such as: cofactor for many enzymes, biosynthesis of hormones, antioxidant action, however, studies report that the consumption of AA in high doses can pose health risks. Thus, we sought to analyze the known and reported effects of AA supplementation. We carried out a bibliographic review, divided into two perspectives: a historical one, with publications of 1753-2012; and a contemporary one, with studies conducted between 1990-2017. The research was conducted in Science Direct, Scielo, PubMed, Scopus, Capes Newspaper Portal, using the keywords: vitamin C, ascorbic acid, oxidative stress, antioxidant and pro-oxidant. Supplementation with AA is controversial, with both antioxidant and prooxidant effects being described. Its effectiveness in the prevention and treatment of colds, diabetes and cancer is questionable. Certain groups of people are more susceptible to the toxicity and damage of AA, with an incidence of renal calculi and interference with platelet function. We can conclude that supplementation in excessive doses of AA can cause a transition from a healthy to a pathological state, triggering a pro-oxidant activity. In addition, the optimal dose to be ingested and the threshold between the beneficial and the harmful dose is controversial. Thus, supplementation of vitamin C should be performed with caution, with prescription and follow-up of health professionals.

Keywords: Antioxidant. Pro-oxidant. Ascorbic acid. Oxidative stress.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina C possui funções relevantes no corpo, tais como: a formação da cartilagem, do colágeno, dos músculos e das veias do sangue, é um potente antioxidante, podendo proteger moléculas, como proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e lipídios dos danos causados por radicais livres. Estes danos são gerados através do curso do metabolismo normal ou através da exposição à toxinas e poluentes externos, como a radiação ultravioleta do sol ou como o hábito de fumar (BIANCHI; ANTUNES, 1999). A vitamina C exerce a função de cofator para muitas enzimas e age de forma eficaz na eliminação de espécies reativas de oxigênio (HAZA *et al.*, 2009). Possui um papel protetor contra o câncer (HAZA *et al.*, 2009) com atividade eletivamente tóxica para alguns tipos de células tumorais (BRAM *et al.*, 1980), induzindo também apoptose em células leucêmicas (PARK *et al.*, 2004).

Entretanto, a suplementação com a vitamina C em doses excessivas também pode ser prejudicial desencadeando efeitos pró-oxidantes e nefastos à saúde humana. Os estudos epidemiológicos confirmam que sob condições fisiológicas normais, a vitamina C atua principalmente como um antioxidante; no entanto, pode ocorrer uma transição de um estado saudável para um estado patológico desencadeando a atividade pró-oxidante em determinadas circunstâncias (POLJSK; IONESCU, 2009; CHAKRABORTHY *et al.*, 2014). Sugeriu-se que a vitamina C sozinha ou misturada com N-acetilcisteína, que é um agente mucolítico utilizado no controle da overdose de paracetamol/acetaminofeno, poderia ser tóxica, atuando como um pró-oxidante (PODMORE *et al.*, 1998; CHILDS *et al.*, 2001). O estado pró-oxidante vem sendo relacionado a várias patologias, como: doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes e cânceres, ora como sua causa, em alguns casos como consequência (VELLOSA *et al.*, 2013). Portanto, ainda há debate sobre se os suplementos de vitamina C podem agir como antioxidantes ou pró-oxidantes (POLJSK; IONESCU, 2009).

Sendo a vitamina C necessária para a síntese de colágeno e a biossíntese de certos hormônios, os níveis de ingestão dietética recomendados são em grande parte baseados nesses requisitos. No entanto, para funcionar eficazmente como um antioxidante (ou um pró-oxidante), níveis relativamente elevados desta vitamina devem ser mantidos no corpo. A instabilidade desta vitamina combinada com sua absorção intestinal relativamente pobre e a rápida excreção do corpo reduz a disponibilidade fisiológica da vitamina C (LI; SCHELLHORN, 2007).

Nos últimos anos, o consumo diário de multivitamínicos entre as pessoas em todo o mundo está aumentando dramaticamente. A maioria das pessoas acredita que se as vitaminas não são eficazes, pelo menos elas são seguras. No entanto, as consequências para a saúde do consumo de vitaminas a longo prazo são desconhecidas (HAMISHEHKAR *et al.*, 2016). O termo "antioxidante" precisa ser utilizado com

cautela, tendo sido proposto por Olson (1996) a utilização do termo “moduladores fisiológicos”, por ser mais abrangente e incluir os efeitos adversos eventualmente resultantes do uso abusivo dessas substâncias.

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi desenvolver uma revisão bibliográfica buscando analisar os efeitos já conhecidos e reportados da suplementação com a vitamina C.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica, voltada para publicações relacionadas aos efeitos da suplementação com a vitamina C, divididos em duas partes: I) perspectiva histórica com publicações no período de 1753 a 2012 e II) perspectiva contemporânea com estudos realizados no período de 1990 a 2017.

O levantamento bibliográfico foi realizado através de artigos científicos encontrados nos sistemas de banco de dados como: Science Direct, Scielo, PubMed, Scopus, Portal de Periódicos da Capes e consulta em livros e revistas especializados. As palavras-chave utilizadas foram: vitamina C, ácido ascórbico, estresse oxidativo, pró-oxidante e antioxidante, bem como seus respectivos vocábulos em espanhol e inglês.

Para seleção dos materiais bibliográficos foi utilizado como critério de inclusão os títulos e resumos relacionados com o tema. A bibliografia foi analisada, selecionada, e os assuntos separados em tópicos. As informações foram descritas e registradas em arquivos Microsoft Office Word 2013.

3 PERSPECTIVA HISTÓRICA: VITAMINA C

De acordo com Vannucchi e Rocha (2012), o escorbuto foi descrito em 500 a.C. por Hipócrates. Em hieróglifos egípcios datados de cerca de 300 a.C., há várias descrições do que provavelmente seria a doença que se caracteriza por hemorragias, alteração das gengivas e queda da resistência às infecções. Durante séculos, o escorbuto foi identificado durante campanhas militares, expedições científicas e, principalmente, se tornou uma doença endêmica na Europa durante as Grandes Navegações no século XVI. Com o passar dos tempos ficou evidente que o desenvolvimento do escorbuto era devido à falta de alimentos frescos na dieta (LATHAM, 2002).

Em 1747, James Lind, um médico naval britânico, documentou que havia uma substância em frutas cítricas que poderia curar o escorbuto, deste modo, elaborou um método para conservar e preservar o suco destas frutas para o posterior consumo dos marinheiros, sendo distribuídas doses diárias para superar a deficiência de ácido ascórbico (LIND, 1753).

Devido ao esforço do médico escocês *sir* Gilbert Blane, em 1775, a companhia de navegação *British Royal Navy* foi obrigada a prover diariamente o consumo de suco de frutas cítricas aos seus marinheiros

em viagens com duração maior que duas semanas. Porém, essa determinação não foi seguida em outras companhias de navegação. Os marinheiros de navios mercantes continuavam a ser acometidos pelo escorbuto, até que a provisão de frutas cítricas se tornou obrigatória pelo Ato de Navegação Mercante de 1854. Foi no século XIX que o escorbuto teve sua incidência diminuída, devido à obtenção de alimentos frescos pela tripulação sempre que aportavam e à tecnologia na fabricação dos navios, que passaram a proporcionar viagens mais rápidas (VANNUCCHI; ROCHA, 2012).

Em 1928, usando glândulas suprarrenais, laranjas e repolhos, o pesquisador húngaro Albert Szent-Gyorgyi isolou o princípio antiescorbútico, que nomeou de ácido ascórbico e, em 1937, recebeu o Prêmio Nobel por essa descoberta (VANNUCCHI; ROCHA, 2012). Em 1933, a vitamina C foi sintetizada pela primeira vez por Haworth e Hirst (1933).

