



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Influência da vitamina C no Sistema Imunitário Humano

**André da Silva Ribeiro**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Ana Mafalda Loureiro Fonseca

Coorientadora: Professora Doutora Olga Lourenço

**Covilhã, maio de 2019**

# Agradecimentos

À minha orientadora, professora doutora Mafalda Fonseca, pela orientação insubstituível para a realização deste trabalho.

À minha coorientadora, professora doutora Olga Lourenço por toda a ajuda neste processo.

Aos meus pais, a quem dedico cada uma das minhas conquistas, pelo apoio incondicional em todas as horas ao longo deste e de todos os percursos da minha vida.

À minha namorada, Diana, sempre amável e carinhosa, a quem agradeço pela companhia imprescindível neste caminho, permitindo que todos os obstáculos fossem mais fáceis de superar.

Por fim à minha colega de estágio e estudo, Rita Cruz, por toda a paciência e ajuda nesta jornada.

*“O que dá o verdadeiro sentido ao encontro é a busca.”*

*-José Saramago*

# Resumo

A vitamina C ou Ácido ascórbico é uma molécula neutra de cor branca, inodora e hidrossolúvel, produzida por plantas e muitos animais através de várias vias de biossíntese. Dotada da capacidade de doar elétrons, a vitamina C, é um potente antioxidante e cofator em vários processos de biossíntese e regulação enzimática. Esta vitamina contribui ainda para a defesa do organismo, suportando e melhorando várias funções celulares a nível da imunidade inata e adaptativa, sendo a sua compreensão, uma área de relevo no campo da medicina, permitindo realçar benefícios e desvantagens de certos nutrientes nos processos intrínsecos do nosso organismo.

A informação utilizada para a realização desta dissertação foi recolhida de livros de texto de referência na área da imunologia e da biologia celular, e em artigos de revistas científicas da especialidade tendo como objetivo realizar uma revisão sobre os mecanismos fisiológicos envolvidos na interação da vitamina C com o sistema imunitário, através da análise de investigações realizadas, *in vitro* e *in vivo*, em modelos animais e em humanos.

Os resultados observados mostram que a vitamina C, encontrada em grande concentração nos leucócitos, está associada a diversos aspetos do Sistema Imunitário, melhorando a eficácia de vários processos essenciais ao seu funcionamento como sejam por exemplo: fagocitose, produção de espécies reativas de oxigénio, morte de microrganismos e regulação da apoptose. Além disso foi associada à diminuição da sintomatologia em quadros de constipação, diminuição da disfunção orgânica em situações de grande stress oxidativo (como é o caso da sépsis) e à regulação dos processos presentes nos quadros alérgicos, através da redução dos níveis circulantes de histamina.

No entanto, estudos mais abrangentes e de maior enfoque clínico são ainda necessários, de modo a que de forma mais precisa, seja possível desenvolver diretrizes de aplicação terapêutica desta vitamina, criando consensos quanto à utilização da mesma prática clínica.

## Palavras chave

Vitamina C; ácido ascórbico; leucócitos; inflamação; Sistema Imunitário.

# Abstract

Vitamin C or Ascorbic Acid is a neutral, odorless, water-soluble white molecule produced by plants and many animals through various biosynthetic pathways. Endowed with the ability to donate electrons, vitamin C, is a potent antioxidant and cofactor in various processes of biosynthesis and enzymatic regulation. This vitamin also contributes for the defense of the organism, supporting and improving various cellular functions in the innate and adaptive immunity, being its comprehension, an area of great importance in medicine, highlighting the benefits and disadvantages of certain nutrients in the intrinsic processes of our body.

The information used to carry out this dissertation was collected from reference textbooks in the field of immunology and cell biology, and articles from scientific journals, with the objective of reviewing the physiological mechanisms involved in the interaction of vitamin C with the immune system, through the analysis of in vitro and in vivo investigations in animal and human models.

The results show that vitamin C, found in large concentrations in leukocytes, is associated with several aspects of the Immune System, improving the efficiency of several processes essential for its functioning such as phagocytosis, reactive oxygen species, death of microorganisms and regulation of apoptosis. In addition, it was associated with a decrease in symptoms associated with a cold, reduction of organic dysfunction in situations of high oxidative stress (as in the case of sepsis) and regulation of the processes present in allergic conditions by reducing circulating levels of histamine.

Finally, it should be noted that more comprehensive studies with a greater clinical focus are needed, in order to develop specific guide-lines for therapeutic application of this vitamin in the clinical practice.

## Keywords

Vitamin C; ascorbic acid; Leukocytes; inflammation; Immune System

# Índice

Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iv
Palavras chave.....	iv
Abstract.....	v
Keywords .....	v
Lista de figuras .....	viii
Lista de tabelas .....	ix
Lista de abreviaturas e siglas .....	x
1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	3
3. Metodologia.....	4
4. Vitamina c.....	5
<b>4.1. Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>4.2. Funções .....</b>	<b>7</b>
4.2.1. Interação com o colagénio .....	8
4.2.2. Metabolismo .....	8
4.2.3. Ação antioxidante .....	9
4.2.4. Sistema vascular .....	10
4.2.5. Sistema nervoso.....	11
4.2.6. Pele .....	11
4.2.7. Sistema reprodutor.....	12
4.2.8. Interação com metais.....	12
<b>4.3. Influência nos processos neoplásicos .....</b>	<b>13</b>
5. Relação entre a vitamina c e o sistema imunitário.....	14
<b>5.1. Efeitos na função leucocitária .....</b>	<b>14</b>
5.1.1. Inflamação .....	14
5.1.2. Quimiotaxia.....	17
5.1.3. Fagocitose e destruição extracelular .....	17
5.1.4. Apoptose neutrófila .....	19

5.1.5.	Função dos linfócitos b e t .....	20
5.1.6.	Mediadores inflamatórios .....	21
5.2.	Resumo das interações .....	23
5.	Conclusão .....	24
6.	Referências .....	26

# Lista de figuras

Figura 1 - Síntese da vitamina C	1
Figura 2 - Estrutura química do ácido ascórbico	5
Figura 3 - Absorção do ácido ascórbico no intestino humano	6
Figura 4 - Reações bioquímicas no processo de oxidação do ácido ascórbico	7
Figura 5 - Influência do ácido ascórbico na síntese de catecolaminas	9
Figura 6 - Processo inflamatório	15
Figura 7 - Esquema da fagocitose	18
Figura 8- Comunicação via citocinas: endócrina, parácrina e autocrina	21
Figura 9 - Infograma referente à modulação da vitamina C no Sistema Imunitário	25

# Lista de tabelas

Tabela 1 - Disponibilidade alimentar da vitamina C (Adaptado de 8)	7
Tabela 2 - Resumo das principais interações da vitamina C no Sistema Imunitário, analisadas nesta monografia	23

# Lista de abreviaturas e siglas

NK - Natural Killer

BCR - Recetor do linfócito B

MHC - Complexo *major* de histocompatibilidade

INF - Interferão

IL - Interleucina

TNF - Fator de Necrose Tumoral

TCR - Recetor da célula T

GLUT - Transportadores de glicose

SVCT - Transportadores de vitamina C dependentes de sódio

ROS - Espécies reativas de oxigénio

NO - Óxido nítrico

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

# 1. Introdução

A vitamina C ou também referida como ácido ascórbico é uma molécula neutra de cor branca, inodora, hidrossolúvel e pouco solúvel em solventes orgânicos com importantes propriedades antioxidantes. Das inúmeras funções que serão posteriormente aprofundadas, uma das principais é a hidroxilação dos resíduos de prolina e lisina, permitindo um dobramento intracelular do pro-colagénio para exportação e deposição como colagénio, sendo o mesmo uma proteína fibrilar que dá resistência aos ossos, dentes, tendões e paredes dos vasos sanguíneos. A vitamina C é ainda fundamental como cofator em várias reações de hidroxilação, como a biossíntese de catecolaminas (através da conversão de dopamina em norepinefrina), L-carnitina, colesterol, aminoácidos, entre outras posteriormente referidas(1).

As plantas e muito animais têm a capacidade de sintetizar ácido ascórbico através de várias vias de biossíntese (1). Em peixes, anfíbios, répteis e espécies mais antigas de aves a produção desta vitamina dá-se a nível dos rins, enquanto que nos mamíferos e aves mais recentes as enzimas envolvidas nesta síntese encontram-se no fígado (figura 1). Nos humanos esta enzima não se encontra presente, sendo os mesmos incapazes de sintetizar esta vitamina, através da ausência da enzima L-gulonolactona oxidase, obtendo tal vitamina através da dieta, principalmente pela fruta e vegetais (5).

