

# O USO DA VITAMINA C NO TRATAMENTO E NA PROFILAXIA DAS PRINCIPAIS SÍNDROMES GRIPAIS

## THE USE OF VITAMIN C IN THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF THE MAIN GRIPAL SYNDROMES

GABRIELA BENEDINI STRINI PORTINARI **BEJA**<sup>1</sup>, RAFAELA REUSING **BENEDETI**<sup>2</sup>, BRUNA RODRIGUES **LEÃO**<sup>2</sup>, YAN VIRGINIO DE **FREITAS**<sup>2</sup>, MYRA YAMAGUCHI **ALONSO**<sup>2</sup>, IANE ALVES GABRIEL **VITAL**<sup>2</sup>, CAIO BEZERRA DE MENEZES **FERNANDES**<sup>3</sup>, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA **GUIMARÃES**<sup>4\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá (CBM); 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS-Muriaé; 3. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 4. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), médico coordenador do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, médico coordenador da UTI do Hospital Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

\* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. [bernardocsg1@gmail.com](mailto:bernardocsg1@gmail.com)

Recebido em 03/08/2020. Aceito para publicação em 11/09/2020

### RESUMO

O resfriado comum é uma doença infecciosa e autolimitada que pode ser causada por vários agentes infecciosos, tais como o rinovírus e o coronavírus que são responsáveis por maior parte de todos os resfriados comuns. A gripe é uma infecção aguda doença respiratória causada principalmente pelo vírus influenza, é mais grave do que o resfriado comum. O resfriado e a gripe são as principais síndromes gripais que acometem o organismo humano. A vitamina C é um antioxidante e seus efeitos podem ser significantes em condições em que o estresse oxidativo aumenta, e possui um efeito antioxidante fisiológico, protegendo as células hospedeiras contra o estresse oxidativo causado por infecções. As evidências científicas não estabelecem o uso da suplementação de vitamina C na prevenção das síndromes gripais, a vitamina C foi identificada no início dos anos 1900 e as sugestões de que um de seus papéis biológicos pode ser o de resistir a infecções são apoiadas por inúmeros estudos com animais. Porém, a suplementação regular de vitamina C resultou em uma redução estatisticamente significativa na duração dos episódios de resfriado comum que ocorreram durante o período de suplementação profilática em crianças e adultos. Os ensaios regulares de suplementação demonstraram que a vitamina C afeta a duração e a gravidade dos resfriados sem alterar sua incidência na população em geral, e há evidências de que administrar a vitamina C terapêuticamente, começando imediatamente após os primeiros sintomas, possui resultados significativos no tratamento das síndromes gripais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vitamina C, tratamento, profilaxia, gripe, resfriado comum.

### ABSTRACT

The common cold is an infectious, self-limiting disease that can be caused by several infectious agents, such as rhinovirus and coronavirus, which are responsible for most of all common colds. The flu infection is an acute respiratory disease caused mainly by the influenza virus, it is more

serious than the common cold. Colds and flu are the main flu syndromes that affect the human body. Vitamin C is an antioxidant and its effects can be significant in conditions where oxidative stress increases, and has a physiological antioxidant effect, protecting host cells against oxidative stress caused by infections. Scientific evidence does not establish the use of vitamin C supplementation in the prevention of flu-like syndromes, vitamin C was identified in the early 1900s and suggestions that one of its biological roles may be that of resisting infections are supported by numerous studies with animals. However, regular vitamin C supplementation resulted in a statistically significant reduction in the duration of the common cold episodes that occurred during the prophylactic supplementation period in children and adults. Regular supplementation trials have shown that vitamin C affects the duration and severity of colds without changing its incidence in the general population, and there is evidence that administering vitamin C therapeutically, starting immediately after the first symptoms, has significant treatment results flu-like syndromes.

**KEYWORDS:** Ascorbic Acid, therapy, disease prevention, influenza, human, common cold.

### 1. INTRODUÇÃO

O resfriado comum ou nasofaringite viral aguda, é uma doença infecciosa leve e autolimitada que pode ser causada diversos vírus diferentes, como rinovírus e coronavírus que são responsáveis por aproximadamente 50-70% de todos os resfriados comuns<sup>1</sup>. O resfriado comum é a doença aguda mais frequente nos Estados Unidos e em todo o mundo industrializado<sup>2</sup>. O termo resfriado comum refere-se a uma infecção viral respiratória superior leve envolvendo, em graus variáveis, congestão e secreção nasal, rinorréia, espirros, dor de garganta, tosse, febre baixa, dor de cabeça e mal-estar. O resfriado comum é uma entidade separada e distinta, distinguível da gripe, faringite bacteriana, bronquite aguda, sinusite bacteriana aguda, rinite alérgica e coqueluche. A gripe

é uma doença aguda respiratória causada principalmente pelo vírus influenza, sorotipos A e B, a gripe A ocorre com mais frequência e é a mais perigosa<sup>3</sup>. A gripe, geralmente é mais grave que o resfriado comum, geralmente causa febre, dor de cabeça, dores musculares e tosse mais significativa, no entanto, casos leves de gripe são semelhantes aos dos resfriados.

Os vírus que causam o resfriado comum são geralmente transmitidos pela via inalatória, que depois de inalados se ligam ao receptor de uma molécula de adesão proteica no epitélio nasal causando uma resposta inflamatória. Dentro da célula, o vírus prolifera e, quando a célula hospedeira se rompe, diversos vírus estão disponíveis para ocupar novos receptores de moléculas de adesão intercelular<sup>4,5</sup>. Os vírus da gripe A são tipicamente divididos em dois subtipos gerais que correspondem a dois diferentes antígenos na superfície do vírus, a hemaglutinina e a neuramidase. O antígeno da hemaglutinina (H) é uma glicoproteína que permite que o vírus se ligue ao ácido siálico da membrana celular epitelial respiratória e se funde com a membrana da célula hospedeira. Depois de incorporação na célula hospedeira, o RNA viral é integrado no genoma da célula hospedeira, que começa a formar novas partículas de virion que são transportadas para a membrana da célula hospedeira, e o antígeno da neuramidase viral (N) decompõe o ácido siálico, permitindo que o vírus se disperse da célula infectada<sup>6</sup>. Mutações ocorrem nos vírus influenza, resultando no surgimento frequente de novas cepas virais, desvio antigênico, com antígenos H e N imunologicamente diferentes, visto que a cepa viral da influenza aviária H5N1 ou a pandemia de vírus da gripe suína H1N1 conhecido por causar pandemias de influenza<sup>7,8</sup>. Consequentemente, o anticorpo criado contra cepas conhecidas do vírus influenza pela vacinação não podem prevenir a doença causada pelo surgimento de uma nova cepa viral.

