

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VITAMINA C: DA PREVENÇÃO DO ESCORBUTO ÀS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS MODERNAS

Trabalho submetido por
Agathe Plouard
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

junho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VITAMINA C: DA PREVENÇÃO DO ESCORBUTO ÀS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS MODERNAS

Trabalho submetido por
Agathe Plouard
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Pedro Brandão

junho de 2025

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que foram um apoio na realização da minha tese.

Obrigada ao corpo académico pela exigência, pela atenção e pelos conhecimentos transmitidos.

Um agradecimento muito especial ao Professor Doutor Pedro Brandão, pelo seu acompanhamento, paciência e confiança.

Aos meus pais e avós, obrigada do fundo do coração pelo apoio constante, pelos vossos encorajamentos e pelo vosso amor, mesmo nos momentos de dúvida.

Ao meu irmão e à minha irmã, obrigada por estarem sempre presentes, cada um à sua maneira.

Aos meus amigos, obrigada pelas gargalhadas, pelas conversas, pelas pausas salvadoras, foram um verdadeiro apoio ao longo deste percurso.

Obrigada à equipa da Farmácia Hospitalar do Hospital Egas Moniz pela receção e pelo acompanhamento atencioso durante o meu estágio, com um agradecimento especial à Dr.^a Maria Margarida Falcão.

Um grande obrigada também à Farmácia da Igreja, onde tive a sorte de realizar o meu estágio. Obrigada a toda a equipa pela receção calorosa, e em especial à Dr.^a Karine Luczak, pelo seu apoio e pela sua gentileza.

E por fim, obrigada ao Louis, pelo teu apoio essencial, a tua presença reconfortante e o teu amor no dia a dia.

Resumo

A identificação da vitamina C (ácido ascórbico) como molécula essencial à fisiologia humana, associada à sua ligação histórica ao escorbuto, levou ao aprofundamento do seu estudo nas áreas da bioquímica, nutrição e medicina. Incapaz de ser sintetizada pelo organismo humano, a vitamina C deve ser obtida pela dieta e intervém em processos vitais como a síntese do colagénio, a defesa antioxidante, o metabolismo do ferro, a modulação da imunidade e o funcionamento do sistema nervoso central.

Além das funções fisiológicas, a vitamina C participa na proteção contra o stress oxidativo e na regulação de respostas inflamatórias. A persistência de estados de hipovitaminose em populações vulneráveis, nomeadamente idosos, crianças e pessoas em situação de precariedade evidencia a relevância clínica contínua desta vitamina, mesmo em países desenvolvidos.

Estudos recentes têm explorado as aplicações terapêuticas da vitamina C em diversas patologias, incluindo infeções respiratórias, septicemia, cancro e envelhecimento cutâneo. O seu potencial como adjuvante terapêutico tem revelado efeitos promissores, que justificam mais investigação clínica.

Vitamina C – Antioxidante – Escorbuto – Aplicações clínicas

Abstract

The identification of vitamin C (ascorbic acid) as an essential molecule for human physiology, together with its historical link to scurvy, has led to in-depth investigation across the fields of biochemistry, nutrition, and medicine. Unable to be synthesized by the human body, vitamin C must be obtained through the diet and plays a vital role in key physiological processes such as collagen synthesis, antioxidant defense, iron metabolism, immune modulation, and central nervous system function.

Beyond its physiological functions, vitamin C contributes to protection against oxidative stress and the regulation of inflammatory responses. The persistence of hypovitaminosis C in vulnerable populations including the elderly, children, and individuals in precarious living conditions highlights its continued clinical relevance, even in developed countries.

Recent studies have explored the therapeutic applications of vitamin C in various conditions, including respiratory infections, sepsis, cancer, and skin aging. Its potential as a therapeutic adjuvant has shown promising effects, justifying further clinical investigation.

Vitamin C – Antioxidant – Scurvy – Clinical Applications

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Índice das figuras	5
Índice das tabelas	6
Lista de abreviaturas	7
Introdução	8
1. A Vitamina C	10
1.1. Descoberta.....	10
1.2. Características físico-químicas da vitamina C	11
1.2.1. Fórmula química e estrutura molecular	11
1.2.2. Propriedades físico-químicas.....	13
1.3. Farmacocinética da vitamina C	13
1.3.1. Absorção	13
1.3.2. Distribuição	15
1.3.3. Metabolismo	16
1.3.4. Eliminação	17
1.4. Funções fisiológicas	17
1.4.1. Síntese de colagénio e tecido conjuntivo.....	17
1.4.2. Ação antioxidante e anti-inflamatória	18
1.4.2.1. Mecanismo de atividade antioxidante.....	19
1.4.2.3. Efeitos anti-inflamatórios.....	21
1.4.3. Modulação do sistema imunitário.....	21
1.4.4. Absorção do ferro não-heme	23
1.4.5. Funcionamento do sistema nervoso central (SNC)	25
1.5. Fontes, necessidades e toxicidade de Vitamina C	27
2. A vitamina C e o escorbuto - uma ligação histórica	30
2.1. O escorbuto e as expedições marítimas	30
2.2. As descobertas médicas que permitiram a prevenção do escorbuto.....	30
2.3. O escorbuto na atualidade.....	31
2.3.1. População geral.....	31
2.3.1.1. Países desenvolvidos.....	31
2.3.1.2. Países em vias de desenvolvimento	35
2.3.2. População pediátrica.....	36
2.3.3. Populações em risco de hipovitaminose C	39
2.3.3.1. As pessoas idosas	39
2.3.3.2. As pessoas sem-abrigo, isoladas e/ou em situação de precariedade	40
3. Aplicações terapêuticas modernas da vitamina C	41
3.1. Infecções e sistema imunitário	41
3.1.1. Prevenção e tratamento das infecções respiratórias (Constipação/gripe)	41
3.1.2. A vitamina C e a septicémia	42

3.2. A vitamina C na oncologia	45
3.3. Efeitos da Vitamina C no envelhecimento cutâneo e na cicatrização da pele	52
3.4. Vitamina C e cirurgia bariátrica.....	56
Conclusão	59
Bibliografia.....	61

Índice das figuras

Figura 1. Estrutura química da vitamina C.....	11
Figura 2. Estrutura química do ácido D-Ascórbico e ácido L-Ascórbico	12
Figura 3. Oxirredução do ácido L-ascórbico	12
Figura 4. Absorção e distribuição da vitamina C.	14
Figura 5. Distribuição da vitamina C no organismo.....	15
Figura 6. Metabolismo da vitamina C	16
Figura 7. Formação da fibra de colagénio	18
Figura 8. Vias de ação antioxidante do ácido ascórbico.....	19
Figura 9. Esquema da reação do ácido ascórbico em condições de oxidação.....	20
Figura 10. Metabolismo intestinal do ferro	24
Figura 11. Absorção e metabolismo do ascorbato no SNC	25
Figura 12. Esquema simplificado da biossíntese das catecolaminas.....	26
Figura 13. Esquema simplificado da biossíntese das catecolaminas.....	26
Figura 14. Papel da vitamina C na oncologia.	47
Figura 15. Ação despigmentante da vitamina C.....	53
Figura 16. Papel da vitamina C na cicatrização.....	54
Figura 17. Envelhecimento cutâneo	55
Figura 18. Vitamina C após cirurgia barátrica.	58

Índice das tabelas

Tabela 1. Papel do ácido ascórbico no fortalecimento da imunidade	22
Tabela 2. Teor médio de vitamina C em alguns alimentos	27
Tabela 3. Referências nutricionais atualizadas para vitamina C (mg/d)	28
Tabela 4. Prevalência da carência de vitamina C em adultos em países desenvolvidos	33
Tabela 5. Casos relatados de escorbuto em países desenvolvidos	34
Tabela 6. Prevalência da carência de vitamina C em adultos em países em vias de desenvolvimento.....	36
Tabela 7. Prevalência do escorbuto na população pediátrica.....	37
Tabela 8. Casos relatados de escorbuto em pediatria.....	38
Tabela 9. Principais ensaios clínicos que avaliam a vitamina C (oral e intravenosa) em oncologia.....	51

Lista de abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico
BHE: Barreira hematoencefálica
CID: Coagulação intravascular disseminada
CS: Contribuição satisfatória
CTL: Linfócitos T citotóxicos
DCYTB: *Duodenal Cytochrome B*
DHA: Acido desidroascórbico
DMT1: *Divalent metal transporter 1*
G6FD: Glicose-6-fosfato-desidrogenase
GLUT: *Glucose transporter*
GSH: Glutathiona reduzida
HAT: Hydrocortisone-ascorbic acid-thiamine therapy
HTR: Hipersensibilidade de tipo retardado
IgA: Imunoglobulina A
IgG: Imunoglobulina G
IgM: Imunoglobulina M
IL-6: Interleucina-6
IV: Intravenosa
ND: Não determinado
NF- κ B: *Nuclear Factor κ B*
NNM: Necessidade nutricional média
OMS: Organização Mundial de Saúde
PCR: Proteína C-reativa
pKa: Constante de dissociação ácida
RNP: Referência nutricional para a população
RNS: Espécies reativas de azoto
ROS: Espécies reativas de oxigénio
SDA: Ácido semi-desidroascórbico
SNC: Sistema nervoso central
SOFA: *Sequential organ failure assessment*
SP-D: *Surfactant protein D*
SVCT1: *Sodium-dependent vitamin C transporter 1*
SVCT2: *Sodium-dependent vitamin C transporter 2*
T2*: Sequência T2* (ressonância magnética)
TET: *Ten-eleven translocation* (enzimas da família TET)
TH1: *T helper 1 cell*
TH17: *T helper 17 cell*
TNF- α : Fator de necrose tumoral- α
UCI: Unidade de cuidados intensivos
UV: Ultravioleta
UVA: Ultravioleta A
VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

Introdução

A vitamina C, também designada por ácido ascórbico, é uma molécula hidrossolúvel indispensável ao bom funcionamento do organismo humano. Incapaz de sintetizar autonomamente, o ser humano depende inteiramente da ingestão alimentar para manter concentrações plasmáticas adequadas. Esta dependência foi desconhecida durante muito tempo, até que as consequências graves da carência de vitamina C, em particular o escorbuto, foram reconhecidas, nomeadamente através dos relatos das grandes expedições marítimas dos séculos XV a XVIII. Essas observações clínicas empíricas abriram caminho a investigações posteriores que, ao longo do século XX, conduziram ao isolamento, caracterização estrutural e síntese da vitamina C.

A identificação desta molécula constituiu um avanço decisivo nos domínios da bioquímica, da nutrição e da medicina. Demonstrou-se rapidamente que a vitamina C desempenha um papel central em diversos processos fisiológicos fundamentais, como a síntese de colagénio, o metabolismo do ferro, a defesa antioxidante, a modulação do sistema imunitário e o funcionamento do sistema nervoso central (SNC). A sua presença é indispensável para a estabilidade das membranas celulares, a reparação tecidular e a proteção contra o stress oxidativo induzido pelos radicais livres.

Apesar de uma compreensão mais profunda da sua importância biológica e da maior disponibilidade através da alimentação moderna, a carência em vitamina C continua a ser uma realidade em várias regiões do mundo, incluindo nos países industrializados. Populações vulneráveis, idosos, crianças, pessoas em situação de precariedade ou com perturbações alimentares permanecem particularmente expostas a estados de hipovitaminose, muitas vezes subdiagnósticos. Estas carências podem manifestar-se clinicamente de forma discreta ou evoluir para quadros graves, chegando, em alguns casos, a episódios de escorbuto, patologia que se julgava erradicada.

Em paralelo, o conhecimento atual sobre a vitamina C evoluiu consideravelmente. Para além da simples prevenção das carências nutricionais, múltiplos estudos experimentais e ensaios clínicos exploraram a sua utilização em contextos terapêuticos variados. O seu potencial no tratamento de infeções virais, em situações de stress oxidativo agudo ou como estratégia adjuvante em oncologia suscita interesse crescente, embora os dados permaneçam por vezes heterogêneos e controversos.

Neste contexto, esta monografia propõe-se analisar de forma aprofundada o conhecimento científico atual sobre a vitamina C, cruzando dados fundamentais de bioquímica e farmacocinética com as suas aplicações clínicas modernas, tendo uma visão crítica sobre dados epidemiológicos e potenciais usos terapêuticos em diversos contextos fisiopatológicos.

Através desta abordagem estruturada, este trabalho fornece uma visão global e atualizada do papel da vitamina C na saúde humana, integrando as dimensões histórica, bioquímica, clínica e social desta molécula indispensável.

1. A Vitamina C

1.1. Descoberta

A descoberta da vitamina C constitui um marco importante na história da ciência e da medicina. Esta molécula, também conhecida como ácido ascórbico, foi identificada graças a estudos realizados entre o século XVIII e o início do século XX, na sequência da investigação sobre o escorbuto, uma doença provocada pela carência de vitamina C. Estes estudos permitiram evidenciar as propriedades biológicas essenciais da vitamina C e a sua estrutura química, abrindo caminho para aplicações clínicas e industriais.

As investigações sobre a vitamina C começaram com observações empíricas de navegadores e médicos dos séculos XVIII e XIX. Entre estas, destacam-se os trabalhos de James Lind, em 1753, que demonstrou a eficácia dos citrinos contra o escorbuto, um passo fundamental para a futura compreensão desta molécula.(1)

A vitamina C foi isolada pela primeira vez por Albert Szent-Györgyi, um bioquímico húngaro, que identificou, em 1928, uma substância que chamou de ácido hexurónico, extraída das glândulas suprarrenais e que mais tarde foi denominada ácido ascórbico.(2) As investigações de Szent-Györgyi foram consolidadas por trabalhos desenvolvidos, em paralelo, por outras equipas científicas internacionais. Em 1932, Walter Norman Haworth, no Reino Unido, determinou com precisão a estrutura molecular da vitamina C.(3) No ano seguinte, em 1933, Tadeus Reichstein, na Suíça, conseguiu realizar a sua síntese em laboratório.(4) Estes contributos foram fundamentais para confirmar a importância desta molécula, e culminaram no reconhecimento dos trabalhos de Szent-Györgyi com a atribuição do Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1937, consagrando o seu papel na compreensão dos processos biológicos e na identificação das vitaminas como elementos essenciais para a saúde humana.(5)

1.2. Características físico-químicas da vitamina C

1.2.1. Fórmula química e estrutura molecular

A vitamina C é uma substância orgânica de fórmula química $C_6H_8O_6$. A sua estrutura química é constituída por um núcleo lactona de cinco membros com vários substituintes hidroxilo (-OH) (**Figura 1**). A massa molar do ácido ascórbico é de aproximadamente de $176,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.(6)

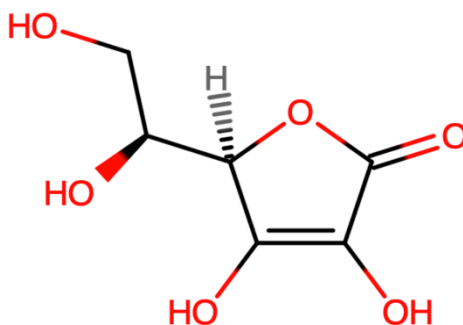


Figura 1. Estrutura química da vitamina C (adaptado de (6)).

A estereoquímica do ácido ascórbico é um aspeto crucial da sua estrutura molecular. A molécula possui dois centros quirais, localizados nos carbonos C4 e C5, permitindo a existência de 4 estereoisómeros. Os principais isómeros são o ácido L-ascórbico e o ácido D-ascórbico. O primeiro corresponde à forma natural e biologicamente ativa da vitamina C. A sua configuração estereoquímica corresponde à série L, segundo a nomenclatura de Fischer. Esta configuração específica permite à molécula interagir eficazmente com enzimas e recetores biológicos no organismo humano. Por outro lado, o ácido D-ascórbico é o enantiómero do ácido L-ascórbico, ou seja, a sua imagem especular. Apesar de possuir uma estrutura química semelhante, este isómero não apresenta atividade no ser humano. Isto deve-se à especificidade estereoquímica das enzimas humanas, que reconhecem exclusivamente o ácido L-ascórbico.

A diferença entre estes isómeros reside na orientação espacial dos grupos hidroxilo (-OH) em torno dos carbonos assimétricos. Esta orientação determina a forma como a molécula interage com outras moléculas, influenciando diretamente a sua atividade biológica (**Figura 2**)

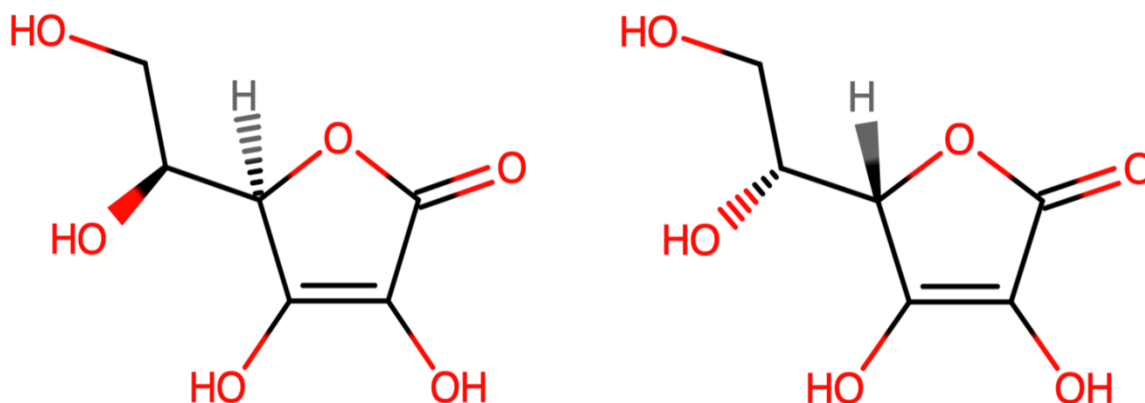


Figura 2. Estrutura química do ácido D-Ascórbico (esquerda) e ácido L-Ascórbico (direita) (adaptado de (6)).

A vitamina C pode existir sob diferentes formas, consoante o pH e as condições de oxirredução do meio envolvente. Esta molécula apresenta três estados distintos de oxidação-redução. A sua forma reduzida, biologicamente ativa, é designada por ácido L-ascórbico. Quando sofre uma oxidação parcial, origina-se um intermediário transitório, o radical ácido semi-desidroascórbico (SDA). A forma completamente oxidada é o ácido desidroascórbico (DHA) (**Figura 3**).

O ácido ascórbico pode ser oxidado em DHA. Esta reação é reversível. O DHA conserva uma parte da atividade biológica da vitamina C e pode ser transportado através das membranas celulares por transportadores específicos.

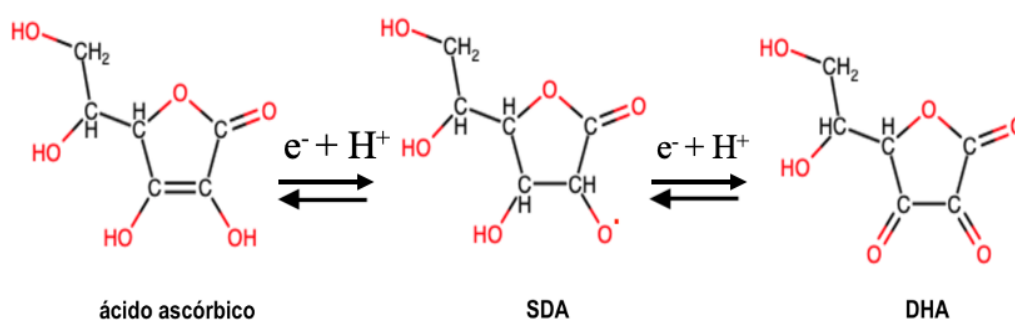


Figura 3. Oxirredução do ácido L-ascórbico (adaptado de (6)).