Linus Pauling foi um entusiasta em acreditar que a vitamina C era muito eficaz contra o resfriado e incentivou o uso da suplementação do ácido ascórbico na dieta, inaugurando a era da medicina ortomolecular (PAULING, 1968). Pauling foi pioneiro em perceber a importância crucial da vitamina C na manutenção de um sistema imunológico saudável, e propôs que a ingestão regular de vitamina C poderia ajudar a prevenir e encurtar a duração do resfriado comum (PAULING, 1970; 1971). Entre os quatro ensaios incluídos na metanálise de Pauling (PAULING, 1971), a maior dose, 1 g/dia, foi utilizada por Ritzel com alunos em uma escola de esqui nos Alpes suíços que encontrou redução significativa na incidência (-45%) e duração (-31%) de resfriados (RITZEL, 1961). A "morbidade integrada" foi concebida na ocasião como sendo uma combinação da duração e incidência, referente ao total de dias de doença por pessoa durante o período e essas descobertas dos efeitos da vitamina C foram extrapoladas para uma comunidade mais ampla (PAULING, 1971).

A partir de 1970 até seu falecimento, com 93 anos de idade, Pauling dedicou-se a esses estudos no instituto criado com essa finalidade, o *Linus Pauling Institute for Sciences and Medicine*, na Califórnia, liderando campanhas em favor de doses elevadas diárias de Vitamina C (FERREIRA, 2004).

Contudo, a utilização da vitamina C na prevenção e tratamento do resfriado comum e infecções respiratórias permanece controversa (YANG *et al.*, 2009). Sua importância cresceu ao longo do tempo devido à descoberta de seu potencial antioxidante (VANNUCCHI; ROCHA, 2012).

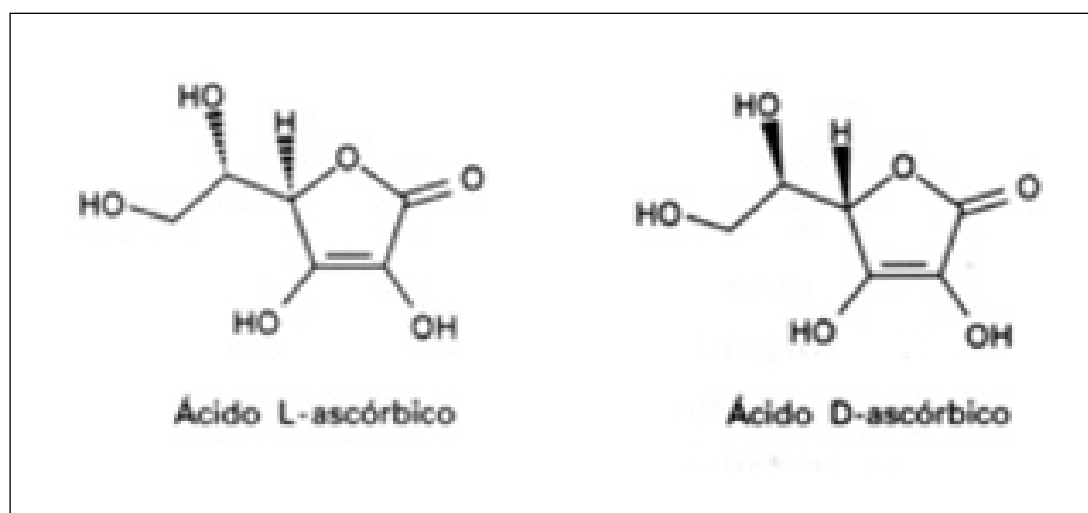
4 A VITAMINA C

As vitaminas são uma classe de nutrientes essencialmente exigidos pelo corpo para seus vários processos bioquímicos e fisiológicos. As vitaminas são subdivididas em vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis. Vitaminas lipossolúveis são aquelas que são solúveis em solventes lipídicos, como as

vitaminas A, D, E e K. Vitaminas hidrossolúveis são solúveis em água, como as vitaminas C e B (IQBAL *et al.*, 2004).

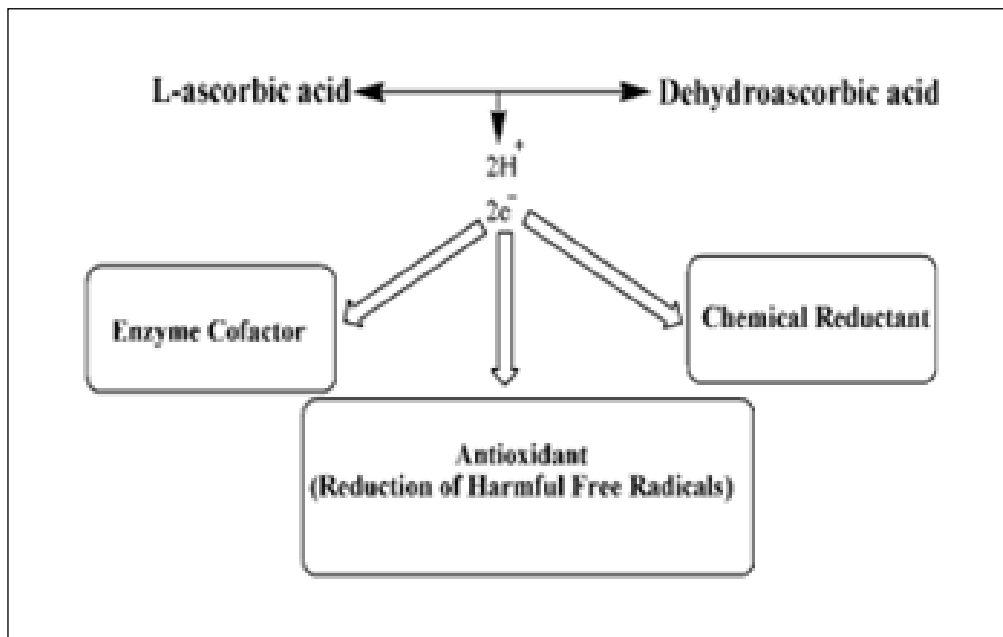
Atualmente, a vitamina C é também conhecida como ácido ascórbico, L-ácido ascórbico, ácido deidroascórbico, ascorbato e vitamina antiescorbútica (VANNUCCHI; ROCHA, 2012). O ácido ascórbico (AA) é um composto que corresponde a uma forma oxidada da glicose ($C_6H_8O_6$) com peso molecular de 176,13 g/mol, sendo uma alfacetolactona de seis átomos de carbono, formando um anel lactona com cinco membros e um grupo enadiol bifuncional com um grupo carbonilo adjacente (VANNUCCHI; ROCHA, 2012). O ácido L-ascórbico e o ácido dehidroascorbico são as principais formas dietéticas de vitamina C (Figura 1). Todas as formas comerciais de AA são solúveis em água, exceto palmitato de ascorbilo (NAIDU, 2003).