As vitaminas são as famílias quimicamente independentes de compostos orgânicos, essenciais para o metabolismo adequado. A vitamina C (ácido ascórbico) é um antioxidante e seus efeitos podem ser mais pronunciados em condições em que o estresse oxidativo aumenta. No sistema imunológico, o principal papel da vitamina C parece ser um antioxidante fisiológico, protegendo as células hospedeiras contra o estresse oxidativo causado por infecções. Em vários contextos experimentais, a vitamina C afetou, a migração aleatória e a quimiotaxia de fagócitos<sup>9</sup>, a transformação de linfócitos infectados pelo vírus influenza, a produção de interferon, a replicação de vírus e expressão gênica de moléculas de adesão de monócitos<sup>10</sup>. Em dezenas de estudos em animais, a vitamina C aumentou a resistência contra diversas infecções virais e bacterianas e contra toxinas bacterianas purificadas<sup>11</sup>. Em um estudo de laboratório, a deficiência de vitamina C aumentou a incidência de

pneumonia em macacos rhesus<sup>12</sup>. Em camundongos, a infecção por influenza diminuiu a concentração de vitamina C no líquido de lavagem broncoalveolar e, também em camundongos, a deficiência de vitamina C aumentou a patologia pulmonar causada pela infecção por influenza<sup>13</sup>.

A vitamina C tem sido proposta para o tratamento e a profilaxia das síndromes gripais desde que foi isolada na década de 1930. Tornou-se particularmente popular na década de 1970, quando Linus Pauling, ganhador do Nobel, concluiu a partir de estudos anteriores controlados por placebo de que a vitamina C iria prevenir e aliviar o resfriado comum. Mais de duas dezenas de novos ensaios foram realizados posteriormente, a vitamina C tem sido amplamente vendida e usada como agente preventivo e terapêutico.

O presente artigo tem como objetivo descrever sobre a profilaxia e o tratamento das síndromes gripais com o uso da vitamina C a fim de informar sobre as melhores evidências científicas sobre o assunto.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Ascorbic Acid; Therapy; Disease Prevention; Influenza, Human; Common Cold. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 67 artigos, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados abordarem sobre a eficácia da suplementação de vitamina C na profilaxia e no tratamento das síndromes gripais. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor ou Comunicação preliminar foram excluídos e publicações na língua que não a inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão

sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

### 3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

O resfriado comum é geralmente causado por vírus respiratórios, como por exemplo rinoceronte, corona, adeno, parainfluenza, gripe, sincicial respiratório, que no geral têm cerca de 200 sorotipos<sup>14</sup>. Assim, o termo resfriado comum não se refere a uma única entidade, mas a um grupo de doenças causadas por inúmeros agentes etiológicos. O agente mais frequente que causa o resfriado comum é o rinovírus, encontrado em 30% a 50% dos pacientes. Existem mais de 200 vírus que podem causar sintomas comuns de resfriado, incluindo coriza, congestão, espirros, dor de garganta, tosse e, às vezes, dor de cabeça e febre. Como o resfriado comum é geralmente causado por um dos vírus respiratórios, os antibióticos são inúteis e, portanto, outras opções potenciais de tratamento são de grande interesse para a saúde pública.

Desde os estudos do cientista Linus Pauling, em 1970, de que o ácido ascórbico tem um efeito fisiológico no resfriado comum<sup>15</sup>, a vitamina C tem sido estudada sobre a eficácia no tratamento de gripe e do resfriado comum. Estudos com megadoses de vitamina C, 3 g/d, foram demonstradas para prevenir sintomas de resfriado e de gripe em indivíduos de 18 a 30 anos de idade<sup>16</sup>. Doses mais baixas de vitamina C não foram demonstradas para prevenir sintomas de resfriado em vários ensaios<sup>17</sup>. As doses de vitamina C acima de 1 g/d, tomadas logo após o início um sintoma de resfriado não diminuiu a duração ou a gravidade da sintomas de resfriado em indivíduos saudáveis quando comparados com uma dose de vitamina C menor que a ingestão diária mínima recomendada, de acordo com diversos estudos<sup>18</sup>. Nos casos de gripe confirmada, relativamente poucos ensaios clínicos examinaram a eficácia de vitamina C como tratamento<sup>19</sup>.

Em sistemas de cultura celular *in vitro*, o ácido ascórbico demonstrou exibir efeitos antivirais específicos contra o vírus da gripe<sup>20</sup>. Na linha celular Vero, demonstra 50% de inibição de proliferação viral da gripe a 100 e 250 mM às 24 h. No linhagem celular MDCK, o efeito antiviral específico dos receptores de ácido ascórbico é observado em doses mais altas, > 200 mM, de maneira dependente da dose<sup>20</sup>. Foi demonstrado que o ácido ascórbico 3000 mM inibe o ciclo celular de fibroblastos em uma cultura celular *in vitro* na fase S com 100% de inibição da entrada dessas células na fase G2 M, provavelmente modificando os genes essenciais para a progressão da fase S<sup>21</sup>. Esse ácido ascórbico induz a inibição de células que entram na fase G2 M do ciclo celular e pode inibir a integração de material genético viral no genoma do hospedeiro no caso de vírus RNA, para incorporar a reação de material genético viral no genoma da célula hospedeira, o ciclo celular hospedeiro deve ser interrompido na fase G2 M<sup>22</sup>. Além disso, o ácido ascórbico

demonstrou estimular a expressão do gene LXR $\alpha$ , que é conhecido por causar regulação negativa do gene *c-myc*<sup>23</sup>.