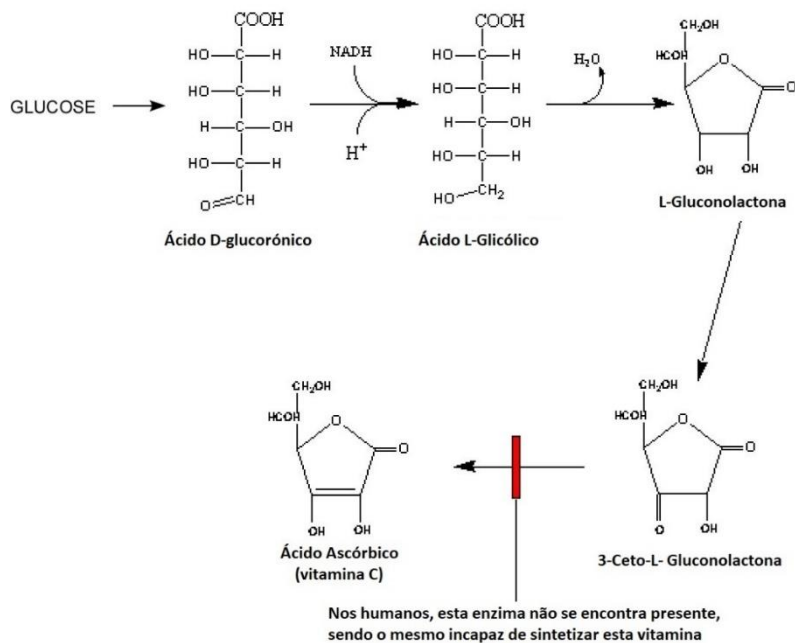


Figura 1- Síntese da vitamina C (Adaptado de 5)

Com intuito de compreender a relevância desta vitamina nas funções do corpo humano, foi estudada a sua distribuição, tendo sido verificado que a concentração da mesma era maior nos tecidos do que no plasma e na saliva (3). O intervalo de normalidade da vitamina C no sangue encontra-se entre os 50 $\mu$ mol/L e os 150 $\mu$ mol/L, com um consumo estimado de 91mg/dia para atingir tal intervalo (3). Níveis mais elevados, quando comparado ao intervalo de normalidade plasmática, encontram-se nas glândulas hipófise e suprarrenais, em leucócitos, no pâncreas, nos rins, no baço e no cérebro (1,4).

Desde que foi isolada pela primeira vez em 1928, a função desta vitamina no sistema imunitário tem sido objeto de diversos estudos, sendo um dos principais impulsionadores desse interesse, o fato, de como referido no parágrafo anterior, os leucócitos acumularem altas concentrações intracelulares desta vitamina, sinalizando um possível papel importante nessas células (5)

O Sistema imunitário é fundamental para a homeostasia do organismo e tem a capacidade de conferir proteção contra agentes infecciosos e outras agressões do ambiente. A resposta imunitária é dividida tradicionalmente em duas vertentes: inata e adaptativa (6). A imunidade inata engloba vários tipos celulares, recetores, sistemas de sinalização e mecanismos efetores. O reconhecimento direto de diferentes agentes agressores (sejam eles bacterianos, víricos ou outros) induz a imunidade inata que constitui a primeira linha de defesa do organismo. Dentro dos mecanismos estudados, a fagocitose e a capacidade de comunicação intra e intercelular, detêm um papel chave nos processos de defesa, humorais e celulares, respetivamente.

Com o presente trabalho procura-se reunir, atualizar e sumarizar a informação atual sobre os efeitos da vitamina C no sistema imunitário, evidenciando os diferentes mecanismos implícitos nesse processo, bem como os resultados aquando da utilização das suas propriedades no tratamento de doenças agudas, crônicas, autoimunes e até mesmo neoplasias.

## 2. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo analisar os dados publicados, relativos à influência da vitamina C no Sistema Imunitário, analisando diferentes áreas, tais como a quimiotaxia, fagocitose, apoptose, entre outros, procurando identificar as áreas de comprovado benefício desta vitamina no organismo humano. A influência aquando a aplicação da mesma em determinados espectros clínicos, como adjuvante às terapêuticas existentes para alergias, neoplasias, processos inflamatórios, corresponderá ao segundo foco desta dissertação.

### 3. Metodologia

A informação utilizada para a realização desta dissertação foi recolhida de livros de texto de referência na área da imunologia e da biologia celular, e em artigos de revistas científicas da especialidade entre dezembro de 2018 e fevereiro de 2019.

O objetivo da pesquisa correspondeu à seleção de artigos que referiam a interação da vitamina C com Sistema Imunitário. Para tal, utilizou-se a base de dados científica de biomedicina Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

A pesquisa na base de dados PubMed foi realizada em modo “pesquisa avançada” tendo as opções “ melhores correspondências”, “sumário” e “20 resultados por página” sido selecionados. Como palavras-chave foram utilizadas “Vitamin C”; “ascorbic acid”; “Leukocytes”; “inflammation”; “immune system”, isoladamente e/ou nas diferentes combinações possíveis, bem como as suas traduções para a língua portuguesa.

Não foram colocadas nenhuma limitações relativas às datas de publicação, acessibilidade dos artigos, duração e espécies utilizadas nos estudos.

A seleção dos resumos para leitura, corresponderam aos primeiros 20 artigos de cada combinação, tendo aqueles considerados mais relevantes, sido lidos na íntegra e referenciados nesta dissertação.

Procedeu-se posteriormente à análise dos artigos mais relevantes, incluindo artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos de investigação, referentes às interações entre a vitamina C e o Sistema Imunitário.

Foram referenciados também alguns artigos presentes em várias revisões específicas, por deterem informações relevantes à construção desta dissertação.

É importante ainda referir que os estudos aqui apresentados derivam de modelos *in vitro* e *in vivo*, sendo os modelos *in vivo* correspondentes a porquinhos da Índia, pelo facto de tal como os humanos, estes mamíferos não apresentarem a capacidade endógena de sintetizar vitamina C, ratinhos e humanos.

## 4. Vitamina c

### 4.1. Introdução

A vitamina C ou Ácido ascórbico é uma molécula produzida por plantas e muitos animais através de várias vias de biossíntese (Figura 2). Dotada da capacidade de doar elétrons, a vitamina C, é um potente antioxidante e cofator em vários processos de biossíntese e regulação enzimática (5).

Aos valores de pH normalmente encontrados no meio intracelular, o ácido ascórbico encontra-se predominantemente na sua forma ionizada, o ascorbato (2). O ascorbato é a principal forma de vitamina C no corpo humano, sendo imprescindível para um variado número de processos fundamentais do organismo, descritos no subcapítulo “funções” (2).

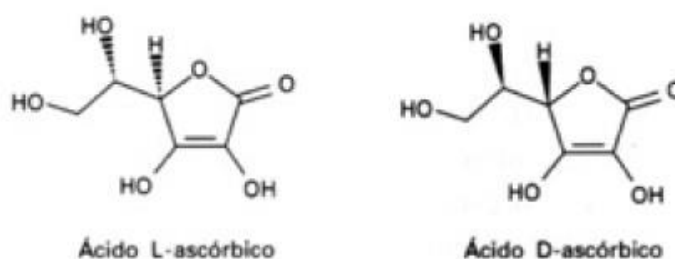


Figura 2 - Estrutura química do ácido ascórbico (Adaptado de 1)

A vitamina C ingerida na alimentação é absorvida rapidamente no trato gastrointestinal mediante transporte ativo dependente de íons de sódio, processo saturável e dependente da dose presente no lúmen intestinal. Cerca de 80% do consumo dietético de ácido ascórbico é absorvido, mas essa taxa pode diminuir quando se aumenta a ingestão (4). Um segundo mecanismo de regulação do ascorbato é a excreção renal de ácido ascórbico ou dos seus metabolitos. Os principais metabolitos do ácido ascórbico excretados na urina, além do ácido ascórbico inalterado, são o ácido desidroascórbico, o ácido oxálico e o ácido 2,3-dicetogulônico, cujos teores na urina são variáveis e relacionados com a dose de ácido ascórbico ingerida. Investigações recentes têm demonstrado que as quantidades excretadas de ascorbato são muito pequenas, mas aumentam proporcionalmente à ingestão oral (4).

A necessidade média de vitamina C em adultos saudáveis corresponde a um nível que permita compensar as perdas metabólicas e de excreção desta vitamina, garantindo um nível plasmático de ascorbato em jejum de cerca de 50  $\mu\text{mol/l}$ . Com base nos dados atuais, obtidos

através de estudos em homens não fumadores, constatou-se então que essas perdas, correspondiam a 50 mg/dia- A taxa de absorção desta vitamina foi calculada em 80%, existindo ainda uma excreção urinária correspondente a 25% sobre a quantidade absorvida. Levando isso em conta, a exigência média calculada em homens é de 91 mg/dia. Considerando um coeficiente de variação de 10%, um valor de referência (ingestão recomendada) é então de 110 mg/dia para homens. No caso das mulheres, estes valores são extrapolados da exigência calculada para homens em relação ao seu peso corporal. Isso resulta numa ingestão recomendada de cerca de 95 mg/dia para mulheres adultas(8).

No plasma, o ácido ascórbico é transportado na forma de ascorbato, sendo que não necessita de transportador para circular em meio extracelular por ser uma vitamina hidrossolúvel (2). No interior das células sanguíneas, o ascorbato encontra-se na forma de deidroascorbato, composto mais permeável à membrana. Uma vez no interior da célula, o deidroascorbato transforma-se novamente em ascorbato (1). Este entra nas células através de transportadores GLUT (transportadores de glicose) e SVCT (Transportadores de vitamina C dependentes de sódio). O transporte celular dos ácidos ascórbico e deidroascórbico é mediado por transportadores que variam de acordo com o tipo de células (Figura 3). Os neutrófilos e linfócitos possuem alta afinidade para o ascorbato.