Figura 1a - Estrutura química do ácido ascórbico



Fonte: Stevanović e Uskoković (2009)

Figura 1b - Estrutura química do ácido ascórbico

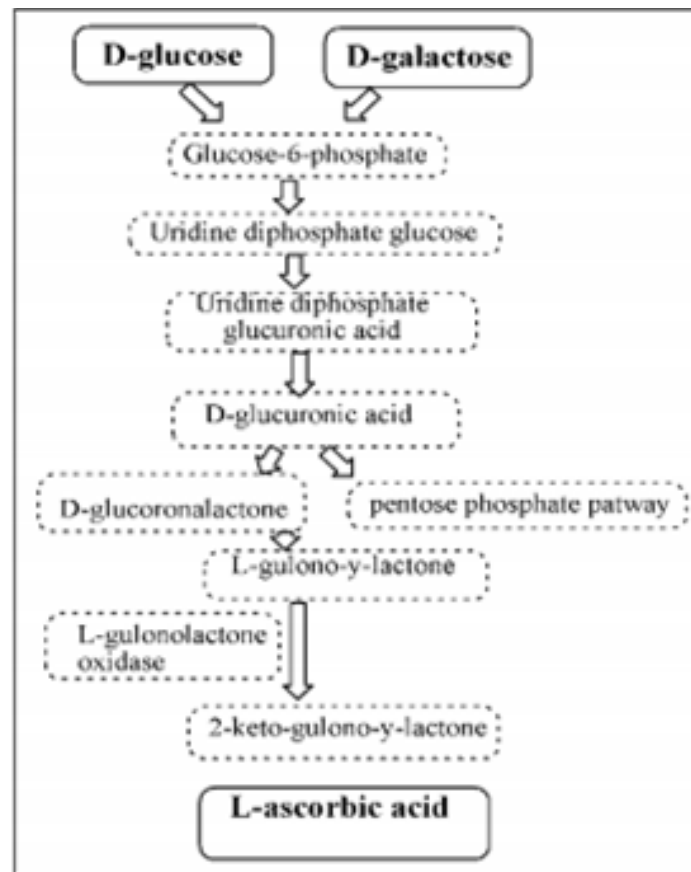


Fonte: Vannucchi e Rocha (2012)

Muitas espécies de plantas e animais sintetizam a vitamina C, porém os seres humanos e outras espécies animais não o fazem. Devido a isso, a alimentação tem que ser complementada por uma dieta rica em frutas e legumes (MORÁN *et al.*, 2006). O AA é amplamente encontrado em frutas e vegetais frescos. Está presente em frutas como laranja, limão, toranja, melancia, mamão, morango, melão, manga, abacaxi, framboesa e cereja. Também é encontrado em vegetais de folhas verdes, tomates, brócolis, pimentões verdes e vermelhos, couve-flor e repolho. Entretanto, o AA pode ser perdido dos alimentos facilmente durante o cozimento ou processamento (NAIDU, 2003).

A maioria das plantas e animais sintetiza o AA a partir de D-glucose ou D-galactose (Figura 2). Sendo que, grande parte dos animais produz níveis relativamente elevados de AA a partir da glicose no fígado (NAIDU, 2003).

Figura 2 - Biossíntese de Ácido L-ascórbico em animais



Fonte: Stevanović e Uskoković (2009)

O ácido L-ascórbico e os seus ésteres de ácidos graxos são utilizados como aditivos alimentares, antioxidantes, inibidores de escurecimento, agentes redutores, estabilizantes, entre outros. O palmitato de ascorbilo tem sido utilizado, por sua maior solubilidade lipídica, em preparações antioxidantes (NAIDU, 2003).

O AA é uma molécula muito instável, quando exposta ao ar, à luz, ao calor, à umidade, aos íons metálicos, ao oxigênio e às bases, se decompõe facilmente em compostos biologicamente inativos (STEVANOVIĆ; USKOKOVIĆ, 2009). Além disso, o pH tem uma grande influência na estabilidade do AA, sendo que a estabilidade máxima se dá entre o pH 4 e 6 (MOSER; BENDICH, 1990).

O corpo requer vitamina C para funções fisiológicas normais. Esta vitamina auxilia no metabolismo da tirosina, do ácido fólico e do triptofano. Pode diminuir os níveis de colesterol sanguíneo e contribuir para a síntese dos aminoácidos, como a carnitina e a catecolamina, que regulam o sistema nervoso. Sendo indispensável para o crescimento dos tecidos e a cicatrização de feridas. Atua como coadjuvante na formação de neurotransmissores e aumenta a absorção de ferro no intestino (IQBAL *et al.*, 2004). Desse modo, a baixa ingestão de vitamina C tem sido associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, câncer e doença de Alzheimer (LIU, 2009).

O ácido L-ascórbico é uma molécula-chave para o fenômeno que chamamos “vida”, sua funcionalidade vai além de ser uma vitamina com atividade cofator em reações redox, estando envolvido na biossíntese de várias biomoléculas. Após o AA ser descrito como pró-oxidante, contrariando a sua função clássica como antioxidante, abriu-se um novo campo de ação na biologia, na patobiologia e na bioclínica, permitindo conceituar melhor os processos patológicos e perspectivas fármaco terapêuticas (MORÁN *et al.*, 2006).

A ingestão de vitamina C a partir de dietas ricas em frutas e vegetais geralmente não é suficiente, e a suplementação oral diária de diferentes formas de produtos comerciais de vitamina C é recomendada (LIU, 2009).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda a dose dietética de 45 mg de AA, fundamentando-se na prevenção da doença de deficiência de vitamina C, o escorbuto (ANVISA, 2004).

O nível de suplementação em torno da atual RDA (*Recommended Dietary Allowance*) de vitamina C para mulheres e homens não fumantes é de 75 mg e 90 mg, respectivamente, estando muito abaixo daquela realmente necessária para manter uma boa saúde (LIU, 2009). De acordo com Frei *et al.* (2012), a ingestão dietética ideal de vitamina C para a maioria da população adulta é 200 mg/dia para maximizar os benefícios potenciais da vitamina com menor risco de inadequação ou efeitos adversos para a saúde, com base em evidências combinadas de estudos metabólicos, farmacocinéticos e observacionais humanos e ensaios clínicos de fase II.

Doses elevadas de vitamina C são utilizadas no tratamento e prevenção de um grande número de doenças, tais como: diabetes, cataratas, glaucoma, degeneração macular, aterosclerose, acidente vascular cerebral, doenças cardíacas e câncer. Por outro lado, a deficiência desta vitamina pode levar a anemia, escorbuto, infecções, hemorragia nas gengivas, degeneração muscular, má cicatrização de feridas, placas ateroscleróticas, hemorragia capilar e distúrbios nervosos (IQBAL *et al.*, 2004). Intoxicações por ingestão de vitamina C são raras, mesmo com a sua suplementação indiscriminada e com o frequente consumo de antioxidantes na cultura ocidental, com propósito antienvhecimento (MORÁN *et al.*, 2006).

De acordo com o *International Life Sciences Institute* (ILSI), doses de 1 g têm sido consumidas sem efeito adverso conhecido, porém doses de 2 g ou mais podem causar gastroenterite ou diarreia osmótica em alguns indivíduos. Efeitos adversos relacionados ao consumo excessivo de vitamina C podem causar distúrbios gastrointestinais, cálculos renais e absorção excessiva de ferro. Doses elevadas também podem afetar adversamente a disponibilidade da vitamina B12 dos alimentos, e em indivíduos que tomam doses de 1 g ou mais podem desenvolver deficiência de vitamina B12 (VANNUCCHI; ROCHA, 2012). A vitamina B12, cujo nome químico é cobalamina, devido ao seu átomo de cobalto central, é a mais complexa de todas as vitaminas. É essencial para o ser humano e como é proveniente principalmente de fontes animais, os veganos e vegetarianos são mais susceptíveis. Sua deficiência pode causar depressão, problemas psicológicos, danos nos nervos, demência, anemia, problemas de visão, fadiga crônica e exaustão, falta de energia, baixo peso, fraqueza muscular, distúrbios de desenvolvimento, distúrbios digestivos (ELMADFA; SINGER, 2009).

De acordo com experimentos *in vitro* a partir de ensaios de cromatografia multidimensional, englobando distintas técnicas de separação/identificação, como: cromatografia líquida, ionização química de pressão atmosférica, espectrometria de massa e detecção ultravioleta, a suplementação diária de 200 mg de AA pode induzir a decomposição de hidroperóxidos lipídicos a genotoxinas endógenas, resultando assim em danos ao DNA (LEE *et al.*, 2001).