O gene *c-myc* interrompe o ciclo celular na fase G0G1<sup>24</sup>, resultando em entrada restrita de células na fase S e reduzindo o número de células na fase G2 M para a integração do genoma viral. Além disso, o ácido ascórbico inibe a replicação viral de outros vírus de RNA, como o vírus da imunodeficiência humana<sup>25</sup>. Observou-se também que a vitamina C exibe um efeito antiviral contra o vírus influenza na presença de ferro, o que pode ser devido ao efeito pró-oxidante da vitamina C. O ácido ascórbico *in vivo* tem sido observado para desempenhar um papel pró-oxidante, mas essas observações são criticadas<sup>26</sup>. Para exibir um efeito pró-oxidante no epitélio brônquico, a disponibilidade de ferro e de oxidantes como peróxido de hidrogênio não devem ser um fator limitante para ácido ascórbico disponível localmente porque ferro e hidrogênio do peróxido estão presentes nas proximidades do epitélio brônquico<sup>27</sup>.

A infecção pelo vírus influenza produz metaloprotease de matriz (MMP) em células epiteliais, há evidências de que possa ser um mecanismo de propagação do vírus<sup>20</sup>. Células Vero infectadas com o vírus influenza demonstraram produzir quantidades substanciais de MMP-9<sup>28</sup>. Casos clínicos como encefalite por influenza também provaram ter significativamente uma concentração maior de MMP-9<sup>29</sup>. O ácido ascórbico demonstrou reduzir a expressão do gene MMP-9 em células mononucleares periféricas derivadas do sangue, também foi mostrado que para diminuir a síntese de MMP-9 induzida por peróxido de hidrogênio em um modelo de membrana corioamniótica *in vitro*<sup>30</sup>. É bem conhecido que as MMPs são importantes para metástase de câncer e a vitamina C provou inibir a migração de células cancerígenas independente de sua atividade antioxidante<sup>31</sup>. Portanto, é provável que a disponibilidade de vitamina C no epitélio respiratório iniba o possível mediador letal da inflamação, MMP-9 e reduza a extensão dos danos causados pela infecção por vírus influenza.

Os estudos que demonstraram os relatórios laboratoriais declararam que o efeito antiviral do ácido ascórbico contra o vírus influenza não há contestações. A atividade antiviral do ácido ascórbico contra o vírus influenza não se deve à sua interação com os antígenos H e N do vírus, mas pode ser devido ao seu efeito pró-oxidante, seu efeito genômico da parada do ciclo celular na fase S, ou talvez ambos. Portanto, a atividade antiviral de ácido ascórbico deve ocorrer independentemente da deriva antigênica do vírus, que altera o antígeno N ou H, causando uma emergência de pandemia de gripe e tornam as vacinas contra influenza ineficazes na prevenção de uma pandemia pela infecção por vírus influenza ou causa resistência aos medicamentos ao inibidor da neuraminidase (N).

A disponibilidade de ácido ascórbico na secreção brônquica é um fato comprovado<sup>32</sup>. Estudos demonstraram que, após a suplementação com 1 g/d de vitamina C, a concentração de ácido ascórbico no secreção brônquica é de cerca de 90 mM, uma concentração ineficaz para exibir um efeito antiviral na linha celular MDCK ou para interromper o ciclo celular na fase S nos fibroblastos<sup>33</sup>. Portanto, um dose alta de vitamina C suplementada, pode exibir atividade substancial contra o anti influenza. Para alcançar uma alta concentração de ácido ascórbico no epitélio brônquico, foi proposto em um estudo a suplementação de ácido ascórbico por via inalatória. O suprimento de ácido ascórbico deve ser combinado, porque a suplementação com ácido ascórbico é conhecida por aumentar a absorção de ferro pelo trato gastrointestinal, que pode ser responsável pela morte do vírus influenza na presença de ácido ascórbico no epitélio brônquico.

Os ensaios de altas doses de vitamina C administradas terapêuticamente, a partir do início dos sintomas, não mostraram efeito consistente na duração ou gravidade dos sintomas comuns do resfriado. No entanto, apenas alguns ensaios terapêuticos foram realizados e nenhum examinou crianças, embora o efeito da vitamina C profilática tenha sido maior em crianças. Um grande estudo com adultos relatou benefício de uma dose terapêutica de 8 g no início dos sintomas e dois ensaios terapêuticos usando suplementação de cinco dias relataram benefício. Mais ensaios são necessários para estabelecer o possível papel da vitamina C terapêutica, significando administração imediatamente após o início dos sintomas.

A ingestão regular de vitamina C não teve efeito sobre a incidência de resfriado comum na população comum, com base em 29 comparações envolvendo 11.306 participantes. No entanto, a suplementação regular teve um efeito modesto, mas consistente, na redução da duração dos sintomas comuns do resfriado, que se baseia em 31 comparações de estudos com 9745 episódios de resfriado comum. Em cinco ensaios com 598 participantes expostos a curtos períodos de estresse físico extremo, incluindo corredores de maratona e esquiadores, a vitamina C reduziu pela metade o risco de resfriado comum.

Estudos sobre ensaios regulares de suplementação de vitamina C descobriram que  $\geq 0,2$  g/dia de vitamina C reduz a duração do resfriado comum em 8% em adultos e 14% em crianças e 1 a 2 g/dia de vitamina C reduz a duração do resfriado comum em 18% em crianças. Dado o efeito consistente da vitamina C na duração e gravidade comuns do resfriado nos estudos regulares de suplementação, e o baixo custo e segurança, pode valer a pena para os pacientes com resfriado comum testar individualmente se a vitamina C terapêutica é benéfica individualmente. As descobertas no estudo<sup>34</sup> sobre o maior benefício de uma

dose única de 8 g em comparação com uma dose de 4 g no primeiro dia de resfriado comum, e as conclusões do estudo<sup>35</sup> sobre o maior benefício de 6 g/dia em comparação com 3 g/dia, sugira que as doses em outros ensaios terapêuticos com adultos sejam pelo menos 8 g/dia. Um estudo<sup>36</sup> propôs 10 a 15 g/dia para o tratamento de resfriados e um estudo Cathcart<sup>37</sup> relatou administração por via oral mais de 30 g/dia de vitamina C em pacientes com resfriado comum. Esses relatórios indicam a segurança de doses tão altas, mesmo que observações não controladas não forneçam evidências válidas de benefício. Existem poucos relatos de danos graves causados pela administração de altas doses de vitamina C, mas geralmente podem ser atribuídos a alguma outra condição médica coincidente.