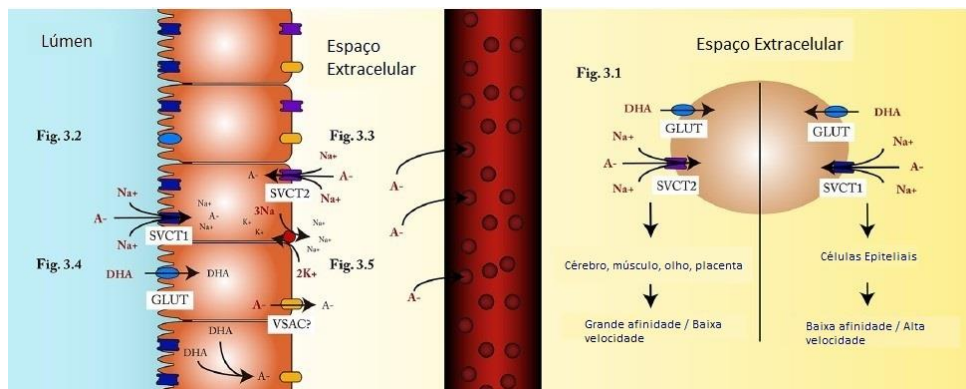


Figura 3 - Absorção do ácido ascórbico no intestino humano (Adaptado de 6)

A vitamina C é uma molécula presente em muitos dos produtos disponíveis para consumo diário em Portugal (Tabela 1).

Tabela 1 - Disponibilidade alimentar da vitamina C (Adaptado de 8)

Alimento	Porção	Vitamina c (mg)
<b>VEGETAIS</b>		
Pimentos vermelhos	125 mL (meio copo)	101-144
Brócolos cozidos	125 mL (meio copo)	54
Couve flor	125 mL (meio copo)	27-29
Batata cozida (com pele)	Uma batata média	14-31
Espargos	6 ramos	22
Batata doce	Uma batata média	22
Tomate	Um tomate médio	17
<b>FRUTAS</b>		
Papaia	Meio fruto	94
Kiwi	Um grande	84
Laranja	Uma média	59-83
Morangos	125 mL (meio copo)	52
Ananás	125 mL (meio copo)	42-49
Manga	Meio fruto	38
Amoras	125 mL (meio copo)	14-17

## 4.2. Funções

A capacidade redutora do ácido ascórbico faz parte de várias reações bioquímicas e caracteriza a sua função biológica (figura 4). A sua principal função é como cofator de numerosas reações que requerem cobre e ferro reduzidos, atuando como antioxidantes hidrossolúveis que atuam em ambientes intra e extracelulares (6).

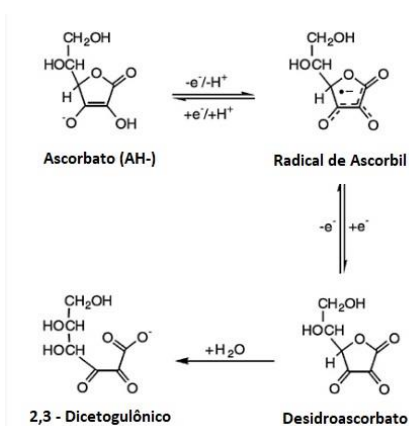


Figura 4 - Reações bioquímicas no processo de oxidação do ácido ascórbico (Adaptado de 6)

De seguida irão ser apresentadas as principais funções atribuídas a esta vitamina, bem como resultados relativos à sua ação em alguns dos mais importantes sistemas responsáveis pelo bom funcionamento do organismo.

#### 4.2.1. Interação com o colagénio

A vitamina C é uma molécula utilizada na hidroxilação de várias reações bioquímicas das células. Uma das suas principais funções é a hidroxilação dos resíduos de prolina e lisina, permitindo um dobramento intracelular do pro-colagénio para exportação e deposição como colagénio, sendo o mesmo uma proteína fibrilar que dá resistência aos ossos, dentes, tendões e paredes dos vasos sanguíneos (10).

As células endoteliais preservam a integridade vascular, em parte, sintetizando o colagénio tipo IV para a membrana basal dos vasos sanguíneos. A vitamina C, protege as células do stress oxidativo e é necessária para a síntese de colagénio. Esta afirmação provém de um estudo que se propôs cultivar células endoteliais humanas com o objetivo de correlacionar as concentrações intracelulares de ascorbato com a sua captação e capacidade de estimular a libertação de colagénio para o meio de cultura (11). O estudo concluiu que a síntese e a libertação de colagénio de tipo IV para o meio de cultura foi marcadamente estimulada pelo ascorbato de uma maneira dependente do tempo e dose, sendo que a concentração ótima para a síntese de colagénio requer valores intracelulares na ordem dos 2 milimolar (11). Como tais concentrações só podem ser geradas pelo transportador de ascorbato, esses resultados apoiam a necessidade do consumo desta vitamina, visto que a mesma não pode ser sintetizada pelo ser humano (1).

#### 4.2.2. Metabolismo

A vitamina C serve em humanos também como cofator em várias reações importantes de hidroxilação (figura 5), como a biossíntese de catecolaminas (através da conversão de dopamina em norepinefrina), L-carnitina, colesterol, aminoácidos e algumas hormonas peptídicas (5).

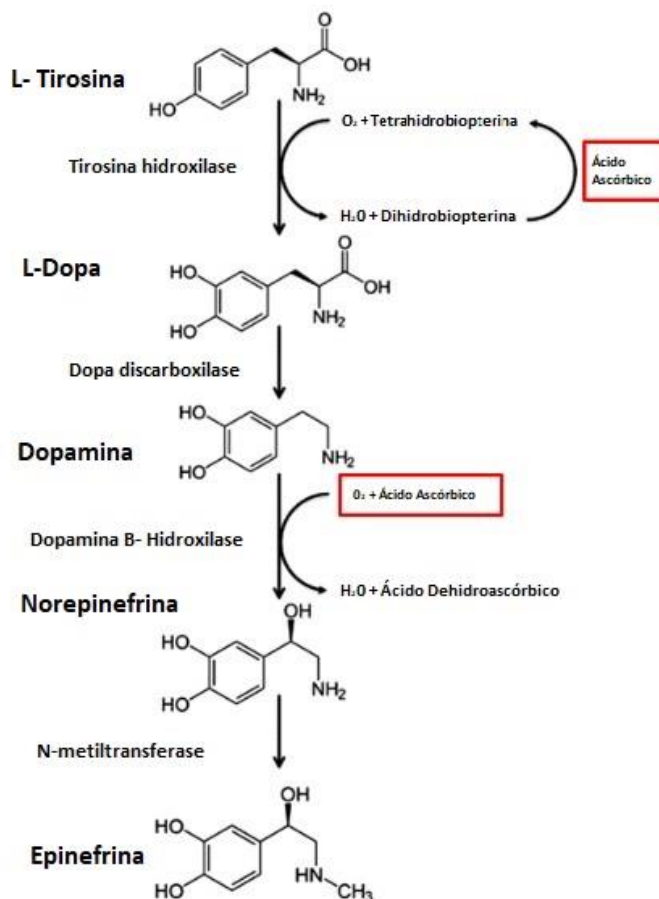


Figura 5 - Influência do ácido ascórbico na síntese de catecolaminas (Adaptado de 5)

#### 4.2.3. Ação antioxidante

A vitamina C funciona como um potente agente redutor, mitigando o potencial prejudicial dos radicais livres produzidos pelas reações metabólicas corporais (12).

Em concentrações fisiológicas, a vitamina C é um potente captador de radicais livres no plasma, protegendo as células contra o dano oxidativo causado por estes (12). As propriedades antioxidantes do ácido ascórbico são atribuída à sua capacidade de reduzir o stress oxidativo potencialmente prejudicial, interagindo com espécies reativas de oxigênio e formando radicais de ascorbato estável, que servem como doadores de elétrons e como tal agentes antioxidantes(10).

Este mecanismo pode explicar uma série de funções citoprotetoras da vitamina C, incluindo a prevenção de mutações no DNA induzidas por oxidação(13), proteção de lípidos contra danos peroxidativos (14) e reparação de resíduos de aminoácidos, mantendo a integridade proteica (15).

#### 4.2.4. Sistema vascular

A modificação oxidativa da lipoproteína de baixa densidade (LDL) parece ser um passo inicial na patogénese da aterosclerose. Para além disso, a reação catalisada pela mieloperoxidase é uma das mais potentes vias para a oxidação da LDL *in vivo* (16). Neste contexto foi realizado um estudo, cujo objetivo foi avaliar os efeitos antioxidantes *in vitro* das vitaminas C e E na oxidação de LDL, mediada pela mieloperoxidase, usando plasma humano. Foi concluído que a vitamina C é capaz de melhorar a resistência da LDL à modificação oxidativa *in vitro*. Além disso, a vitamina C sendo eficaz na prevenção da oxidação da LDL mediada pela mieloperoxidase *in vivo*, induz uma redução da taxa de aterosclerose (17).

Observou-se também, através de estudos *in vitro* (18) e em modelos de porquinhos da Índia (19) que a vitamina C reduz o grau de dislipidemia, promovendo a diminuição da LDL circulante, desenvolvendo assim um efeito protetor a nível da arteriosclerose, não tendo até à data tais conclusões sido transpostas para modelos humanos.

Esta vitamina presta ainda auxílio na proliferação das células endoteliais e na hidroxilação do colagénio, proteína fibrilar constituinte das vasos sanguíneos. Reese e colaboradores forneceram evidências de que o ácido ascórbico melhora a função vascular endotelial através de um mecanismo dependente do óxido nítrico (NO) durante o exercício progressivo de preensão manual em idosos (20).