No entanto, outros relatórios questionaram os desenhos experimentais utilizados e sugeriram que os efeitos quimiopreventivos da vitamina C podem estar ligados à inibição da promoção tumoral bem como ao bloqueio da iniciação tumoral (LEE *et al.*, 2003).

O AA sintético está disponível em uma grande variedade de suplementos, como: comprimidos, cápsulas, comprimidos mastigáveis, pó cristalino, comprimidos efervescentes e forma líquida. O AA tamponado e a forma esterificada de ácido ascórbico como palmitato de ascorbilo estão também disponíveis comercialmente. Tanto o AA natural como o sintético são quimicamente idênticos e não existem diferenças conhecidas nas suas atividades biológicas ou na biodisponibilidade (NAIDU, 2003).

5 VITAMINA C COMO ANTIOXIDANTE

Doenças crônicas estão relacionadas ao estresse oxidativo como câncer, asma, doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e catarata (JACOB; SOTOUDEH, 2002; McEVOY, 2011).

O sistema de defesa antioxidante do corpo atua protegendo as células da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) (URSO; CLARKSON, 2003) que são formadas

durante o metabolismo aeróbico e podem danificar lipídios, proteínas, carboidratos e o DNA (VANNUCCHI *et al.*, 1998). Essas reações, potencialmente deletérias, são controladas por um sistema de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, que eliminam os pró-oxidantes e “varrem” os radicais livres (VANNUCCHI *et al.*, 1998).

A vitamina C combate o excesso de radicais livres nas células realizando inúmeras funções fisiológicas como atividade antioxidante, modulação do sistema imunológico, síntese de colágeno, biossíntese da carnitina e síntese de hormônios, aminoácidos e neurotransmissores (NAIDU, 2003; McEVOY, 2011). Os benefícios da vitamina C no estresse oxidativo são significativos no combate dos radicais livres, gerados através do metabolismo normal ou através da exposição a toxinas ou poluentes externos (JACOB; SOTOUDEH, 2002; DERUELLE; BARON, 2008; FREI *et al.*, 2012).

O AA elimina as espécies reativas ao oxigênio e reativas ao nitrogênio (ERN), impedindo-as de atacar as lipoproteínas de baixa densidade e exerce papel importante como cofator em reações de redução de metaloenzimas (ferro ou cobre), sendo um protetor antioxidante tanto no interior como no exterior das células. Nos leucócitos atua sobre as espécies reativas ao oxigênio (radicais livres) geradas durante a fagocitose e ativação neutrofílica. Os radicais livres estão associados à infecção e ao estresse inflamatório (McEVOY, 2011).

Efeitos pró-oxidantes do AA também vêm sendo descobertos e reportados. Um grupo de pesquisadores indianos elaborou uma revisão sistemática da dupla funcionalidade do AA com interesse na sua influência na saúde oral. Dos estudos analisados, 65% dos autores analisaram a ação antioxidante do AA em comparação com 35% do potencial pró-oxidante do AA por uma série de mecanismos. Os dados validam a função da vitamina C como antioxidante sob condições fisiológicas, apresentando um papel de transição agindo como um pró-oxidante em condições patológicas (CHAKRABORTHY *et al.*, 2014).

6 O EFEITO PRÓ-OXIDANTE DA VITAMINA C

O estresse oxidativo decorre de um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante, em que se observa o predomínio de fatores pró-oxidantes (BARBOSA *et al.*, 2010; VELLOSA *et al.*, 2013). O estado pró-oxidante vem sendo relacionado a várias patologias, tais como: doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes e cânceres, ora como sua causa, em alguns casos como consequência (VELLOSA *et al.*, 2013).

A vitamina C protege a saúde humana por eliminação de radicais livres tóxicos e outras espécies reativas de oxigênio formadas no metabolismo celular. Por outro lado, é bem estabelecido por experimentos *in vitro* que a vitamina C é reativa com ferro livre e produz radicais livres, enquanto causa

danos oxidativos a biomoléculas. Porém, a interação do ácido ascórbico com íons de metais de transição poderia promover sua redução, acompanhada de aumento da produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e conseqüentemente formação de hidroxilas (OH^\cdot). Tem sido afirmado que a mistura de íons metálicos e ascorbato, em algumas pílulas de vitaminas, podem gerar OH^\cdot ; uma vez que as pílulas se dissolvem e vários relatos sugerem aumentos em danos ao DNA em seres humanos saudáveis suplementados com vitamina C e sais de ferro (POLJSK; IONESCU, 2009).

De acordo com Sakagami *et al.* (2000), a vitamina C possui atividades de redução e oxidação, dependendo do ambiente em que esta vitamina está presente. Concentrações mais elevadas de vitamina C induzem a morte celular apoptótica em várias linhas de células tumorais, incluindo carcinoma oral de células escamosas e glândulas salivares, possivelmente através da sua ação pró-oxidante.

Pesquisas sugerem que três fatores são responsáveis pelo comportamento pró-antioxidante da vitamina C em sistemas biológicos, no ambiente celular: 1) o potencial redox do ambiente celular (oxidase / redutase); 2) a presença ou ausência de metais de transição; e 3) a concentração local de ascorbato. Isto também pode explicar a atividade pró-oxidante bastante específica observada em doses elevadas de vitamina C intravenosa no combate de tumores malignos (POLJSK; IONESCU, 2009).

Em uma concentração mais elevada, atua como um estímulo oxidativo induzindo pró-oxidação, seja gerando espécies reativas de oxigênio ou inibindo os sistemas antioxidantes na presença de ferro, o que, por sua vez, induz a peroxidação lipídica (MIKIROVA *et al.*, 2007).

Se a vitamina C tem um efeito líquido pró-oxidante ou antioxidante, depende do gradiente de concentração e do estado redox de uma célula. Como o tecido normal recebe fluxo sanguíneo adequado e é rico em enzimas antioxidantes, qualquer peróxido de hidrogênio formado será imediatamente destruído. Enquanto isso, o tecido tumoral é freqüentemente associado à redução do fluxo sanguíneo e às enzimas antioxidantes e, conseqüentemente, o peróxido de hidrogênio formado permanece ativo, levando ao dano celular. Este fenômeno é baseado na capacidade de produção de radicais hidroxílicos dependentes de ascorbato pela química de Fenton (CHEN *et al.*, 2000) por reação dos íons metálicos reduzidos, como ferro ou cobre, com peróxido de hidrogênio. A vitamina C quando administrada como um suplemento dietético, exibe um duplo papel no ambiente oral, dependendo do gradiente de concentração (CHAKRABORTHY *et al.*, 2014).

6 PREVENÇÃO DO RESFRIADO COMUM

O resfriado comum é a infecção viral mais difundida do mundo, com a maioria das pessoas sofrendo aproximadamente de dois a cinco resfriados por ano. Mais de 200 vírus diferentes causam infecção e

sintomas de resfriado; os rinovírus mais comuns, representam 30% a 40% dos resfriados adultos. A reinfecção é predominante devido às muitas variedades de vírus infecciosos (VAN STRATEN; JOSLING, 2002).

A análise de Douglas *et al.* (2004) sugere que a “morbidade integrada” não é uma boa medida de resultado, uma vez que os efeitos sobre a incidência e a duração / gravidade do resfriado comum parecem ter padrões bastante diferentes, no entanto, no caso do estudo Ritzel, eles se moviam juntos. Além disso, essas crianças não são uma seleção representativa da população em geral, e o julgamento de Ritzel teve um caráter especial pois está incluído no grupo de ensaios expostos ao estresse físico agudo severo de curta duração e / ou ambiente frio (DOUGLAS *et al.*, 2004).