Um estudo demonstrou que tanto em adultos como em crianças, a suplementação regular de vitamina C resultou em uma redução estatisticamente significativa na duração dos episódios de resfriado comum que ocorreram durante o período de suplementação profilática. Para adultos, a estimativa do efeito da vitamina C foi de 8% e, para crianças, de 14%. No entanto, ao restringir a crianças ensaios com  $\geq 1$  g/dia de vitamina C, a estimativa combinada foi de uma diminuição de 18% na duração dos resfriados. Embora os achados apontem para um efeito fisiológico definido da suplementação regular de vitamina C na duração do resfriado comum, o significado prático desses achados não é convincente. Não parece razoável ingerir vitamina C regularmente ao longo do ano, se o benefício esperado for diminuir um pouco a duração dos resfriados que ocorrem em adultos algumas vezes por ano e em crianças meia dúzia de vezes por ano. As estimativas acima não são triviais, mas, em vez de suplementação regular, pareceria muito mais proveitoso considerar os possíveis benefícios da suplementação terapêutica e realizar ensaios para testar se um benefício equivalente pode ser alcançado em crianças por meio de suplementação terapêutica apropriada.

Uma meta-análise de 2013 de 29 estudos ( $n = 11.306$ ) mostrou uma redução pequena, mas significativa, de 8% na duração dos sintomas do resfriado em adultos que tomam regularmente suplementavam a vitamina C, pelo menos 200 mg/dia<sup>38</sup>. A meta-análise também mostrou que a vitamina C administrada terapêuticamente após o início dos sintomas não reduziu a duração ou a gravidade dos sintomas. Uma meta-análise de 2013 de 29 estudos demonstrou que a suplementação regular com vitamina C não reduziu significativamente a incidência de resfriados<sup>38</sup>. No entanto, houve uma redução de 50% na incidência de resfriados em um subconjunto de pacientes expostos a atividades vigorosas, especialmente em condições extremas, como os maratonistas, os esquiadores e os soldados no subártico.

Na comunidade em geral, os sintomas respiratórios

agudos geralmente têm uma causa viral, mas não é claro que sintomas semelhantes que ocorram após exercícios pesados sejam causados por uma infecção viral, porque também podem resultar de sintomas de broncoconstrição induzida por exercício (BEI) causados por uma lesão nas vias aéreas devido a um esforço ventilatório excepcional<sup>39</sup>. Em três ensaios, a suplementação de vitamina C reduziu a diminuição da função pulmonar associada ao BEI<sup>11</sup>. Assim, os estudos comuns sobre o resfriado de pessoas estressadas fisicamente podem estar medindo, pelo menos em parte, os efeitos da vitamina C no BEI, em vez de infecções virais. No entanto, embora a etiologia dos sintomas não seja clara no subgrupo com estresse físico, o efeito benéfico da vitamina C nos sintomas respiratórios agudos nesse subgrupo é firme. Dois ensaios com estresse físico de dois a três meses nos participantes não encontraram efeito da vitamina C na incidência comum de resfriado<sup>40</sup>. Portanto, é possível que a vitamina C tenha efeitos na exposição a curto prazo ao estresse físico, mas não no estresse físico a longo prazo.

A pneumonia é uma infecção dos pulmões geralmente causada por bactérias, vírus, *Rickettsia*, fungos ou parasitas, quase 100 espécies foram identificadas como agentes etiológicos<sup>41,42</sup>, que acomete normalmente crianças e idosos. Nos países de baixa renda, causam 2 milhões de mortes anualmente entre crianças, nos EUA, é a causa mais comum de morte por infecção. Há três ensaios com estudos em humanos com um total de 2335 participantes que analisaram se a vitamina C previne pneumonia na comunidade. Dois desses testes preventivos estudaram soldados, enquanto o terceiro estudou meninos em um colégio interno do Reino Unido na década de 1940. Dois ensaios terapêuticos com um total de 197 pacientes com pneumonia analisaram se a vitamina C poderia ser benéfica para pacientes com pneumonia. Um estudou pacientes com idades entre 66 e 94 anos no Reino Unido com pneumonia. O outro estudo terapêutico foi realizado na antiga União Soviética, mas os antecedentes sociais e nutricionais dos pacientes não foram descritos. Um estudo com 37 pacientes com queimaduras examinou o efeito da vitamina C na pneumonia adquirida no hospital. Cinco dos ensaios identificados encontraram benefícios terapêuticos ou preventivos da vitamina C contra a pneumonia, portanto, a suplementação de pacientes com pneumonia com baixos níveis plasmáticos de vitamina C pode ser razoável por causa de sua segurança e baixo custo, além de que nenhum dos cinco estudos relatou efeitos adversos notáveis da vitamina C.

O uso profilático da vitamina C para prevenir pneumonia deve ser investigado em populações com alta incidência de pneumonia, principalmente se a ingestão de vitamina C for baixa, e os efeitos terapêuticos da vitamina C devem ser estudados,

especialmente em pacientes com baixos níveis plasmáticos de vitamina C. As evidências atuais são muito fracas para advogar o uso profilático de vitamina C para prevenir pneumonia na população em geral. No entanto, a suplementação terapêutica de vitamina C pode ser razoável para pacientes com pneumonia que apresentam baixos níveis plasmáticos de vitamina C, porque seus custos e riscos são baixos.

De acordo com revisões sistemáticas, mais de duas dezenas de ensaios controlados mostraram que a vitamina C reduz a duração dos resfriados<sup>43</sup>. Cinco estudos descobriram que a vitamina C reduziu pela metade a incidência de resfriados em participantes que sofreram estresse físico agudo, três estudos descobriram que a vitamina C reduziu pela metade o declínio induzido pelo exercício no volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) em participantes que sofriam de broncoconstrição induzida por exercício e um estudo relatou uma diminuição significativa na taxa de mortalidade por casos de tétano. Uma revisão sistemática adicional de 29 estudos concluiu que a vitamina C reduz a pressão arterial<sup>44</sup>.

