

Suplementação de vitamina C: o que mostram as revisões sistemáticas Cochrane?

Osmar Clayton Person^I, Paula Ribeiro Lopes Almeida^{II}, Andrea Aparecida Siqueira Nakamura^{III}, Maria Eduarda dos Santos Puga^{IV}, Álvaro Nagib Atallah^V

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: A vitamina C (ácido ascórbico) é, sem dúvida, a mais popular dentre as vitaminas e a vedete de vendas na mídia, sobretudo no inverno, sob o slogan de que previne doenças. **Objetivos:** O estudo avaliou a efetividade da suplementação de vitamina C para tratamento e prevenção de sintomas e doenças, segundo as revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2022), sendo utilizado o termo "Ascorbic Acid". O desfecho primário de análise foi a redução da incidência da doença ou a melhora clínica, mediante suplementação de vitamina C. **Resultados:** A estratégia de busca recuperou 26 revisões sistemáticas Cochrane, sendo oito estudos incluídos, seguindo critérios de inclusão. Foram avaliados 91 ensaios clínicos (n = 54.864 participantes). Condições/doenças fetais, pneumonia, resfriado comum, tétano, doença cardiovascular, asma e broncoconstrição por exercício, retinopatia diabética e Doença de Charcot-Marie-Tooth configuraram objetos de análise. Não foi evidenciada efetividade da vitamina C nas análises dessas condições. **Discussão:** Não há evidência de efetividade da vitamina C para as doenças analisadas. Embora a maioria dos estudos primários tenha limitações sérias e a evidência seja de baixa qualidade, não é possível recomendar a suplementação da vitamina C para essas condições nesse momento. **Conclusão:** Não há efetividade, nesse momento, da suplementação da vitamina C para prevenção e tratamento de doenças analisadas pela Cochrane, A evidência é bastante limitada e recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos randomizados, utilizando-se o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement.

PALAVRAS-CHAVE: Prática clínica baseada em evidências, usos terapêuticos, prevenção de doenças, ácido ascórbico, revisão sistemática

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{II}Médica Otorrinolaringologista e pós-graduanda em Saúde Baseada na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-6697-333X>

^{III}Mestre em Ciências (Infectologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Professora do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-7539-5084>

^{IV}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^VProfessor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor; síntese de resultados; extração de dados e redação. Almeida PRL: extração de dados; síntese de resultados. Nakamura AAS: redação; revisão de conteúdo. Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientação. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil

R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001

E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesses: nenhum.

Entrada: 22 de agosto de 2022. Última modificação: 22 de agosto de 2022. Aceite: 23 de agosto de 2022.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O ácido ascórbico é mais conhecido como “vitamina C” e é sintetizado por todas as plantas e pela maioria dos animais.¹ Os seres humanos dependem exclusivamente da ingestão alimentar para a manutenção dos níveis de vitamina C, devido à perda da capacidade de síntese derivada do processo evolutivo.² Essa perda de capacidade de síntese ocorreu devido a mutações no gene que codifica a l-gulonolactona oxidase, a enzima que catalisa a etapa final de biossíntese do ácido ascórbico, resultando na necessidade de primatas de ordem superior, cobaias, algumas espécies de morcegos, peixes e aves dependerem da disponibilidade da vitamina C a partir da dieta.³

As mais altas concentrações de vitamina C são encontradas no cérebro, olho e glândula adrenal. Apresenta funções enzimáticas e não enzimáticas, participando da síntese do colágeno e atua também na função vascular.³

A carência de vitamina C é frequente em populações de risco, como homens que vivem sozinhos, idosos e doentes psiquiátricos, mas é subestimada na população geral.⁴

A condição clínica mais conhecida da deficiência grave e prolongada de vitamina C é o escorbuto, que é fatal se não tratada. Os sintomas envolvem o retardo na cicatrização de feridas, a gengivite, a ocorrência de hemorragias perifoliculares, equimoses e petéquias. O escorbuto é conhecido há séculos e está diretamente relacionado ao prejuízo na biossíntese de colágeno.³

A depleção de vitamina C é considerada quando o nível sérico de ácido ascórbico se encontra entre 2 e 5 mg/l, podendo ocorrer complicações a longo prazo, como aumento de riscos cardiovasculares, neoplásicos e oculares, como a ocorrência de catarata. Atualmente, recomenda-se que a dose dietética de vitamina C seja da ordem de 110 mg por dia para um adulto.⁴