1.2.2. Propriedades físico-químicas

O ácido ascórbico é um pó cristalino branco a amarelo muito pálido, inodoro e de sabor ligeiramente ácido, com um ponto de fusão de 191 °C. É muito solúvel em água (0,33 g/mL), sensível ao calor, à luz, ao oxigénio e à humidade. Em solução, pode ser degradado por oxidação, especialmente na presença de vestígios de metais como o cobre ou o ferro.(7)

Com um pKa de aproximadamente 4,2 apresenta propriedades de um ácido fraco, o que lhe permite libertar protões em meio aquoso e participar no equilíbrio ácido-base. Em meio alcalino, o ácido ascórbico é mais sensível à oxidação e à degradação. A conservação da vitamina C requer, portanto, condições rigorosamente controladas para evitar a sua degradação e preservar as suas propriedades.(7)

1.3. Farmacocinética da vitamina C

1.3.1. Absorção

A absorção da vitamina C após administração oral, principalmente na sua forma reduzida (ácido L-ascórbico), é um processo complexo que depende de vários mecanismos no nível do intestino delgado, particularmente no íleo distal. Os dois principais mecanismos de absorção são o transporte ativo e a difusão passiva, cada um com características distintas e implicações para a eficácia da absorção. O transporte ativo é o mecanismo predominante para a absorção do ácido ascórbico. Este processo é mediado por dois transportadores específicos, SVCT1 e SVCT2 (do inglês *Sodium-Dependent Vitamin C Transporters*). O SVCT1, localizado na superfície apical das células epiteliais do intestino delgado, facilita a entrada da vitamina C nos enterócitos utilizando um gradiente de sódio para transportar a vitamina contra o seu gradiente de concentração (**Figura 4**).(8-9)

Uma vez dentro das células, a vitamina C é transferida para a circulação sanguínea através do SVCT2, que é expresso na superfície basolateral dos enterócitos.(10-11) Este sistema de transporte é particularmente eficaz em doses baixas, permitindo uma taxa de absorção de 70 a 90%.(9) No entanto, para doses maiores, este mecanismo pode saturar-se, o que reduz a proporção de dose absorvida, embora a quantidade total absorvida possa ser maior do que em doses baixas.(9)

A difusão passiva, embora menos importante que o transporte ativo, também desempenha um papel na absorção da vitamina C. Este mecanismo permite que a vitamina C atravesse as membranas celulares sem a ajuda de transportadores, seguindo um gradiente de concentração.(9) Este processo é mais eficaz em ambientes ácidos, como o estômago ou o início do intestino delgado, onde uma proporção maior de vitamina C está na forma não ionizada, facilitando assim a sua passagem através das membranas.(11)

No entanto, a difusão passiva é geralmente menos relevante e menos eficaz que o transporte ativo.(9) Além disso, a forma oxidada da vitamina C, DHA, é absorvida por transportadores específicos da glicose, chamados GLUT (do inglês *Glucose Transporters*). Estes transportadores permitem que o DHA penetre nas células, mas a sua eficácia pode ser comprometida pela competição com a glicose. Uma vez dentro das células, o DHA é rapidamente convertido em ácido ascórbico, tornando-se uma fonte eficaz de vitamina C.(8)

Vários fatores podem influenciar a absorção da vitamina C, nomeadamente a dose ingerida, o estado de oxidação da vitamina e a presença de outros nutrientes. Em doses baixas, a absorção é ótima, mas diminui consideravelmente quando as doses excedem um grama, devido à saturação dos mecanismos de transporte.(9) Além disso, a competição entre a glicose e o DHA pelos transportadores GLUT também pode afetar a absorção da vitamina C.(8) Compostos naturais como os flavonóides, presentes em vários produtos usados para fins alimentares, nomeadamente frutos e legumes, podem melhorar a eficácia da absorção da vitamina C, estabilizando a sua forma reduzida.(11)

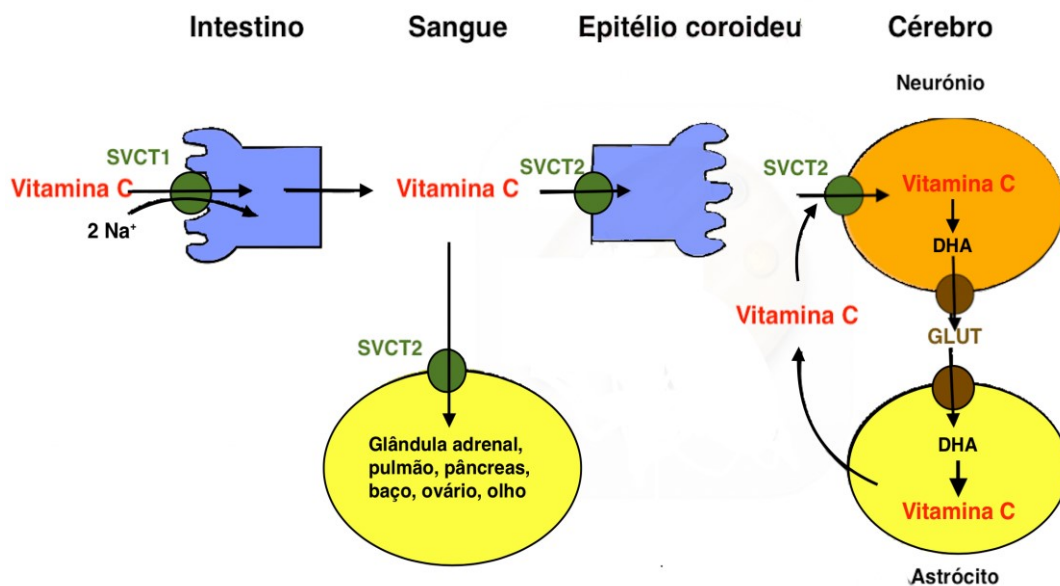


Figura 4. Absorção e distribuição da vitamina C.

1.3.2. Distribuição

Após a passagem pelo intestino delgado, a vitamina C no plasma é distribuída para os diferentes tecidos. A distribuição da vitamina C no plasma envolve duas formas principais, que são o ácido ascórbico e o DHA. O ácido ascórbico, a forma reduzida da vitamina C, representa 90 a 95% da vitamina C total circulante no sangue, enquanto o DHA, a forma oxidada, constitui 5 a 10%.⁽¹²⁾ A concentração plasmática da vitamina C é rigorosamente regulada, refletindo o equilíbrio homeostático entre absorção, reciclagem celular e excreção renal para manter níveis funcionais nos tecidos-alvo geralmente entre 50 e 80 $\mu\text{mol/L}$ em indivíduos saudáveis.⁽⁹⁾

A distribuição da vitamina C nos tecidos é assimétrica e reflete as necessidades específicas dos órgãos. Os principais órgãos de concentração de vitamina C incluem o cérebro, o fígado e as glândulas suprarrenais (**Figura 5**).

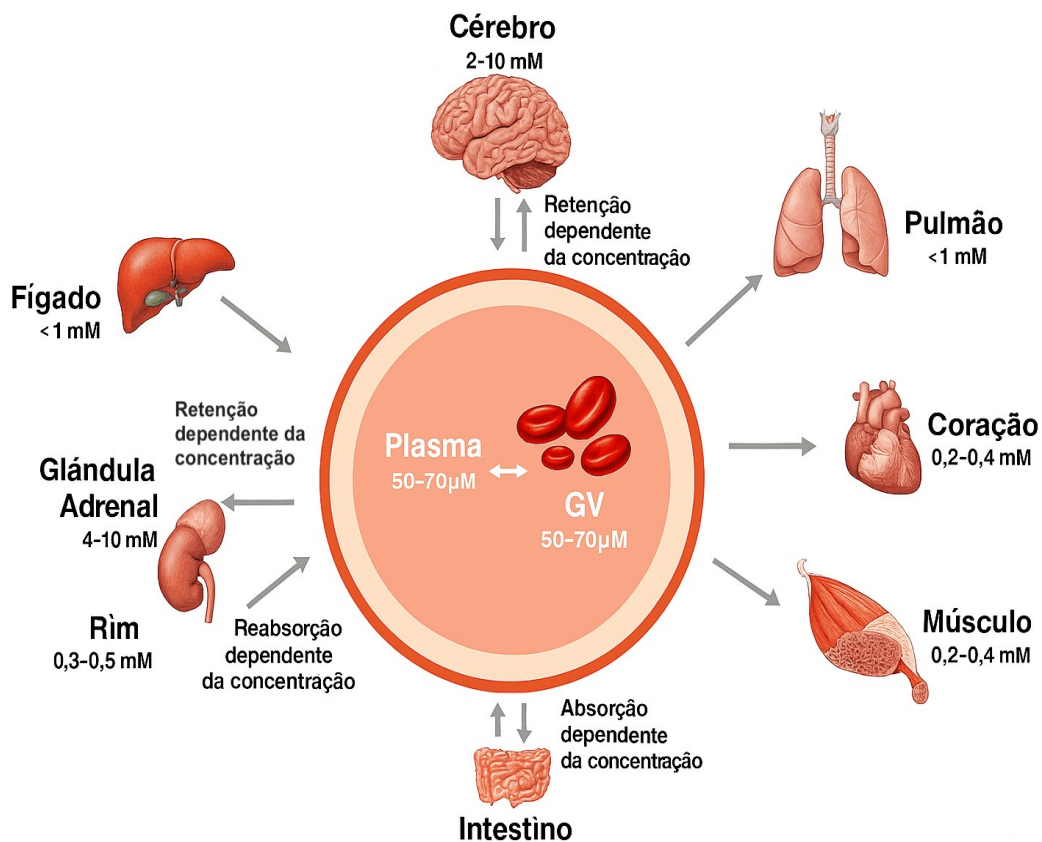


Figura 5. Distribuição da vitamina C no organismo (adaptado de (9))

1.3.3. Metabolismo

O metabolismo da vitamina C baseia-se em dois mecanismos principais: um ciclo redox reversível e uma degradação irreversível. O ciclo redox envolve a oxidação reversível do ácido ascórbico em DHA pela eliminação do hidrogénio do grupo enediol do ácido ascórbico. Uma vez oxidado, o DHA pode ser rapidamente reconvertido em ácido ascórbico dentro das células, graças à glutatona (GSH).(13)

No entanto, uma parte do DHA não pode ser reciclada e sofre uma degradação irreversível. Transforma-se em ácido 2,3-diceto-L-gulónico, um intermediário que posteriormente evolui para oxalato (**Figura 6**). (14)

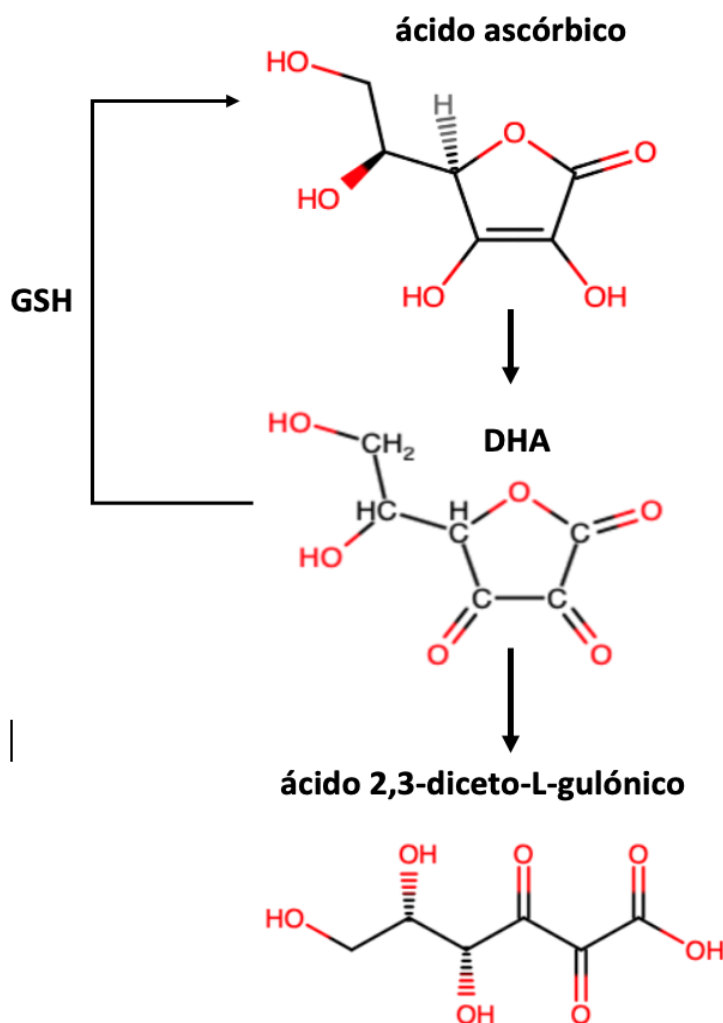


Figura 6. Metabolismo da vitamina C (adaptado de (14)).

1.3.4. Eliminação

A vitamina C é principalmente excretada pelos rins, um processo crucial para manter o seu nível adequado no organismo, enquanto uma proporção muito pequena (menos de 1%) é eliminada pelas fezes.

Na urina, cerca de 20% da vitamina C permanece na sua forma original (ácido ascórbico), 20% é encontrada sob a forma de ácido 2,3-diceto-L-gulónico e 44% aparece como oxalato, um produto final do metabolismo.(15)

Nos rins, a vitamina C é inicialmente filtrada a nível glomerular e, em seguida, reabsorvida graças a um transportador específico, o SVCT1. Este transportador permite recuperar a vitamina C para evitar uma perda excessiva. No entanto, este mecanismo tem as suas limitações, uma vez que quando a concentração de vitamina C no sangue é demasiado elevada, a capacidade de reabsorção fica saturada, levando à eliminação do excesso na urina.(9)

Com aportes normais (30-60 mg/dia), quase toda a vitamina C é reabsorvida, resultando numa excreção mínima. Com uma dose de 100 mg/dia, cerca de 25% da vitamina C é excretada, enquanto em doses elevadas (500 mg ou mais), o excesso é quase totalmente eliminado.(16)

O corpo dispõe de um mecanismo eficaz para gerir a vitamina C. Quando os níveis sanguíneos estão baixos, a reabsorção é maximizada para prevenir uma carência. Em contrapartida, em caso de excesso, este é rapidamente eliminado pela urina, evitando assim uma sobrecarga. Este sistema de regulação é essencial para manter a homeostase.

1.4. Funções fisiológicas

1.4.1. Síntese de colagénio e tecido conjuntivo

A vitamina C desempenha um papel fundamental na síntese de colagénio, uma proteína estrutural do tecido conjuntivo, importante para a resistência e a elasticidade da pele, tendões e ligamentos. O colagénio é formado por três cadeias polipeptídicas, chamadas cadeias α , que se entrelaçam para criar uma hélice tripla única (**Figura 7**), cuja integridade depende de modificações pós-traducionais.

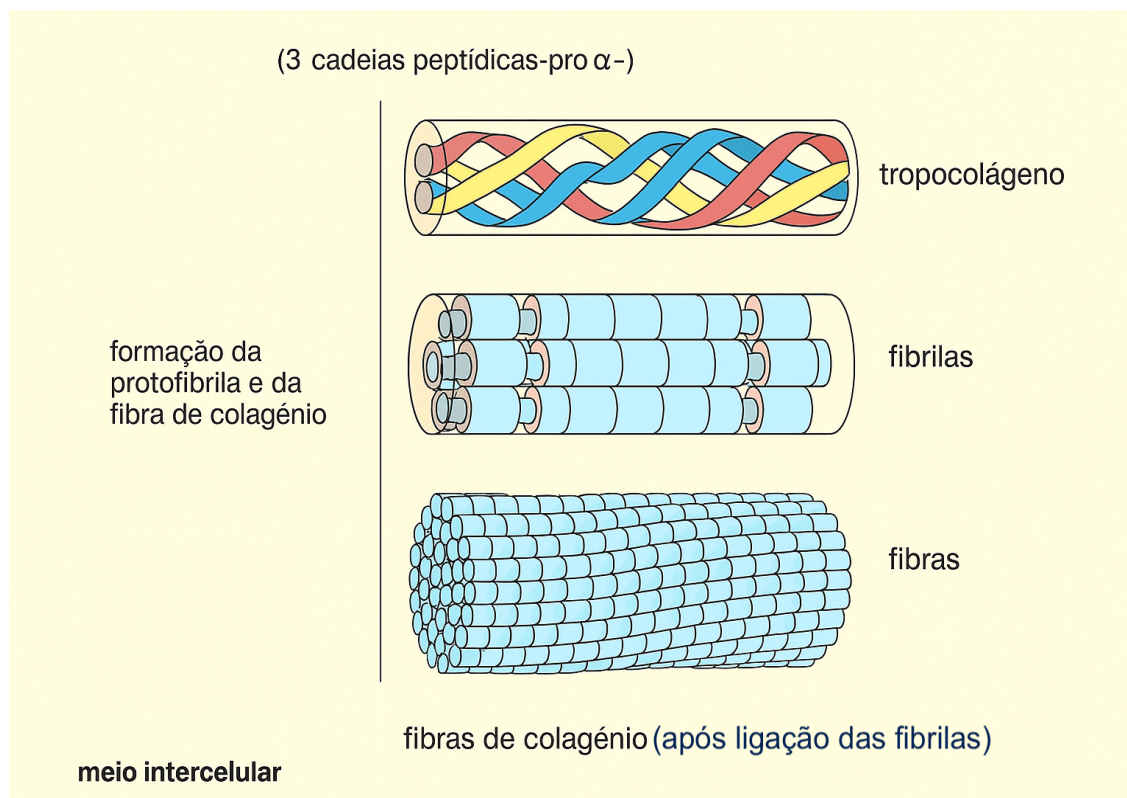


Figura 7. Formação da fibra de colágeno (adaptado de (17)).

Neste processo, os resíduos de prolina e lisina sofrem hidroxilação catalisada pelas enzimas prolil-hidroxilase e lisil-hidroxilase, sendo a vitamina C um cofator indispensável para estas reações.(17) Estas hidroxilações convertem prolina e lisina em hidroxiprolina e hidroxilisina, favorecendo a formação de pontes de hidrogênio entre moléculas adjacentes e fortalecendo a estrutura do colágeno (18–20). Além disso, a glicosilação subsequente da hidroxilisina contribui para a montagem e estabilização da cadeia pró- α .

1.4.2. Ação antioxidante e anti-inflamatória

Um antioxidante é uma substância que ajuda a retardar ou impedir a oxidação de outra molécula. O processo de oxidação é uma reação química onde são retirados elétrons de uma molécula, o que produz radicais livres.(21) Os radicais livres são moléculas instáveis que possuem um ou mais elétrons não emparelhados, podendo reagir com várias estruturas celulares, causando danos às células e aos tecidos. Essas reações incluem a oxidação de lipídios, proteínas, glúcidos e ácidos nucleicos, podendo levar a disfunções celulares, envelhecimento precoce e doenças crônicas.(22)

A vitamina C é um potente antioxidante hidrossolúvel, atuando como doador de elétrons, permitindo proteger as biomacromoléculas contra os danos causados pelos oxidantes gerados durante o metabolismo celular ou a partir de fatores ambientais (como por exemplo poluição, fumo de cigarro e radiação) (**Figura 8**).⁽²³⁾

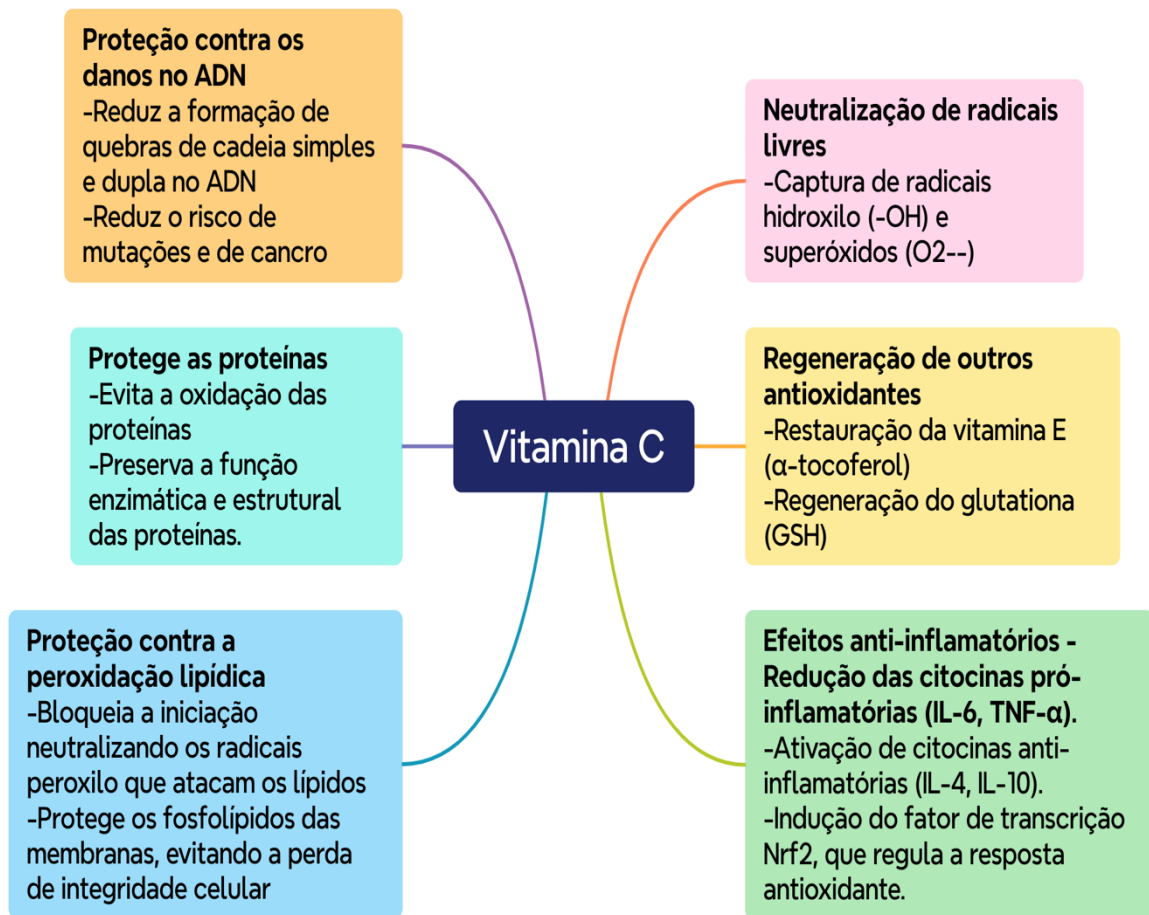


Figura 8. Vias de ação antioxidante do ácido ascórbico

1.4.2.1. Mecanismo de atividade antioxidante

Os antioxidantes desempenham um papel essencial na neutralização das espécies reativas de oxigénio (ROS) e de azoto (RNS), que são subprodutos normais do metabolismo celular. A vitamina C atua como doadora de elétrons para estabilizar os radicais livres, como os radicais superóxido (O₂⁻) peróxido (ROO⁻).⁽²³⁾ Isto converte o radical livre numa molécula menos reativa, como a água, ou em moléculas reativas, mas não radicalares, como o peróxido de hidrogénio (H₂O₂).⁽²⁴⁾

Como substância redutora e doadora de elétrons, a vitamina C intervém na captura de radicais livres, fornecendo elétrons ricos em energia para os neutralizar, resultando na sua oxidação em radical ascorbílico ($C_6H_7O_6\cdot$) (**Figura 9**). O radical ascorbílico pode ser reciclado posteriormente em ácido ascórbico dentro das células, protegendo as mitocôndrias dos danos oxidativos induzidos pelos radicais livres.(21)

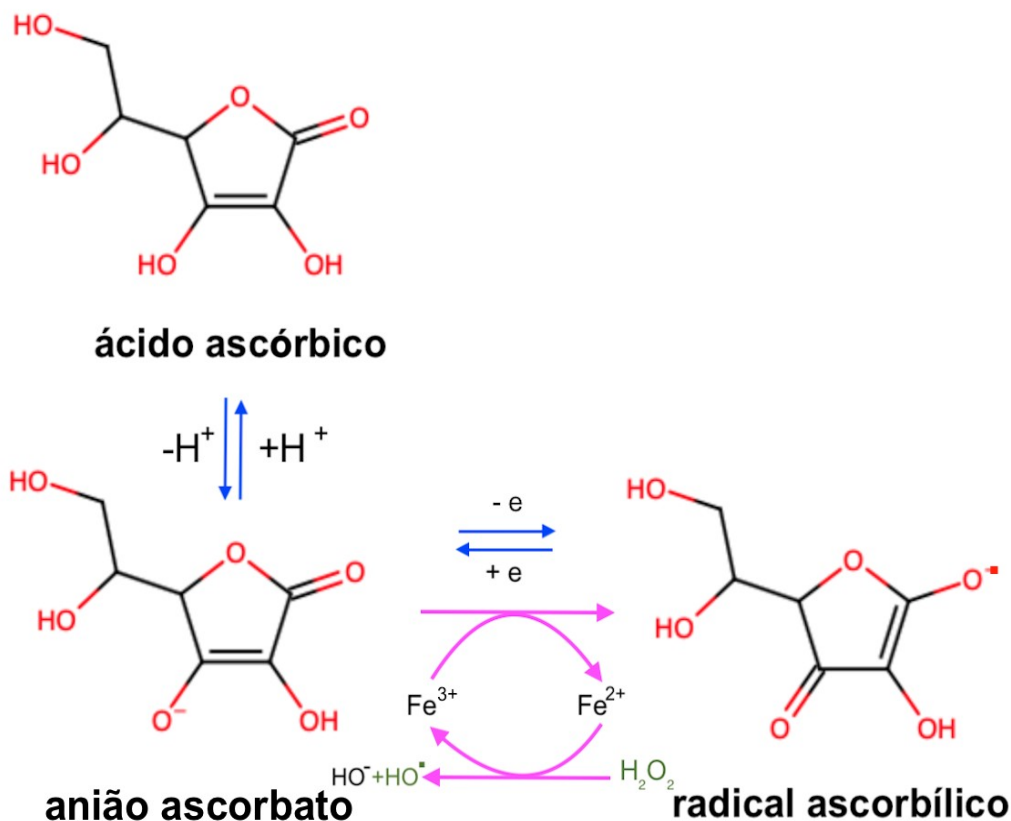


Figura 9. Esquema da reação do ácido ascórbico em condições de oxidação (adaptado de (21)).