Em ensaios clínicos randomizados com pacientes criticamente enfermos em unidade de terapia intensiva (UTI), a vitamina C<sup>45</sup> e a combinação de vitaminas C e E diminuíram significativamente o tempo de ventilação mecânica e, em um estudo caso-controle, os pacientes de UTI que receberam vitaminas C e E e selênio tiveram menores estadias na UTI e menores taxas de mortalidade<sup>46</sup>. Além disso, a ingestão de vitamina C na dieta modificou o efeito da vitamina E na mortalidade de fumantes mais velhos, e essa modificação não foi explicada por outras substâncias nas frutas e nos vegetais. Embora esses achados indiquem que os efeitos da vitamina C não se limitam à prevenção do escorbuto, seu significado prático ainda não está claro. Dois grandes ensaios com médicos do sexo masculino e profissionais de saúde dos EUA não encontraram benefícios de 0,5g /dia de vitamina C<sup>47</sup> e  $\geq$  1g/dia de vitamina C não tiveram efeito na incidência de resfriado comum na população em geral, mas esses achados não são discordantes com a possibilidade de a administração de vitamina C influenciar, por exemplo, a suscetibilidade à pneumonia ou a gravidade da pneumonia em condições especiais.

Há muita evidência de que a vitamina C influencia no sistema imunológico, mas seus efeitos podem ser aparentes apenas em condições particulares, por exemplo, é possível que a variação na ingestão de vitamina C não influencie o sistema imunológico na população ocidental comum por causa de seus níveis relativamente altos de ingestão de alimentos que contêm vitamina C. No entanto, a vitamina C pode ser um fator limitante em populações com baixa ingestão. O metabolismo da vitamina C é afetado por várias infecções, incluindo pneumonia, como indicado por níveis reduzidos no plasma, leucócitos e urina<sup>48</sup>. Essas mudanças no metabolismo significam

que a vitamina C pode ter um efeito de tratamento em pacientes com pneumonia, independentemente da ingestão alimentar. Desde a década de 1930, alguns médicos alemães e norte-americanos propuseram que a vitamina C poderia ser benéfica no tratamento da pneumonia<sup>49</sup>. Gander & Niederberger (1936)<sup>50</sup> concluíram, a partir de uma série de 15 casos, que a condição geral é sempre influenciada favoravelmente pela vitamina C em uma extensão perceptível, assim como a convalescença, que ocorre melhor e mais rapidamente do que nos casos de pneumonia não tratada com vitamina C<sup>50</sup>. O benefício da vitamina C intravenosa foi relatado em uma série de mais de 40 casos e em três casos de pneumonia viral<sup>51</sup>. Altas doses orais de vitamina C também foram consideradas benéficas em pacientes com pneumonia viral.

O efeito da vitamina C no resfriado comum foi estudado e uma descoberta importante dos ensaios é a heterogeneidade de seus efeitos. Embora os maiores estudos não tenham encontrado efeito sobre a incidência comum de resfriado, foi significativamente reduzido em estudos com participantes sob forte estresse físico agudo e em homens britânicos, sendo este último explicado como resultado de uma dieta pobre em vitamina C quando os estudos foram realizados. Assim, os efeitos da vitamina C em outras infecções respiratórias, como pneumonia, também podem ser modificados por vários fatores, como estresse físico e ingestão alimentar de vitamina C. Além disso, dois grandes ensaios encontraram divergência considerável nos efeitos da vitamina C, dependendo do tipo de resfriado. A vitamina C diminuiu a incidência de tosse ou outros sintomas pulmonares, mas não de resfriados simples como coriza ou espirros<sup>52</sup>. Esses estudos sugerem que a vitamina C pode ter um efeito maior nas infecções que afetam o trato respiratório inferior.

Estudos demonstraram que em geral, a vitamina C é considerada segura em doses de até vários gramas por dia e, embora tenha havido especulações sobre possíveis danos de grandes doses, isso se demonstrou infundado. Em um estudo farmacocinético, os participantes receberam até 100g de vitamina C por via intravenosa em poucas horas, sem nenhum efeito adverso relatado, indicando a segurança de uma dose tão grande em pessoas saudáveis. Um estudo Cathcart<sup>53</sup> relataram que foi administrado mais de 100g por dia de vitamina C por dia em pacientes com pneumonia, o que indica a segurança de doses tão altas para pacientes com pneumonia, embora essa observação descontrolada não forneça evidências de benefício. Grandes doses de vitamina C também foram administradas por via intravenosa em vários pacientes sem efeitos adversos. Dois ensaios em larga escala com 8171 profissionais de saúde do sexo feminino e 14.641 médicos do sexo masculino não encontraram efeitos adversos de 0,5g/dia de vitamina C quando administrados por 8 a 9 anos, indicando a segurança a

longo prazo desse nível de dosagem<sup>54</sup>.

A vitamina C participa da síntese da noradrenalina e de uma série de neuropeptídeos e carnitina, que participam do metabolismo energético<sup>55</sup>. Baixos níveis de vitamina C podem causar sintomas psicológicos, para os quais a suplementação de vitamina C pode ser benéfica. Alguns dos primeiros relatos de casos de pacientes com pneumonia descreveram benefícios particularmente rápidos da vitamina C<sup>56</sup> e esses benefícios rápidos podem ser causados por efeitos não imunológicos da vitamina C, e não por mecanismos imunológicos. Consistente com o conceito de que a vitamina C pode ter influência no bem-estar geral, um estudo recente relatou que a administração de vitamina C melhorou o humor de pacientes hospitalizados agudamente<sup>57</sup>. Vale ressaltar que em um estudo, o nível de vitamina C caiu 44% em 10 dias no grupo controle, consistente com outros estudos que encontraram reduções nos níveis de vitamina C com infecções<sup>11</sup>.