A vitamina C é geralmente segura e bem tolerada, mesmo em altas doses, admitindo-se nível de segurança para adultos em até 2 gramas por dia. A ingestão de dose superior não é recomendada pelos riscos de distúrbios gastrointestinais. Altas doses de ingestão de vitamina C também têm sido associadas a um risco aumentado de cálculos renais, embora as evidências disso não sejam bem estabelecidas.³

Um grande número de estudos epidemiológicos e de intervenção avaliaram os efeitos do consumo de vitamina C em parâmetros fisiológicos, como biomarcadores e relativos a desfechos clínicos. Em geral, esses estudos não encontraram nenhum efeito atribuível à ingestão de vitamina C ou relataram resultados ambíguos.¹

Entretanto, a necessidade de suplementação de vitamina C é amplamente divulgada na mídia, sendo que a comercialização de inúmeros produtos classicamente ricos em ácido

ascórbico é rotina na internet. A promessa de funcionalidade relativa à prevenção e tratamento de doenças confronta muitas vezes achados de estudos *in vitro*, experimentação animal e estudos clínicos em humanos. Nossa motivação na realização deste estudo foi pela busca das melhores evidências disponíveis na literatura acerca da efetividade da vitamina C para intervenções terapêuticas e preventivas em humanos.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de vitamina C (ácido ascórbico) para tratamento e prevenção de sintomas e doenças.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Critérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou não, com intervenções de suplementação de vitamina C em humanos, para tratamento ou prevenção de sintomas e doenças, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções para tratamento e prevenção de sintomas e doenças. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle.

Tipos de resultados

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise, foi avaliada a melhora clínica e a redução na incidência da doença e, para os desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 13 de agosto de 2022 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) na Cochrane

Library (via Wiley). Foi utilizado o termo “Ascorbic Acid”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em agosto de 2022 um total de 26 revisões sistemáticas na Cochrane Library. Dessas, foram identificadas 8 revisões sistemáticas realizadas para avaliar a suplementação de vitamina C para tratamento ou prevenção de sintomas e doenças. Todos esses estudos foram incluídos, consoante escopo de análise proposto, totalizando 91 ensaios clínicos, que avaliaram 54.864 participantes.

As características desses estudos incluídos foram resumidas e apresentadas na **Tabela 2**.⁵⁻¹²

DISCUSSÃO

O ácido ascórbico, comumente encontrado em frutas cítricas (laranja, limão, morango e kiwi, por exemplo) e legumes, apresenta propriedades redutoras e quelantes, sendo considerado o mais eficiente potencializador da absorção de ferro

não-heme quando sua estabilidade no veículo alimentar é assegurada. Não obstante, seu papel relevante nos processos orgânicos é inequívoco, devendo ser assegurada sua fonte.¹³

Evidentemente, não é pretensão nesse estudo discutir o papel da vitamina C no organismo humano, mas avaliar as melhores evidências disponíveis na literatura em revisões sistemáticas realizadas pela Colaboração Cochrane, no que tange à efetividade da suplementação da vitamina C em humanos.

As condições perinatais e neonatais em gestantes suplementadas com vitamina C isolada, ou em combinação com outros suplementos, foram avaliadas por Rumbold e cols.⁵ Os autores não encontraram suporte para suplementação de rotina de vitamina C para prevenção de morte fetal ou neonatal, crescimento fetal deficiente, parto prematuro e pré-eclâmpsia. Por outro lado, destacaram a necessidade de mais pesquisas que envolvam a prevenção do descolamento prematuro de placenta e ruptura precoce de membranas.

A prevenção e o tratamento do resfriado comum foram avaliados por Hemilä e cols.⁶ em revisão sistemática de 31 ensaios clínicos randomizados e 11.306 participantes. Os autores não verificaram efeito justificável à suplementação da vitamina C para reduzir a incidência de resfriado comum, embora possa haver alguma utilidade para pessoas que realizam exercícios físicos intensos por curtos períodos de tempo. Todavia, houve redução na duração do resfriado, mas sem reprodutibilidade nos poucos ECR encontrados com análise desse desfecho, considerando-se que as pessoas poderiam fazer uso da vitamina C, pelo baixo custo e segurança. Não há evidência de efeito terapêutico, sendo necessários novos ECR para elucidação de estimativa de efeito nesse âmbito.