Outros estudos têm sugerido que a vitamina C tem um efeito correlacionado com a prevenção e manejo do resfriado comum, incluindo a redução dos sintomas e duração do estado gripal (MORÁN *et al.*, 2006; HEMILÄ, 2007). Mas a crença nos efeitos da vitamina C para a prevenção e tratamento do resfriado comum tem sido objeto de controvérsias nas últimas décadas (YANG *et al.*, 2009) persistindo incertezas significativas, que outras pesquisas podem ajudar a elucidar (DOUGLAS *et al.*, 2004).

No Japão, na aldeia de Akita, numa das regiões com maior mortalidade por câncer gástrico, foi realizado um ensaio por 5 anos para investigar a relação entre o resfriado comum e suplementação de vitamina C. Dois grupos de participantes receberam suplementação diária de vitamina C de 50 mg (grupo de baixa dose) e 500 mg (grupo de dose elevada). O número total de resfriados comuns (por 1000 pessoas-meses) foi de 21,3 e 17,1 para os grupos de baixa e alta dose, respectivamente. Nenhuma redução aparente foi observada quanto à gravidade e duração do resfriado comum. O estudo sugere que a suplementação de vitamina C reduz significativamente a frequência do resfriado comum, mas não teve efeito aparente na duração ou gravidade do resfriado comum (SASAZUKI *et al.*, 2007).

Em um estudo realizado com nadadores competitivos adolescentes, a vitamina C foi significativamente mais curta nos nadadores do sexo masculino, mas não nas nadadoras, uma interação estatisticamente significativa entre o efeito da vitamina C e o sexo (CONSTANTINI *et al.*, 2011).

Uma metanálise foi realizada por Hemilä e Chalker (2013) para saber se a vitamina C reduz a incidência, a duração ou a gravidade do resfriado comum quando usado como uma suplementação contínua, regular, todos os dias ou como uma terapia no início dos sintomas de resfriado. De acordo com essa revisão, nenhum efeito consistente foi observado na duração ou na gravidade dos resfriados com a vitamina C, que parece ser particularmente benéfica para pessoas sob forte estresse físico, podendo ser útil para as pessoas expostas a curtos períodos de exercício físico intenso, sendo que, a suplementação de rotina não se justifica. Indicam os autores que futuros ensaios clínicos sobre o uso terapêutico da vitamina C para o resfriado comum ainda são necessários (HEMILÄ; CHALKER, 2013).

7 INCIDÊNCIA DE CÁLCULOS RENAIIS

Cálculos renais ou litíase renal são mais comumente conhecidos como pedras nos rins. A litíase renal não é mais do que a formação de depósitos de minerais no interior dos rins, atingindo de 5 a 10% da população com uma considerável variação geográfica e entre gêneros, com maior incidência entre os homens (PAK *et al.*, 1997; TISELIUS, 2000; FERRARO *et al.*, 2016). Essa doença possui uma elevada recorrência, em aproximadamente 20 anos se repete em 75% dos pacientes. A composição mineral das pedras é variada, mas existe uma predominância do oxalato de cálcio (70-80%) (TISELIUS, 2000). O aumento do risco da formação de pedras nos rins está associado com a excreção do excesso do AA pelo corpo, através da urina. Geralmente ele é excretado na forma de oxalato de cálcio, sendo esse o fator relevante na formação desses pequenos cristais nos rins, os cálculos renais (URIVETZKY *et al.*, 1992; CURHAN *et al.*, 2001; BAXMANN *et al.*, 2003).

Os cristais se formam no túbulo renal ou no fluido intersticial que é supersaturada com estes constituintes, que por sua vez pode ser uma consequência de um aumento da excreção de moléculas constituintes de pedra, volume urinário reduzido, alteração do pH urinário ou uma combinação desses fatores (RATKALKAR; KLEINMAN, 2011).

O efeito do consumo de AA foi avaliado pela equipe de Traxer *et al.* (2003) através da saturação de oxalato de cálcio urinário e o pH urinário, uma vez que o pH urinário excessivamente baixo ou alto pode induzir a nucleação que é a agregação de substâncias que formam os cristais (RATKALKAR; KLEINMAN, 2011). Foram incluídos no estudo 24 pessoas, 12 sem propensão (SP) a formar pedras nos rins e 12 com propensão (CP) a formar pedras nos rins, ambos os grupos foram submetidos a uma dieta metabólica controlada, cada pessoa ingeriu 1 grama de AA ou um placebo idêntico duas vezes ao dia. Nenhuma diferença no pH urinário foi observada em ambos grupos e tratamentos. No entanto, a excreção do oxalato urinário foi estatisticamente maior no tratamento com AA do que no placebo, sendo de 20% para o grupo SP e de 33% para o grupo CP. Deste modo, os pesquisadores recomendam limitar a ingestão a 2g de AA por dia para pessoas com propensão a formar pedras nos rins (TRAXER *et al.*, 2003).

Por mais de 10 anos, Thomas e colaboradores acompanharam o risco de formação de pedra nos rins em homens que realizavam a suplantação de sua dieta com vitamina C. Foram observados dois grupos, um não consumia suplemento multivitamínico (n = 22.448) e o outro grupo consumia apenas vitamina C (n = 907). Os resultados desse estudo demonstraram que a suplementação de ácido ascórbico em altas doses está associada a um risco duas vezes maior de formação de cálculos renais entre homens (THOMAS *et al.*, 2013).

Em um estudo sobre a excreção de oxalato urinário Taylor e Curhan (2008) realizaram um estudo relacionado com fatores não dietéticos e dietéticos. O estudo confirmou a relação positiva entre o tamanho corporal e a excreção urinária de oxalato e identificou associações independentes previamente não apreciadas para idade e dieta. Embora fatores dietéticos, incluindo a suplementação de vitamina C, desempenha um papel importante na excreção urinária de oxalato, o impacto do oxalato dietético sobre o oxalato urinário parece ser pequeno. Sendo assim, os autores recomendam que os indivíduos com cálculo renal e níveis mais elevados de oxalato urinário interrompam a suplementação de vitamina C.

O estudo epidemiológico de Thomas *et al.* (2013) abordou o risco de cálculos renais associados à ingestão de vitamina C em homens. Outro estudo (CURHAN *et al.*, 1999) foi realizado em 1976 com mulheres enfermeiras, onde 121.701 enfermeiras com idades entre 30 e 55 anos, residentes nos Estados Unidos, concluíram e devolveram um questionário e constituem o *Nurses Health Study* (NHS). O Estudo de Saúde de Enfermagem não encontrou associação entre a ingestão de vitamina C e risco de pedras entre as mulheres (CURHAN *et al.*, 1999). De acordo com um estudo de Ferraro *et al.* (2016), no qual grupos de homens e mulheres foram avaliados, ficou confirmada a ocorrência da relação da vitamina C com a incidência de pedras nos rins para os homens, mas não para as mulheres.

Os efeitos colaterais e as possíveis propriedades nocivas e prejudiciais de vitaminas foram avaliadas por Hamishehkar *et al.* (2016), analisando a sua utilização como produtos de saúde seguros ou suplementos dietéticos. Este estudo demonstrou que a ingestão de suplementos das vitaminas E, A, C, D e ácido fólico para a prevenção de doenças nem sempre é eficaz e pode até ser prejudicial para a saúde. O estudo recomenda limitar estes suplementos, incluindo a vitamina C, para pessoas que possuem deficiências dessas vitaminas.

8 FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Doses elevadas de vitamina C intravenosa são frequentemente utilizadas por profissionais de Medicina Complementar e Alternativa para uma variedade de doenças. Além disso, é cada vez maior o uso de altas doses desta vitamina por médicos convencionais como um coadjuvante no tratamento da sepse, lesão pulmonar aguda induzida por sepse, câncer e queimaduras. A vitamina C é um modulador chave da função plaquetária e influi na sua capacidade de agregação apresentando uma concentração intracelular de $1,23 \pm 0,09$ mmol/L (MOHAMMED *et al.*, 2017).