Como os ensaios regulares de suplementação mostraram inequivocamente que a vitamina C afeta a duração e a gravidade dos resfriados sem alterar sua incidência na população em geral, parece racional administrar a vitamina C terapêuticamente, começando imediatamente após os primeiros sintomas. Um estudo utilizou uma dose terapêutica de cerca de 3 g/dia nos dois primeiros dias de doença, sem efeito na duração do resfriado comum. Outros estudos usaram uma suplementação de 3 dias, e nenhum deles encontrou benefício da vitamina C na duração comum do resfriado. No entanto, em um estudo de teste terapêutico, demonstrou-se uma redução de 40% na incidência de resfriados recorrentes em homens durante o estudo, sugerindo um efeito benéfico na maneira da vitamina C de proteger contra novos resfriados<sup>58</sup>. Outro estudo utilizou até 2 semanas de suplementação, mas não encontrou benefício terapêutico de 3 g/dia de vitamina C. Diversos estudos concluíram em seu estudo terapêutico que quanto mais cedo melhor e a administração de vitamina C não é eficaz quando iniciada no terceiro ou quarto dia ou mais tarde na infecção viral. Uma meta-análise encontrou um benefício com uma dose de 8 g de vitamina C em comparação com uma dose de 4 g quando administrada apenas no primeiro dia da doença, o que também é consistente com a possibilidade de que o início rápido com altas doses possa ser essencial. O efeito maior observado usando 8 g em comparação com 4 g como dose única na metanálise e a dependência da dose num estudo<sup>58</sup> sugerem que futuros ensaios terapêuticos com adultos devem usar doses de pelo menos 8 g/dia. Da mesma forma, o maior benefício relatado de 2 g/dia que 1 g/dia em um estudo profilático sugere que os ensaios terapêuticos com crianças devem usar doses de pelo menos 2 g / dia.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, associada a sintomas episódicos de falta de ar,

sibilos e aperto no peito. O espectro de gravidade dessa condição é amplo, variando de sintomas mínimos a incapacitantes ou com risco de vida. Pode afetar todas as faixas etárias, embora geralmente comece em crianças. Estima-se que 300 milhões de pessoas sofrem de asma em todo o mundo e prevê-se que esse número aumente para 400 milhões até 2025<sup>59</sup>. Entre 2001 e 2009, o número de pessoas com asma nos EUA aumentou em cinco milhões, de 20 para 25 milhões<sup>60,61</sup>; entre 2008 e 2010, houve maiores taxas de prevalência de asma entre as pessoas nativas do Alasca (9,4%), índio americano (também 9,4%), negros (11,2%) e de raça múltipla (14,1%) do que os brancos (7,7%) e para População asiática, a taxa foi de 5,2%<sup>61</sup>. As taxas de prevalência são um pouco mais altas entre crianças (10%) do que adultos (8%) nos EUA<sup>61</sup>.

A broncoconstrição induzida pelo exercício descreve o estreitamento das vias aéreas durante ou após o exercício e está associada a sintomas induzidos pelo exercício de falta de ar, sibilos e tosse. É um sintoma comum na asma e é um marcador da presença de inflamação das vias aéreas. No entanto, até 20% dos indivíduos com broncoconstrição induzida pelo exercício não têm diagnóstico de asma<sup>62</sup> e, portanto, podem representar uma entidade clínica discreta. Existem evidências de que um menor nível de consumo de frutas está associado à sibilância pediátrica<sup>63,64</sup>. Os benefícios da ingestão de frutas para adultos com asma também foram relatados, sugerindo que esse aspecto da dieta pode ser um fator de risco modificável para os sintomas da asma<sup>65</sup>. Essa associação pode estar relacionada à redução da ingestão de antioxidantes da dieta, incluindo vitamina C, e, portanto, a suplementação de vitamina C pode melhorar alguns dos sintomas da asma.

A vitamina C é um antioxidante dietético reconhecido e tem sido sugerido que os antioxidantes alimentares no revestimento epitelial e nos líquidos de revestimento do pulmão podem ser benéficos na redução do dano oxidativo<sup>66</sup>. Uma redução na ingestão de antioxidantes naturais, como a vitamina C, pode resultar em maior exposição a espécies reativas de oxigênio e, portanto, resultar em inflamação. Isso pode estar implicado na etiologia da asma ou em sua gravidade. Um estudo relatou uma ingestão particularmente baixa de vitamina C em homens com asma grave e observou a necessidade de mais pesquisas para avaliar os benefícios da suplementação de vitamina C em pacientes com asma grave. No entanto, a associação de antioxidantes alimentares com a gravidade da asma não é totalmente conhecida.

Um estudo com 201 participantes e analisou as mudanças nos escores de sintomas em pacientes com diagnóstico clínico de asma que tomam suplementos de vitamina C, magnésio ou placebo. Nenhuma diferença significativa na pontuação dos sintomas foi demonstrada durante o período deste estudo, seja como

resultado individual ou em combinação com outros. Diversos estudos usaram a função pulmonar, incluindo VEF1, PFE ou medidas de hiper-reatividade brônquica, como seus principais desfechos. Houve alguma evidência de estudos muito pequenos de melhora da função pulmonar, mas seria necessário replicar esses achados em estudos maiores para que conclusões robustas fossem efetivadas. O maior estudo<sup>67</sup>, que apresentava menor risco de viés, relatou intervalos estreitos de confiança para VEF1 e PEFR, isso não implica efeito clinicamente importante da vitamina C nessas medidas da função pulmonar. Portanto, não é viável tirar conclusões firmes a favor ou contra o uso de vitamina C suplementar no tratamento da asma. Em resumo, atualmente não há evidências robustas suficientes dos estudos disponíveis para avaliar os benefícios da suplementação de vitamina C e que esses julgamentos devem ser reservados até que os dados sejam disponibilizados em estudos com alimentação adequada, são necessários mais ensaios clínicos randomizados, metodologicamente fortes e em larga escala, para abordar a questão da eficácia da vitamina C na asma.

#### 4. CONCLUSÃO

O vírus da gripe infecta as células epiteliais do trato respiratório e frequentemente causa emergências de pandemia de gripe devido ao surgimento de uma nova cepa do vírus por uma possível mudança antigênica que torna a vacinação, muitas vezes difícil de ser eficaz. Estima-se que a vitamina C ofereça proteção contra influenza, mas os estudos clínicos realizados até o momento falharam em fornecer uma conclusão sobre o tópico. Por outro lado, os estudos de laboratório mostram promissores efeitos antivirais da vitamina C de várias maneiras, em concentrações mais altas que dificilmente serão atingidas no epitélio do trato respiratório por suplementação oral de vitamina C. Portanto, vias orais e inalatórias combinadas da administração de vitamina C fornecerá concentrações mais altas de vitamina C no epitélio respiratório, o próprio local da infecção pelo vírus influenza, e possivelmente confere imunidade ao vírus anti-influenza, independentemente da infecção causada por cepas de vírus.