Hemilä e cols.⁷ avaliaram a suplementação da vitamina C no tratamento do tétano. Um único estudo (n = 117) foi encontrado e incluído na revisão sistemática. Todavia, esse estudo foi um ensaio clínico não randomizado e de alto risco de viés. Os autores descreveram diferença bastante relevante entre o grupo tratado com suplementação de vitamina C e tratamento convencional e aquele tratado apenas com terapêutica convencional (P = 0,01), sendo a redução de mortalidade da ordem de 100% em crianças de até 12 anos e 45% em idade maior, no grupo suplementado com vitamina C. Esse achado deve ser analisado com cautela, considerando falhas metodológicas e um único estudo realizado. Não é lícito, no momento, generalizar esses achados para aplicabilidade da vitamina C para tratamento do tétano.

O estudo de Al-Khudairy e cols.⁸ envolveu revisão sistemática de 8 ECR (n = 15.445), mas os estudos em geral apresentavam alto risco de viés e a evidência, limitada e de baixa qualidade, não demonstrou efetividade da suplementação da vitamina C para reduzir risco de doenças cardiovasculares.

Tabela 1. Estratégia de busca realizada em 13 de agosto de 2022

Estratégia		Resultados
ID	Search Hits	23 revisões Cochrane
#1	MeSH descriptor: [Ascorbic Acid] explode all trees	2.340 ensaios

MeSH = Medical Subject Headings.

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores/Ano	Amostra	Intervenção	Risco de viés	Resultados	Conclusão
Rumbold e cols. ⁵ /2015	29 ECR n = 24.300	Suplementação de vitamina C isolada, ou com outros suplementos versus placebo ou nenhum controle	Risco variável de viés	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de natimorto: RR = 1,15 (IC 95% 0,89–1,49)/ I² = 0; 11 ECR; n = 20.038; evidência moderada - Peso ao nascimento: DM = 26,88 g (IC 95% 18,81–72,58); I² = 69%; 13 ECR, n = 17.326 - Restrição de crescimento uterino: RR = 0,98 (IC 95% 0,91–1,06); I² = 15%; 12 ECR, n = 20.361; evidência de alta qualidade - Parto prematuro: RR = 0,99 (IC 95% 0,90–1,10); I² = 49%; 1 ECR, n = 22.250; evidência de alta qualidade - Ruptura prematura de membranas: RR = 0,98 (IC 95% 0,70–1,36); I² = 70%; 10 ECR, n = 16.826; evidência de baixa qualidade - Parto a termo: RR = 1,26 (IC 95% 0,62–2,56); I² = 87%; 3 ECR, n = 2.674 - Pré-eclâmpsia: RR = 0,92 (IC 95% 0,80–1,05); I² = 41%; 16 ECR, n = 21.956; evidência de alta qualidade - Risco reduzido de descolamento prematuro de placenta – RR = 0,64 (IC 95% 0,44–0,92); I² = 0; 8 ECR, n = 15.755; evidência de alta qualidade - Pequeno aumento na idade gestacional ao nascimento: DM = 0,31 (IC 95% 0,01–0,61); I² = 65%; 9 ECR, n = 14.062 - Maior propensão a aumento de dor abdominal: RR = 1,66 (IC 95% 1,16–2,37); 1 ECR, n = 1.877 - Vitamina C sozinha (análise de subgrupos): redução de risco de pré-termo: RR = 0,66 (IC 95% 0,48–0,91); I² = 0; 5 ECR, n = 1.282 e risco de termo: RR médio = 0,55 (IC 95% 0,32–0,94), 1 ECR, n = 170. - GRADE alto de evidência para restrição de crescimento intrauterino, parto prematuro e descolamento de placenta - GRADE moderado para natimorto e pré-eclâmpsia - GRADE baixo parto prematuro 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há suporte para suplementação de rotina de vitamina C, isoladamente ou com outros suplementos, para prevenção de morte fetal ou neonatal, crescimento fetal deficiente, parto prematuro e pré-eclâmpsia - Há a necessidade de mais pesquisas que envolvam a prevenção do descolamento prematuro de placenta e ruptura precoce de membranas - Não há evidências de que a suplementação de vitamina C, isolada ou combinada a outros suplementos, possa trazer benefícios ou danos para condições e doenças no feto
Hemilä e cols. ⁶ /2013	31 ECR n = 11.306	Prevenção e tratamento do resfriado comum Suplementação de vitamina C versus placebo	Risco variável de viés	<p style="text-align: center;">Prevenção</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 ECR (n = 10.708) – risco de desenvolver resfriado enquanto tomava vitamina C. RR = 0,97 (IC 95% 0,94–1,00) - 5 ECR (n = 598) – maratonistas, esquiadores e soldados em exercícios em regiões frias. RR = 0,48 (IC 95% 0,35–0,64) <p>- 31 ECR: efeito da vitamina C na duração do resfriado – Redução de Risco em 8% (3–12%) em adultos e Redução de Risco de 18% em crianças com dosagens de 1 a 2 gramas de vitamina C por dia. Redução também da gravidade do resfriado</p> <p style="text-align: center;">Terapêutico</p> <p>7 ECR (n = 3249) – efeito terapêutico da vitamina C: nenhum efeito consistente encontrado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve efeito justificável à suplementação da vitamina C para reduzir a incidência de resfriado, mas pode haver utilidade para pessoas expostas a exercícios físicos intensos por curtos períodos - Houve redução na duração do resfriado, mas sem reprodutibilidade nos poucos ECR encontrados - Para duração e gravidade dos resfriados, os indivíduos poderiam fazer uso da vitamina C, considerando o baixo custo e segurança - Não há evidência de efeito terapêutico, sendo necessários novos ECR para elucidação de estimativa de efeito terapêutico