Os efeitos de altas doses de AA sobre as plaquetas humanas foram avaliados por Mohammed *et al.* (2017), por meio de um estudo *ex vivo*. Três concentrados de plaquetas foram expostos a diferentes doses de vitamina C: (1) normal salino (controle); (2) 0.3 mmol/L de vitamina C; (3) 3mmol/L de vitamina C.

As concentrações de AA são cerca de 20 vezes superiores aos níveis plasmáticos típicos de 50-80 µmol/L de Vitamina C. A suplementação de vitamina C aumentou significativamente os níveis de ácido ascórbico intracelular de plaquetas, de 1,2 mmol/L no início para 3,2 mmol/L (na concentração de 0.3 mmol/L) e 15,7 mmol/L (na concentração de 3 mmol/L). Isso sugere que alterações na função plaquetária por exposição a 3 mmol/L de vitamina C têm a capacidade de armazenar AA intracelularmente em concentrações que são significativamente mais elevadas do que as observadas a níveis plasmáticos normais e que deve-se ter precaução com o uso prolongado de dose elevada intravenosa.

De acordo com Morel *et al.* (2003), durante o infarto do miocárdio, os níveis elevados de micropartículas pró-coagulantes circulantes (MP) oriundas a partir de células endoteliais e plaquetas difundem potenciais pró-trombóticos e pró-inflamatórios cruciais para o prognóstico coronariano. Deste modo, Morel e colaboradores buscaram avaliar se o tratamento com vitamina C poderia modificar os níveis circulantes de pró-coagulante MP. Neste estudo, 61 pacientes com infarto do miocárdio foram imediatamente encaminhados para tratamento adicional com vitamina C. As MP circulantes foram quantificadas por ensaio de protrombinase funcional antes e após 5 dias de administração de vitamina C (1000 mg/d). Os pesquisadores observaram que nos pacientes tratados com vitamina C, a redução do PM derivado de plaquetas foi 10% mais elevada ($P = 0,01$). Em pacientes com diabetes mellitus, dislipidemia ou mais de dois fatores de risco cardiovascular, a vitamina C reduziu níveis de MP endoteliais e derivados de plaquetas em aproximadamente 70% e 13%, respectivamente. Este efeito precoce sobre a circulação de MP endoteliais e de plaquetas, testemunha a importância do estresse oxidativo durante o infarto do miocárdio. Sendo que a vitamina C pode ser benéfica para o resultado de pacientes com maior risco trombótico.

9 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus é um dos distúrbios metabólicos mais comuns que causa complicações micro e macrovasculares, quadros de hiperglicemia e hiperlipidemia podem contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (AFKHAMI-ARDEKANI; SHOJAODDINY-ARDEKANI, 2007).

A vitamina C atua como um poderoso antioxidante, no entanto, também pode ser pró-oxidante em determinadas circunstâncias *in vitro*, glicando proteínas. Esse fato possui uma relação importante com as pessoas diabéticas, uma vez que a hemoglobina glicada é um fator analisado em exames de diabéticos (LEE *et al.*, 2004).

O efeito do AA sobre a dosagem glicêmica foi pesquisado por Barbosa e Andrade (2008), que avaliaram dois tipos de soro controle, um com valores normais de glicemia e outro com valores patológicos, submetidos a diferentes concentrações de AA, variando de 2,5 a 100 mg/dL. As autoras observaram uma

diminuição significativa ($p < 0,01$) da glicemia em ambos os soros, porém, a amostra normal apresentou maior correlação negativa, chegando a uma redução de 74% na dosagem glicêmica com concentração de 100 mg/dL de AA, enquanto na amostra correspondente do soro patológico apresentou uma redução de 40% na dosagem glicêmica. Analisando-os separadamente, observa-se uma grande baixa nos níveis de glicose nas concentrações de AA de 10, 50 e 100 mg/dL, gerando resultados significativos ($p < 0,01$). No entanto, sabe-se que os níveis basais de AA não chegam a esse valor, exceto em situações de megadoses, onde podem alcançar a concentração de 40 mg/dL de plasma. Comparando com dados da literatura, é possível observar que a interferência, apesar de existir, provavelmente terá pouca influência na prática laboratorial, visto que a concentração sérica do AA após a ingestão de 4g/dia alcança apenas o valor de 4mg/dL, distante dos 10 mg/dL que geram um resultado significativo (BARBOSA; ANDRADE, 2008).

Um estudo foi desenvolvido pela equipe de Lee *et al.* (2004), com um grupo de mulheres em pós-menopausa, durante 15 anos, para analisar se ingestão de AA em pessoas diabéticas pode promover a aterosclerose e examinar a relação entre a vitamina C e a mortalidade por doenças cardiovasculares. As vitaminas ingeridas pela dieta foram analisadas separadamente das suplementares. Os resultados mostraram que apenas a vitamina C suplementar, em doses superiores a 300 mg/dia, apresentou associação positiva com a mortalidade. A ingestão de vitamina C não estava relacionada à mortalidade por doença cardiovascular nos indivíduos não diabéticos no início do estudo.

Em 2007, no Centro de Pesquisa de Diabetes Yazd, no Irã, foi realizado um estudo que avaliou o efeito de diferentes doses de vitamina C sobre os níveis de glicemia em jejum, triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de baixa e alta densidade, hemoglobina glicada e insulina sérica antes e após o consumo desta vitamina. Um total de 84 pacientes, homens e mulheres, com diabetes tipo 2, receberam aleatoriamente 500 mg ou 1.000 mg diários de vitamina C durante seis semanas. Foi observada uma diminuição significativa na glicemia, nos triglicerídeos, nas lipoproteínas de baixa densidade, na hemoglobina glicada e na insulina sérica no grupo suplementado com 1.000 mg de vitamina C. No entanto, a dose de 500 mg não produziu qualquer alteração significativa em qualquer dos parâmetros estudados. Os resultados indicaram que o consumo diário de 1.000 mg de vitamina C pode ser benéfico para a diminuição da glicose no sangue e lipídios em pacientes com diabetes tipo 2 e assim reduzir o risco de complicações (AFKHAMI-ARDEKANI; SHOJAODDINY-ARDEKANI, 2007).

9 CÂNCER

O câncer está associado ao aumento do crescimento celular, e a vitamina C possui um papel preventivo contra o câncer (LEE *et al.*, 2001; HAZA *et al.*, 2009). Os efeitos benéficos do ascorbato no tratamento do

câncer refletem a capacidade do ascorbato para inibir a proliferação de células cancerígenas (PHILIPS, 2009). Uma questão importante é que o ascorbato não é citotóxico em relação às células normais; assim, o ascorbato pode ser um modelo de agente antineoplásico, prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida através da inibição seletiva do crescimento tumoral (LEE, 2009; LIU, 2009) e tem efeitos anticancerígenos enquanto relacionado ao crescimento celular, facilitando a angiogênese (criação de novos vasos) e as metaloproteinases de matriz (MMPs), um grupo de enzimas com importante função fisiológica na remodelação da matriz extracelular na degradação de vários componentes extracelulares principalmente o colágeno (PHILIPS, 2009).

Os resultados clínicos mostraram que a dose elevada de vitamina C, administrada por via intravenosa (IVC) e oral, pode melhorar os sintomas e prolongar a vida em doentes com câncer terminal, reduzindo a severidade dos sintomas dos pacientes inclusive com casos de remissão e, em estágios avançados de câncer, pacientes tiveram tempo de sobrevivência prolongado após receber alta dose de terapia IVC (PADAYATTI *et al.*, 2006). A IVC é amplamente utilizada como terapia auxiliar da oncologia com resultados positivos tanto na pós-vida como na qualidade de vida dos doentes (LEE, 2009; LIU, 2009; PHILIPS, 2009; FRITZ *et al.*, 2014).