Outro mecanismo da ação antioxidante da vitamina C é a regeneração de outros antioxidantes. Ela pode regenerar a vitamina E, um antioxidante lipossolúvel, ao reduzir o seu radical tocoferilo, permitindo que continue a oxidar os radicais livres. Além disso, a vitamina C contribui para a regeneração da GSH, um antioxidante intracelular crucial, mantendo-a na sua forma reduzida, o que reforça as defesas antioxidantes do organismo.(21)

O stress oxidativo, definido como um desequilíbrio entre a produção de ROS/RNS e as capacidades antioxidantes do organismo, pode causar danos significativos às biomoléculas e contribuir para o desenvolvimento de muitas doenças crônicas.(25)

A vitamina C desempenha um papel essencial na proteção dos lipídios das membranas contra a peroxidação lipídica, um processo que pode comprometer a integridade e a funcionalidade das membranas celulares. Também previne a oxidação de proteínas e do ADN, evitando a formação de produtos tóxicos, como bases oxidadas do ADN, associadas à carcinogênese.(26)

Ao limitar os danos oxidativos, a vitamina C contribui para a prevenção de doenças como o cancro, distúrbios autoimunes, envelhecimento, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas (ataxias, esclerose lateral, doença de Alzheimer) e patologias oculares (como cataratas e degenerescência macular).(27)

1.4.2.3. Efeitos anti-inflamatórios

Além do seu papel antioxidante, a vitamina C possui propriedades anti-inflamatórias significativas, que complementam os seus mecanismos de proteção celular. A vitamina C influencia a expressão e a atividade de vários mediadores inflamatórios, nomeadamente através da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que são responsáveis pela intensificação da inflamação, e da promoção da síntese de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, interfere nas vias de sinalização, como a via NF- κ B, que desencadeia a resposta inflamatória. Ao bloquear esta via, a vitamina C previne a exacerbação da resposta inflamatória.(26)

1.4.3. Modulação do sistema imunitário

A vitamina C desempenha um papel essencial no reforço das defesas do organismo, apoiando diversas funções celulares do sistema imunitário inato e adaptativo (**Tabela 1**), nomeadamente através da melhoria da capacidade de combate contra microrganismos, intervenção na quimiotaxia, promoção de fagocitose e a proliferação dos linfócitos.(28-29)

Tabela 1. Papel do ácido ascórbico no fortalecimento da imunidade

Tipo de Imunidade	Células	Efeitos da Vitamina C
Imunidade Inata	Neutrófilos	-Migração e quimiotaxia -Atividade fagocitária -Geração de oxidantes -Ativação de via NFkB -Formação de NETose
	Macrófagos	-Ativação dos macrófagos -Fagocitose -Capacidade de depuração
	Células NK	-Produção e proliferação de células NK -Atividade citotóxica -Ação antitumoral
Imunidade Adaptativa	Linfócitos B	-Proliferação das células B -Secreção de anticorpos : IgM, IgG, IgA
	Linfócitos T	-Proliferação das células T -Polarização TH1 e TH17 -Atividade CTL -Resposta HTR

A vitamina C está altamente concentrada nos glóbulos brancos, estimulando as suas funções, principalmente o movimento dos neutrófilos e dos mastócitos, responsáveis pelo combate às infeções.(30)

Estudos indicam que após suplementação de vitamina C, observa-se um aumento de 20% na atividade quimiotática, que é a capacidade dos neutrófilos de migrar para os locais de infeção em resposta a sinais químicos.(28) Além disso, a vitamina C atua como cofator em diversas reações enzimáticas que facilitam a ativação dos neutrófilos, permitindo-lhes produzir ROS, essenciais para destruir os microrganismos invasores.(23) A vitamina C promove a fagocitose, um processo-chave pelo qual os glóbulos brancos englobam e destroem os microrganismos e corpos estranhos presentes no organismo. Reforça também os mecanismos intracelulares dos neutrófilos e dos macrófagos, permitindo uma degradação mais eficaz dos agentes patogénicos.(28)

A vitamina C também intervém no apoio ao sistema imunitário adaptativo. Ela favorece a produção de linfócitos T e B.(31) Os linfócitos T e B são células essenciais para uma resposta imunológica específica e direcionada contra agentes patogénicos. Estas

células especializadas permitem não só combater eficazmente as infecções, mas também desenvolver imunidade a longo prazo. A proliferação dos linfócitos T aumenta a produção de citocinas.(30) Quanto aos linfócitos B, que são as células responsáveis pela geração de imunoglobulinas, a sua proliferação aumenta o número de imunoglobulinas libertadas, resultando no aumento dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM. Estas células especializadas desempenham um papel crucial na resposta imunológica a longo prazo, particularmente na produção de anticorpos que neutralizam especificamente os agentes patogénicos.(28)

1.4.4. Absorção do ferro não-heme

No organismo, o ferro é obtido através da alimentação e está presente em duas formas: ferro heme e ferro não-heme. O ferro heme é de origem animal e é facilmente absorvido. Por outro lado, a absorção do ferro não-heme, presente em alimentos de origem vegetal e animal, depende da composição dos alimentos consumidos em simultâneo. Certos componentes alimentares podem facilitar ou inibir a sua absorção.(32)

A vitamina C facilita a absorção digestiva do ferro não-heme pelos enterócitos, reduzindo o ferro férrico (Fe^{3+}) a ferro ferroso (Fe^{2+}) (**Figura 10**).(15) Essa redução é catalisada por uma enzima ferrirredutase, a citocromo redutase B duodenal (DCYTB). Uma vez reduzido, o ferro é captado e absorvido por um transportador de membrana específico chamado *Divalent Metal Transporter 1* (DMT1), localizado na membrana dos enterócitos.(33)

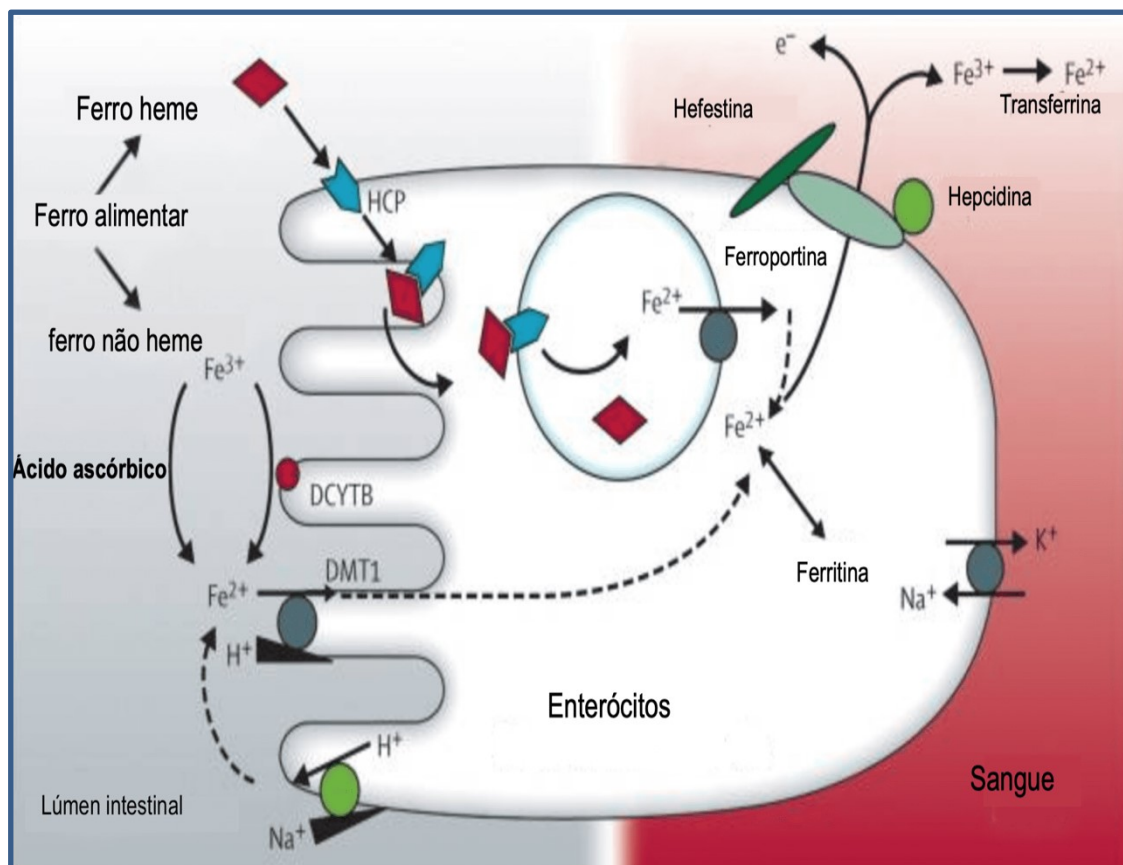


Figura 10. Metabolismo intestinal do ferro (adaptado de (34)).

O ácido ascórbico atua também promovendo a quelatação do ferro ferroso, transformando-o num complexo químico estável e solúvel no meio intestinal. Este processo permite que o ferro permaneça disponível numa forma facilmente absorvível, aumentando a eficácia deste processo no sistema digestivo.(35)

Além disso, a vitamina C intervém no armazenamento do ferro dentro das células. Ela estimula a integração do ferro na ferritina, uma proteína essencial que atua como reserva de ferro intracelular. Este mecanismo permite não apenas manter níveis adequados de ferro disponíveis para as necessidades metabólicas, mas também prevenir carências a longo prazo.(36)

1.4.5. Funcionamento do sistema nervoso central (SNC)

A vitamina C desempenha um papel essencial no SNC. Comparativamente com outros órgãos, o cérebro possui uma das concentrações mais elevadas de vitamina C, especialmente nos neurónios e nas células gliais. O ascorbato intracelular assegura várias funções no SNC, incluindo a amidação de peptídeos, a formação de mielina, a potencialização sináptica e a proteção contra a toxicidade do glutamato.(37)

O transporte da vitamina C para o cérebro ocorre através da barreira hematoencefálica (BHE) ou pelo SVCT2 (*Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 2*) (Figura 11), que provoca a acumulação de ascorbato nas células contra o gradiente de concentração. Este mecanismo garante que, mesmo em caso de carência, o cérebro dispõe de uma reserva suficiente para responder às suas necessidades funcionais essenciais.(38)

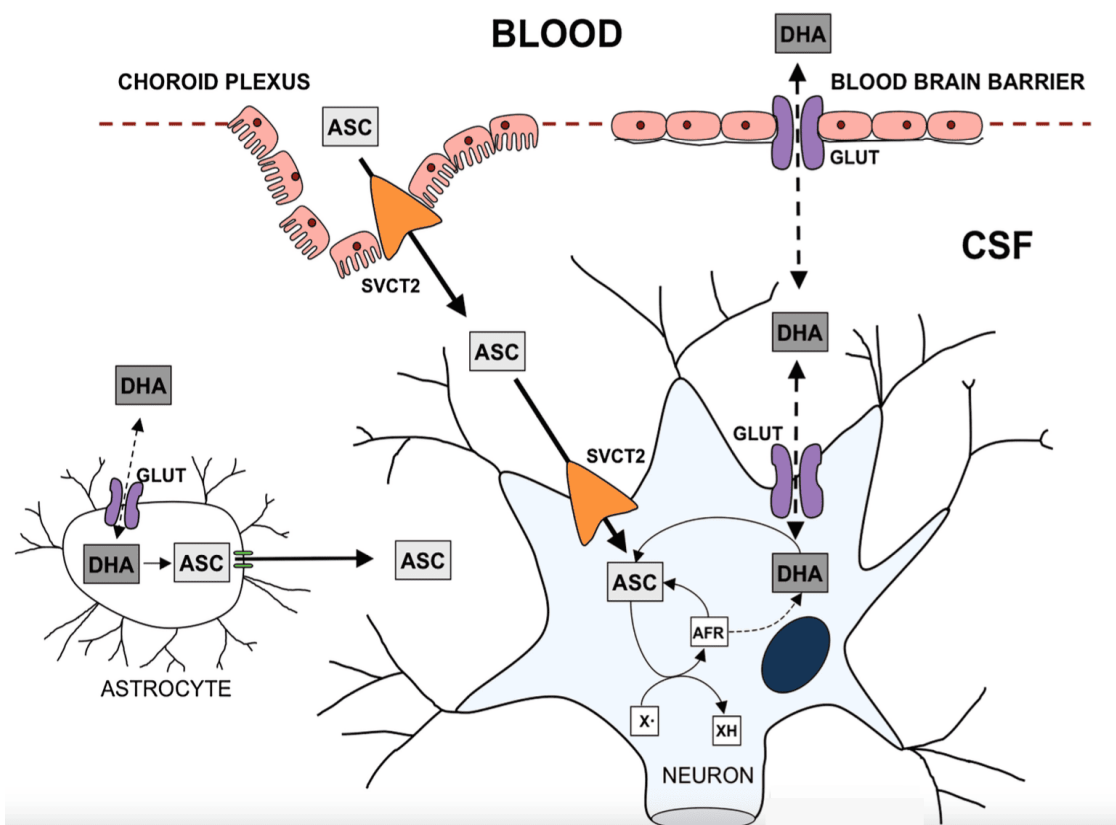


Figura 11. Absorção e metabolismo do ascorbato no SNC (adaptado de (38)).

A vitamina C é também crucial para a síntese de neurotransmissores essenciais, nomeadamente das catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina). A vitamina C intervém em várias etapas-chave da sua biossíntese, especialmente na conversão da

dopamina em noradrenalina, um processo realizado pela dopamina- β -hidroxilase, uma enzima que necessita da vitamina C como co-substrato para fornecer os elétrons necessários à hidroxilação da dopamina em noradrenalina.

Depois de a noradrenalina ser sintetizada, pode ser transformada em adrenalina através de uma metilação, um processo influenciado indiretamente pela disponibilidade de cofatores, entre os quais a vitamina C desempenha um papel determinante (**Figura 12**). (39-40)

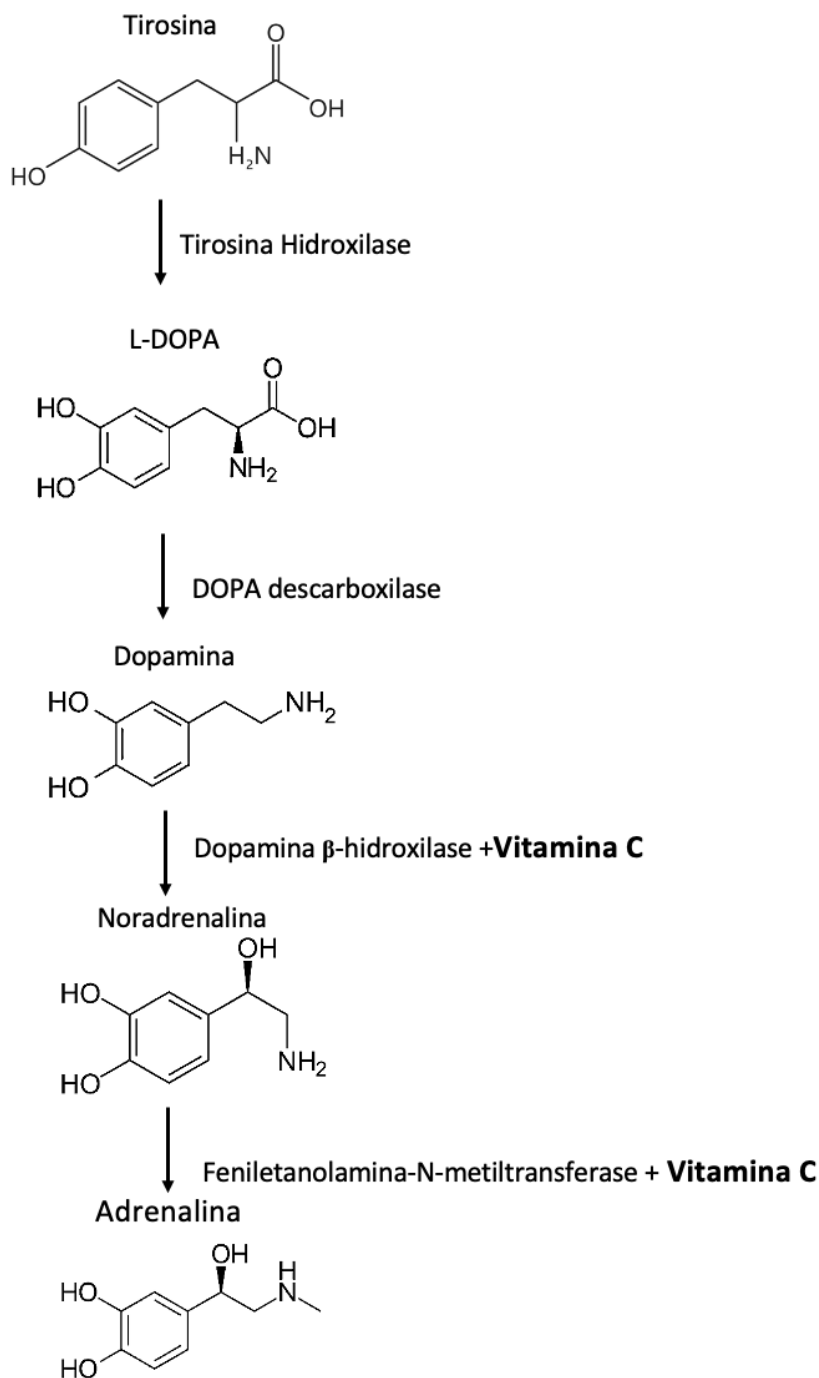


Figura 12. Esquema simplificado da biossíntese das catecolaminas

1.5. Fontes, necessidades e toxicidade de Vitamina C

A vitamina C é um nutriente essencial que o corpo humano não consegue sintetizar. Deve, portanto, ser obtida através da alimentação, principalmente consumindo frutas e vegetais frescos em quantidade suficiente. No entanto, os processos de transformação dos alimentos influenciam consideravelmente o teor de vitamina C. A cozedura dos alimentos provoca uma degradação irreversível do ácido ascórbico devido à oxidação causada pelo calor, o que reduz o teor de vitamina C. Por outro lado, a congelação permite preservar a integridade da molécula, fazendo com que os alimentos congelados mantenham um teor de vitamina C comparável ao dos produtos frescos não cozinhados.(15)

A **Tabela 2** apresenta o conteúdo de vitamina C (em mg por 100 g de alimento) em diversos produtos vegetais, destacando variações associadas ao tipo de preparação (cru, cozido, congelado, concentrado, etc.).

Tabela 2. Teor médio de vitamina C em alguns alimentos (41-42)

Alimento	Preparação/ Detalhes	Vitamina C (mg/100g)	Fonte
Cereja acerola	Popa, crua, colhida na Martinica	2850	CiquaI
Goiaba	Polpa, puré, colhida na Martinica	492	CiquaI
Sumo de laranja, concentrado	Sumo de laranja, concentrado	240	PortFIR
Salsa	Fresca	220	PortFIR
Couve-galega	Crua	148	PortFIR
Limão	Casca, crua	129	CiquaI
Pimento	Cru	121	CiquaI
Brócolo cru	Cru	106	PortFIR
Pimento grelhado	Grelhado	91	CiquaI
Kiwi	Cru	72	PortFIR
Toranja chinesa	Polpa, crua	61	CiquaI
Laranja	Polpa, crua	57	PortFIR
Brócolos congelados	Congelados	40	CiquaI

As necessidades de vitamina C são geralmente satisfeitas por uma alimentação equilibrada. No entanto, estas necessidades podem variar em função do estado fisiológico, da idade, do sexo ou da presença de doenças crónicas, o que se traduz em recomendações adaptadas a diferentes populações (**Tabela 3**).

Tabela 3. Referências nutricionais atualizadas para vitamina C (mg/d) (43).