Dos estudos referentes à investigação da relação entre a vitamina C e o perfil lipídico, o achado geral, nos estudos envolvendo porquinhos da Índia, permitiram observar que baixos níveis plasmáticos de vitamina C promoviam o aumento dos níveis de colesterol e triglicéridos, quando comparados com um grupo controlo, sujeitos à mesma alimentação, mas sem a suplementação de vitamina C (16). É necessário, no entanto, transpor estes resultados, para uma população humana, através de novos ensaios clínicos. (7)

#### 4.2.5. Sistema nervoso

As funções do ascorbato no sistema nervoso podem ser divididas em três: em primeiro lugar a interação com a barreira hematoencefálica, influenciando a permeabilidade da mesma (21), em segundo lugar os seus efeitos na diferenciação, maturação e de sobrevivência neuronal, bem como a sua influência na modulação dos neurotransmissores e na síntese de catecolaminas aumentando a sua produção e durabilidade (22). Finalmente, a bibliografia existente sugere que esta vitamina também desempenhe um importante papel como antioxidante, com um papel nas funções de aprendizagem e memória. O estudo, publicado por Parle e colaboradores consistiu na administração de ácido deidroascórbico a ratinhos de laboratório, portadores de doença de Alzheimer induzida por drogas, demonstrou estes efeitos benéficos (23). No entanto estes resultados anteriormente falados não foram ainda passíveis de replicar em humanos.

#### 4.2.6. Pele

A principal função da pele é agir como uma barreira contra as agressões do meio ambiente. A pele é composta de duas camadas: a epiderme ou camada externa, constituído por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, servindo como barreira, e a camada dérmica ou interna, cujo o propósito é garantir força e elasticidade, dando suporte nutricional à epiderme (24). A pele normal contém altas concentrações de vitamina C, que suporta funções importantes e bem conhecidas, como a estimulação da síntese de colagénio e auxiliando na proteção antioxidante contra a ação lesiva dos raios ultravioleta (25).

Os fibroblastos da pele dependem da vitamina C para a síntese de colagénio, e para a regulação do equilíbrio de colagénio/elastina na derme, sendo que os queratinócitos da pele têm a capacidade de acumular altas concentrações de vitamina C e vitamina E, conferindo assim maior proteção contra os raios ultravioleta (25).

#### 4.2.7. Sistema reprodutor

O espermatozoide humano é altamente suscetível ao stress oxidativo, sendo que tal processo induz dano à membrana plasmática do mesmo, fragmentando os compostos nucleicos do genoma nuclear e mitocondrial (26). Vários estudos têm procurando compreender os efeitos da vitamina C na atividade seminal humana, sendo a sua concentração aproximadamente 10 vezes maior do que no plasma. (27)

Através de uma revisão bibliográfica com um espectro de 50 anos, com experiências quer *in vitro*, quer *in vivo*, com ratinhos, porquinhos da Índia e humanos, foi considerado que uma diminuição nas concentrações de vitamina C levaria a um aumento do stress oxidativo a nível seminal, alterando a estrutura dos espermatozoides e podendo, portanto, diminuir a sua viabilidade. A sua suplementação poderia pois ajudar no aumento da fertilidade masculina (7).

#### 4.2.8. Interação com metais

A hepcidina modula a absorção de ferro no duodeno e a reciclagem de ferro libertado pelo sistema reticuloendotelial, sendo que o seu aumento corresponde à diminuição da utilização do mesmo, bem como a sua absorção, como se verifica nos casos de anemia por processos inflamatórios crónicos (28). Segundo estudos realizados sobre a interação entre a hepcidina e a eritropoietina e vitamina C, estas últimas inibiram a expressão da hepcidina nas células hepáticas. A vitamina C demonstrou ainda ter uma ação estimulante nos recetores de eritropoietina, desempenhando um efeito cumulativo na ação da eritropoietina na medula, abrindo portas ao estudo do seu contributo mais detalhado numa possível utilização no tratamento de anemia (29)

Esta vitamina também foi estudada ao nível da proteção contra a toxicidade de certos metais pesados como é o caso do chumbo, cobre, crómio e cádmio (7), sendo que o chumbo é considerado como um dos venenos ambientais em que o papel protetor da vitamina C é extensivamente estudado (30).

### 4.3. Influência nos processos neoplásicos

A capacidade de doar elétrons faz do ascorbato um excelente agente redutor e antioxidante. Na presença de metais catalíticos, o ascorbato também poderá induzir efeitos pró-oxidantes, onde o metal redox-ativo é reduzido pelo ascorbato reagindo posteriormente com o oxigênio, produzindo  $H_2O_2$  (31).

A administração intravenosa de ascorbato ultrapassa o rígido controle do intestino e da excreção renal, sendo que a administração intravenosa do ascorbato induz níveis plasmáticos elevados, não alcançáveis através da sua suplementação oral. Estes níveis elevados irão então sofrer auto-oxidação, resultando num alto fluxo de  $H_2O_2$  extracelular. Este  $H_2O_2$  irá se difundir prontamente nas células desafiando o seu sistema de remoção de peróxido intracelular, iniciando cascatas oxidativas. Esses altos fluxos de  $H_2O_2$  parecem ter pouco efeito sobre as células normais, capazes de regular este aumento elevado de  $H_2O_2$  extracelular, no entanto aparentam ser prejudiciais para certas células tumorais (31). O conhecimento e a compreensão desses mecanismos é um desafio e tem revitalizado o interesse no estudo do uso de vitamina C em altas doses no tratamento de neoplasias (31).

Em relação aos efeitos terapêuticos do uso de ácido ascórbico como tratamento adjuvante aos modelos quimioterápicos existentes, foi realizado um estudo em doentes com cancro do pulmão, tendo sido estudada a sua capacidade de potenciação dos efeitos do gefitinib, um fármaco inibidor das tirosina cinases ligadas ao fator de crescimento epidérmico (EGFR) que estimula a apoptose celular. Quando combinados, o gefitinib e o ácido L-ascórbico exibiram um efeito aditivo na diminuição da proliferação neoplásica, sendo, no entanto, o grau de eficácia dependente do tipo de cancro. Este estudo lança então a hipótese que os efeitos antioxidantes potenciam a expressão destes recetores aumentando assim os locais de ligação deste fármaco, permitindo ainda uma redução na quantidade de fármaco necessário (32).

# 5. Relação entre a vitamina c e o Sistema imunitário

## 5.1. Efeitos na função leucocitária

Desde que foi isolado pela primeira vez em 1928, a função desta vitamina no Sistema Imunitário tem sido objeto de diversos estudos, sendo um dos principais impulsionadores desse interesse, o fato, de que os leucócitos acumulam esta vitamina a altas concentrações intracelulares, sinalizando um possível papel importante nessas células (5). Certos tipos de leucócitos, como os neutrófilos e os monócitos, possuem uma concentração de vitamina C, 50-100 vezes superior às concentrações plasmáticas, através da absorção da sua forma oxidada, dehidroascorbato, via transportadores de glucose(33).

Segundo alguns estudos, tal aumento da concentração desempenha importantes funções nestas células, tal como na proteção antioxidante aquando os processos de fagocitose, na mobilidade, na sinalização e também na redução da magnitude da cascata inflamatória através do controle sobre o balanço dos sinalizadores pro e anti-inflamatório(2,5,7). O resumo das interações estudadas nesta dissertação é então apresentado na Tabela 2.

De seguida irão ser apresentados algumas das interações mais estudadas, tendo tais estudos sido realizados em modelos, *in vitro* e *in vivo*, nomeadamente em modelos animais como ratinhos e porquinhos da Índia, bem como em humanos.

### 5.1.1. Inflamação

A inflamação é o processo que o organismo dispõe para localizar, neutralizar ou eliminar um agente agressor (24). A resposta inflamatória aguda é de início rápido e de curta duração, de poucos minutos a poucos dias, e caracteriza-se pela exsudação de líquido, proteínas plasmáticas e um acúmulo de leucócitos, constituindo a primeira linha de defesa do organismo (6,24).

De seguida, caso haja permanência da agressão, a presença de vários fatores como antigénios, citocinas e mediadores químicos estabelece o início da resposta imunológica adaptativa, através da interação dos mesmos com os linfócitos. Esta interação influencia a produção de anticorpos específicos (resposta humoral) por parte dos linfócitos B e /ou a produção de células efetoras capazes de reconhecerem e atacarem (ação citotóxica) as células portadoras de antigénios estranhos (resposta celular) como é o caso dos Linfócitos T CD8 (24). Os linfócitos T CD4 (auxiliares, denominados por *helper* na língua inglesa) são também intervenientes cruciais da resposta adaptativa. Estes secretam citocinas que promovem o crescimento, diferenciação e funções de linfócitos B, macrófagos e outras células. Th1 (*T helper*

1) e Th2 são subgrupos desses linfócitos T que podem ser definidos pelo tipo de citocinas que secretam e conseqüentemente pela sua ação efetora.

Os Th1 produzem citocinas relacionados principalmente com a defesa mediada por fagocitose contra agentes infecciosos intracelulares, como Interferon-gama (INF- $\gamma$ ), IL-2 e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Os Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, relacionados com a produção de anticorpos IgE e reações imunes mediadas por eosinófilos e mastócitos contra alérgenos e helmintos. Os linfócitos T também são responsáveis pela modulação da resposta dos linfócitos B estimulando ou suprimindo a sua ação (6,24). Para além dos linfócitos Th1 e Th2, os Th17 e os T reguladores são também importantes intervenientes nas respostas imunitárias.