O estudo de Padayatti e colaboradores mostrou que a administração oral da dose máxima tolerada de vitamina C (18 g/d) produz concentrações plasmáticas máximas de apenas 220 $\mu\text{mol/L}$, enquanto a administração intravenosa da mesma dose produz concentrações plasmáticas cerca de 25 vezes mais elevadas. Doses maiores (50-100 g) administradas por via intravenosa podem resultar em concentrações plasmáticas de cerca de 14 000 $\mu\text{mol/L}$. Em concentrações acima de 1000 $\mu\text{mol/L}$, a vitamina C é tóxica para algumas células cancerígenas (PADAYTTI *et al.*, 2006).

Em uma análise de relatos de casos realizada pela equipe de Fritz *et al.* (2014), a dosagem de IVC variou de 1 g a mais de 200 g de AA por infusão, administradas 2 a 3 vezes por semana. Esses e outros estudos reforçam que o IVC pode melhorar a qualidade de vida e a severidade dos sintomas de pacientes com câncer, e vários casos de remissão de câncer têm sido relatados (PADAYTTI *et al.*, 2006; FRITZ *et al.*, 2014).

No entanto, as terapias com base na suplementação de vitamina C contra o câncer tem sido controversas na comunidade científica, mostrando um efeito pró-oxidante em determinadas doses e circunstâncias como os casos mediados por íons de metais de transição potencialmente deletérios. O ácido ascórbico também tem implicações com o aumento da susceptibilidade à deficiência de vitamina B12, e tem mostrado ser contraindicado na quimioterapia do câncer (POLJSAK; IONESCU, 2009).

Em estudo de quimioprevenção de câncer, realizado pela equipe de Lee *et al.* (2001), determinou-se que a vitamina C induz a decomposição de hidropéroxido lipídico, que é um precursor de lesão altamente

mutagênica, encontrado no DNA humano. A formação de genotoxinas mediada pela vitamina C a partir de hidroperóxidos lipídicos, na ausência de íons de metais de transição, pode ajudar a explicar a sua ineficácia como agente de prevenção de câncer (LEE *et al.*, 2001).

Com a intensificação da suplementação de vitamina C nas últimas décadas, ficou à mostra a sua atividade bimodal, isto é, além do seu potencial pró-oxidante, também possui efeitos patológicos no corpo humano (CHAKRABORTHY *et al.*, 2014). A suplementação da vitamina C é utilizada como prevenção do câncer, mas os estudos de Kagawa *et al.* (2009) e Haza *et al.* (2009) mostram que um baixo risco de câncer está mais relacionado com dietas completas, ricas em antioxidantes, do que com antioxidantes dietéticos específicos.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde que a funcionalidade da vitamina C foi descrita, ela vem sendo indicada para as mais diversas situações, uma vez que esta importante vitamina não é metabolizada pelo organismo humano, sendo preciso supri-la a partir de uma dieta rica em frutas, verduras e legumes ou ainda por meio da suplementação.

A definição da ação majoritária da vitamina C está sempre variando de acordo com os avanços tecnológicos e interesses na manutenção da saúde humana, havendo atualmente o paradoxo entre a sua ação antioxidante e pró-oxidante. O que se observa é que inúmeros estudos relatam ambas as ações, podendo ser encontrados na literatura pesquisadores que defendem veementemente a suplementação da vitamina C tendo como efeito uma ação antioxidante desencadeadora de benefícios para saúde; bem como existem estudos apontando diretamente uma ação pró-oxidante a suplementação desta vitamina, sendo que é possível notar tanto efeitos benéficos como deletérios para o organismo.

Deste modo, nota-se que a suplementação de vitamina C pode ser benéfica ou prejudicial, dependendo da situação em questão e da predisposição do sujeito. Não sendo observado um consenso sobre a dosagem diária segura de sua ingestão, principalmente, por seu excesso oferecer riscos. Em vista disso, a suplementação de vitamina C deve ser realizada com cautela, a partir da prescrição e do acompanhamento de profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. **Regulamento Técnico Sobre a Ingestão Diária Recomendada (Idr) de Proteína, Vitaminas e Minerais**, 2004. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B8989-1-0%5D.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2017.
- AFKHAMI-ARDEKANI, M.; SHOJAODDINY-ARDEKANI, A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 126, n. 5, p. 471-474, nov. 2007.
- BARBOSA, A. C.; ANDRADE, T. C. Interferência do ácido ascórbico na dosagem glicêmica. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 6, n. 2, p. 121-130, jul./dez. 2008.
- BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, jul./ago. 2010.
- BAXMANN, A.C. *et al.* Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. **Kidney International**, St. Louis, v. 63, n. 3, p. 1066-1071, 2003.
- BRAM, S. *et al.* Ascorbic acid preferential toxicity for malignant melanoma cells. **Nature**, United Kingdom, v. 284, n. 5757, p. 629-631, apr. 1980.
- BIANCHI, M. L. P. ; ANTUNES, G. L. M. Radicais Livres e os Principais Antioxidantes da Dieta. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 12, n. 2, p. 123-130, mai./ago. 1999.
- CHAKRABORTHY, A. *et al.* Antioxidant and pro-oxidant activity of Vitamin C in oral environment. **Indian Journal of Dental Research**, New Delhi, v. 25, n. 4, p. 499-504, jul./ago. 2014.
- CHEN, K. *et al.* Vitamin C suppresses oxidative lipid damage *in vivo*, even in the presence of iron overload. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, Maryland, v. 279, n. 6, dec. 2000.
- CHILDS, A. *et al.* Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 31, n. 6, p. 745-753, sep. 2001.
- CONSTANTINI, N. W. *et al.* The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial. **European Journal of Pediatrics**, v. 170, n. 1, p. 59-63, 2011.

CURHAN, G.C. *et al.* Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 4, p. 840-845, oct. 1999.

CURHAN, G.C. *et al.* Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. **Kidney International**, St. Louis, v. 59, n. 6, p. 2290-2298, jun. 2001.

DERUELLE, F.; BARON, B. Vitamin C: Is Supplementation Necessary for Optimal Health? **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, New York, v. 14, n. 10, p. 1291-1298, jan. 2008.

DOUGLAS, R. M. *et al.* Vitamin C for preventing and treating the common cold. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, v. 18, n. 4, oct. 2004.

ELMADFA, I.; SINGER, I.. Vitamin B-12 and homocysteine status among vegetarians: a global perspective. **American Society for Nutrition**, Rockville, v. 89, n. 5, p. 1693S-1698S, may. 2009.

FERRARO, P. M. *et al.* Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 67, n. 3, p. 400-407, mar. 2016.

FERREIRA, R. Linus Pauling: Por que Vitamina C? **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 356-357, mar./abr. 2004.

FREI, B. *et al.* What is the Optimum Intake of Vitamin C in Humans? **Journal Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 52, n. 9, p. 815-829, jun. 2012.

FRITZ, H. *et al.* Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. **Integrative Cancer Therapies**, Thousand Oaks, v. 13, n. 4, p. 280-300, may. 2014.

HAMISHEHKAR, H. *et al.* Vitamins, Are They Safe? **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, Tabriz, v. 6, n. 4, p. 467-477, dec. 2016.

HAWORTH, W. N.; HIRST, E. L. Synthesis of ascorbic acid. **Journal of the Society of Chemical Industry**, London, v. 52, p. 645-647, 1933.