Grupos Populacionais	NNM	RNP	CS
Bebés com menos de 6 meses	ND	ND	20
Bebés de 6 meses ou mais	ND	ND	20
Crianças de 1 a 3 anos	15	20	ND
Crianças de 4 a 6 anos	25	30	ND
Crianças de 7 a 10 anos	40	45	ND
Adolescente de 11 a 14 anos	60	70	ND
Adolescente de 15 a 17 anos	85	100	ND
Homens e Mulheres com 18 anos ou mais	90	110	ND
Mulheres grávidas	100	120	ND
Mulheres que amamentam	140	170	ND

NNM= Necessidade Nutricional Média
RNP= Referência Nutricional para a População
CS= Contribuição Satisfatória
ND= Não determinado

Os aportes nutricionais recomendados para a vitamina C são de 110 mg/dia para homens e mulheres adultos. Para as mulheres grávidas, devido à hemodiluição e à transferência ativa para o feto, a EFSA (European Food Safety Authority) recomenda um aumento de 10 mg/dia em comparação com uma mulher adulta não grávida, ou seja, 120 mg/dia. Para os fumadores, recomenda-se um aumento de 35 mg/dia, devido à oxidação e ao stress celular causados pelo fumo.(44)

Embora a vitamina C seja geralmente bem tolerada, o seu consumo excessivo pode causar diversos efeitos secundários, dependendo das doses ingeridas. A dose máxima tolerável por via oral é estimada em dois gramas por dia.(45) Em doses elevadas,

a vitamina C pode provocar agitação e insônia, especialmente se for tomada tardiamente durante o dia. Distúrbios gastrointestinais, como diarreias, náuseas ou vômitos, são frequentes com consumos elevados. A acidificação da urina induzida por uma ingestão significativa de ácido ascórbico pode agravar a eliminação de ácido oxálico, aumentando assim o risco de formação de cálculos renais, especialmente em pessoas com hiperoxalúria primária. Pode também favorecer a acumulação de ácido úrico e oxalato na urina. (46)

Doses muito elevadas, como seis gramas por dia, estão associadas a efeitos secundários mais graves. Entre eles estão enxaquecas, dores de cabeça, rubor facial, vertigens e uma perturbação do equilíbrio antioxidante do organismo. Em indivíduos com talassemia ou hemocromatose, tais doses podem exacerbar a sobrecarga de ferro, provocando complicações graves.

Outro efeito sério é a hemólise, que pode ocorrer em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6FD). Esta destruição dos glóbulos vermelhos pode ter repercussões importantes na saúde como anemia hemolítica aguda, icterícia, dores abdominais, urina escura e, em casos graves, insuficiência renal aguda.(45-47)

2. A vitamina C e o escorbuto - uma ligação histórica

2.1. O escorbuto e as expedições marítimas

O escorbuto é uma das doenças nutricionais mais antigas, tendo sido um flagelo para os marinheiros durante as grandes expedições marítimas. Esta doença, causada por uma carência grave de vitamina C, dizimou as tripulações e comprometeu muitas expedições marítimas.(48)

Os primeiros sinais da doença são frequentemente discretos, consistindo em fadiga, fraqueza muscular e dores articulares. Sem tratamento, o escorbuto progride rapidamente e causa sintomas graves, como sangramento nas gengivas, perda dos dentes, erupções cutâneas, anemia e desenvolvimento de feridas não cicatrizantes.(49)

Durante séculos, o escorbuto foi uma das doenças mais temidas pelos marinheiros, especialmente durante as grandes expedições dos séculos XV a XVIII. Calcula-se que esta patologia tenha causado a morte a mais de 2 milhões de marinheiros entre a primeira viagem de Cristóvão Colombo e a expansão da marinha a vapor, em meados do século XIX, que reduziu significativamente o tempo das viagens oceânicas.(48)

2.2. As descobertas médicas que permitiram a prevenção do escorbuto

Durante vários séculos, os marinheiros europeus enfrentaram o escorbuto sem conhecer a sua causa nem o seu tratamento. Atribuíam frequentemente a doença a um desequilíbrio interno causado pelas condições de vida no mar, como a humidade ou a qualidade do ar. Esta falta de compreensão científica limitava, assim, a eficácia dos tratamentos propostos.

A compreensão progressiva da causa do escorbuto levou a tentativas de prevenção. Foram experimentados remédios empíricos como vinagre, sidra, chucrute e até elixir de vitriolo, mas com pouco sucesso.(54)

Só com as experiências de James Lind, em 1747, é que a relação entre os citrinos e a prevenção do escorbuto foi claramente estabelecida. Lind conduziu aquele que é muitas vezes considerado o primeiro ensaio clínico, dividindo marinheiros com escorbuto em grupos e administrando-lhes diferentes tratamentos. Apenas os que receberam laranjas e limões apresentaram uma recuperação rápida.(55-56)

Apesar destas descobertas, foram necessárias décadas para que a *Royal Navy* adotasse plenamente as recomendações de Lind. Só em 1795 é que a marinha britânica começou a distribuir sistematicamente sumo de limão (mais tarde substituído por sumo de lima) às tripulações. Os resultados foram rápidos e impressionantes, dando uma vantagem significativa aos britânicos nas suas missões de exploração e campanhas militares.

2.3. O escorbuto na atualidade

Apesar dos progressos significativos realizados na compreensão e no tratamento do escorbuto desde os trabalhos pioneiros de James Lind no século XVIII, esta doença outrora devastadora continua a ter impacto no século XXI. Com efeito, embora o escorbuto seja hoje considerado uma patologia rara nos países desenvolvidos, algumas populações vulneráveis continuam a ser afetadas devido a vários fatores sociais, médicos e geográficos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que uma ligeira deficiência em vitamina C corresponde a níveis séricos compreendidos entre 2 e 3 mg/L, o que acarreta um risco moderado de desenvolver escorbuto. Fala-se de carência para concentrações inferiores a 2 mg/L.(57)

2.3.1. População geral

2.3.1.1. Países desenvolvidos

Mesmo nas sociedades modernas dos países desenvolvidos, nem todos beneficiam necessariamente de um aporte suficiente de vitamina C. Para compreender melhor a dimensão deste problema e identificar as populações mais vulneráveis, foram realizados numerosos estudos epidemiológicos (**Tabela 4**).

O estudo europeu EPIC-Norfolk, realizado em Inglaterra entre 1993 e 1997, é o mais importante estudo que avaliou o estado nutricional em vitamina C. Entre 22474 pacientes com idades entre 40 e 79 anos, com um consumo diário médio de vitamina C estimado em 85 mg/dia, 10,7% sofriam de hipovitaminose C e 1,4% apresentavam uma carência severa (58).

Num estudo realizado nos Estados Unidos (1998) junto de 494 pacientes em ambulatório com idades compreendidas entre 6 e 92 anos, a concentração plasmática média de vitamina C foi de $32,4 \pm 13,6$ $\mu\text{mol/L}$. A prevalência de carência em vitamina C (níveis $<11,4$ $\mu\text{mol/L}$) era de 6%, enquanto 30,4% dos participantes apresentavam níveis insuficientes de vitamina C (níveis entre 11,4 e 28,4 $\mu\text{mol/L}$).⁽⁵⁹⁾

O estudo da Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES 2003-2004) realizado nos Estados Unidos com 7277 participantes revelou que 7,1% da população total e 8,4% dos adultos apresentavam carência de vitamina C (nível sérico $<11,4$ $\mu\text{mol/L}$). Os fumadores e as pessoas com baixos rendimentos emergiram como sendo particularmente afetados, com taxas de carência de 18% e 17,4%, respetivamente, nos homens.⁽⁶⁰⁾ Comparativamente aos dados do inquérito NHANES III (1988-1994), em que a prevalência de carência era de 14,8% nos adultos, observou-se uma melhoria significativa do estado em vitamina C, com uma redução de 44% da prevalência global de carência. ⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾

Um estudo conduzido em vários países europeus avaliou o aporte de vitamina C em adultos. Na maioria dos casos, 10 a 20% da população tinha um aporte insuficiente de vitamina C. Contudo, essa taxa era mais elevada na Irlanda, no Reino Unido e na Finlândia, atingindo 31 a 40% nos adultos.⁽⁶²⁾

Tabela 4. Prevalência da carência de vitamina C em adultos em países desenvolvidos

Estudo	País e período	Número de participantes	População estudada	Prevalência relatada
EPIC-Norfolk (McCall et al., 2019)	Inglaterra, 1993–1997	22 474 participantes 40–79 ans	População geral de adultos	hipovitaminose C = 10,7% carência severa = 1,4%
Johnston & Thompson, 1998	Estados Unidos 1998	494 participantes 6–92 ans	População ambulatorios	hipovitaminose C = 30,4% carência severa =6%
NHANES III	Estados Unidos 1988-1994	15 769 participantes 12–74 ans	População geral de adultos	Carência =14,8%
NHANES 2003–2004	Estados Unidos 2003–2004	7 277 participantes	População geral de adultos	7,1% de carência na população total
Roman Viñas et al. (2011)	Vários países europeus	Adultos (tamanho não especificado)	População geral de adultos	10–20% dos adultos apresentavam um aporte insuficiente de vitamina C, com valores a atingir 31–40% na Irlanda, no Reino Unido e na Finlândia

O escorbuto, durante muito tempo considerado erradicado, desperta agora um interesse renovado. Vários relatos de casos recentes evidenciam as suas diversas manifestações de acordo com as diferentes especialidades médicas (**Tabela 5**).

Tabela 5. Casos relatados de escorbuto em países desenvolvidos

Caso	País+ data	Idade	Sexo	Apresentação clínica principal.	Tratamento / evolução	Fonte
1	Estados Unidos da América (2015)	19 anos	M	Dores dorsais severas, fadiga, erupção petéuica	Melhoria rápida após suplementação de vitamina C	(63)
2	Canadá (2008)	47 anos	M	Confusão, letargia, anorexia, fadiga, erupção perifolicular, hematomas nos membros inferiores	Suplementação de vitamina C em alta dose; resolução rápida dos sintomas	(64)
3	Espanha (2024)	49 anos	M	Púrpura generalizada, hemartrose, epistáxis, astenia	Melhoria rápida após suplementação de vitamina C	(65)
4	Austrália (2024)	50 anos	M	Erupção petéuica dolorosa nos membros inferiores, hematúria macroscópica, anemia macrocítica	Vitamina C (1 g/dia). Desaparecimento rápido da erupção e da hematúria	(66)
5	Estados Unidos da América (2008)	57 anos	M	Dores e importante hematoma espontâneo na coxa, dispneia, erupção petéuica, anemia	Suplementação em vitamina C (1 g/dia). Melhoria clínica rápida (das lesões cutâneas e da anemia).	(67)
6	Estados Unidos da América (2022)	72 anos	F	Queda relacionada com fraqueza muscular, equimoses bilaterais (tornozelos e coxas), gengivite, fadiga, perda de peso, erupção petéuica nos membros inferiores.	Suplementação de 500 mg/dia de vitamina C + multivitaminas. Desaparecimento rápido da fadiga e melhoria das lesões.	(68)
7	Portugal (2019)	77 anos	M	Grande hematoma espontâneo na coxa, púrpura extensa não palpável nos membros inferiores, hemorragias perifoliculares, «pêlos em saca-rolhas», hipertrofia gengival, anemia.	Suplementação de vitamina C (1 000 mg/dia) e correção de outras carências (B12, folatos). Melhora clínica (do hematoma, correção da anemia).	(69)
8	Portugal (2023)	63 anos	M	Perda de peso significativa há um ano, lesões cutâneas arroxeadas (membros inferiores), gengivorragias, hiperqueratose perifolicular; infecção concomitante por SARS-CoV-2 (COVID-19 grave).	Vitamina C por via oral (100 mg × 3/dia). Lesões cutâneas em resolução progressiva após o tratamento e melhoria do estado nutricional.	(70)

2.3.1.2. Países em vias de desenvolvimento

Nos países em desenvolvimento, o acesso a uma alimentação variada e equilibrada continua a ser um grande desafio devido a múltiplos fatores. As restrições económicas, o clima e a geografia influenciam a disponibilidade de frutas e legumes frescos, acentuando, assim, as carências nutricionais, o que favorece o aparecimento do escorbuto (**Tabela 6**).

Em 2011, um grande estudo realizado na Índia com mais de 5600 pessoas com idade superior a 60 anos. A prevalência de deficiência de vitamina C era de 74% no norte da Índia e de 46% no sul da Índia.(71)

Um Inquérito Nacional de Nutrição realizado em 1999 com 920 mulheres mexicanas com idades compreendidas entre os 12 e os 49 anos indicou que cerca de 40% das mulheres apresentavam níveis séricos que evidenciavam uma deficiência de vitamina C.(72)

Em 2004, um estudo conduzido junto de pessoas idosas do Equador (n=369), indicou que 43% das pessoas estavam com carência grave e que o nível médio de vitamina C era muito baixo, de 15 μ mol/L.(73)

No Brasil, em 2007, um pequeno estudo envolvendo 117 mulheres grávidas admitidas no hospital de São Paulo indicou que 31% apresentavam hipovitaminose C e que o nível médio de vitamina C era de 33 μ mol/L.(74)

Finalmente, em 2005, um pequeno estudo sul-africano avaliou as concentrações de vitamina C em 285 participantes. Foi observado um estado médio baixo de vitamina C de 25 μ mol/L nestes participantes. Observou-se uma elevada prevalência de hipovitaminose C (definida como <34 μ mol/L neste estudo) (média 66%; 84% para os homens e 62% para as mulheres).(75)

Tabela 6. Prevalência da carência de vitamina C em adultos em países em vias de desenvolvimento

Estudo	País	Date	Número de participantes	População estudada	Prevalência da carência
(71) (Ravindran et al., 2011)	Índia	2011	5600	peçoas com mais de 60 anos	norte da Índia = 74% sul da Índia = 46%
(72) (Villalpando et al., 2003)	México	1999	920	Mulheres de 12-49 anos	Carência= 40%
(73) (Hamer et al., 2008)	Equador	2004	369	peçoas idosas	carência grave= 43%
(74) (Madruga et al., 2008)	Brasil	2007	117	mulheres grávidas admitidas no hospital	Carência = 31%
(75) (Charlton et al., 2005)	África do Sul	2005	285	População geral de adultos	Carência média= 66% para os homens =84% para as mulheres=62%

2.3.2. População pediátrica

O interesse crescente pelo escorbuto em idade pediátrica deve-se à sua reemergência em países desenvolvidos, frequentemente associada a padrões alimentares seletivos, restrições alimentares médicas ou comportamentais, e contextos de vulnerabilidade social. Nesta fase da vida, a carência de vitamina C afeta processos biológicos cruciais ao crescimento, como a síntese do colagénio, a formação óssea e a resposta imunitária. Clinicamente, pode manifestar-se com dor musculoesquelética, edema, recusa em andar, hemorragias gengivais, irritabilidade e atraso ponderoestatural.

Entre 2015 e 2023, em França, 888 crianças foram hospitalizadas por escorbuto. Antes da pandemia de COVID-19, a incidência mensal aumentava cerca de 0,05% por mês. Após o início da pandemia, observa-se uma alteração significativa, com um aumento de 1,9% por mês, o que conduziu a um crescimento cumulativo de 34,5% na incidência de escorbuto ao longo de todo o período. De forma mais acentuada, as crianças com

idades entre os 5 e os 10 anos registaram um aumento cumulativo de 200,8% e as raparigas um aumento de 65,8% (Tabelas 7 e 8).(76)

Nos Estados Unidos, uma análise retrospectiva de 19 413 465 pacientes pediátricos hospitalizados entre 2016 e 2020 revelou um aumento notável na incidência de escorbuto. Em 2016, a incidência era de 8,21 por 100 000 crianças, tendo aumentado para 26,67 por 100 000 em 2020. Ao longo de todo o período, foram registados 265 casos de escorbuto, com uma idade média de 2,15 anos e uma predominância do sexo masculino (69,8%).(77)

Na Austrália, um estudo retrospectivo realizado num hospital pediátrico durante um período de três anos (agosto de 2019 a julho de 2022) avaliou a carência de vitamina C em 887 crianças. Entre elas, 272 (31%) apresentavam um nível de vitamina C inferior a 23 $\mu\text{mol/L}$ e 13 (5%) apresentavam sintomas claros de escorbuto.(78)

Tabela 7. Prevalência do escorbuto na população pediátrica.

Etsudo	País	Date	Número de participantes	População estudada	Principais resultados
(76) (Assad et al., 2024)	França	2015 - 2023	888	crianças hospitalizadas (<18 anos) diagnosticadas de escorbuto.	Incidência acumulada em alta de 34,5% após o início do COVID.
(77) (Reikersdorfer et al., 2024)	Estados Unidos	2016 - 2020	19 413 465	19 413 465 hospitalizações pediátricas, das quais 265 casos de escorbuto.	A incidência passou de 8,2 por 100 000 em 2016 para 26,7 por 100 000 em 2020. Os casos dizem respeito, em média, a crianças de 2,15 anos.
(78) (Heerden et al., 2024)	Austrália	2019 - 2022	887	doentes pediátricos hospitalizados	272 (31 %) apresentavam um nível de vitamina C inferior a 23 $\mu\text{mol/L}$, e 13 (5 %) estavam sintomáticos do escorbuto.

Tabela 8. Casos relatados de escorbuto em pediatria.

Caso	País+ Ano	Idade + Sexo	Apresentação clínica principal	Tratamento/ evolução	Fonte
1	França (2015)	3 anos (M)	Recusa de andar, perda de peso, astenia. Apresenta palidez, dores musculares com atitude de flexão dos membros inferiores, gengivite hemorrágica persistente há cerca de um mês e um púrpura nas pernas.	Suplementação oral de vitamina C (250 mg/dia) associada a uma dose única de 100 000 UI de colecalciferol; melhoria notável em 48 h, desaparecimento do púrpura em 10 dias.	(79)
2	França (2015)	18 meses (M)	Dores nos membros inferiores, palidez, dores intensas que limitam a mobilidade (recusa em sentar ou em suportar o peso), gengivite com aparecimento de bolhas hemorrágicas e de um púrpura.	Suplementação oral de vitamina C (250 mg/dia) associada a uma dose única de 100 000 UI de colecalciferol ; melhoria em 48 h e retomada da função motora (capacidade de se sentar) constatada aos 15 dias.	(79)
3	França (2014)	7 anos (M)	Síndrome hemorrágica difusa (gingivorragia, púrpura), dores ósseas, recusa de andar, com anomalias radiográficas (linha metafisária densa, banda lúcida).	Suplementação inicial de vitamina C a 500 mg/dia durante 5 dias, depois 200 mg/dia Desaparecimento dos sinais hemorrágicos e diminuição da dor em 7 dias.	(80)
4	França (2014)	7 anos (M)	Hospitalizado por febre intermitente durante 2 meses, dores difusas, recusa em andar, gengivite com bolhas hemorrágicas e púrpura petéquia. Dieta insuficiente (800 kcal/d) e anemia microcítica.	Suplementação de vitamina C a 500 mg/dia durante 5 dias, depois 200 mg/dia durante 3 meses. Melhoria rápida, com desaparecimento das gengivorragias em 6 dias e retomada da marcha o 12.º dia.	(80)
5	França (2018)	3 anos (M)	Atraso no crescimento, regressão da marcha, perturbações alimentares e comportamentais, dores esqueléticas.	Administração de vitamina C com recuperação rápida da função motora e melhoria do estado geral.	(81)
6	França (2018)	3,5 anos (F)	Dor ao caminhar, choro persistente, dor nas pernas, cansaço, irritabilidade	Administração de vitamina C, que conduz a uma rápida redução dos sintomas	(81)
7	França (2018)	3 anos (F)	Incapacidade de andar, dor nos membros inferiores, febre, incapacidade funcional	Administração de vitamina C com melhoria rápida da dor e da função motora	(81)
8	Estados Unidos da América (2023)	2 anos e 9 meses (M)	Dor nos membros inferiores, recusa em andar, sangramento gengival, atraso na fala, dieta muito restrita	Tratamento sintomático inicial (AINE) seguido de um suplemento de vitamina C (500 mg/d); melhoria em 1 mês (a hemorragia gengival recomeçou e desapareceu).	(82)
9	Estados Unidos da América (2019)	5 anos (F)	Erupção cutânea persistente, dor nos membros inferiores (dor nos joelhos), historial de alimentação muito restrita	Início da administração de ácido ascórbico e orientação para um programa de dieta intensiva, com melhoria significativa do IMC e resolução dos sintomas	(83)

Tabela 8 (continuação). Casos relatados de escorbuto em pediatria.

Caso	País+ Ano	Idade + Sexo	Apresentação clínica principal	Tratamento/ evolução	Fonte
10	Itália (2020)	3 anos (M)	Astenia, dores músculo-esqueléticas nos membros inferiores, recusa em andar, anemia grave, hematoquezia, gengivite e petéquias	A toma de um suplemento de vitamina C (300 mg/d durante 28 dias, depois 100 mg/d na fase de manutenção) associada à reintrodução progressiva de frutos e legumes, com uma melhoria nítida em 90 dias.	(84)
11	Argentina (2022)	11 anos (M)	Fraqueza dos membros inferiores com impotência funcional progressiva, astenia, adinamia, mialgias, perda de apetite e de peso, lesões purpúricas e anomalias orais.	Tratamento com vitamina C dose de carga de 1000 mg/dia durante 14 dias, seguida de manutenção de 500 mg/dia. Observou-se uma recuperação progressiva da força a partir do 7º dia, com bipedalismo e melhoria das lesões cutâneas aos 15 dias, e um seguimento favorável aos dois meses.	(85)

2.3.3. Populações em risco de hipovitaminose C

2.3.3.1. As pessoas idosas

O escorbuto, sendo uma doença causada pela deficiência de vitamina C, é frequentemente associado à desnutrição. Nas pessoas idosas o risco de desnutrição é muito frequente, sendo que entre 20 a 60% das pessoas idosas sofrem de desnutrição.(86)

Nos anos 1970, estudos realizados no Reino Unido mostraram que metade das pessoas idosas que viviam em casa níveis plasmáticos de vitamina C inferior a 2 mg/L.(87)

Um estudo francês realizado em 1994 com 1108 pessoas não hospitalizadas revelou que 5% das mulheres e 12% dos homens tinham um nível de vitamina C inferior a 2 mg/L. Este nível aumentava com a idade, atingindo 15% nas mulheres e 20 % nos homens com mais de 65 anos.(88)

Na Índia, entre 5600 adultos com mais de 60 anos, foi observada uma deficiência importante em 59% dos pacientes e 81% apresentavam uma hipovitaminose C. O estudo indicou que estes resultados refletiam os baixos níveis de ingestão alimentar de vitamina C, entre 23 e 34 mg/dia.(89)

2.3.3.2. As pessoas sem-abrigo, isoladas e/ou em situação de precariedade

As pessoas em situação de precariedade têm um acesso dificultado a uma alimentação diversificada e equilibrada, indispensável para manter um equilíbrio nutricional e evitar défices. Sendo a vitamina C totalmente proveniente da alimentação, as pessoas afetadas correm, portanto, um risco elevado de desenvolver uma deficiência em vitamina C, seguida de escorbuto.