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores/Ano	Amostra	Intervenção	Risco de viés	Resultados	Conclusão
Hemilä e cols. ⁷ /2013	1 ECR n = 117	Prevenção e tratamento do tétano Suplementação de vitamina C versus tratamento convencional	Alto risco de viés	<ul style="list-style-type: none"> - Houve diferença entre os 2 grupos tratados (P = 0,01) - Pacientes com tétano entre 1–12 anos (n = 62): houve redução de 100% da mortalidade (IC 95%: -100% a -94%) - Pacientes com tétano entre 13–30 anos (n = 55): houve redução de letalidade de 45% (IC 95%: -69% a -5%) 	<ul style="list-style-type: none"> - A literatura apresenta um estudo, não randomizado e mal delineado, que sugere redução importante de mortalidade, mas deve haver cautela na interpretação dos resultados - A suplementação de vitamina C para tratamento de tétano não pode ser recomendada com base na evidência atual - Há necessidade de novos estudos de qualidade
Al-Khudairy e cols. ⁸ /2017	8 ECR n = 15.445	Prevenção de doenças cardiovasculares Suplementação de vitamina C versus placebo	Alto risco de viés a risco incerto	<ul style="list-style-type: none"> - Maior estudo: n = 14.641 - 7 ECR: avaliação de fator de risco para DCV - 3 de 8 estudos: alto risco de viés; outros foram de risco incerto - Análise de risco de ocorrência de DCV: RR = 0,99 (IC 95% 0,89–1,0); 1 ECR, n = 14.641; evidência de baixa qualidade - Mortalidade por todas as causas: RR = 1,07 (IC 95% 0,97–1,18); 1 ECR, n = 14.641; evidência de baixa qualidade - Risco de IAM: RR = 1,04 (IC 95% 0,87–1,24), 1 ECR, n = 14.641; evidência de baixa qualidade - Risco de AVC: RR = 0,89 (IC 95% 0,74–1,07), 1 ECR, n = 14.641; evidência de muito baixa qualidade - Mortalidade por DCV: RR = 1,02 (IC 95% 0,85–1,22), 1 ECR, n = 14.641; evidência de baixa qualidade - Cirurgia de revascularização do miocárdio: RR = 0,96 (IC 95% 0,86–1,07), 1 ECR, n = 14.641; evidência de muito baixa qualidade - Risco de angina: RR = 0,93 (IC 95% 0,84–1,03), 1 ECR, n = 14.641; evidência de baixa qualidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há evidências atualmente que sugiram que a suplementação de vitamina C reduza o risco de DCV em indivíduos saudáveis e naqueles com risco aumentado para DCV - A evidência atual é embasada em um ECR, realizado com médicos de meia-idade e idosos nos Estados Unidos - A evidência é limitada e de baixa a muito baixa qualidade sobre a vitamina C para risco de DCV
Milan e cols. ⁹ /2013	11 ECR n = 419	Prevenção e tratamento da asma e broncoconstrição induzida por exercícios Suplementação de vitamina C versus placebo	Alto risco de viés	<ul style="list-style-type: none"> - 11 estudos em adultos - 1 estudo em criança - Alta heterogeneidade dos estudos, com regimes de tratamentos e dosagens diferentes - 1 ECR (n = 201 adultos) – sem diferenças entre grupos; baixa qualidade da evidência - Piora da asma: sem diferenças entre grupos; evidência de qualidade muito baixa - 1 estudo (n = 41): sem critérios de análise e dados indisponíveis - Não houve eventos adversos; evidência de qualidade muito baixa - Estudos com broncoconstrição induzida por exercício sugeriram alguma melhora nas medidas de função pulmonar, mas evidência de baixa qualidade e pequeno valor clínico 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há evidências disponíveis nesse momento que suportem robustez relativa à suplementação de vitamina C para prevenção de asma e broncoconstrição induzida por exercício - Há necessidade de novos estudos para avaliação de melhores estimativas de efeito - Não há indicação de suplementação de vitamina C como agente terapêutico da asma - Houve alguma indicação de utilidade da vitamina C para dispneia induzida por exercício, mas são necessários novos estudos para melhor avaliação