Numa resposta inflamatória as primeiras células a migrar para os tecidos afetados são habitualmente os neutrófilos, aí permanecendo em maioria durante dias (Figura 6). Entretanto, e quase simultaneamente, começam a afluir linfócitos T citotóxicos e, mais tarde, linfócitos B. A evolução de uma reação inflamatória aguda depende da circunstância dos antigénios presentes serem ou não neutralizados ou destruídos (6). No caso de persistirem, estabelece-se uma inflamação crónica ou sustentada. Deixam então de afluir mais neutrófilos (que vão diminuindo em percentagem), passando a acumular-se no foco inflamatório um número crescente de linfócitos T auxiliares e fagócitos mononucleares, estabelecendo-se as condições para se iniciar uma reação imunológica adaptativa (6).

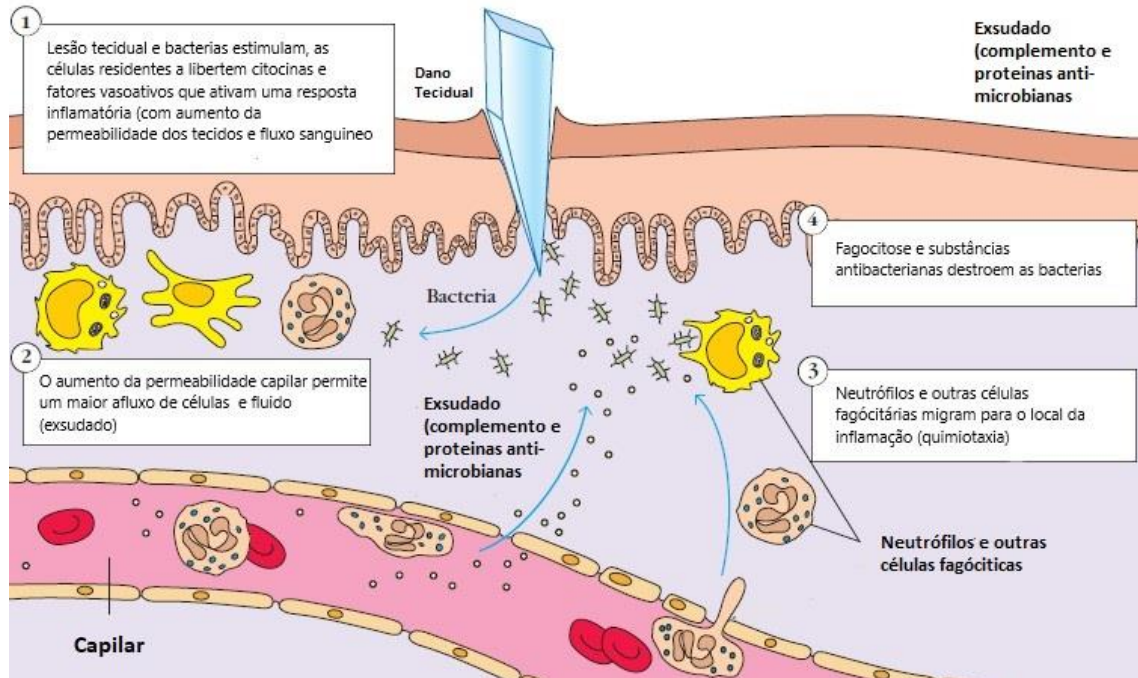


Figura 6 - Processo inflamatório (34)

A condição mais associada à deficiência de vitamina C, designada escorbuto, é marcada pela suscetibilidade a infeções, particularmente do trato respiratório, sendo a pneumonia a complicação mais frequente e a principal causa de morte nestes doentes (35).

Foi demonstrado que um grupo de doentes com infeções respiratórias agudas tais como tuberculose pulmonar e pneumonia possuíam um decréscimo da concentração plasmática de vitamina C, relativamente ao grupo controlo. Deste modo são sugeridos potenciais benefícios na administração de vitamina C a doentes com infeções respiratórias agudas, regularizando assim grande parte das reservas desta vitamina (51). Esta regularização demonstrou uma ligeira atenuação dos sintomas respiratórios (51). Em certos casos de infeção respiratória foi demonstrado um aumento na resolução da resposta inflamatória observado por Raio-X, aquando da administração de vitamina C intravenosa, podendo a causa ser devido ao aumento da eficácia da ação neutrofílica através dos mecanismos anteriormente referidos (52).

Uma meta análise publicada em 2013 indicou que a suplementação de vitamina C com doses de 200mg ou mais, numa base diária, refletiu-se em melhoras a nível da gravidade e duração dos sintomas presentes numa constipação(2). Um estudo examinou o impacto da vitamina C na atividade física e na prevalência de infeções do trato respiratório durante o pico do Inverno em homens adultos saudáveis não fumadores (18-35 anos; IMC <34 kg/m<sup>2</sup>; com uma concentração de vitamina C plasmática <45 µmol/L) que receberam 1000 mg de vitamina C diariamente (n = 15) ou placebo (n = 13) num estudo randomizado, duplamente-cego, com duração de oito semanas.

A diminuição das concentrações de vitamina C o aumento desta na urina comprovam que tal componente é utilizado aquando um quadro de constipação, sendo por isso importante repor tais reservas, sendo que a administração de grandes doses de vitamina C parece acelerar também o processo de recuperação e a diminuição das sequelas devido às lesões teciduais decorrentes do processo de inflamação (2,38).

Apesar dos estudos sobre os benefícios da vitamina C na redução sintomática da constipação terem demonstrado resultados preliminares promissores, o seu efeito a nível da prevenção ou diminuição da duração da doença em si, é ainda bastante controverso. Duas extensas revisões bibliográficas, realizadas com o objetivo de organizar e clarificar a influência da vitamina C na prevenção e duração da constipação, utilizando 45 estudos realizados nos últimos 15 anos, concluíram que a influência desta foi mínima ou mesmo ausente (39,40).

Um número crescente de estudos pré-clínicos em humanos detentores de quadros traumáticos, isquemia/reperfusão e modelos de sépsis demonstraram que a vitamina C administrada em doses farmacológicas atenuam o stress oxidativo e inflamatório, restaurando a função endotelial e do órgão. Assim, a administração de doses entre as 2-3 g vitamina C intravenosa/dia demonstrou reduzir a disfunção orgânica (41).

### 5.1.2. Quimiotaxia

Esta função definida como a capacidade das células de se deslocarem para determinado local através da reação a certos mediadores, tais como interleucinas, leucotrienos, moléculas do Sistema de Complemento, entre outros, libertados no local de inflamação, é um elemento fundamental nos mecanismos de ação dos neutrófilos(24).

Esta quimiotaxia é mediada por vários processos, como por exemplo, as vias de organização de microtúbulos, tendo estudos recentes observado que a vitamina C desempenha um papel importante na estabilização destes, levando a que infeções recorrentes com redução das reservas desta vitamina, prejudiquem a capacidade de quimiotaxia celular(42).

Um estudo com o objetivo de avaliar o efeito dos níveis de vitamina C plasmáticos e a sua influência na performance quimiotáxica dos neutrófilos, um dos principais constituintes celulares do processo inflamatório, consistiu na suplementação dietética com kiwis “SunGold” ricos em vitamina C a quatorze homens jovens (com idade entre 18 e 30 anos) com níveis de vitamina C abaixo do ideal ( $<50 \mu\text{mol} / \text{L}$ ), tendo estes, sido suplementados durante quatro semanas, com dois kiwis “SunGold”/dia. Os níveis de vitamina C no plasma e nos neutrófilos foram monitorizados semanalmente, tendo os ensaios da função neutrofílica sido realizados em células isoladas no início e após intervenção. Os níveis de vitamina C no plasma aumentaram para  $>70 \mu\text{mol}/\text{L}$  ( $p < 0,001$ ) após uma semana da suplementação e houve um aumento significativo dos níveis de vitamina C a nível dos neutrófilos após quatro semanas de intervenção ( $p = 0,016$ ). O estudo observou ainda um aumento significativo de 20% na performance quimiotáxica dos neutrófilos pós-intervenção ( $p = 0,041$ ). Foi então concluído que a suplementação com kiwis ricos em vitamina C está associada à melhoria da função dos neutrófilos, sendo necessário a continuação de estudos nesta área, transpondo estes resultados para uma população maior(43).

### 5.1.3. Fagocitose e destruição extracelular

A fagocitose é um dos principais mecanismos de suporte da imunidade inata. As células fagocíticas constituem uma linha de defesa contra patógenos que penetraram nas barreiras das células epiteliais (3).

Trata-se do processo pelo qual o material particulado, tal como bactérias, é ingerido pelas células fagocíticas e depois destruído ou neutralizado (Figura 7). Os principais tipos de células fagocíticas são os neutrófilos, os monócitos e os macrófagos. Os primeiros circulam no sangue periférico, mas a maior parte (cerca de 90%) encontra-se marginada ao longo do revestimento endotelial dos vasos (1,6).