Vários estudos parecem demonstrar uma ligação entre precariedade e escorbuto. É o caso de um estudo francês, realizado entre julho de 1999 e maio de 2000 pelo Instituto Nacional de Investigação Agronómica. Numa população de 87 sem-abrigo parisienses, 95% dos participantes apresentavam uma carência em vitamina C, com 72% a exibirem níveis séricos inferiores a 6 $\mu\text{mol/l}$.(90)

Entre 2009 e 2011, um estudo prospetivo realizado no sul de França avaliou a prevalência do escorbuto em 1328 pessoas em situação de sem-abrigo. Revelou uma prevalência de escorbuto de 3,6% (com níveis de ascorbinemia inferiores a 2 mg/L), ilustrando o impacto da precariedade na carência de vitamina C.(91)

3. Aplicações terapêuticas modernas da vitamina C

3.1. Infecções e sistema imunitário

A vitamina C é reconhecida pelas suas propriedades antioxidantes e imunomoduladoras, intervindo a vários níveis na resposta imunitária inata e adaptativa, desempenhando um papel essencial na prevenção e modulação dos processos infecciosos, como discutido na secção 1.4.3 deste trabalho.

3.1.1. Prevenção e tratamento das infeções respiratórias (Constipação/gripe)

O efeito da vitamina C nas infeções respiratórias agudas tem sido amplamente estudado e será, provavelmente, o uso mais conhecido por parte da população. A sua eficácia é objeto de debate científico há várias décadas. Linus Pauling, em 1970, foi um dos primeiros a sugerir que doses elevadas de vitamina C poderiam reduzir significativamente a incidência e a duração da constipação.(92)

Em 1972, um ensaio clínico duplamente cego realizado por Anderson *et al* avaliou o efeito de 1 g de vitamina C por dia sobre a frequência e duração das constipações. Embora a frequência média das constipações não tenha diminuído significativamente, o número de dias de incapacidade (confinamento em casa ou ausência ao trabalho) diminuiu em 30% no grupo que tomou vitamina C comparado ao grupo que tomou placebo.(93)

Embora algumas investigações adicionais tenham confirmado uma ligeira redução da duração e da gravidade dos sintomas da constipação (em média 8% nos adultos e 14% nas crianças), o efeito na população geral permanece ligeiro.(94)

No entanto, em certas populações específicas expostas a um stress físico importante, tais como atletas de resistência (maratonistas, esquiadores, ciclistas) ou militares em condições extremas, a suplementação com vitamina C demonstrou uma eficácia mais clara, com uma redução significativa do risco de infeções respiratórias que pode atingir os 50%.(95) Esta eficácia aumentada pode ser explicada pelo facto de que o stress físico intenso induz um aumento significativo da produção de ROS, levando a um maior stress oxidativo. A vitamina C, sendo um potente antioxidante, ajuda a neutralizar essas moléculas, protegendo as células imunitárias e mantendo a resposta imune eficiente.

Relativamente à gripe, em 1961 Ritzel observou uma diminuição da incidência e da duração dos episódios gripais em crianças que recebiam 1 g de vitamina C por dia. Em 1967, Kimbarowski confirmou este efeito benéfico.(96)

Em 1997, um estudo realizado em estudantes universitários, demonstrou que a suplementação com vitamina C (1000 mg a cada hora durante 6h, seguida de 3 g por dia) permitia reduzir em 85% os sintomas da gripe em comparação com o grupo controle tratado com analgésicos e descongestionantes. Trata-se de uma dose bastante elevada, que, embora geralmente bem tolerada, pode provocar diarreia ou, em casos raros, cálculos renais.(97)

Um estudo *in vivo* realizado em ratos geneticamente modificados (modelo Gulo -/-) incapazes de sintetizar vitamina C mostrou que estes animais apresentavam uma mortalidade claramente superior após infecção pelo vírus influenza A/H3N2, comparativamente aos ratos suplementados com vitamina C. Os ratos com carência desta vitamina tinham maior carga vírica nos pulmões, uma inflamação mais exacerbada e uma resposta imunitária enfraquecida. Pelo contrário, os ratos suplementados com vitamina C combatiam melhor a infecção e a inflamação.(98)

3.1.2. A vitamina C e a septicemia

A septicemia, ou sepsis, é uma infecção grave da circulação sanguínea provocada pela proliferação de microrganismos patogênicos. Esta síndrome é caracterizada pelo desequilíbrio das citocinas pró- e anti-inflamatórias, uma ativação vascular e um aumento da produção de ROS.

A fisiopatologia da sepsis inclui hipotensão, hipóxia tecidual, ativação da cascata de coagulação, que em casos raros provoca uma coagulação intravascular disseminada (CID) e uma taxa de mortalidade elevada.(99)

A vitamina C tem despertado uma atenção crescente como tratamento adjuvante da septicemia, dado o seu papel contra o stress oxidativo, a atividade endotelial e a inflamação desregulada. Neutraliza as ROS e RNS, protegendo o endotélio e a microcirculação. Enquanto cofator na síntese das catecolaminas e da vasopressina, sustenta a estabilidade hemodinâmica em caso de choque séptico. Modula ainda imunidade, reforçando a proliferação linfocitária, a fagocitose e a sobrevivência das células imunitárias, o que pode limitar a hiperinflamação e as lesões associadas (**Figura 13**). (100)

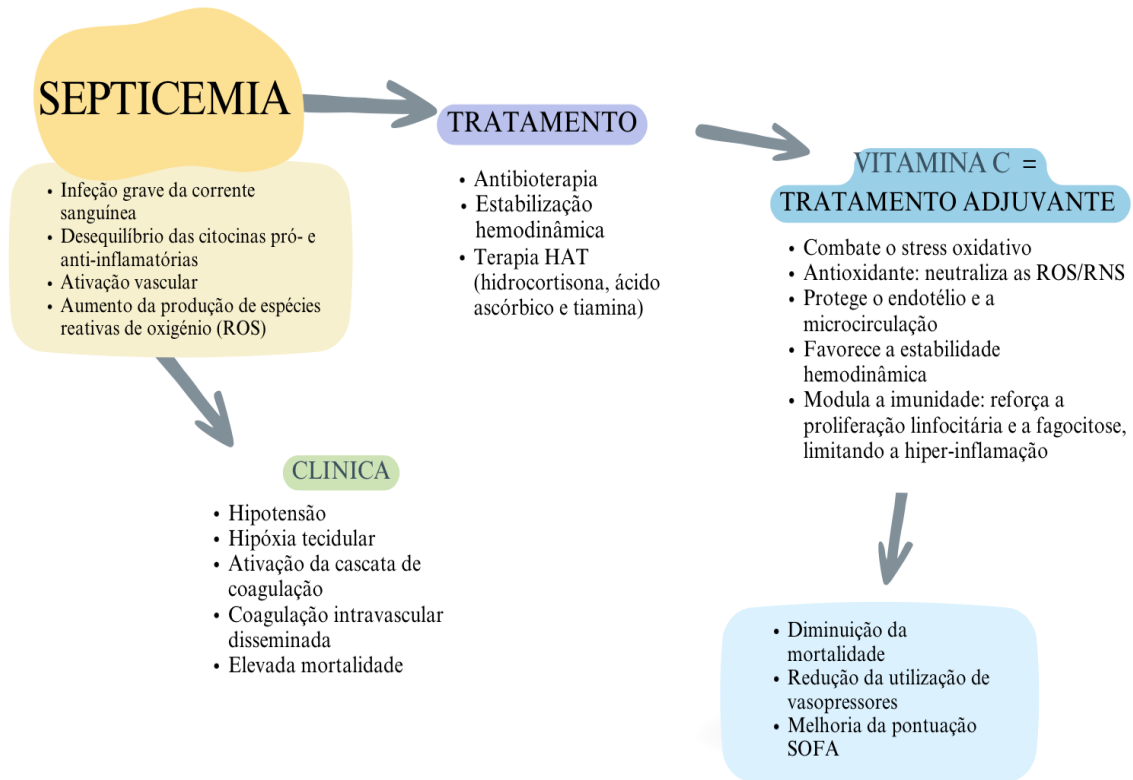


Figura 13. Papel da vitamina C na septicémia

Vários ensaios clínicos foram realizados para testar a eficácia da vitamina C como tratamento adjuvante da septicémia, classicamente tratada por antibioterapia precoce, estabilização hemodinâmica e controlo da fonte infecciosa. Entre elas, o ensaio aleatorizado controlado CITRIS-ALI avaliou o efeito de uma perfusão intravenosa de vitamina C em dose elevada (50 mg/kg a cada 6 horas durante 96 horas) em 167 doentes com septicémia e insuficiência respiratória aguda. Embora os biomarcadores inflamatórios (proteína C-reativa, trombomodulina, SP-D) e os scores de órgãos (SOFA) não tenham apresentado diferenças, a mortalidade aos 28 dias foi significativamente menor no grupo tratado (29,8% contra 46,3%), sugerindo um efeito protetor tardio ou indireto.(101)

Num outro estudo, *Marik et al.* (2017) propuseram uma estratégia terapêutica combinando vitamina C (1,5 g a cada 6 horas), hidrocortisona (1,5 g a cada 6 horas) e tiamina (200 mg a cada 12 horas), administrada precocemente. O seu estudo retrospectivo, envolvendo 94 doentes em choque séptico, revelou uma redução muito significativa da mortalidade hospitalar, passando de 40,4% no grupo controlo para 8,5% no grupo tratado. Esta abordagem inovadora, denominada «*HAT therapy*» (do inglês *Hydrocortisone - Ascorbic acid - Thiamine*), foi interpretada como uma estratégia sinérgica que atua

simultaneamente na regulação da resposta inflamatória, na redução do stress oxidativo e na restauração do metabolismo mitocondrial. A hidrocortisona exerce um efeito anti-inflamatório potente e estabiliza a função endotelial, a vitamina C reduz o stress oxidativo e melhora a função imunitária; e a tiamina contribui para o metabolismo energético celular e previne a acidose láctica.(102)

Para melhor sintetizar os resultados heterogêneos dos ensaios clínicos, foram recentemente publicadas várias meta-análises. A de Muhammad *et al.* (2022), englobando 17 ensaios clínicos e mais de 3000 doentes, concluiu que a vitamina C permite uma redução significativa da mortalidade global, uma diminuição do score SOFA e uma redução das necessidades de vasopressores, além de melhorar os marcadores de função hepática e renal. Estes resultados foram mais evidentes nos estudos que utilizaram doses elevadas por via intravenosa durante pelo menos 4 dias.(103)

No mesmo sentido, a meta-análise realizada por Wen *et al.* (2023), incluindo 24 ensaios clínicos aleatorizados controlados, confirmou o interesse da vitamina C em diversos critérios clínicos, particularmente nos doentes com septicemia grave. Contudo, os autores destacam uma heterogeneidade importante entre estudos, os efeitos positivos são sobretudo observados quando a vitamina C é administrada em doses elevadas, precocemente e durante um período prolongado. A análise de subgrupos revelou igualmente que os benefícios poderiam ser aumentados quando administrada em associação com outros agentes.(104)

O estudo de coorte prospetivo de Gonzalez-Vazquez *et al.* (2024) evidenciou uma redução da mortalidade nos doentes com score SOFA ≥ 9 (numa escala de 0 a 24) graças à adição de vitamina C intravenosa ao protocolo padrão.(105)

Uma meta-análise de Sato *et al.* (2021), envolvendo 11 ensaios clínicos aleatorizados controlados e reunindo 1737 doentes, avaliou o efeito da vitamina C intravenosa em dose elevada sobre a mortalidade a curto prazo (28 ou 30 dias, ou mortalidade hospitalar). A análise não revelou uma redução estatisticamente significativa desta mortalidade. Em contrapartida, benefícios clínicos foram identificados, com uma redução marcada da duração de utilização dos vasopressores e uma melhoria do score SOFA às 72–96 horas.(106)

Embora muitas meta-análises recentes apontem para benefícios clínicos da vitamina C, especialmente quando administrada precocemente e em doses elevadas, nem todas chegam às mesmas conclusões. Algumas, como a de Muhammad *et al.* (2022), relatam uma redução significativa da mortalidade global, enquanto outras, como a de Sato

et al., não identificam efeitos estatisticamente significativos nesse critério. Estas divergências podem refletir diferenças metodológicas entre os estudos incluídos, tais como o momento da administração (precoce vs. tardio), a dose total administrada (alta vs. moderada), a via de administração (oral vs. intravenosa), o tipo de população (doentes em UCI vs. em enfermaria), bem como os critérios de inclusão, os desfechos primários avaliados (mortalidade, SOFA, tempo de internamento) e a duração da intervenção.

3.2. A vitamina C na oncologia

A vitamina C possui vários mecanismos de ação que podem ser relevantes no tratamento do cancro, especialmente quando é utilizada em doses elevadas. Consoante a dose administrada e a via pela qual é administrada (oral ou intravenosa), os seus efeitos podem variar consideravelmente. Esta vitamina é capaz tanto de proteger as células normais contra os danos, como também, em certas condições, de agir especificamente contra as células cancerígenas.

Quando presente em concentrações baixas a moderadas, a vitamina C atua sobretudo como um antioxidante. Ao eliminar radicais livres, a vitamina C ajuda a preservar a estabilidade genética das células e protege o organismo contra os desequilíbrios que estão na origem de processo como a carcinogénese. Desempenha, assim, um papel importante na prevenção e proteção dos tecidos saudáveis.(107)

Mas quando é administrada em doses muito elevadas, especialmente por via intravenosa, a vitamina C atua de forma diferente. Neste caso, pode tornar-se pró-oxidante, ou seja, em vez de bloquear a oxidação, favorece-a nas células cancerígenas. Com efeito, em concentrações elevadas, a vitamina C pode interagir com certos metais presentes nos tecidos, como o ferro, para produzir peróxido de hidrogénio. Esta molécula é tóxica para as células cancerígenas, pois estas são frequentemente menos capazes do que as células normais de eliminar eficazmente este agente oxidante. Isto provoca então uma acumulação de radicais livres no interior das células tumorais, o que pode levar à sua morte por apoptose. Este fenómeno é seletivo, as células saudáveis possuem sistemas antioxidantes mais eficazes, nomeadamente níveis mais elevados de catalase e glutathione peroxidase, enzimas responsáveis pela decomposição do peróxido de hidrogénio. Em contraste, muitas células cancerígenas apresentam deficiências nestes sistemas enzimáticos, o que as torna mais vulneráveis ao stress oxidativo induzido por peróxido

de hidrogénio, levando a danos irreparáveis no DNA, nas proteínas e nas membranas, culminando em apoptose ou necrose celular.(108)

Este mecanismo é ainda mais interessante em certos tumores que se caracterizam pela presença de elevados níveis de ferro. As células cancerígenas têm frequentemente necessidade de maiores concentrações de ferro para se multiplicarem rapidamente. Aumentam, por isso, a quantidade de proteínas que permitem absorver o ferro no seu ambiente. Este ferro em excesso favorece a produção de radicais livres muito potentes quando a vitamina C é administrada em dose elevada. Isso aumenta a toxicidade dirigida contra as células tumorais. Investigadores conseguiram mesmo medir esta sensibilidade ao tratamento com vitamina C, observando a quantidade de ferro nos tumores com a ajuda de técnicas de imagem como a ressonância magnética funcional (RM T2*). Os doentes cujos tumores eram ricos em ferro obtiveram melhores resultados após o tratamento, o que mostra que esta abordagem pode ser personalizada.(109)

Outro efeito importante da vitamina C diz respeito ao seu papel na regulação da expressão génica, nomeadamente através de mecanismos epigenéticos. A epigenética corresponde ao conjunto de mecanismos que controlam a ativação ou inativação dos genes sem modificar diretamente o ADN. Certas enzimas envolvidas nestes processos necessitam da vitamina C para funcionarem corretamente. É o caso, por exemplo, das enzimas da família TET e das desmetilases das histonas, que participam na reativação de genes normalmente protetores, chamados genes supressores tumorais. As TET são dioxigenases dependentes de ferro e vitamina C que catalisam a oxidação da 5-metilcitosina para 5-hidroximetilcitosina, facilitando a desmetilação ativa do DNA. Este processo pode levar à reativação de genes supressores tumorais, muitas vezes silenciados por hipermetilação em células cancerígenas. De forma semelhante, as desmetilases de histonas, como as da família JmjC, também requerem vitamina C como cofator para remover grupos metilo das histonas, modificando a estrutura da cromatina e favorecendo a transcrição de genes com papel protetor contra o cancro.

Ao promover a ação destas enzimas, a vitamina C pode contribuir para restaurar o bom funcionamento celular e travar a progressão do tumor. Isso representa um mecanismo indireto de ação, mas relevante para o combate da proliferação celular, influenciando o comportamento das células tumorais através da regulação do seu património genético. (110)

Adicionalmente, a vitamina C também pode limitar a angiogénese, ou seja, a capacidade do tumor de formar novos vasos sanguíneos para assegurar aporte nutricional

para o seu desenvolvimento e multiplicação acelerados. A angiogénese é um processo que, embora fisiológico em contextos como a cicatrização ou o desenvolvimento embrionário, é desregulado nos tumores. Neste contexto, a angiogénese é estimulada de forma anómala para garantir o fornecimento de oxigénio e nutrientes ao tecido tumoral em crescimento, sendo essencial para a progressão e metastização do cancro. Ao reduzir a expressão de certos fatores como o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), a vitamina C contribui para abrandar este processo. Isso poderia assim privar o tumor de oxigénio e de nutrientes, o que limita a sua progressão e a sua capacidade de metastização.(111)

Estas diferentes ações fazem da vitamina C um adjuvante terapêutico promissor, embora sejam ainda necessários estudos complementares para compreender melhor em que situações clínicas seria mais eficaz (**Figura 14**).

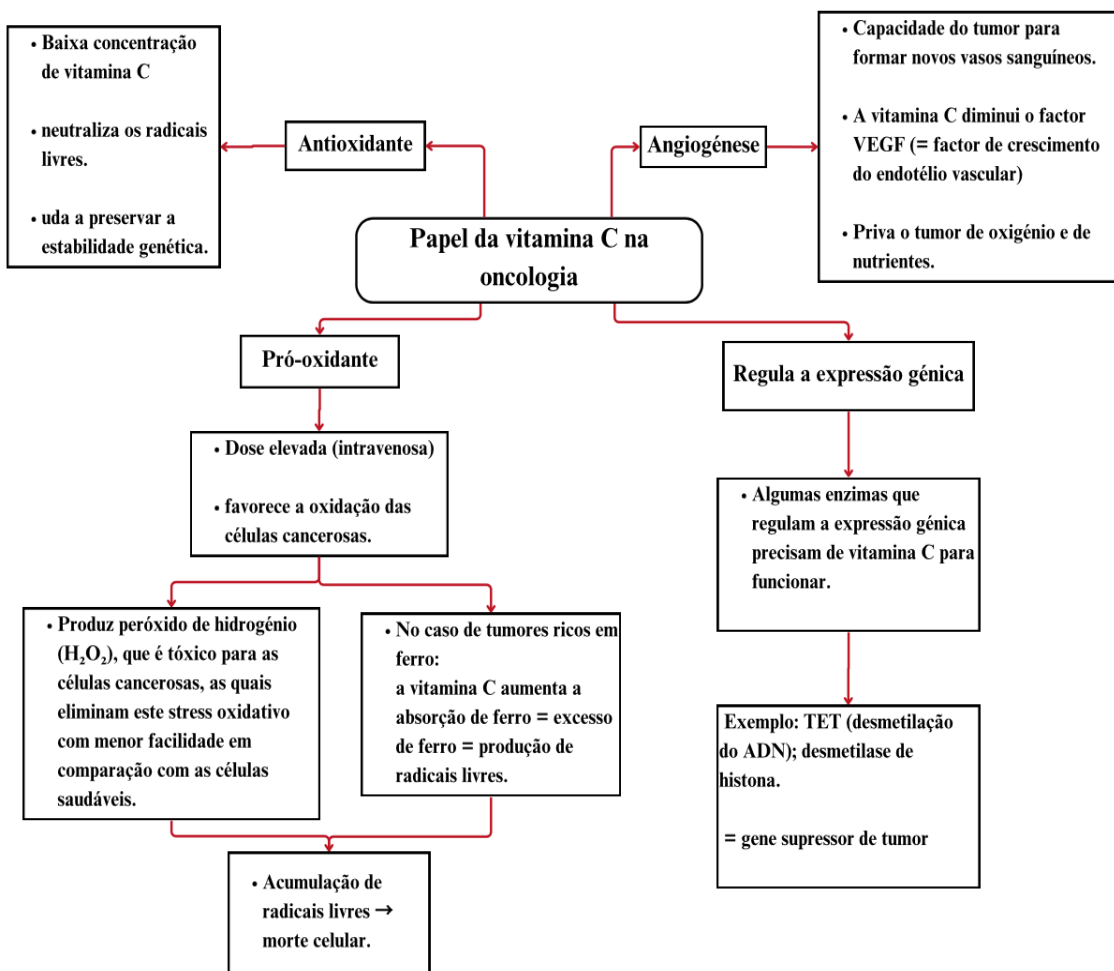


Figura 14. Papel da vitamina C na oncologia.