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores/Ano	Amostra	Intervenção	Risco de viés	Resultados	Conclusão
Padhani e cols. ¹⁰ /2021	5 ECR n = 2.655	Prevenção e tratamento de pneumonia Suplementação de vitamina C versus placebo, ou qualquer outra intervenção	Alto risco de viés a risco incerto	- 3 estudos em ambiente hospitalar, 1 estudo em escola e 1 estudo em centro de treinamento militar - 3 estudos em crianças menores de cinco anos, 1 estudo em crianças em idade escolar e 1 estudo em adultos - 2 estudos de prevenção e 3 estudos de tratamento	- A amostragem nos estudos realizados até o momento é pequena e a certeza de evidência é baixa, sendo necessários novos ECR de qualidade
Lopes de Jesus e cols. ¹¹ /2008	0 ECR n = 0	Tratamento de retinopatia diabética Suplementação de vitamina C e SOD versus qualquer outra intervenção	Não aplicável	- 241 publicações - 28 estudos potenciais - Nenhum estudo pôde ser incluído para análise	Inconclusivo, por falta de estudos
Gess e cols. ¹² /2015	6 ECR n = 622	Tratamento da Doença de Charcot-Marie-Tooth Suplementação de vitamina C versus placebo	Baixo risco de viés	- ECR de grande porte e evidência de alta qualidade: não houve melhora do curso da doença em adultos – escore de neuropatia em 12 meses: DR = -0,37 IC 95% -0,83–0,09; 5 ECR, n = 533 Em 24 meses: DM = -0,22 IC 95% -0,81–0,39; 3 ECR, n=388 - Houve efeito positivo no teste do pino de 9 buracos versus placebo: DM = -1,16 IC 95% -1,96 a -0,37, mas o significado clínico foi pequeno - Não houve efeitos adversos graves	- Há evidência de alta qualidade que mostra que a suplementação de vitamina C não altera o curso da Doença de Charcot-Marie-Tooth em adultos - Há evidência de baixa qualidade que mostra que a suplementação de vitamina C não altera o curso da Doença de Charcot-Marie-Tooth em crianças - Estudos futuros devem ser de longa duração

DM = diferença das médias; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ECNR = ensaio clínico não randomizado; SOD = superóxido-dismutase; DCV = doença cardiovascular; AVC = acidente vascular cerebral; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises).

A suplementação de vitamina C para prevenção e tratamento da asma e broncoconstrição induzida por exercício foi avaliada por Mila e cols.⁹ e envolveu 11 ECR, com 419 participantes. Muito embora os estudos apresentassem alta heterogeneidade relativa ao regime de tratamento instituído, bem como limitações metodológicas, os autores não encontraram evidência de efetividade da vitamina C para a finalidade.