Os estudos sobre pneumonia adquirida na comunidade encontraram um benefício da vitamina C, mas o estudo sobre pneumonia adquirida no hospital não. Um estudo profilático e um terapêutico sobre pneumonia adquirida na comunidade foram aleatoriamente randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo e, portanto, os benefícios não foram restritos a estudos metodologicamente menos satisfatórios. A suplementação de pacientes com pneumonia com baixos níveis plasmáticos de vitamina C pode ser uma boa escolha por causa de sua segurança e baixo custo, além de não se observar efeitos adversos com o uso da vitamina C. As evidências atuais são muito fracas para advogar o uso profilático de vitamina

C para prevenir pneumonia na população em geral.

Não há evidências suficientes em estudos para avaliar os benefícios da suplementação de vitamina C para o tratamento da asma e prevenção das crises asmáticas, sendo necessários mais ensaios clínicos randomizados e em larga escala, para relatar sobre a eficácia da vitamina C no tratamento da asma.

A suplementação de vitamina C afeta a duração e a gravidade dos resfriados sem alterar sua incidência na população em geral, portanto, a administração terapêutica da vitamina C após os primeiros sintomas pode melhorar os sintomas das síndromes gripais. As doses mais baixas de vitamina C não foram demonstradas para prevenir sintomas de resfriado, as doses de vitamina C acima de 1 g/d, tomadas logo após o início um sintoma de uma síndrome gripal não diminuiu a duração ou a gravidade dos sintomas em indivíduos saudáveis quando comparados com uma dose de vitamina C menor que a ingestão diária mínima recomendada. Quando a gripe está confirmada poucos os estudos que demonstraram a eficácia da ingestão da vitamina C como tratamento.

Em sistemas de cultura celular *in vitro*, o ácido ascórbico demonstrou exibir efeitos antivirais específicos contra o vírus da gripe, sendo provável que a disponibilidade de vitamina C no epitélio respiratório iniba o possível mediador letal da inflamação, MMP-9 e reduza a extensão dos danos causados pela infecção por vírus influenza, não há contestações sobre o efeito antiviral da vitamina C contra o vírus influenza. A atividade antiviral do ácido ascórbico contra o vírus influenza não se deve à sua interação com os antígenos H e N do vírus, mas pode ser devido ao seu efeito pró-oxidante ou seu efeito genômico da parada do ciclo celular na fase S.

Há benefícios de uma dose terapêutica de 8 g no início dos sintomas usando suplementação por cinco dias, o maior benefício relatado de 2 g/dia que 1 g/dia sugere que os ensaios terapêuticos com crianças devem usar doses de pelo menos 2 g / dia,  $\geq 0,2$  g/dia de vitamina C reduz a duração do resfriado comum e 1 a 2 g/dia de vitamina C reduz a duração do resfriado comum em crianças. Tanto em adultos como em crianças, a suplementação regular de vitamina C resultou em uma redução estatisticamente significativa na duração dos episódios de resfriado comum que ocorreram durante o período de suplementação profilática.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1] Gwaltney JM Jr. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. London, UK: Churchill Livingstone. 1995: 561–6.
- [2] Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care*. 1996; 23:657.
- [3] Douglas RGJ. Pathogenesis of rhinovirus common colds in human volunteers. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1970;79:563–71.
- [4] Abraham G, Colonna RJ. Many rhinovirus serotypes share the same cellular receptor. *J Virol*. 1984; 51:340–5.
- [5] Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol*. 2001; 11:227–41.
- [6] Mossad SB. The resurgence of swine-origin influenza A (H1N1). *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009; 76:337–43.
- [7] Thomas JK, Noppenberger J. Avian influenza: a review. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64:149–65.
- [8] Garcia-Garcia J, Ramos C. Influenza, an existing public health problem. *Salud Publica Mex*. 2006; 48:244–67.
- [9] Goetzl EJ, Wasserman SI, Gigli I, *et al.* Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *Journal of Clinical Investigation*. 1974; 53(3):813–8.
- [10] Rayment SJ, Shaw J, Woollard KJ, *et al.* Vitamin C supplementation in normal subjects reduces constitutive ICAM-1 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003; 308(2):339–45.
- [11] Hemilä H. Do vitamins C and E affect respiratory infections? University of Helsinki, Helsinki, Finland. 2006: 5-11,20-27,46-47,62-63.
- [12] Sabin AB. Vitamin C in relation to experimental poliomyelitis with incidental observations on certain manifestations in Macacus rhesus monkeys on a scorbutic diet. *Journal of Experimental Medicine*. 1939; 69(4):507-16.
- [13] Li W, Maeda N, Beck MA. Vitamin C deficiency increases the lung pathology of influenza virus-infected guinea pigs. *Journal of Nutrition*. 2006; 136(10):2611-6.
- [14] Eccles R, Weber R. *Common Cold*. Basel: Birkhauser. 2009.
- [15] Hemilä H. Vitamin C supplementation and the common cold—was Linus Pauling right or wrong? *Int J Vitam Nutr Res*. 1997; 67:329–35.
- [16] Gorton HC, Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther*. 1999; 22:530–3.
- [17] Cowan DW, Diehl SH, Baker AB. Vitamins for the prevention of colds. *JAMA*. 1942; 120:1268–71.
- [18] Audera C, Patulny RV, Sander BH, *et al.* Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2001; 175:359–62.
- [19] Roxas M, Jurenka J. Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. *Altern Med Rev*. 2007; 12:25–48.
- [20] Jariwalla R, Roomi MW, Gangapurkar B, *et al.* Suppression of influenza A virus nuclear antigen production and neuraminidase activity by a nutrient mixture containing ascorbic acid, green tea extract and amino acids. *Biofactors*. 2007; 31:1–15.
- [21] Belin S, Kaya F, Duisit G, *et al.* Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with the inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS ONE*. 2009; 4:e4409.
- [22] Zhu Y, Yongky A, Yin J. Growth of an RNA virus in single cells reveals a broad fitness distribution. *Virology*. 2009; 385:39–46.
- [23] Kaul D, Gautam A, Sikand K. Importance of LXR-a transcriptome in the modulation of innate immunity. *Mol Cell Biochem*. 2006; 292:53–7.
- [24] Anand PK, Kaul D. Oxysterol receptor LXRa regulates SREBP gene expression in HL-60 cells exposed to differentiating agents. *Curr Sci*. 2002; 82:136–7.
- [25] Bissell MJ, Hatie C, Farson DA, *et al.* Ascorbic acid inhibits replication and infectivity of avian RNA tumor virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77:2711–5.
- [26] Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, *et al.* Vitamin C