Em meados da década de 1970, o interesse pela vitamina C em oncologia surgiu dos trabalhos de Cameron e Pauling. Estes autores conduziram um estudo comparativo entre um grupo de 100 doentes com cancro em fase terminal. Estes doentes receberam uma dose intravenosa de 10 g/dia de vitamina C, durante 10 dias, seguida da mesma dose por via oral, ao passo que o grupo de controlo, composto por 1000 doentes com cancro em fase terminal, não recebeu vitamina C. Os resultados mostraram uma melhoria da qualidade de vida, bem como uma sobrevivência quatro vezes superior no grupo tratado, e 16% dos doentes que receberam vitamina C sobreviveram mais de um ano, contra apenas 0,3% no grupo de controlo.(112)

Todavia, estes resultados promissores não foram confirmados pelos ensaios clínicos controlados e randomizados posteriores, nomeadamente os realizados pela Mayo Clinic em 1979. Neste estudo, 123 doentes com cancros avançados foram distribuídos em dois grupos, 60 doentes receberam 10 g de vitamina C por via oral diariamente, enquanto 63 doentes receberam um placebo à base de lactose. Contrariamente aos resultados de Cameron e Pauling, este estudo não revelou qualquer diferença significativa em termos de sobrevivência entre os dois grupos.(113)

Um segundo estudo conduzido por Moertel *et al.* em 1985 aprofundou esta investigação numa amostra de 100 doentes com cancro colorretal avançado. Também aqui, os doentes foram distribuídos entre um grupo que recebia 10 g de vitamina C por dia por via oral e um grupo placebo. Os resultados não mostraram qualquer vantagem clínica em termos de sobrevivência ou de resposta tumoral para os doentes sob vitamina C.(114)

Estes resultados, aparentemente contraditórios, entre as primeiras observações de Cameron e Pauling e os ensaios randomizados realizados posteriormente podem explicar-se, em grande parte, pela diferença na via de administração da vitamina C. Com efeito, enquanto Cameron e Pauling administraram inicialmente 10 g de vitamina C por via intravenosa durante 10 dias antes de prosseguirem por via oral, os dois estudos posteriores utilizaram exclusivamente a via oral para administrar a mesma dose diária.

Estudos farmacocinéticos mais recentes permitem compreender melhor esta divergência. Um estudo realizado em 17 voluntários saudáveis mostrou que as concentrações plasmáticas máximas de vitamina C atingidas por via oral são nitidamente inferiores às obtidas por via intravenosa, e de forma exponencial consoante as doses. Por exemplo, uma dose de 1,25 g por via oral gera uma concentração plasmática de cerca de

135 $\mu\text{mol/L}$, contra 885 $\mu\text{mol/L}$ para a mesma dose administrada por via intravenosa. Para doses mais elevadas, as diferenças tornam-se ainda mais significativas. a modelação farmacocinética prevê que uma dose intravenosa de 50 g pode atingir concentrações plasmáticas de 13400 $\mu\text{mol/L}$, enquanto a dose oral máxima tolerada (3 g de quatro em quatro horas) permitiria atingir apenas 220 $\mu\text{mol/L}$.(115)

Estas diferenças de biodisponibilidade são críticas para o efeito terapêutico. Com efeito, as concentrações de vitamina C necessárias para induzir citotoxicidade *in vitro* nas células cancerígenas só podem ser alcançadas por via intravenosa, o que coloca em causa a validade dos ensaios clínicos que avaliam a eficácia antitumoral da vitamina C apenas com base em administração oral. Além disso, as concentrações urinárias máximas obtidas após administração IV foram 140 vezes superiores às obtidas após administração oral.

Esta distinção é corroborada pelos trabalhos de Chen *et al.* (2005), que mostram que o ascorbato em altas doses por via intravenosa atua como um pró-fármaco, gerando peróxido de hidrogénio no meio extracelular. Este peróxido de hidrogénio é tóxico para as células cancerígenas, mais do que para as células normais. As concentrações eficazes para produzir este efeito são de cerca de 1 a 5 mM, valores alcançáveis por via intravenosa, mas impossíveis de atingir por via oral. Este limite explica-se pela saturação da absorção intestinal, mesmo com doses orais muito elevadas, a concentração plasmática não ultrapassa 220 $\mu\text{mol/L}$. Pelo contrário, a via IV permite atingir mais de 10 000 $\mu\text{mol/L}$. Só esta via permite, portanto, esperar um efeito antitumoral direto.(116)

Se os ensaios que utilizaram a via oral falharam em demonstrar um benefício, estudos recentes sugerem que a vitamina C administrada por via intravenosa poderá oferecer um apoio terapêutico útil aos doentes com cancro, particularmente como tratamento adjuvante. Embora não constitua uma alternativa às quimioterapias convencionais, poderá contribuir para melhorar a tolerância aos tratamentos, reduzir a progressão tumoral e/ou melhorar a qualidade de vida.

Entre os tipos de cancro explorados neste contexto, o cancro do pâncreas atrai uma atenção particular. Este cancro é conhecido pelo seu prognóstico muito desfavorável, com uma sobrevivência mediana inferior a 6 meses nas formas avançadas e uma elevada resistência à quimioterapia. Várias equipas começaram, assim, a estudar o efeito combinado da vitamina C intravenosa com a gemcitabina, o tratamento de referência para este tipo de cancro. Resultados preliminares sugerem uma melhoria da sobrevivência e uma diminuição dos efeitos secundários, nomeadamente uma melhor tolerância ao tratamento.(117)

Num estudo randomizado recente, 34 doentes com cancro do pâncreas metastático de estágio IV foram divididos em dois grupos. Ambos receberam a quimioterapia padrão (gemcitabina + nab-paclitaxel), mas apenas um grupo recebeu perfusões intravenosas de vitamina C em alta dose (75 g, três vezes por semana). Os resultados são muito promissores, a sobrevivência global mediana duplicou, atingindo 16 meses no grupo tratado, contra 8 meses no grupo de controlo.(117)

Estes resultados não se limitam ao cancro do pâncreas. Outro estudo foi realizado sobre o glioblastoma, um cancro do cérebro muito agressivo. Neste ensaio clínico de fase II, 55 doentes receberam um tratamento que combinava radioterapia, quimioterapia (temozolomida) e vitamina C intravenosa em alta dose. Os resultados mostraram que a sobrevivência mediana dos doentes foi de 19,6 meses, quando habitualmente é de cerca de 14,6 meses com os tratamentos clássicos.

Este benefício estaria relacionado com o facto de a vitamina C agir produzindo peróxido de hidrogénio. Para verificar isto, os investigadores utilizaram uma ressonância magnética especial (designada T2*) para medir a quantidade de ferro no tumor. Observaram que os doentes com um sinal T2* baixo (portanto ricos em ferro) respondiam melhor ao tratamento, a sua sobrevivência sem progressão foi mais longa (11,2 meses contra 5,7 meses) e tinham tendência para viver mais tempo. Isto mostra que a vitamina C poderá ser particularmente eficaz em certos doentes, em função das características do seu tumor.(118)

Apesar destes resultados promissores (**Tabela 9**), são ainda necessários estudos de maior envergadura, nomeadamente ensaios de fase III, para validar a eficácia da vitamina C IV como adjuvante nos tratamentos do cancro

Tabela 9. Principais ensaios clínicos que avaliam a vitamina C (oral e intravenosa) em oncologia.

Estudo	Ano	Tipo de cancro	Tipo de estudo	Via de administração	Dose	Resultados principais
Cameron & Pauling	1976	Cancros em fase terminal	Observacional comparativo	IV (10 dias) + oral	10 g/dia	Sobrevivência multiplicada por 4; 16% de sobrevivência >1 ano contra 0,3% no grupo de controlo
Mayo Clinic (Creagan)	1979	Cancros avançados (não especificado)	Ensaio controlado randomizado	Apenas oral	10 g/dia	Nenhuma diferença de sobrevivência entre os grupos
Moertel et al.	1985	Cancro colorretal avançado	Ensaio controlado randomizado	Apenas oral	10 g/dia	Nenhum benefício em sobrevivência ou resposta tumoral
Padayatty et al.	2004	—	Estudo farmacocinético	Oral vs intravenosa	0,015 à 100 g	IV: até 13 400 µmol/L; oral: limitada a 220 µmol/L
Chen et al.	2005	In vitro (linhagens tumorais)	Estudo pré-clínico	IV simulada (modelos animais)	≥ 1 mM (apenas IV)	Produção de H ₂ O ₂ extracelular tóxica para células cancerígenas
Cullen et al. PDAC	2023	Cancro pancreático metastático	Ensaio clínico randomizado (Fase II)	Intravenosa	75 g, 3x/semana	Sobrevivência duplicada (16 vs 8,3 meses), melhor tolerância, sem toxicidade adicional
Allen et al. (GBM)	2023	Glioblastoma multiforme	Ensaio clínico (Fase II)	Intravenosa + radio/temoz.	—	Sobrevivência mediana: 19,6 meses; resposta melhor em doentes ricos em ferro (T2*)

3.3. Efeitos da Vitamina C no envelhecimento cutâneo e na cicatrização da pele

O envelhecimento da pele resulta de uma combinação de fatores intrínsecos (genéticos, hormonais) e extrínsecos, nomeadamente a exposição solar, a poluição, o tabagismo e uma alimentação inadequada. Com o tempo, a pele perde progressivamente firmeza, elasticidade, hidratação e homogeneidade tornando-se mais fina, áspera e marcada por rugas e manchas. Graças à sua ação antioxidante, ao seu papel essencial na síntese do colagénio e ao seu efeito despigmentante, a vitamina C constitui uma ferramenta promissora para prevenir e atenuar o envelhecimento cutâneo. (119)

Os raios ultravioleta (UV), em particular os UVA, induzem a formação de ROS na epiderme e na derme, provocando a degradação das fibras de colagénio, a fragmentação da elastina e alterações da matriz extracelular. A vitamina C atua como um poderoso antioxidante, neutralizando diretamente estas espécies reativas e protegendo as células cutâneas dos danos oxidativos. Regenera igualmente a vitamina E oxidada, reforçando assim o sistema antioxidante endógeno da pele. Estudos *in vivo* demonstraram que a aplicação tópica de ácido ascórbico estabilizado reduz significativamente o eritema induzido pelos UV e os marcadores de danos oxidativos na pele exposta ao sol.(119-120)

Como discutido anteriormente neste trabalho, a vitamina C intervém também diretamente na síntese do colagénio, favorecendo uma melhor organização da matriz dérmica e reforçando a firmeza e a elasticidade da pele. Foi demonstrado que a suplementação de vitamina C, tanto oral como tópica, aumenta a densidade da derme e reduz a profundidade das linhas finas, em particular em pessoas com pele fotoenvelhecida.(121)

Além disso, a vitamina C possui uma acção despigmentante eficaz. Inibe a actividade da tirosinase, enzima-chave da síntese da melanina, e reduz a dopaquinona, etapa crítica do processo de pigmentação (**Figura 15**). Esta propriedade justifica a sua utilização em produtos cosméticos destinados ao tratamento de hiperpigmentações tais como o melasma, os lentigos solares e as pigmentações pós-inflamatórias. Aplicações tópicas de vitamina C a concentrações de 25% mostraram uma diminuição significativa da intensidade das manchas e uma melhoria da homogeneidade do tom de pele após 16 semanas de utilização diária.(119)

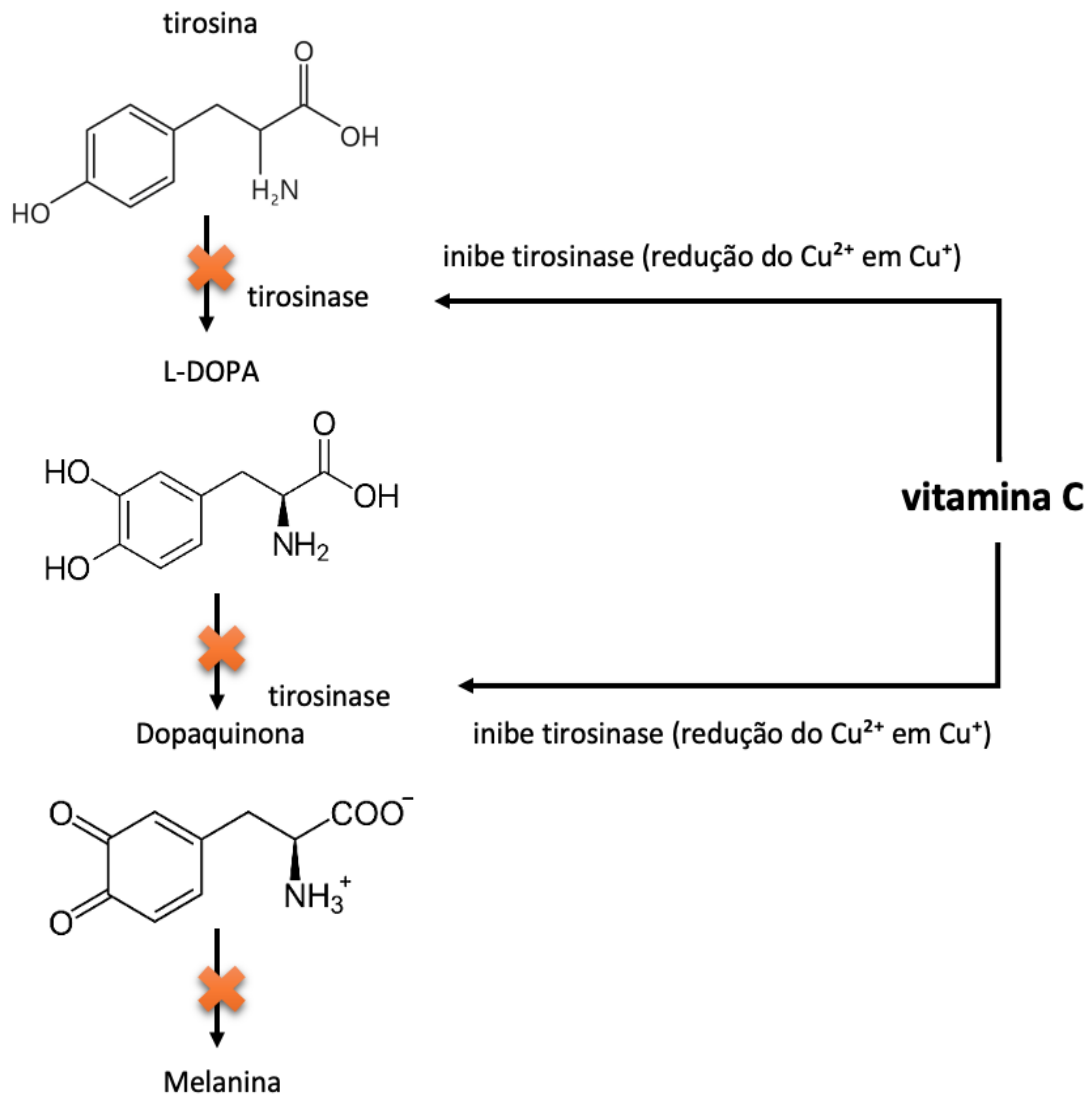


Figura 15. Ação despigmentante da vitamina C.

A vitamina C contribui igualmente de forma significativa para a regeneração e cicatrização da pele envelhecida ou lesada. Com a idade, a resposta inflamatória e a capacidade regenerativa cutânea tornam-se mais lentas e menos eficazes, o que compromete a reparação dos tecidos após agressões físicas ou procedimentos estéticos. A vitamina C desempenha um papel central em todas as fases da cicatrização, como representado na **Figura 16**. (122).

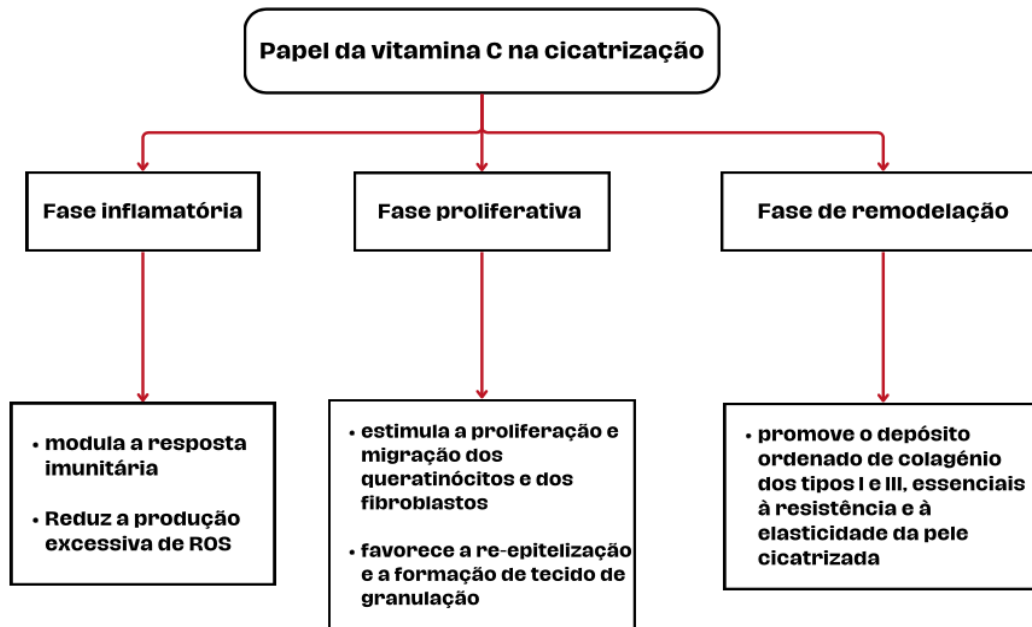


Figura 16. Papel da vitamina C na cicatrização

Além disso, a vitamina C estimula a angiogênese local, favorecendo o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que asseguram a oxigenação e o aporte de nutrientes aos tecidos em regeneração. A sua carência está associada a uma cicatrização deficiente, caracterizada por maior fragilidade cutânea, hemorragias, deiscência das suturas e um risco acrescido de infecções locais. Ensaio clínico demonstraram que a suplementação oral de vitamina C, numa dose de 500 mg por dia, melhora significativamente o tempo de cicatrização de feridas em pessoas idosas, sobretudo quando associada a outros nutrientes como a arginina e o zinco.(119,123)

Para além do envelhecimento cutâneo, a ação cicatrizante da vitamina C revela-se particularmente valiosa em numerosos contextos clínicos em que a reparação tecidular está comprometida ou retardada. Em caso de feridas agudas – tais como incisões cirúrgicas, traumatismos ou queimaduras – a vitamina C contribui para uma cicatrização mais rápida, melhor organização do tecido cicatricial e diminuição do risco de infeção.

A vitamina C atua simultaneamente reforçando a imunidade local, estimulando a síntese de colagénio e promovendo a neoangiogénese, garantindo um aporte ótimo de oxigénio e nutrientes aos tecidos em regeneração.

Em situações de feridas crónicas – úlceras venosas, escaras, úlceras arteriais ou feridas diabéticas – a suplementação de vitamina C revelou-se benéfica em vários ensaios clínicos. Um estudo randomizado de Gunton *et al.* mostrou que a administração oral de 500 mg/dia de vitamina C durante 8 semanas em doentes com úlcera do pé conduziu a

uma redução significativa da superfície das feridas, uma aceleração da epitelização e uma melhoria global do conforto do paciente. Outros estudos demonstraram que o uso tópico de vitamina C, combinada com vitamina E e zinco, melhorava significativamente as taxas de cicatrização em úlceras de pressão, reduzindo a superfície da ferida, o exsudado em úlceras infectadas e a quantidade de tecido necrótico.(124)

Assim, a vitamina C impõe-se como um cofator essencial na manutenção da integridade cutânea e na regeneração tecidual, tanto na prevenção do envelhecimento como no apoio à cicatrização em contextos clínicos variados (**Figura 17**).

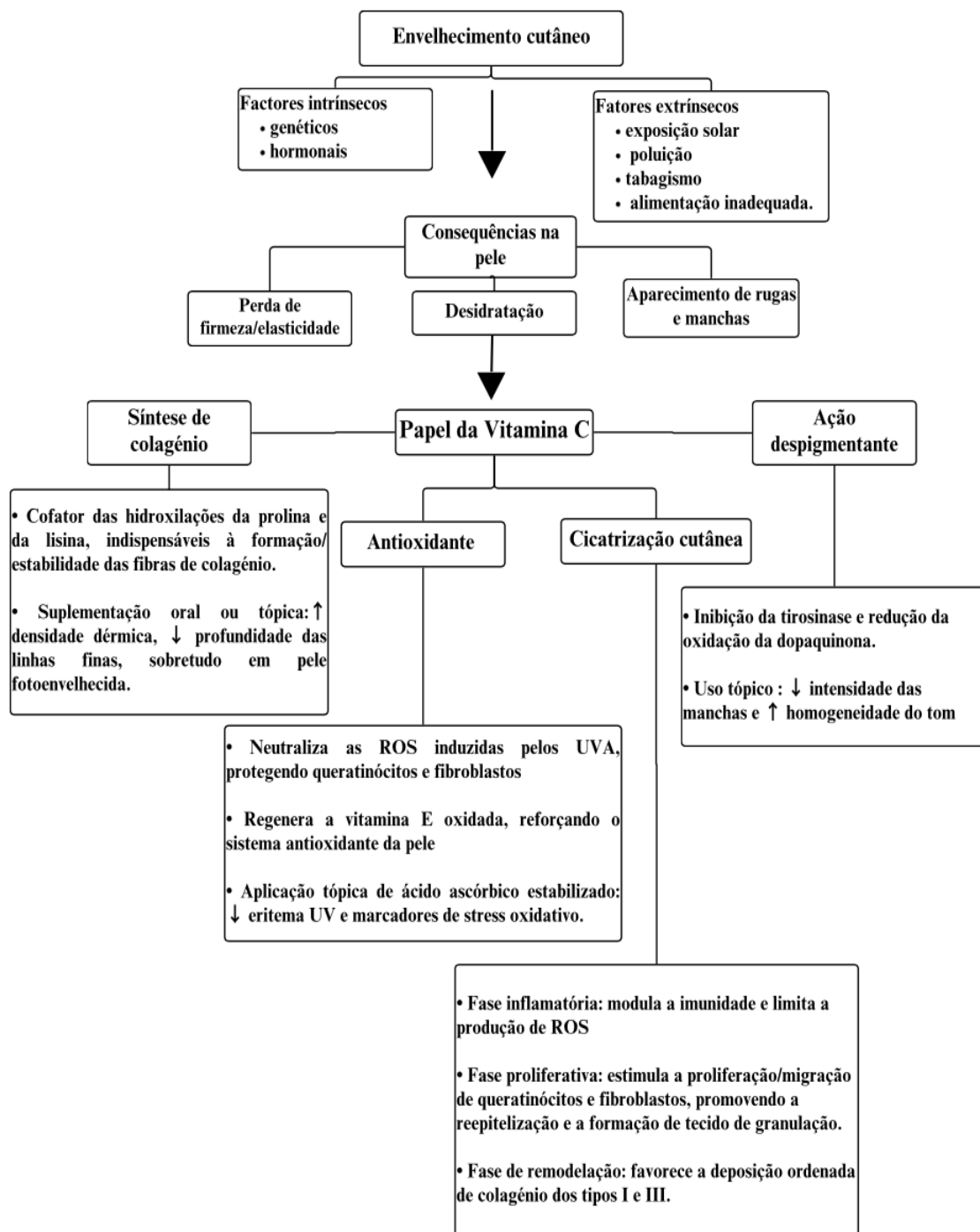


Figura 17. Envelhecimento cutâneo

3.4. Vitamina C e cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica representa hoje uma das abordagens mais eficazes no combate à obesidade mórbida e às suas numerosas comorbidades, tais como a diabetes tipo 2, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia ou a apneia do sono. As técnicas mais comuns, como a gastrectomia em manga e o bypass gástrico em Y de Roux, provocam alterações anatómicas e fisiológicas profundas no tubo digestivo, que têm repercussões significativas na absorção de nutrientes, incluindo vitaminas hidrossolúveis como a vitamina C. Neste contexto, esta não deve ser encarada como um simples suplemento, mas como um cofator essencial para inúmeras funções vitais, nomeadamente a cicatrização, a imunidade, a absorção de ferro e a prevenção de carências graves.(125)

Desde as primeiras semanas após a intervenção, a redução das quantidades de alimentos ingeridos, associada a uma intolerância frequente a alimentos crus, diminui o consumo de fruta e legumes frescos, principais fontes naturais de vitamina C.