HAZA, A. I. *et al.* Vitamin C Protects from Oxidative DNA Damage and Apoptosis Caused by Food N-Nitrosamines. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 87-127, 2009.

HEMILÄ, H.; CHALKER, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, v. 31, n.1, jan. 2013.

HEMILÄ, H. The role of vitamin C in the treatment of the common cold. **American family physician**, London, v. 76, n. 8, p. 1111-1115, oct. 2007.

IQBAL, K. Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 3, n. 1, p. 5-13, 2004.

JACOB, R. A; SOTOUDEH, G. Vitamin c function and status in chronic disease. **Nutrition in Clinical Care**, Malden, v. 5, n. 2, p. 66-74, mar. 2002.

KAGAWA, Y. *et al.* Human Specific Vitamin C Metabolism and Xenobiotic Polymorphism: The Optimal Nutrition. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 45-87, 2009.

LATHAM, M. C. Vitaminas. In: LATHAM, Michael. C. **Nutrición humana en el mundo en desarrollo**. Roma: FAO, p. 119-134, 2002. Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s0f.htm#bm15x>>. Acesso em: 11 mar. 2017.

LEE, D-H. *et al.* Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? **The American Journal of Clinical Nutrition**, Rockville, v. 80, n. 5, p. 1194-1200, nov. 2004.

LEE, K. W. *et al.* Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. **American Journal of Clinical Nutrition**, Korea, v. 78, n. 6, p. 1074-1078, dec. 2003.

LEE, S. H. *et al.* Vitamin C-Induced Decomposition of Lipid Hydroperoxides to Endogenous Genotoxins. **Science**, Washington, v. 292, n. 5524, p. 2083-2086, jun. 2001.

LEE W-J. The Prospects of Vitamin C in Cancer Therapy. **Immune Network**, Korea, v. 9, n. 5, p. 147-152, oct. 2009.

LI, Y.; SCHELLHORN, H. E. New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. **The Journal of Nutrition Critical Review**, Rockville, v. 137, n. 10, p. 2171-2184, out. 2007.

LIND, J. **A treatise of scurvy**. Sands, Murray and Cochran for Kincaid, A and Donaldson, A. Edinburgh, 1753. Disponível em: <<http://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/>>. Acesso em: 11 mar. 2017.

LIU, C-S. Vitamin C: Dietary Requirements, Dietary Sources and Adverse Effects. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 127-153, 2009.

MIKIROVA, N. A. *et al.* The effect of high dose IV vitamin C on plasma antioxidant capacity and level of oxidative stress in cancer patients and healthy subjects. **Journal of Orthomolecular Medicine**, Kansas, v. 22, n. 3, 2007.

McEVOY, G. AHFS Drug Information. **American Society of Health-System Pharmacists**, Bethesda, 2011.

MESSERER, M. *et al.* Dietary Supplement Use and Mortality In a Cohort Of Swedish Men. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 99, n. 3, p. 626-631, mar. 2008.

MOHAMMED, B. M. *et al.* Impact of high dose vitamin C on platelet function. World **Journal of Critical Care Medicine**, Pleasanton, v. 6, n. 1, p. 37-47, fev. 2017.

MORÁN, G.G.A. *et al.* Aspectos bioclínicos y patobiológicos de la vitamina C en la especie humana. **Revista Ces Medicina**, Medellín, v. 20, n. 2, jul./dic. 2006.

MOREL *et al.* Protective effects of vitamin C on endothelium damage and platelet activation during myocardial infarction in patients with sustained generation of circulating microparticles. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Malden, v. 1, n. 1, p. 171-177, jan. 2003.

MOSER, U; BENDICH, A. Vitamin C. In: MACHLIN, L. J (Ed.). **Handbook of Vitamins**, New York, Marcel Dekker, 595 p. 1990.

NAIDU, A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. **Nutrition Journal**, London, v. 2, p. 1-10, ago. 2003.

OLSON, J.A. Benefits and liabilities of vitamin A and carotenoids. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 126, p. 1208S-1212S, 1996.

PADAYATTY, S.J. *et al.* Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 174, n. 7, p. 937-942, mar. 2006.

PAK, C. Y. C. *et al.* Ethnic and geographic diversity of stone disease. **Urology**, New York, v. 50, n.4, p. 504-507, oct. 1997.

PARK, S. *et al.* L-Ascorbic acid induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells via hydrogen peroxide-mediated mechanisms. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Korea, v. 36, n. 11, p. 2180-2195, nov. 2004.

PAULING, L. Evolution and the need for ascorbic acid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 67, n. 4, p. 1643-1648, dec. 1970.

PAULING, L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. **Science**, Washington, v. 19, n. 160, p. 265-271, apr. 1968.

PAULING, L. The Significance of the Evidence about Ascorbic Acid and the Common Cold. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 68, n. 1, p. 2678-2681, nov. 1971.

PHILIPS, N. Reciprocal Effects of Ascorbate on Cancer Cell Growth and the Expression of Matrix Metalloproteinases and Transforming Growth Factor-Beta: Modulation by Gene Silencing or P. Leucotomos. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 367-377, 2009.

PODMORE, I.D. *et al.* Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. **Nature**, United Kingdom, v. 392, n. 6676, p. 559, 1998.

POLJSAK, B.; IONESCU, J. G. Pro-Oxidant vs. Antioxidant Effects of Vitamin C. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 153-184, 2009.

RATKALKAR, V. N.; KLEINMAN, J. G. Mechanisms of Stone Formation. **Clin Rev Bone Miner Metab**, Wisconsin, v. 9, n. 3-4, p. 187-197, dec. 2011.

RITZEL, G. Kritische beurteilung des vitamins C als prophylacticum und therapeuticum der erkältungskrankheiten. **Helvetica Medica Acta**, Suiza, v. 28, p. 63-8, 1961.

SAKAGAMI, H. Apoptosis-inducing activity of vitamin C and vitamin K. **Cellular and molecular biology**, Sarreguemines, v. 46, n. 1, p. 129-43, mar. 2000.

SASAZUKI, S.; SASAKI, S.; TSUBONO, Y.; OKUBO, S.; HAYASHI, M.; TSUGANE, S. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, Japan, v. 60, n. 1, p. 9-17, jan. 2006.

STEVANOVIĆ, M.; USKOKOVIĆ, D. Encapsulation Devices for Vitamin C. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 185-212, 2009.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Determinants of 24-hour Urinary Oxalate Excretion. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 3, n. 5, p. 1453-1460, sep. 2008.

THOMAS, L. D. K. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 173, n. 5, p. 386-388, mar. 2013.

TISELIUS, H-G. Stone Incidence And Prevention. **Brazilian Journal of Urology**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, p. 452-462, sep. /oct. 2000.

TRAXER, O. *et al.* Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. **Journal of Urology**, Linthicum, v. 170, p. 397-401, ago. 2003.

URIVETZKY, M *et al.* Ascorbic acid overdosing: a risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. **Journal of Urology**, Linthicum, v. 147, n. 5, p. 1215-1218, may. 1992.

VANNUCCHI, H. *et al.* Role of nutrients on lipid peroxidation and antioxidant defense system. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, p. 31-44, jan./mar. 1998.

VANNUCCHI, H.; ROCHA, M. M. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes Ácido Ascórbico (Vitamina C). **ILSI Brasil International Life Sciences Institute**, São Paulo, 2012.

VAN STRATEN, M.; JOSLING, P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo controlled survey. **Advances in Therapy**, United Kingdom, v. 19, n. 3, p. 151-159, may./jun. 2002.

YANG, J. *et al.* Vitamin C: Daily Requirements, Dietary Sources and Adverse Effects. In: KUCHARSKI, Hubert; ZAJAC, Julek (Ed.). **Handbook of Vitamin C Research**, New York, Nova Science Publishers, p. 237-260, 2009.