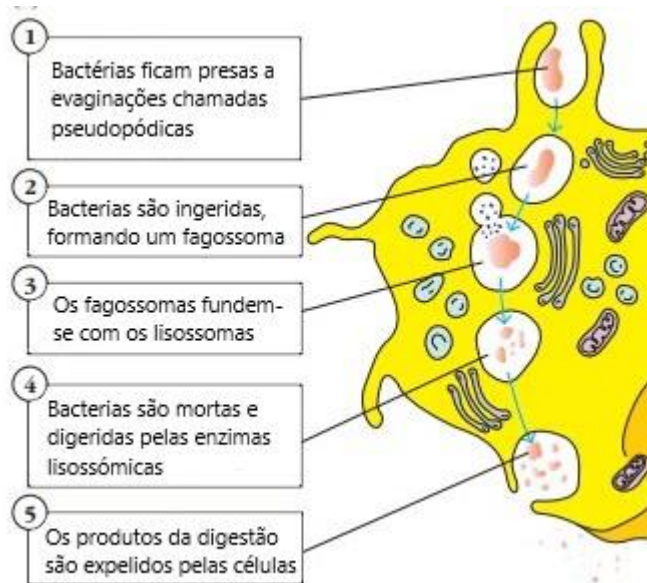


Figura 7 - Esquema da fagocitose (Adaptado de 3)

Isto explica que possam migrar mais facilmente para os espaços extravasculares, atravessando os vasos, sempre que atraídos por agentes químicos gerados nos focos inflamatórios. Os monócitos circulam também no sangue periférico, embora em muito menor número que os neutrófilos. Quando atingem os tecidos estes diferenciam-se em macrófagos. Juntamente com os macrófagos, os monócitos são importantes células acessórias do Sistema Imunitário desempenhando relevantes funções fisiológicas, para além da sua capacidade fagocítica (6)

Um estudo *in vitro* que utilizou neutrófilos humanos, procurou compreender a importância da reciclagem do ascorbato, bem como as possíveis implicações deste componente, proveniente da ionização do ácido ascórbico, na sobrevivência neutrofílica. Este fenómeno de reciclagem consiste na oxidação do ascorbato extracelular em desidroascorbato, sendo o mesmo transportado para o interior do neutrófilo e reduzido novamente a ascorbato, doando elétrons e protegendo a célula dos efeitos oxidativos dos radicais livres de oxigénio (45). Foi também observado que as bactérias Gram positivas e Gram negativas utilizadas, bem como o fungo *Candida albicans*, não demonstraram capacidade de proceder a esta ação, sendo incapazes de utilizar esta via como mecanismo de proteção contra os efeitos oxidativos, por ausência da enzima responsável por este processo (45).

Além da fagocitose, foi demonstrado recentemente que os neutrófilos promovem também ações de destruição extracelular através da formação de armadilhas extracelulares, constituídas por uma estrutura de DNA envolvida em proteínas granulares neutrofílicas antimicrobianas e histonas. Esta estrutura, através de processos de exocitose, abandonam o neutrófilo, promovendo a destruição de microrganismos extracelulares (46). Esta exocitose ocorre aquando a morte do neutrófilo, por rutura da sua membrana. No entanto, a formação excessiva destes componentes, por exemplo em ambiente de sépsis, pode levar à lesão dos tecidos do hospedeiro (46). Com base nesta premissa, foi feito um estudo *in vitro*, com a

utilização de neutrófilos humanos, acompanhado de outro, realizado em ratinhos incapazes de sintetizar a vitamina C endogenamente e induzidos num quadro de sépsis (47). Este último consistia na administração de vitamina C a um dos grupos de ratinhos, procurando observar o papel desta vitamina na regulação destas armadilhas extracelulares. Verificou-se então que o grupo injetado com a vitamina C obteve uma diminuição da libertação destes componentes, bem como a redução dos efeitos lesivos que os mesmos desenvolveram, quando em comparação com o grupo de controlo, demonstrando assim a importância desta vitamina como possível reguladora deste processo (47).

Noutro estudo, procedeu-se à administração de vitamina C parenteral, numa população de ratinhos com as mesmas características endógenas daqueles referidos no parágrafo anterior. Após analisados os resultados, verificou-se que esta vitamina promovia efeitos protetores aquando das consequências deletérias deste processo, por atenuação do stress oxidativo presente nas células do local de inflamação, tendo sido observado uma atenuação da resposta pró-inflamatória, aumento da função da barreira epitelial, aumento da depuração de líquido alveolar e prevenção de anormalidades de coagulação associadas à sépsis (48).

Estudos em humanos são então necessários com o intuito de transpor tais resultados para uma possível prática clínica.

#### 5.1.4. Apoptose neutrófila

As caspases são enzimas efetoras chave na cadeia de apoptose inerente aos neutrófilos. Após a fagocitose de microrganismos, a apoptose é ativada facilitando a remoção dos resíduos deste processo de destruição por parte dos macrófagos(2). Estas enzimas são no entanto sensíveis às variações de oxidação geradas pelos neutrófilos, sendo desativadas aquando de um aumento dos reagentes oxidativos livres, ocorrendo antes um processo de morte celular e não a esperada apoptose celular(49,50). Esta morte celular dificulta a fagocitose dos componentes celulares por parte dos macrófagos, responsáveis pela limpeza do local da inflamação, levando ao acumulo de materiais lesivos aos tecidos vizinhos, como é o exemplo das proteases.

Sendo então as Caspases desativadas aquando de um aumento dos ROS seria de esperar que a vitamina C, através das suas propriedades antioxidantes, pudesse atuar como agente protetor destas mesmas enzimas, estimulando o processo de apoptose após a fagocitose e não a ocorrência de morte celular não programada. Em apoio a esta premissa, estudos *in vitro*, utilizando neutrófilos humanos expostos a altas doses de vitamina C, permitiram observar um aumento na preferência do processo de apoptose em processos de fagocitose de *Escherichia coli* (51).

### 5.1.5. Função dos linfócitos b e t

A imunidade adquirida provém principalmente da ação desempenhada pelos linfócitos T e B. A linhagem linfoide tem origem num precursor comum que vai dar lugar aos linfócitos B e NK, na medula óssea e aos linfócitos T, no timo (2). Os estádios de desenvolvimento dos linfócitos B são marcados por alterações (rearranjos somáticos) nos genes das imunoglobulinas, de maneira a que os recetores expressos à superfície de um linfócito B (BCR) adquiram determinadas especificidades, importantes para as suas funções. Se na fase de desenvolvimento, o BCR reconhecer antigénios do próprio, os linfócitos B são eliminados, ou substituem o seu recetor de modo a estabelecer a tolerância a antigénios do próprio. No desenvolvimento dos linfócitos T, estes podem originar linfócitos T CD8+ (citotóxicos) ou T CD4+ (auxiliares), sendo que estes reagem e atuam de formas diferentes como será explicado de seguida (1).

À semelhança dos neutrófilos e monócitos a concentração de vitamina C nos linfócitos também se encontra aumentada em relação à concentração plasmática, no entanto, a sua importância neste grupo celular é menos clara(2).

Como possíveis ações a nível linfocítico, destacam-se os seus efeitos antioxidantes, bem como a aparente importância desta vitamina na promoção da proliferação e regulação de processos específicos. Uma revisão bibliográfica, contendo estudos publicados nesta área atribuem um maior papel desta vitamina a nível dos linfócitos T, apresentando evidências que a vitamina C influencia positivamente o desenvolvimento e a maturação das células T, quando comparado com grupos com deficiência desta vitamina. Não existem consensos quanto à sua influência ao nível dos linfócitos B, não tendo os estudos verificado uma influência estatisticamente relevante (2,52).

Foi descrito o efeito do ácido ascórbico numa cultura *in vitro* de células T CD4+, retiradas de ratinhos de laboratório. Enquanto mais de 70% de células apoptóticas foram encontradas em culturas sem esta vitamina, a adição de ácido ascórbico (450  $\mu$ M), diminuiu a apoptose em um terço e induziu mais proliferação (53).

Um estudo em linfócitos de ratinhos de laboratório, previamente injetados com altas doses de vitamina C intraperitoneal sugeriu que esta vitamina, é capaz de promover uma deslocação em prol da diferenciação das células T em Th1 às custas de Th2(54). Este efeito apenas foi verificado na fase de ativação dos linfócitos T, isto é, aquando o contacto com o agente sensibilizador. Este fenómeno poderá ser relevante na área das reações alérgicas onde as células Th2 têm um papel chave, sendo necessários mais estudos nesta área(52).

Verificou-se também que a vitamina C está implicada como agente epigenético importante na maturação dos linfócitos T, possuindo atividade como cofactor das dioxigenases contendo ferro que promovem a hidroxilação do DNA metilado e histonas (55). Este artigo afirma que o ascorbato é um mediador chave na interface entre o genoma e o ambiente, sendo também crítico na manutenção do epigenoma, especialmente nos estágios embrionários iniciais, sendo um fator importante na estabilização e maturação desta classe de células(55).

### 5.1.6. Mediadores inflamatórios

As citocinas são proteínas segregadas por uma vastar variedade de células, como é o caso das presentes na imunidade inata e adquirida, sendo que as mesmas, medeiam muitas das suas funções. Elas são produzidas em resposta a microrganismos e outros antigénios, e diferentes citocinas estimulam respostas diversas de células envolvidas na inflamação (6).

A resposta imunitária, inata e adaptativa, é citocino-dependente. Tal como as hormonas atuam como mensageiras do sistema endócrino, as citocinas atuam como mensageiras do Sistema Imunitário, sendo que estas últimas, ao invés do que acontece com as hormonas, exercem os seus efeitos sobretudo por ação autócrina e parácrina (Figura 8). Adicionalmente, as citocinas exibem propriedades de pleiotropia, redundância, sinergia e antagonismo que as distinguem e tornam possível regular a atividade celular de forma coordenada e interativa (6).