Nos doentes submetidos a bypass gástrico, o desvio parcial do duodeno e do jejuno reduz a superfície de absorção intestinal, regiões onde a vitamina C é predominantemente absorvida através de transportadores ativos específicos (SVCT1 e SVCT2). Isto pode limitar a disponibilidade de vários micronutrientes, entre eles a vitamina C.

Além disso, a cirurgia implica também uma diminuição da superfície do estômago, o que pode limitar uma via adicional de absorção (a difusão passiva da vitamina C), que, embora menos eficiente, pode contribuir para a captação do micronutriente, especialmente em doses elevadas

Outros fatores, como vômitos, mal-estar digestivo e uma alimentação mais seletiva, complicam ainda mais o aporte nutricional. Estas situações podem conduzir a ingestões irregulares ou mesmo a carências prolongadas.

Dados clínicos confirmam esta vulnerabilidade, entre 10% e 50% dos doentes podem apresentar hipovitaminose C no ano subsequente à intervenção, sobretudo na ausência de suplementação dirigida.(126) Um estudo publicado em 2006 revelou que 34,6% dos doentes operados de cirurgia bariátrica apresentavam défice de vitamina C, evidenciando a relevância desta problemática na gestão nutricional pós-operatória.(127)

Os papéis da vitamina C no contexto pós-bariátrico são múltiplos (**Figura 18**), e estão intimamente ligados às necessidades acrescidas do organismo durante a fase de cicatrização e de readaptação metabólica. Em primeiro lugar, exerce um papel

fundamental na síntese de colagénio. Na sua ausência, a matriz de colagénio organiza-se deficientemente, expondo a maior risco de deiscência da ferida, formação de fístulas digestivas ou de hérnias incisionais. Em seguida, a sua ação antioxidante e imunomoduladora reforça as defesas imunitárias, já fragilizadas pela perda rápida de peso e pela perda proteica; a manutenção de níveis ideais de vitamina C no organismo pode, assim, reduzir o risco de infeções pós-operatórias.

Outro papel relevante é a absorção do ferro, micronutriente também frequentemente deficitário após cirurgia bariátrica. O ascorbato tem a capacidade de reduzir o ferro férrico (Fe^{3+}) a ferro ferroso (Fe^{2+}), forma absorvível pela mucosa intestinal, aumentando a eficácia do tratamento oral da anemia ferropénica. Por isso, a toma conjunta de vitamina C e ferro é amplamente recomendada nos programas de suplementação pós-operatória.(128)

Tendo em conta os riscos de carência e a importância da vitamina C para a cicatrização, o sistema imunitário e a absorção de ferro, recomenda-se iniciar a suplementação logo no período pós-operatório, mesmo sem sinais clínicos de défice.

Do ponto de vista prático, as recomendações atuais de suplementação pós-cirúrgica baseiam-se em linhas de orientação, como as compiladas por Dagan *et al.*. Segundo estes autores, as ingestões recomendadas de vitamina C devem seguir os aportes nutricionais de referência pelo menos 110 mg/dia podendo aumentar consoante o contexto clínico. Assim, propõe-se frequentemente uma suplementação preventiva de 100 a 200 mg/dia em doentes operados, sobretudo quando o consumo de fruta e legumes é insuficiente. Em caso de carência comprovada confirmada por doseamento laboratorial ou por sinais clínicos (fadiga, atraso de cicatrização, infeções recorrentes) recomenda-se uma cura de 500 mg/dia durante 1-2 semanas, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg/dia.(128-129)

De igual modo, deve adaptar-se a forma dos suplementos à tolerância digestiva do doente. Durante o primeiro mês de pós-operatório, privilegiam-se formas líquidas, pois facilitam a absorção e minimizam os transtornos digestivos. A partir do segundo mês, podem ser utilizados comprimidos mastigáveis especificamente concebidos para doentes bariátricos, muitas vezes enriquecidos com vitaminas e minerais essenciais numa única formulação.(130)

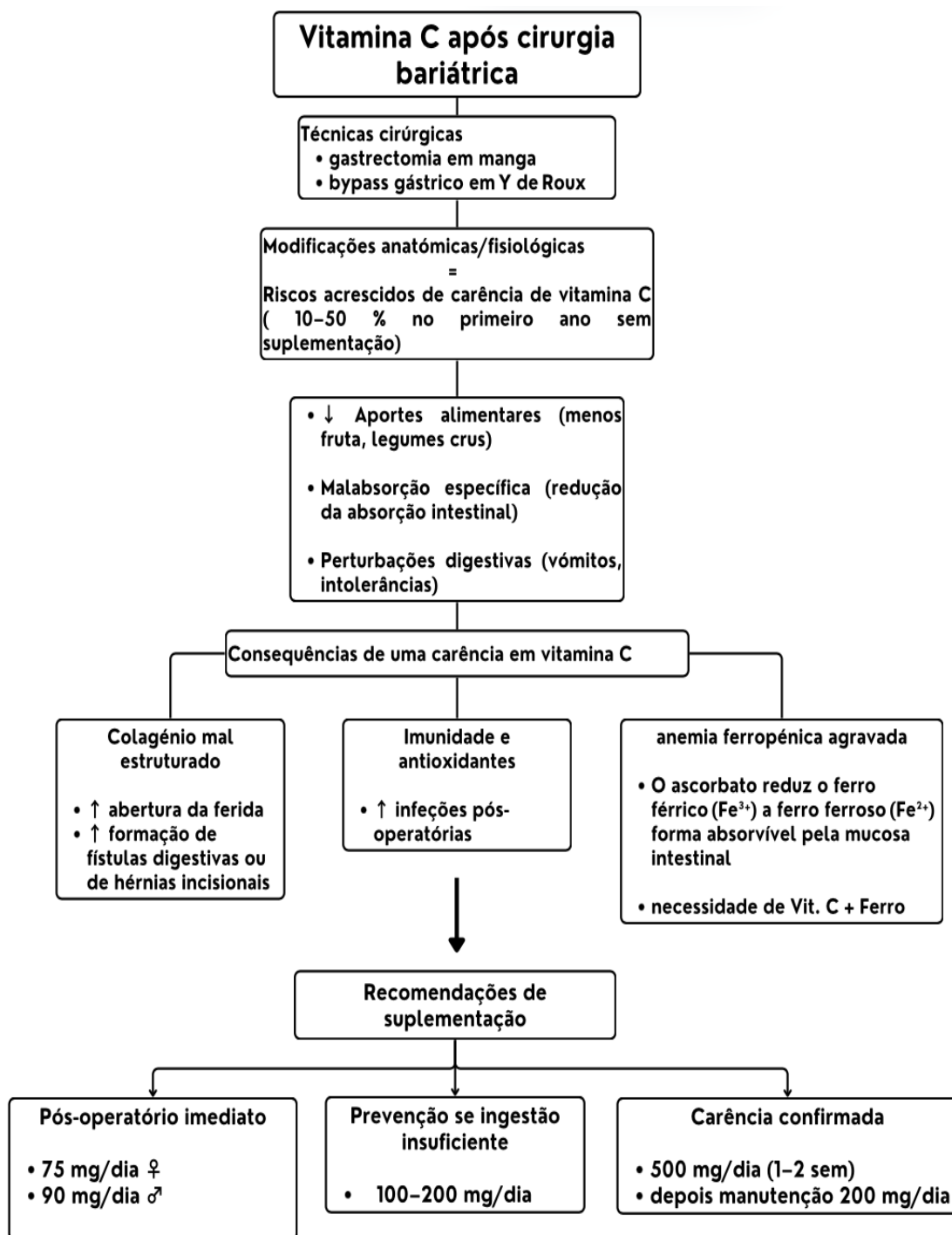


Figura 18. Vitamina C após cirurgia bariátrica.

Conclusão

A vitamina C, durante muito tempo considerada apenas um micronutriente preventivo do escorbuto, revelou-se, ao longo das décadas, uma molécula multifuncional, com implicações biológicas e clínicas muito mais vastas do que as inicialmente reconhecidas. A sua estrutura química particular, a sua reatividade redox e a sua solubilidade em água fazem dela um interveniente central em muitas vias metabólicas fundamentais. Cofator enzimático indispensável para a síntese de colagénio, modulador do stress oxidativo, facilitador da absorção do ferro não-heme, regulador da função imunitária e participante-chave na biossíntese de neurotransmissores, o ácido ascórbico ocupa um lugar essencial na homeostasia celular.

Apesar da sua disponibilidade alimentar teoricamente suficiente nas sociedades industrializadas, as carências em vitamina C continuam frequentes e largamente subestimadas, nomeadamente em algumas populações de risco. O reaparecimento documentado de casos de escorbuto, inclusive em países desenvolvidos, sublinha a importância de manter uma vigilância clínica face aos sinais de hipovitaminose, muitas vezes discretos mas potencialmente graves. Os dados epidemiológicos recentes mostram que esta carência nutricional não desapareceu, mas assume formas novas, ligadas a factores sociais, médicos e comportamentais.

Por outro lado, o interesse crescente pelas aplicações terapêuticas da vitamina C, sobretudo nos domínios da infeciologia e da oncologia, testemunha a reavaliação progressiva do seu potencial. Se alguns dados preliminares parecem promissores, nomeadamente no âmbito de tratamentos adjuvantes com doses elevadas por via intravenosa, os resultados mantêm-se ainda heterogéneos e exigem estudos de maior envergadura, melhor controlados e padronizados. O desafio passa por ultrapassar o entusiasmo empírico para estabelecer recomendações baseadas em evidências.

Neste panorama, destaca-se o papel do farmacêutico comunitário como profissional de saúde de proximidade, com um contributo relevante na promoção do uso adequado da vitamina C. Embora não possa diagnosticar carências vitamínicas, o farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada para identificar situações de risco como dietas restritivas, tabagismo, alcoolismo, doenças crónicas, cirurgia bariátrica ou uso prolongado de medicamentos que interferem com a absorção.

O farmacêutico comunitário também pode reconhecer queixas inespecíficas compatíveis com déficit subclínico, como fadiga persistente, irritabilidade ou gengivite, orientando o utente para avaliação médica sempre que necessário. Paralelamente, o farmacêutico desempenha um papel essencial na educação sobre o uso racional da vitamina C, indo além da percepção comum de prevenção de constipações. Aconselhar sobre formulações adaptadas ao perfil do utente por exemplo, soluções bebíveis ou efervescentes em casos de dificuldade de deglutição, ou apresentações lipossomais para maior biodisponibilidade e sobre posologias seguras e eficazes, geralmente entre 500 mg e 1 g por dia para a prevenção. Esta abordagem personalizada, baseada em evidência e centrada no utente, reforça o papel do farmacêutico como interlocutor privilegiado na integração da suplementação nutricional na prática clínica quotidiana.

Este trabalho permitiu traçar um panorama detalhado das propriedades bioquímicas, das funções fisiológicas, das consequências patológicas e dos usos clínicos da vitamina C. Evidencia que, apesar de ser uma molécula aparentemente simples, a vitamina C intervém em mecanismos complexos e tem uma importância biológica considerável. Convida também a repensar o lugar dos micronutrientes na prática médica quotidiana, tanto na prevenção como na terapêutica.

Num momento em que as abordagens integrativas da saúde ganham legitimidade, a vitamina C surge não apenas como testemunha da história da medicina nutricional, mas também como uma ferramenta potencial da medicina do futuro. A investigação sobre esta molécula no futuro dependerá da nossa capacidade de conjugar rigor científico, prudência metodológica e abertura interdisciplinar.

Bibliografia

- 1) Trohler, U. (2005). Lind and scurvy: 1747 to 1795. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 98(11), 519–522. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.11.519>
- 2) Carpenter, K. J. (2012). The discovery of vitamin C. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 61(3), 259–264. <https://doi.org/10.1159/000343121>
- 3) KYLE, R. A., & SHAMPO, M. A. (2002). WALTER HAWORTH—synthesis of vitamin C. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(2), 108. <https://doi.org/10.4065/77.2.108>
- 4) the nobel prize in physiology or medicine 1950. (n.d.). NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/reichstein/biographical/> (acedido em 03/12/24)
- 5) The nobel prize in physiology or medicine 1937. (n.d.). NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1937/szent-gyorgyi/facts/> (acedido em 03/12/24)
- 6) PubChem. (n.d.). Ascorbic acid. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067#section=Structures> (acedido em 07/03/25)
- 7) PubChem. (n.d.). Ascorbic acid. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ascorbic-acid#section=Experimental-Properties> (acedido em 07/03/25)
- 8) Hong, J.-M., Kim, J.-H., Kang, J. S., Lee, W. J., & Hwang, Y. (2016). Vitamin C is taken up by human T cells via sodium-dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) and exerts inhibitory effects on the activation of these cells in vitro. *Anatomy & Cell Biology*, 49(2), 88. <https://doi.org/10.5115/acb.2016.49.2.88>
- 9) Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2019). The pharmacokinetics of vitamin C. *Nutrients*, 11(10), 2412. <https://doi.org/10.3390/nu11102412>

- 10) Zhu, Y., Guo, W., Zhao, J., Qin, K., Yan, J., Huang, X., Ren, Z., Yang, X., Liu, Y., & Yang, X. (2021). Alterations on vitamin C synthesis and transportation and egg deposition induced by dietary vitamin C supplementation in Hy-Line Brown layer model. *Animal Nutrition*, 7(4), 973–980. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2021.01.006>
- 11) Figueroa-Méndez, R., & Rivas-Arancibia, S. (2015). Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Frontiers in Physiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00397>
- 12) Nualart, F., Mack, L., García, A., Cisternas, P., Bongarzone, E. R., Heitzer, M., Jara, N., Martínez, F., Ferrada, L., Espinoza, F., Baeza, V., & Salazar, K. (2014). Vitamin C Transporters, Recycling and the Bystander Effect in the Nervous System: SVCT2 versus Gluts. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*, 04(05). <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000209>
- 13) DrugBank. (n.d.). Vitamin C. [Go.drugbank.com](https://go.drugbank.com). <https://go.drugbank.com/drugs/DB00126> (acedido em 16/03/25)
- 14) Gouv.fr. (2025). Resume des caractéristiques du produit - vitamine C arrow 1 g, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments. [online] Available at: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=67993502#RcpPropPharmacologiques>. (acedido em 18/03/25)
- 15) Doseděl, M., Jirkovský, E., Macáková, K., Krčmová, L., Javorská, L., Pourová, J., Mercolini, L., Remião, F., Nováková, L., & Mladěnka, P. (2021). Vitamin C—Sources, Physiological role, kinetics, Deficiency, use, toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13(2), 615. <https://doi.org/10.3390/nu13020615>
- 16) Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R. W., Washko, P. W., Dhariwal, K. R., Park, J. B., Lazarev, A., Graumlich, J. F., King, J., & Cantilena, L. R. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(8), 3704–3709. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.8.3704>

- 17) Universalis, E. (n.d.). Biosynthèse du collagène. Encyclopædia Universalis. <https://www.universalis.fr/media/V060089/> (acedido em 16/02/25)
- 18) Valdés, F. (2006). Vitamina C. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 97(9), 557–568. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(06\)73466-4](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(06)73466-4)
- 19) Paciolla, C., Fortunato, S., Dipierro, N., Paradiso, A., De Leonardis, S., Mastropasqua, L., & De Pinto, M. C. (2019). Vitamin C in plants: From functions to biofortification. *Antioxidants*, 8(11), 519. <https://doi.org/10.3390/antiox8110519>
- 20) DePhillipo, N. N., Aman, Z. S., Kennedy, M. I., Begley, J., Moatshe, G., & LaPrade, R. F. (2018). Efficacy of vitamin C supplementation on collagen synthesis and oxidative stress after musculoskeletal injuries: a Systematic review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 6(10). <https://doi.org/10.1177/2325967118804544>
- 21) Pehlivan, F. E. (2017). Vitamin C: an antioxidant agent. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69660>
- 22) Higgins, M., Izadi, A., & Kaviani, M. (2020). Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin E and C supplementation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8452. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228452>
- 23) Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- 24) Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008, June 1). Free radicals, antioxidants in disease and health. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3614697/> (acedido em 16/02/25)
- 25) Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. *Médecine/Sciences*, 27(4), 405–412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>

- 26) Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2022). Antioxidative and Anti-Inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants*, 11(10), 1993. <https://doi.org/10.3390/antiox11101993>
- 27) Masson, E. (n.d.). Stress oxydant et pathologies humaines. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/87978/stress-oxydant-et-pathologies-humaines> (acedido em 17/01/25)
- 28) Moore, A., & Khanna, D. (2023). The role of vitamin C in human immunity and its treatment potential against COVID-19: a review article. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.33740>
- 29) Wintergerst, E. S., Maggini, S., & Hornig, D. H. (2005). Immune-Enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 50(2), 85–94. <https://doi.org/10.1159/000090495>
- 30) Maggini, S., Wintergerst, E. S., Beveridge, S., & Hornig, D. H. (2007). Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 98(S1), S29–S35. <https://doi.org/10.1017/s0007114507832971>
- 31) Molina, N., Morandi, A. C., Bolin, A. P., & Otton, R. (2014). Comparative effect of fucoxanthin and vitamin C on oxidative and functional parameters of human lymphocytes. *International Immunopharmacology*, 22(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.026>
- 32) Tout savoir sur le fer. (2024, September 11). Anses - Agence Nationale De Sécurité Sanitaire De L'alimentation, De L'environnement Et Du Travail. <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-fer#:~:text=Le%20fer%20h%C3%A9minique%20est%20pr%C3%A9sent,'origine%2C%20animale%20ou%20v%C3%A9g%C3%A9tale>. (acedido em 20/01/25)

- 33) Lane, D. J. R., & Richardson, D. R. (2014). The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radical Biology and Medicine*, 75, 69–83. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.007>
- 34) (2025). Wdfiles.com. <http://clashdot.wdfiles.com/local--files/info%3Airon-metabolism/FeAbs.jpg> (acedido em 06/04/25)
- 35) Timoshnikov, V. A., Kobzeva, T. V., Polyakov, N. E., & Kontoghiorghes, G. J. (2020). Redox interactions of vitamin C and iron: inhibition of the Pro-Oxidant activity by Deferiprone. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3967. <https://doi.org/10.3390/ijms21113967>
- 36) Kontoghiorghes, G. J., Kolnagou, A., Kontoghiorghes, C. N., Mourouzidis, L., Timoshnikov, V. A., & Polyakov, N. E. (2020). Trying to solve the puzzle of the interaction of ascorbic acid and iron: redox, chelation and therapeutic implications. *Medicines*, 7(8), 45. <https://doi.org/10.3390/medicines7080045>
- 37) May, J. M. (2011). Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Subcellular Biochemistry/Subcellular Biochemistry*, 85–103. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9_6
- 38) Harrison, F. E., & May, J. M. (2009). Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(6), 719–730. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018>
- 39) May, J. M., Qu, Z., & Meredith, M. E. (2012). Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 426(1), 148–152. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.054>
- 40) May, J. M., Qu, Z., Nazarewicz, R., & Dikalov, S. (2012). Ascorbic acid efficiently enhances neuronal synthesis of norepinephrine from dopamine. *Brain Research Bulletin*, 90, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.09.009>

41) Ciqual. (2025). Anses.fr. [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100-g)) (acedido em 07/04/25)

42) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (n.d.). PORTFIR – Composição de alimentos: Vitamina C (Ácido ascórbico). <https://portfir-insa.min-saude.pt/foodcomp/component?compId=477&sign=1&value=10> (acedido em 07/04/25)

43) Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. (2024, November 14). Anses - Agence Nationale De Sécurité Sanitaire De L'alimentation, De L'environnement Et Du Travail. <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux> (acedido em 23/01/25)

44) Haute Autorité de santé. (2018). Dosage de la vitamine C dans le sang - Argumentaire. In HAS / Service Évaluation Des Actes Professionnels / Mai 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/argumentaire_vitamine_c_vd.pdf (acedido em 08/05/25)

45) Johnson, L. E. (2024, August 7). Intoxication par la vitamine C. Édition Professionnelle Du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/intoxication-par-la-vitamine-c> (acedido em 08/12/24)