- exhibits pro-oxidant properties. *Nature (Lond)*. 1998; 392:559.
- [27] Jobsis RQ, Schellekens SL, Fakkkel-Kroesbergen A, Raatgeep RHC, de Jongste JC. Hydrogen peroxide in breath condensate during a common cold. *Mediat Inflamm*. 2001; 10:351-4.
- [28] Yeo SJ, Kim SJ, Kim JH, *et al.* Influenza A virus infection modulates the expression of type IV collagenase in epithelial cells. *Arch Virol*. 1999; 144:1361-70.
- [29] Takashi I, Tsuneo M, Madoka K, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:542-4.
- [30] Hernandez GCA, Vazquez VME, Herrerias CT, *et al.* Vitamin C decreases MMP-9 synthesis induced by hydrogen peroxide in an in vitro chorioamniotic membrane model. *Ginecol Obstet Mex*. 2006; 74:3-12.
- [31] Wybieralska E, Koza M, Sroka J, *et al.* Ascorbic acid \_ inhibits the migration of walker 256 carcinosarcoma cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2008; 13:103-11.
- [32] Cross CE, van der Vliet A, O'Neill CA, *et al.* Oxidants, antioxidants, and respiratory tract lining fluid. *Environ Health Perspect*. 1994; 102:185-91.
- [33] Fischer H, Schwarzer C, Illek B. Vitamin C controls the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:3691-6.
- [34] Anderson TW, Suranyi G, Beaton GH. The effect on winter illness of large doses of vitamin C. *Canadian Medical Association Journal*. 1974; 111:31-6.
- [35] Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, *et al.* Ascorbic acid for the common cold: a prophylactic and therapeutic trial. *JAMA*. 1975; 231:1038-42.
- [36] Bee DM. The vitamin C controversy [letter]. *Postgraduate Medicine*. 1980; 67(2):64.
- [37] Cathcart RF. Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Medical Hypotheses*. 1981; 7:1359-76.
- [38] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD000980.
- [39] Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 122:225-35.
- [40] Constantini NW, Dubnov-Raz G, Eyal BB, *et al.* H. The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial. *European Journal of Pediatrics*. 2011; 170(1):59-63.
- [41] Manzella JP, Roberts NJ. Human macrophage and lymphocyte responses to mitogen stimulation after exposure to influenza virus, ascorbic acid, and hyperthermia. *Journal of Immunology*. 1979; 123(5):1940-4.
- [42] File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2003; 362(9400):1991-2001.
- [43] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 1.
- [44] Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, *et al.* Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(5):1079-88.
- [45] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, *et al.* Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Archives of Surgery*. 2000; 135(3):326-31.
- [46] Collier BR, Giladi A, Dossett LA, *et al.* Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2008; 32(4):384-8.
- [47] Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, *et al.* A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(15):1610-8.
- [48] Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2004; 8(2):263-6.
- [49] Hochwald A. Vitamin C in the treatment of croupous pneumonia [Vitamin C in der Behandlung der kruppösen Pneumonie]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1937; 63(5):182-4.
- [50] Gander J, Niederberger W. Vitamin C in the treatment of pneumonia [Vitamin C in der Pneumonie-Behandlung]. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1936; 83:2074-7.
- [51] Dalton WL. Massive doses of vitamin C in the treatment of viral diseases. *Journal of the Indiana State Medical Association*. 1962; 55(1):1151-4.
- [52] Elwood PC, Lee HP, Leger AS, *et al.* A randomized controlled trial of vitamin C in the prevention and amelioration of the common cold. *British Journal of Preventive and Social Medicine*. 1976; 30(3):193-6.
- [53] Cathcart RF. Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Medical Hypotheses*. 1981; 7(11):1359-76.
- [54] Wahed MA, Islam MA, Khondakar P, *et al.* Effect of micronutrients on morbidity and duration of hospital stay in childhood pneumonia. *Mymensingh Medical Journal*. 2008; 17(Suppl 2):77-83.
- [55] Jones E, Hughes RE. Influence of oral carnitine on the body weight and survival time of avitaminotic-C guinea pigs. *Nutrition Reports International*. 1982; 25:201-4.
- [56] Klenner FR. Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. *Southern Medicine and Surgery*. 1948; 110(2):36-8; 46.
- [57] Zhang M, Robitaille L, Eintracht S, *et al.* Vitamin C provision improves mood in acutely hospitalized patients. *Nutrition*. 2011; 27(5):530-3.
- [58] Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *British Journal of Nutrition*. 1997; 77:59-72.
- [59] Bousquet J, Khaltaev N. Organização Mundial de Saúde. Vigilância Global, Prevenção e Controle de Doenças Respiratórias Crônicas: Uma Abordagem Abrangente. Genebra: WHO Press. 2007.
- [60] Lara J, Akinbami, M.D, Jeanne E, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention. Trends in asthma prevalence, health care, and mortality in the United States 2001-2010. 2010; 94(1):1-7.
- [61] Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs. 2015; 1:232-4636
- [62] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, *et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013; 187(9):1016-27.
- [63] Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I,

- Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, *et al.* Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*. 2007; 62:677-83.
- [64] Okoko BJ, Burney PB, Newson RB, *et al.* Childhood asthma and fruit consumption. *European Respiratory Journal*. 2007.
- [65] Patel BD, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Day NE, Khaw K-T, *et al.* Dietary antioxidants and asthma in adults. *Thorax*. 2006 ; 61:388-93.
- [66] Arab L, Steck-Scott S, Fleishauer AT. Lycopene and the lung. *Experimental Biology and Medicine*. 2002; 227(10):894-9.
- [67] Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, *et al.* Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respiratory Medicine*. 2006; 100(1):174-9.