Padhani e cols.¹⁰ avaliaram a efetividade da vitamina C para prevenção e tratamento da pneumonia. Foram incluídos cinco ECR com 2.655 participantes e os autores não encontraram nenhum benefício da suplementação de vitamina C para tratamento e prevenção de pneumonia. Entretanto, a evidência é de baixa qualidade e os autores ressaltaram a necessidade de realização de novos ECR de qualidade.

Lopes de Jesus e cols.¹¹ propuseram avaliar a efetividade da suplementação de vitamina C e superóxido-dismutase para a retinopatia diabética. Os autores localizaram na estratégia de busca 241 publicações, sendo que 28 estudos eram

potencialmente elegíveis. Entretanto, nenhum pôde ser incluído, sendo a demanda inconclusiva na revisão sistemática.

A revisão sistemática realizada por Gess e cols.¹² propôs avaliar a suplementação da vitamina C no tratamento da Doença de Charcot-Marie-Tooth. O estudo incluiu seis ECR (n = 622) e mostrou haver evidência de alta qualidade que a suplementação de vitamina C não altera o curso dessa doença em adultos. Em crianças, os achados são os mesmos, salvo pela baixa qualidade da evidência. Os autores consideraram que são necessários estudos futuros de longa duração para elucidação da questão.

As revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, até esse momento, em geral não encontraram benefício da suplementação da vitamina C para prevenção e tratamento das doenças e condições avaliadas. Embora ainda haja poucos estudos de qualidade e a evidência seja limitada, não há suporte para indicação da suplementação da vitamina C como rotina. As condições promissoras veiculadas na mídia podem ter como

base achados em estudos *in vitro*, ou de experimentação animal, nem sempre aplicáveis a humanos com os mesmos resultados. Por outro lado, não há evidência nos estudos de efeitos adversos graves da vitamina C até a dosagem de 2 gramas por dia, sendo que o risco de consumo possa ser de fato reduzido.

No contexto, os achados da análise geral das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, relativas à efetividade da suplementação da vitamina C para tratamento e prevenção de doenças, não parecem promissores, mas a evidência ainda é bastante limitada e de baixa qualidade, o que demanda a necessidade de novos estudos. Recomenda-se que esses ensaios clínicos randomizados sejam de qualidade metodológica e sugere-se aos pesquisadores o relato padronizado de resultados dos estudos primários, utilizando-se o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement.

CONCLUSÃO

As intervenções propostas para avaliação da suplementação da vitamina C não mostraram efetividade, segundo as revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane. Os estudos primários realizados até o momento são heterogêneos, sendo a evidência bastante limitada e de baixa qualidade. A dosagem preconizada de suplementação de vitamina C parece segura, não inferindo risco alto àqueles que fazem uso na dosagem de até 2 gramas por dia. Recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos de qualidade para obtenção de melhor robustez dos resultados e maior nível de evidência. Sugere-se que os pesquisadores sigam as recomendações parametrizadas do CONSORT Statement para relato dos resultados desses ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 2019;11(10):2412. PMID: 31601028; <https://doi.org/10.3390/nu11102412>.
2. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis*. 2016 Sep;22(6):463-93. PMID: 26808119; <https://doi.org/10.1111/odi.12446>.
3. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv Nutr*. 2014;5(1):16-8. PMID: 24425716; <https://doi.org/10.3945/an.113.005157>.
4. Fain O. Carences en vitamine C [Vitamin C deficiency]. *Rev Med Interne*. 2004;25(12):872-80. PMID: 15582167; <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.03.009>.
5. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD004072. PMID: 26415762; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004072.pub3>.
6. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000980. PMID: 23440782; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>.
7. Hemilä H, Koivula T. Vitamin C for preventing and treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD006665. PMID: 24226506; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006665.pub3>.
8. Al-Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, et al. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011114. PMID: 28301692; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011114.pub2>.
9. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD010391. PMID: 24154977; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010391.pub2>.
10. Padhani ZA, Moazzam Z, Ashraf A, et al. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013134. PMID: 34791642; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013134.pub3>.
11. Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, Moça Trevisani VF. Vitamin C and superoxide dismutase (SOD) for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006695. PMID: 18254110; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006695.pub2>.
12. Gess B, Baets J, De Jonghe P, et al. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD011952. PMID: 26662471; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011952>.
13. Teucher B, Olivares M, Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004;74(6):403-19. PMID: 15743017; <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.6.403>.