46) Buxeraud, J., & Faure, S. (2021). La vitamine C. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(604, Supplement), S24–S26. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.01.025>

47) Abdullah, M., Jamil, R. T., & Attia, F. N. (2023, May 1). Vitamin C (Ascorbic acid). *StatPearls* - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/#article-31221.s5> (acedido em 23/01/25)

48) P. Berche (2019), L'histoire du scorbut, *Revue de Biologie Médicale*, 347, pp. 49-59 (acedido em 31/10/24)

49) Johnson, L. E. (2024, August 5). Carence en vitamine C. Manuels MSD Pour Le Grand Public; Manuels MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-c> (accedido em 12/01/25)

50) Jean-Jacques Hémardinquer, & Jean-Jacques Hémardinquer. (1963). 2. A propos de l'alimentation des marins. *Annales Histoire Sciences Sociales*, 18(6), 1141–1150. <https://doi.org/10.3406/ahess.1963.421094>

51) Schlienger, J.-L. (2020). Le scorbut : d'hier à aujourd'hui. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 14(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2019.12.002>

52) Riaud, X. (n.d.). Histoire de la médecine - Xavier Riaud - Article l'empire, les grandes expéditions maritimes, le Scorbut et les dents. ©2012 - Xavier Riaud. <https://www.histoire-medecine.fr/napoleon-et-la-medecine-article-scorbut.php> (accedido em 11/11/24)

53) Le retour du scorbut au XXIe siècle - Signe de quelles carences - Herodote.net. (n.d.). https://www.herodote.net/Signe_de_quelles_carences_-synthese-2640.php (accedido em 11/11/24)

54) White, M. (2016, October 3). James Lind: The man who helped to cure scurvy with lemons. BBC News. <https://www.bbc.com/news/uk-england-37320399> (accedido em 24/11/24)

55) Hughes, R. E. (1975). James Lind and the cure of scurvy : an experimental approach. *Medical History*, 19(04), 342–351. <https://doi.org/10.1017/s0025727300020469>

56) Hektoen International. (2024, August 26). The mysteries of James Lind and scurvy - Hektoen International. Hektoen International - An online medical humanities journal. <https://hekint.org/2017/01/29/the-mysteries-of-james-lind-and-scurvy/> (accedido em 03/11/24)

- 57) Safety, N. a. F. (1999, February 23). Scurvy and its prevention and control in major emergencies. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-99.11> (acedido 13/02/25)
- 58) McCall, S. J., Clark, A. B., Luben, R. N., Wareham, N. J., Khaw, K., & Myint, P. K. (2019). plasma vitamin C levels: risk factors for deficiency and association with self-reported functional health in the european prospective investigation into cancer-norfolk. *Nutrients*, 11(7), 1552. <https://doi.org/10.3390/nu11071552>
- 59) Johnston, C. S., & Thompson, L. L. (1998). vitamin C status of an outpatient population. *journal of the american college of nutrition*, 17(4), 366–370. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718777>
- 60) Schleicher, R. L., Carroll, M. D., Ford, E. S., & Lacher, D. A. (2009). Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1252–1263. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27016>
- 61) Hampl, J. S., Taylor, C. A., & Johnston, C. S. (2004). vitamin c deficiency and depletion in the united states: the third national health and nutrition examination survey, 1988 to 1994. *American Journal of Public Health*, 94(5), 870–875. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.5.870>
- 62) Roman Viñas, B., Ribas Barba, L., Ngo, J., Gurinovic, M., Novakovic, R., Cavelaars, A., de Groot, L. C. P. G. M., van't Veer, P., Matthys, C., & Serra Majem, L. (2011). Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 59(2-4), 84–95. <https://doi.org/10.1159/000332762>
- 63) Meisel, K., Daggubati, S., & Josephson, S. A. (2015). Scurvy in the 21st century *Neurology: Clinical Practice*, 5(6), 491–493. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000158>

- 64) Léger, D. (2008). Scurvy: Reemergence of nutritional deficiencies. *Canadian Family Physician*, 54(10), 1403. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2567249/> (acedido em 17/02/25)
- 65) Cabaleiro-Raña, N., Santos-Álvarez, D., Romar de las Heras, L., Álvarez-Reguera, C., Cervantes Pérez, E. C., Hernández Cancela, R. M., & Romero-Yuste, S. (2024). escorbuto. una pseudovasculitis olvidada. *reumatología Clínica*, 20(5), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.01.001>
- 66) Dermawan, A., Sehrina Eshon, Danagher, K., & Sivanthi Senaratne. (2024). Scurvy—a re-emerging disease with the rising cost of living and number of bariatric surgeries. *BMJ Case Reports*, 17(8), e261082–e261082. <https://doi.org/10.1136/bcr-2024-261082>
- 67) Velandia, B., Centor, R. M., McConnell, V., & Shah, M. (2008). scurvy is still present in developed countries. *journal of general internal medicine*, 23(8), 1281–1284. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0577-1>
- 68) Amisha, F. N. U., Ghanta, S. N., Kumar, A., Fugere, T., Malik, P., & Kakadia, S. (2022). scurvy in the modern world: extinct or not cureus, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22622>
- 69) Soares, A. W., Falcão, L., Maia, M., Visconti, V., Santo, J. E., & Oliveira, I. (2020). escorbuto, deveria deixar de ser uma surpresa medicina interna, 27(2), 161–164. <https://doi.org/10.24950/CC/252/19/2/2020>
- 70) Costa, M. G., Ramalheira, C. P., Cipriano, P., Anjo, C., Casanova, J., & Cruz, D. (2023). um caso de escorbuto relacionado com COVID-19 crítica na europaT. *SPMI Case Reports*, 1(1), 41–44. <https://doi.org/10.60591/crspmi.23>
- 71) Ravindran, R. D., Vashist, P., Gupta, S. K., Young, I. S., Maraini, G., Camparini, M., Jayanthi, R., John, N., Fitzpatrick, K. E., Chakravarthy, U., Ravilla, T. D., & Fletcher, A. E. (2011). Prevalence and risk factors for vitamin C deficiency in north and south India:

a two centre population based study in people aged 60 years and over. *PloS One*, 6(12), e28588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028588>

72) Villalpando, S., Montalvo-Velarde, I., Zambrano, N., García-Guerra, A., Ramírez-Silva, C. I., Shamah-Levy, T., & Rivera, J. A. (2003). Vitamins A, and C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey. *Salud Pública de México*, 45, 508–519. <https://www.scielosp.org/article/spm/2003.v45suppl4/508-519/en/> (acedido em 18/02/25)

73) Hamer, D. H., Sempértegui F., Estrella, B., Tucker, K. L., Rodríguez A., Egas, J., Dallal, G. E., Selhub, J., Griffiths, J. K., & Meydani, S. N. (2008). Micronutrient deficiencies are associated with impaired immune response and higher burden of respiratory infections in elderly ecuadorians. *the journal of nutrition*, 139(1), 113–119. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095091>

74) Madruga, A., Rondó, H. C., Silmara Silva Mastroeni, & Oliveira, J. M. (2008). Plasma concentrations of ascorbic acid in parturients from a hospital in Southeast Brazil. *Clinical Nutrition*, 27(2), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.11.006>

75) Charlton, K. E., Kolbe-Alexander, T. L., & Nel, J. H. (2005). Micronutrient dilution associated with added sugar intake in elderly black South African women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(9), 1030–1042. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602208>

76) Assad, Z., Trad, M., Zaba Valtuille, Dumaine, C., Faye, A., Ikowsky, T., Florentia Kaguelidou, Osei, L., Naim Ouldali, & Meinzer, U. (2024). Scurvy incidence trend among children hospitalised in France, 2015–2023: a population-based interrupted time-series analysis. *The Lancet Regional Health - Europe*, 49, 101159–101159. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101159>

77) Reikersdorfer, K. N., Singh, A., Young, J. D., Batty, M. B., Steele, A. E., Yuen, L. C., Momtaz, D. A., Weissert, J. N., Liu, D. S., & Hogue, G. D. (2024). The troubling rise of scurvy: A review and national analysis of incidence, associated risk factors, and clinical

manifestations. *JAAOS Global Research and Reviews*, 8(7).
<https://doi.org/10.5435/jaaosglobal-d-24-00162>

78) Heerden, C. van, Cheng, D. R., McNab, S., Burgess, R., Russell, A., Wang, Y., Freya Bleathman, Maharaj, I., Zhang, J., Easterbrook, M., Papadopulos, M., & Ibrahim, L. F. (2024). Scurvy and vitamin C deficiency in an Australian tertiary children's hospital. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 60(9), 409–414.
<https://doi.org/10.1111/jpc.16594>

79) Roudil, P., Jaffelin, C., Gay, C., Mory, O., & Stephan, J.-L. . (2015). Scorbut chez l'enfant : deux cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 142(11), 675–679.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.08.004>

80) S. Pailhous, Lamoureux, S., E. Caietta, E. Bosdure, H. Chambost, B. Chabrol, & Bresson, V. (2014). Le scorbut, une vieille maladie toujours d'actualité : à propos de deux cas. *Archives de Pédiatrie*, 22(1), 63–65. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.10.003>

81) Chalouhi, C., Nicolas, N., Vegas, N., Matczak, S., El Jurdi, H., Boddaert, N., & Abadie, V. (2020). Scurvy: a new old cause of skeletal pain in young children. *Frontiers in Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00008>

82) Jafri, A., Edwards, O., Gupta, P., & Rabheh Abdul-Aziz. (2023). Scurvy in a pediatric patient unable to bear weight: a case report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.38687>

83) Hahn, T., Adams, W., & Williams, K. (2019). Is vitamin C enough? A case report of scurvy in a five-year-old girl and review of the literature. *BMC Pediatrics*, 19(1).
<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1437-3>

84) Gallizzi, R., Valenzise, M., Passanisi, S., Pajno, G. B., De Luca, F., & Zirilli, G. (2020). Scurvy may occur even in children with no underlying risk factors: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-020-2341-z>

- 85) Escorbuto en la adolescencia: reporte de un caso. (2022). Archivos Argentinos de Pediatría, 120(3). <https://doi.org/10.5546/aap.2022.e137>
- 86) Surveillance nutritionnelle des personnes âgées. (n.d.). <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/surveillance-nutritionnelle-des-personnes-agees> (acedido em 06/02/25)
- 87) Fain, O. (2004). Carences en vitamine C. La Revue de Médecine Interne, 25(12), 872–880. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.03.009>
- 88) Chauhan, V. (2024). What's new in emergencies, trauma, and shock: Early recognition of scurvy in emergency departments can improve patient outcomes. Journal of Emergencies Trauma and Shock, 17(2), 51–52. https://doi.org/10.4103/jets.jets_71_24
- 89) Ravindran, R. D., Vashist, P., Gupta, S. K., Young, I. S., Maraini, G., Camparini, M., Jayanthi, R., John, N., Fitzpatrick, K. E., Chakravarthy, U., Ravilla, T. D., & Fletcher, A. E. (2011). Prevalence and risk factors for vitamin C deficiency in North and South India: a two centre population based study in people aged 60 years and over. PLoS ONE, 6(12), e28588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028588>
- 90) Malmauret, L., Leblanc, Jc., Cuvelier, I., & Verger, P. (2002). Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. European Journal of Clinical Nutrition, 56(4), 313–320. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601312>
- 91) Masson, E. (2024). Épidémiologie du scorbut dans une population précaire. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1095464/epidemiologie-du-scorbut-dans-une-population-preca> (acedido em 19/02/25)
- 92) Hemilä, H. (1997). Vitamin C supplementation and the common cold--was Linus Pauling right or wrong? International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition, 67(5), 329–335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9350474/> (acedido em 20/04/25)

93) Anderson, T. W., Reid, D. B. W., & Beaton, G. H. (1972). Vitamin C and the common cold: a double-blind trial. *Canadian Medical Association Journal*, 107(6), 503. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1940935/> (acedido em 20/04/25)

94) Hemilä, H., & Chalker, E. (2013). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000980.pub4>

95) Bucher, A., & White, N. (2016). Vitamin C in the prevention and treatment of the common cold. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 10(3), 181–183. <https://doi.org/10.1177/1559827616629092>

96) Li, R., Guan, L., Liu, Y., Hu, Z., Liu, J., Li, C., & Min, H. (2025). The roles of vitamin C in infectious diseases: A comprehensive review. *Nutrition*, 134, 112733. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.112733>

97) Gorton, H. C., & Jarvis, K. (1999). The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 22(8), 530–533. [https://doi.org/10.1016/s0161-4754\(99\)70005-9](https://doi.org/10.1016/s0161-4754(99)70005-9)

98) Kim, Y., Kim, H., Bae, S., Choi, J., Lim, S. Y., Lee, N., Kong, J. M., Hwang, Y., Kang, J. S., & Lee, W. J. (2013). Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon- α/β at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Network*, 13(2), 70. <https://doi.org/10.4110/in.2013.13.2.70>

99) Françaço de Melo, A., Oliveira Timo, G., & Homem-de-Mello, M. (2021). Vitamin C and sepsis. *Antioxidants - benefits, sources, mechanisms of action*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95623>

100) Teng, J., Pourmand, A., & Mazer-Amirshahi, M. (2018). Vitamin C: The next step in sepsis management? *Journal of Critical Care*, 43, 230–234. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.031>

101) Fowler, A. A., Truwit, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., DeWilde, C., Priday, A., Fisher, B., Thacker, L. R., Natarajan, R., Brophy, D. F., Sculthorpe, R., Nanchal, R., Syed, A., Sturgill, J., Martin, G. S., Sevransky, J., Kashiouris, M., Hamman, S., Egan, K. F., & Hastings, A. (2019). Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure. *JAMA*, 322(13), 1261. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>

102) Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H., & Catravas, J. (2017). hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock. *chest*, 151(6), 1229–1238. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>

103) Muhammad, M., Jahangir, A., Kassem, A., Sattar, A., Jahangir, A., Syeda Sahra, Niazi, M., Mustafa, A., Zia, Z., Fasih Sami Siddiqui, Sadiq, W., Danil Mishiyev, Aleena Sammar, Loai Dahabra, Irshad, A., Dany Elsayegh, & Chalhoub, M. (2022). The role and efficacy of vitamin C in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *advances in respiratory medicine*, 90(4), 281–299. <https://doi.org/10.3390/arm90040038>

104) Wen, C., Li, Y., Hu, Q., Liu, H., Xu, X., & Lü, M. (2023). IV vitamin C in sepsis: a latest systematic review and meta-analysis. *international journal of clinical practice*, 2023, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2023/6733465>

105) Sergio Antonio Gonzalez-Vazquez, Eli Efrain Gomez-Ramirez, Gonzalez-Lopez, L., Jorge Ivan Gamez-Nava, Juan Angel Peraza-Zaldivar, Aline Priscilla Santiago-Garcia, Ramirez-Villafaña, M., Gonzalez-Ponce, F., Jose Jorge Gomez-Camarena, Ana Miriam Saldaña-Cruz, Norma Alejandra Rodriguez-Jimenez, J. Ahuixotl Gutierrez-Aceves, Jimenez-Lopez, A., Sylvia Elena Totsuka-Sutto, Ernesto German Cardona-Muñoz, & Juan Manuel Ponce-Guarneros. (2024). intravenous vitamin c as an add-on therapy for the treatment of sepsis in an intensive care unit: a prospective cohort study. *Medicina*, 60(3), 464–464. <https://doi.org/10.3390/medicina60030464>

- 106) Sato, R., Hasegawa, D., Narut Prasitlunkum, Ueoka, M., Nishida, K., Takahashi, K., Michitaka Nasu, & Dugar, S. (2021). effect of iv high-dose vitamin c on mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials*. *Critical Care Medicine*, 49(12), 2121–2130. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005263>
- 107) Didier, A. J., Stiene, J., Fang, L., Watkins, D., Dworkin, L. D., & Creeden, J. F. (2023). antioxidant and anti-tumor effects of dietary vitamins A, C, and E. *antioxidants*, 12(3), 632. <https://doi.org/10.3390/antiox12030632>
- 108) Lee, Y. (2023). role of vitamin C in targeting cancer stem cells and cellular plasticity. *cancers*, 15(23), 5657–5657. <https://doi.org/10.3390/cancers15235657>
- 109) Qiu, J., Wu, R., Long, Y., Peng, L., Yang, T., Zhang, B., Shi, X., Liu, J., & Zhang, X. (2022). role of Fe, transferrin and transferrin receptor in anti-tumor effect of vitamin C. *Cancers*, 14(18), 4507–4507. <https://doi.org/10.3390/cancers14184507>
- 110) Pavlovic, V., Ciric, M., Petkovic, M., & Golubovic, M. (2023). Vitamin C and epigenetics: a short physiological overview. *Open Medicine*, 18(1), 20230688. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0688>
- 111) Mikirova, N. A., Ichim, T. E., & Riordan, N. H. (2008). Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *Journal of Translational Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-6-50>
- 112) Cameron, E., & Pauling, L. (1976). Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(10), 3685–3689. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.10.3685>
- 113) Creagan, E. T., Moertel, C. G., O’Fallon, J. R., Schutt, A. J., O’Connell, M. J., Rubin, J., & Frytak, S. (1979). failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*, 301(13), 687–690. <https://doi.org/10.1056/nejm197909273011303>

- 114) Moertel, C. G., Fleming, T. R., Creagan, E. T., Rubin, J., O'Connell, M. J., & Ames, M. M. (1985). High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *The New England Journal of Medicine*, 312(3), 137–141. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120301>
- 115) Padayatty, S. J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H. D., Hewitt, S. M., Katz, A., Wesley, R. A., & Levine, M. (2004). Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *annals of internal medicine*, 140(7), 533. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00010>
- 116) Chen, Q., Espey, M. G., Krishna, M. C., Mitchell, J. B., Corpe, C. P., Buettner, G. R., Shacter, E., & Levine, M. (2005). Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(38), 13604–13609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506390102>
- 117) Bodeker, K. L., Smith, B. J., Berg, D. J., Chandrasekharan, C., Sharif, S., Fei, N., Vollstedt, S., Brown, H., Chandler, M., Lorack, A., McMichael, S., Wulfekuhle, J., Wagner, B. A., Buettner, G. R., Allen, B. G., Caster, J. M., Dion, B., Kamgar, M., Buatti, J. M., & Cullen, J. J. (2024). A randomized trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer. *Redox Biology*, 77, 103375. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103375>
- 118) Petronek, M. S., Monga, V., Bodeker, K. L., Kwofie, M., Lee, C.-Y., Mapuskar, K. A., Stolwijk, J. M., Zaher, A., Wagner, B. A., Smith, M. C., Vollstedt, S., Brown, H., Chandler, M. L., Lorack, A. C., Wulfekuhle, J. S., Sarkaria, J. N., Flynn, R. T., Jeremy D.W. Greenlee, Howard, M. A., & Smith, B. J. (2023). magnetic resonance imaging of iron metabolism with t2* mapping predicts an enhanced clinical response to pharmacologic ascorbate in patients with GBM. *Clinical Cancer Research*, 30(2), 283–293. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-3952>
- 119) Pullar, J. M., Carr, A. C., & Vissers, M. C. M. (2017). the roles of vitamin C in skin health. *nutrients*, 9(8), 866. (acedido em 20/05/25)

120) Humbert, P. G., Haftek, M., Creidi, P., Lapiere, C., Nusgens, B., Richard, A., Schmitt, D., Rougier, A., & Zahouani, H. (2003). Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Experimental Dermatology*, 12(3), 237–244. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2003.00008.x>

121) Nusgens, B. V., Colige, A. C., Lambert, C. A., Lapière, C. M., Humbert, P., Rougier, A., Haftek, M., Richard, A., & Creidi, P. (2001). topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens i and iii, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis11part of this work was presented in poster form at the american academy of dermatology, San Francisco, CA, March 10–15, 2000. *Journal of Investigative Dermatology*, 116(6), 853–859. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01362.x>

122) Ghahremani-Nasab, M., Del Bakhshayesh, A. R., Akbari-Gharalari, N., & Mehdipour, A. (2023). Biomolecular and cellular effects in skin wound healing: the association between ascorbic acid and hypoxia-induced factor. *Journal of Biological Engineering*, 17(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13036-023-00380-6>

123) Desneves, K. J., Todorovic, B. E., Cassar, A., & Crowe, T. C. (2005). Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(6), 979–987. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.06.011>

124) Bechara, N., Flood, V. M., & Gunton, J. E. (2022). a systematic review on the role of vitamin C in tissue healing. *antioxidants*, 11(8), 1605. <https://doi.org/10.3390/antiox11081605>

125) Ziegler, O., Sirveaux, M. A., Brunaud, L., Reibel, N., & Quilliot, D. (2009). Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes & Metabolism*, 35(6), 544–557. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(09\)73464-0](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(09)73464-0)

126) Lupoli, R., Lembo, E., Saldalamacchia, G., Avola, C. K., Angrisani, L., & Capaldo, B. (2017). Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World Journal of Diabetes*, 8(11), 464. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i11.464>

127) Clements, R. H., Katasani, V. G., Palepu, R., Leeth, R. R., Leath, T. D., Roy, B. P., & Vickers, S. M. (2006). incidence of vitamin deficiency after laparoscopic roux-en-y gastric bypass in a university hospital setting. *The American Surgeon*, 72(12), 1196–1204. <https://doi.org/10.1177/000313480607201209>

128) Sherf Dagan, S., Goldenshluger, A., Globus, I., Schweiger, C., Kessler, Y., Kowen Sandbank, G., Ben-Porat, T., & Sinai, T. (2017). nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *advances in nutrition: An International Review Journal*, 8(2), 382–394. <https://doi.org/10.3945/an.116.014258>

129) Çalapkorur, S., & Küçükkatirci, H. (2020). Vitamin deficiencies and prevention methods after bariatric surgery. *Mini-Invasive Surgery*, 2020. <https://doi.org/10.20517/2574-1225.2019.51>

130) Alalwan, A. A., Friedman, J., Alfayez, O., & Hartzema, A. (2022). Drug absorption in bariatric surgery patients: A narrative review. *Health Science Reports*, 5(3). <https://doi.org/10.1002/hsr2.605>