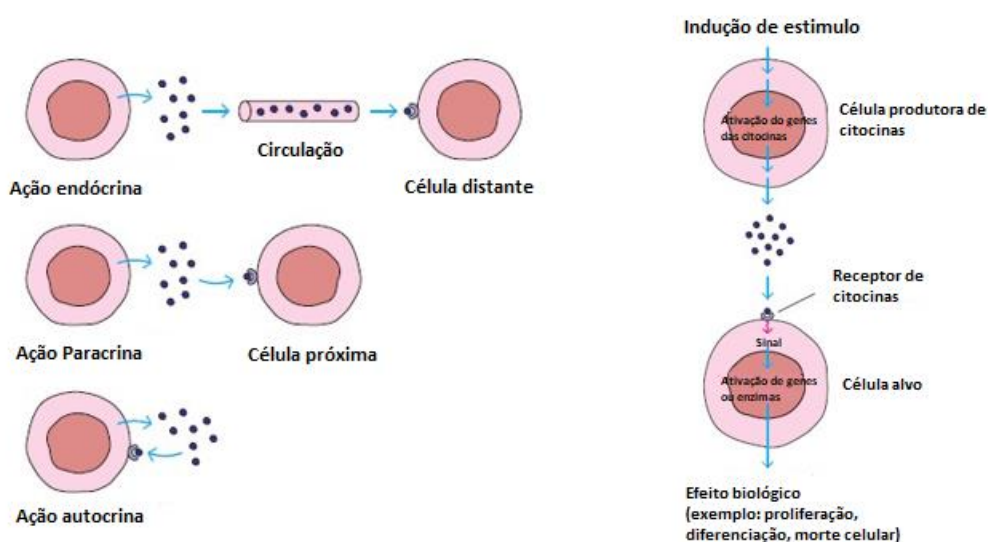


Figura 8- Comunicação via citocinas: endócrina, parácrina e autócrina (34)

A incubação de linfócitos de sangue periférico com vitamina C leva a uma diminuição da produção de citocinas pro-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  e aumentou a produção de IL-10, citocina com função anti-inflamatória, demonstrando o seu contributo na regulação do processo inflamatório (56)

Estudos pré-clínicos utilizando ratinhos de laboratórios, sem reservas de vitamina C. destacaram os efeitos moduladores da vitamina C nas citocinas. Estes ratinhos sem vitamina C foram infetados com o vírus Influenza, tendo demonstrado um aumento da síntese das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 nos pulmões, e uma diminuição na produção das citocinas anti-virais IFN  $\alpha/\beta$  quando comparados com um grupo da mesma espécie com suplementação de vitamina C (57).

No entanto a magnitude da resposta depende dos elementos agressores, nomeadamente se são células com contaminação viral ou presença de antígenos bacterianos, bem como o nível base de concentração de vitamina C aquando o início do estudo (7). Estas variações demonstram a complexidade e a dificuldade de caracterizar precisamente estes processos (7).

Um estudo que consistiu na suplementação de 5 voluntários humanos saudáveis com 1 g/dia de vitamina C, durante 5 dias, analisou as concentrações base do nível de citocinas pro e anti-inflamatórias e o efeito desta vitamina na sua modulação, quer em situações de equilíbrio homeostático, quer em situações de doença. As análises foram realizadas em monócitos isolados antes e após esta suplementação. Este estudo sugere que a suplementação de vitamina C em indivíduos saudáveis, não selecionados de acordo com um perfil genético específico, e com níveis plasmáticos de vitamina C de base, considerados dentro da normalidade (50µmol/L) não resulta numa modificação significativa da expressão genética. Sob esse nível satisfatório de micronutrientes, a suplementação de vitamina C é "tamponada" dentro de um equilíbrio fisiológico homeostático. Em oposição, após a introdução de um estímulo inflamatório, capaz de desencadear uma diminuição dos níveis base de vitamina C, a maior disponibilidade desta, após a suplementação resultou numa modulação significativa da resposta celular, aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (58).

Outro estudo com porquinhos da Índia, em que os mesmos foram submetidos a uma dieta pobre em vitamina C, foi demonstrado um aumento da concentração dos níveis de histamina na circulação, sendo que estes foram reduzidos após suplementação com essa vitamina(59).

Consistente com os estudos em animais, estudos de intervenção com vitamina C intravenosa (7,5 g) em dose única em 89 pacientes, sendo que 19 eram alérgicos e outros estavam diagnosticados com uma doença infecciosa, relatou níveis diminuídos de histamina circulante, sendo estas reduções mais aparentes nos doentes com alergia em comparação com o grupo de doenças infecciosas (60).

Outra análise realizada onde foi investigada a influência da vitamina C nos sintomas respiratórios e cutâneos específicos e inespecíficos (fadiga, distúrbios do sono, depressão e falta de concentração mental) de 71 pacientes com quadros de alergia, concluiu que o tratamento isolado com vitamina C intravenosa em doses de 7,5 g/dia, durante uma média de 3 semanas, administrada a 50% destes doentes, reduziu estes sintomas, quando comparado com os restantes que receberam medicação antialérgica (61). A vitamina C poderá então representar uma opção terapêutica em doentes que apresentem sintomatologia associada a condições alérgicas, sendo necessários mais estudos.

## 5.2. Resumo das interações

De seguida apresenta-se uma tabela (Tabela 2) com o resumo das principais interações entre a vitamina C e o Sistema Imunitário estudadas nesta monografia.

Tabela 2 - Resumo das principais interações da vitamina C no Sistema Imunitário, analisadas nesta monografia

Aspetos do Sistema Imunitário	Modulação pela vitamina C	Referências
Quimiotaxia	Organização de microtúbulos Melhoria da performance quimiotática	(42) (43)
Fagocitose	Melhoria dos processos de fagocitose Atenuação dos danos teciduais Regulação da destruição através de armadilhas extracelulares.	(35) (47) (48)
Apoptose celular	Proteção das Caspases, Estimulação da apoptose celular em detrimento da morte celular não programada	(49-51)
Função linfócitos	Proliferação e regulação de processos dos linfócitos T Diferenciação das células T em Th1 às custas de Th2 Agente epigenético importante na maturação dos linfócitos T	(53) (54) (62)
Mediadores inflamatórios	Ação anti-inflamatória Diminuição da histamina circulante	(56-58) (59,60)
Processos infecciosos	Melhoria do quadro sintomático	(2,36,38,63)

## 5. Conclusão

Em suma, a Vitamina C, presente em grande escala na dieta mediterrânea, desempenha uma multiplicidade de interações a nível da fisiologia humana. Além dos reconhecidos efeitos a nível da síntese de colagénio e efeitos antioxidantes atribuídos a esta vitamina, encontra-se agora em estudo e com crescente apoio experimental, a identificação desta vitamina como cofator em inúmeras reações fundamentais do Sistema Imunitário. Dentro destas reações foi destacado nesta monografia a facilitação na migração e sinalização quimiotática por parte dos neutrófilos, incremento dos processos de fagocitose e destruição de microrganismos, regulação da apoptose, proliferação e maturação dos linfócitos, auxílio no combate ao cancro e prevenção das lesões teciduais por auxílio na resolução e abrandamento do processo inflamatório, bem como o dano oxidativo aos tecidos.

Outra área promissora é aplicação de grandes doses intravenosas desta vitamina em contextos traumáticos, isquémicos ou de sépsis, existindo um aumento de evidência aquando os seus benefícios na diminuição da disfunção orgânica, sendo que uma aposta nesta área seria de grande interesse para o desenvolvimento de terapêuticas adjuvantes perante estes quadros

Em relação à constipação, muito comumente associada aos benefícios da vitamina C, uma redução na sintomatologia foi observada em vários estudos, sendo ainda controverso a sua eficácia na prevenção e redução do tempo de doença.

Foi demonstrada ainda uma interação entre a vitamina C e a histamina, sendo que altas doses desta vitamina, administradas de forma parentérica, revelaram reduzir os níveis séricos de histamina. Esta interação refletiu-se num conjunto de potenciais benefícios aquando o tratamento de sintomas específicos e inespecíficos ligados a quadros de alergia, como asma ou manifestações cutâneas, sendo os resultados promissores. Esses sintomas corresponderam a fadiga, distúrbios do sono, falta de concentração e depressão, detendo os mesmos um enorme peso no dia-a-dia.

É importante referir também que apesar dos benefícios reconhecidos, a sua insuficiência é relativamente comum nas populações ocidentais, sendo a quarta causa mais frequente de défice nutricional nos Estados Unidos. Dentro das várias razões, é possível destacar uma diminuição no consumo, aumento dos gastos desta vitamina aquando exposição a fatores oxidantes, como poluição e tabaco, desregulação metabólica como é o caso de estados de hiperglicemia observados na diabetes, inflamações crónicas, entre outros.

Uma correta campanha em prol do consumo desta vitamina e consequentes benefícios é necessária, de modo a alertar a população da importância da inclusão na dieta de alimentos detentores desta vitamina, tais como kiwi, morango, laranja, pimentos, couves.

Como conclusão é evidente que estudos mais abrangentes e de maior enfoque clínico são então necessários, de modo a que de forma mais precisa, seja possível desenvolver diretrizes de aplicação terapêutica desta vitamina, criando consensos aquando a utilização da mesma prática clínica.



Figura 9 - Infograma referente à modulação da vitamina C no Sistema Imunitário

## 6.Referências

1. Vannucchi H, Rocha M de M. Vitamina C ( ácido ascórbico ). ILSI Brasil - International Life Sciences Institute from Brasil. 2012;2:1-12.
2. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-21.
3. Karger S, Basel AG. New reference values for Vitamin D Germany. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241-6.
4. Figueroa-Méndez R, Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: It´s role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol*. 2015;6(DEC):1-11.
5. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(5):1147-59.
6. Abbas AK, Lichtman AH PS. Cellular and molecular immunology. Elsevier Saunders. 2015;8th edition:560 pp.
7. Sharma P, John PJ, Dwivedi S, Chambial S, Shukla KK. Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(4):314-28.
8. Bechthold A. New reference values for Vitamin C intake. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;67(1):13-20.
9. Ascorbic VC. Food Sources of Vitamin D How Much Vitamin D Should I Aim For? Dietitians of Canada. 2016.
10. Bei R. Effects of Vitamin C in health: a review of evidence. *Front Biosci*. 2013;18(3):1017.
11. May JM, Qu ZC. Transport and intracellular accumulation of vitamin C in endothelial cells: Relevance to collagen synthesis. *Arch Biochem Biophys*. 2005; 434(1):178-86.
12. Izzi, V., Masuelli, L., Tresoldi, I., Sacchetti, P., Modesti, A., Galvano, F., Bei R. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Front Biosci*. 2012; 17:2396-418.
13. Lutsenko EA, Cárcamo JM, Golde DW. Vitamin C prevents DNA mutation induced by oxidative stress. *J Biol Chem*. 2002;277(19):16895-9.
14. Barja G, López-Torres M, Pérez-Campo R, Rojas C, Cadenas S, Prat J, et al. Dietary vitamin C decreases endogenous protein oxidative damage, malondialdehyde, and lipid peroxidation and maintains fatty acid unsaturation in the guinea pig liver. *Free Radic Biol Med*. 1994; 17(2):105-15.
15. Cadenas S, Rojas C, Barja G. Endotoxin increases oxidative injury to proteins in guinea pig liver: Protection by dietary vitamin C. *Pharmacol Toxicol*. 1998;82(1):11-8.

16. Frikke-Schmidt H, Lykkesfeldt J. Role of marginal vitamin C deficiency in atherogenesis: In vivo models and clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009;104(6):419-33.
17. Ziyae S, Samsam A, Mostafavi SA, Khakpour F. Antioxidant Effects of Vitamins C and E on the Low-Density Lipoprotein Oxidation Mediated by Myeloperoxidase. 2013;17:22-8.
18. Das S, Snehlata, Das N, Srivastava LM. Role of ascorbic acid on in vitro oxidation of low-density lipoprotein derived from hypercholesterolemic patients. *Clin Chim Acta.* 2006; 372(1-2):202-5.
19. Chen K, Suh J, Carr AC, Morrow JD, Zeind J, Frei B. Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279(6):E1406-12.
20. Reese V, Wray DW, Conklin JD, Richardson RS, Barrett-O'Keefe Z, Trinity JD, et al. Ascorbic acid improves brachial artery vasodilation during progressive handgrip exercise in the elderly through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2016;310(6):H765-74.
21. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jan 1;7:41.
22. Yan J, Studer L, McKay RDG. Ascorbic acid increases the yield of dopaminergic neurons derived from basic fibroblast growth factor expanded mesencephalic precursors. *J Neurochem.* 2001;76(1):307-11.
23. Parle M, Dhingra D. Ascorbic Acid: a Promising Memory-Enhancer in Mice. *J Pharmacol Sci.* 2003;93(2):129-35.
24. Arosa FA, Cardoso EM PF. *Fundamentos de Imunologia.* edições técnicas L, editor. Lidel; 2012.
25. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. Vol. 9, *Nutrients.* 2017; 9(8): 866.
26. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 May 16;250(1-2):66-9.
27. Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic Acid in Human Seminal Plasma: Determination and Its Relationship to Sperm Quality. *J Clin Biochem Nutr.* 2009; 45(2): 144-149.
28. Light RW. Disorders of the pleura. *Harrison's Princ Intern Med.* 2015;1716-9.
29. Chiu PF, Ko SY, Chang CC. Vitamin C Affects the Expression of Hecpidin and Erythropoietin Receptor in HepG2 Cells. *J Ren Nutr.* 2012; 22(3):373-6.
30. Shaban El-Neweshy M, Said El-Sayed Y. Influence of vitamin C supplementation on lead-induced histopathological alterations in male rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2011; 63(3):221-7.
31. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer.* 2012; 733-8.

32. Lee KE, Hahm E, Bae S, Kang JS, Lee WJ. The enhanced tumor inhibitory effects of gefitinib and L-ascorbic acid combination therapy in non-small cell lung cancer cells. *Oncol Lett.* 2017;14(1):276-82.
33. Evans RM, Currie L, Campbell A. The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *Br J Nutr.* 2005;47(03):473.
34. Owen JA, Punt J SS. *Kuby Immunology.* 7th editio. W. H. Freeman; 2013. 574 p.
35. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients.* 2017;9(4).
36. Bakaev V V., Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(2):263-6.
37. Grossman C, Fowler AA (Berry), Fisher B, Syed A, Natarajan R, DeWilde C, et al. Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case Reports Crit Care.* 2016; 2016: 8560871.
38. Craig JW, Tyrrell DAJ, Reed SE, Jones E, Davies JEW, Hughes RE. Metabolism of ascorbic acid (vitamin C) in subjects infected with common cold viruses. *Biochem Med.* 2004; 21(1):78-85.
39. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; 21(5):295-300.
40. Gómez E, Quidel S, Bravo Soto G, Ortigoza Á. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave.* 2018; 18(4):7236.
41. Spoelstra-De Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: Should we supplement? *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(4):248-55.
42. Qu Z-C, Rhea EM, Parker WH, Hecker MR, May JM. Intracellular ascorbate tightens the endothelial permeability barrier through Epac1 and the tubulin cytoskeleton. *Am J Physiol Physiol.* 2016;311(4):C652-62.
43. Bozonet SM, Carr AC, Pullar JM, Vissers MCM. Enhanced human neutrophil vitamin C status, chemotaxis and oxidant generation following dietary supplementation with vitamin C-rich SunGold kiwifruit. *Nutrients.* 2015;7(4):2574-88.
44. Tollis S, Gopaldass N, Soldati T, Endres RG. How One Cell Eats Another: Principles of Phagocytosis. *Syst Microbiol Curr Top Appl.* 2012;(December):95-126.
45. Wang Y, Russo TA, Kwon O, Chanock S, Rumsey SC, Levine M. Ascorbate recycling in human neutrophils: induction by bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(25):13816-9.
46. V. B, U. R, C. G, B. F, Y. U, D.S. W, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science (80- ).* 2004; 303(5663):1532-5.
47. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Farkas D, Brophy DF, Fowler AA, et al. Vitamin C: A novel regulator of neutrophil extracellular trap formation. *Nutrients.* 2013; 243(1):111-122.

48. Farkas D, Ward KR, Brophy D, Natarajan R, Martin EJ, Fisher BJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2012;303(1):L20-32.
49. Vissers MCM, Wilkie RP. Ascorbate deficiency results in impaired neutrophil apoptosis and clearance and is associated with up-regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *J Leukoc Biol.* 2007;81(5):1236-44.
50. Fox S, Leitch AE, Duffin R, Haslett C, Rossi AG. Neutrophil apoptosis: Relevance to the innate immune response and inflammatory disease. *Journal of Innate Immunity.* 2010; 2(3):216-27.
51. Sharma P, Raghavan SAV, Saini R, Dikshit M. Ascorbate-mediated enhancement of reactive oxygen species generation from polymorphonuclear leukocytes: modulatory effect of nitric oxide. *J Leukoc Biol.* 2004; 75(6):1070-8.
52. Wieten L, van Gorkom G, Germeraad W, Bos G, Klein Wolterink R, Van Elssen C. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants.* 2018;7(3):41.
53. Campbell JD, Cole M, Bunditruvorn B, Vella AT. Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. *Cell Immunol.* 1999; 75(6):1070-8
54. Al. NKLHMSKJLW et. Mega-dose Vitamin C modulates T cell functions in Balb/c mice only when administered during T cell activation. *Immunol Lett.* 2005;98(1):63-72.
55. Young JI, Züchner S, Wang G. Regulation of the Epigenome by Vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 2015;35(1):545-64.
56. Molina N, Morandi AC, Bolin AP, Otton R. Comparative effect of fucoxanthin and vitamin C on oxidative and functional parameters of human lymphocytes. *Int Immunopharmacol.* 2014; 22(1):41-50.
57. Kim Y, Kim H, Bae S, Choi J, Lim SY, Lee N, et al. Vitamin C Is an Essential Factor on the Anti-viral Immune Responses through the Production of Interferon- $\alpha$ / $\beta$  at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2) Infection. *Immune Netw.* 2013;13(2):70-4.
58. Canali R, Natarelli L, Leoni G, Azzini E, Comitato R, Sancak O, et al. Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: A pilot study in healthy subjects. *Genes Nutr.* 2014; 9(3):390.
59. Johnston CS, Huang S. Effect of ascorbic acid nutrition on blood histamine and neutrophil chemotaxis in guinea pigs. *J Nutr.* 1991; 121(1):126-30.
60. Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, Hagel HJ, Hagel E, Dauth W, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2013; 386(9):789-93.
61. Vollbracht C, Raithel M, Krick B, Kraft K, Hagel AF. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3640-55.

62. Young JI, Züchner S, Wang G. Regulation of epigenome and vitamine C. 2015;(305):545-64.
63. Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2014; 6(7):2572-83.