



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

ISSANA MARQUES DE OLIVEIRA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA C EM MARCADORES
INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E PERFIL LIPÍDICO DE ADULTOS E
IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

Florianópolis

2023

Issana Marques de Oliveira

Efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico de adultos e idosos com doença renal crônica: uma revisão sistemática com metanálise.

Trabalho de dissertação submetido ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Profa. Daniela Barbieri Hauschild, Dra.

Coorientadora: Profa. Elisabeth Wazlawik, Dra.

Florianópolis

2023

Oliveira, Issana Marques

Efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico de adultos e idosos com doença renal crônica: uma revisão sistemática com metanálise. / Issana Marques Oliveira ; orientadora, Daniela Barbieri Hauschild, coorientador, Elisabeth Wazlawik, 2023.

93 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Doença renal crônica. 3. Hemodiálise. 4. Vitamina C. 5. Suplementação. I. Hauschild, Daniela Barbieri. II. Wazlawik, Elisabeth. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. IV. Título.

ISSANA MARQUES DE OLIVEIRA

**Efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios,
estresse oxidativo e perfil lipídico de adultos e idosos com doença renal
crônica: uma revisão sistemática com metanálise.**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Carolina de Quadros Camargo, Dra.
Universidade Positivo

Prof^a. Gilsirene Scantelbury de Almeida, Dra.
Universidade Federal do Amazonas

Prof^a. Yara Maria Franco Moreno, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Nutrição

Prof^a. Ana Carolina Fernandes, Dra.
Coordenadora do Curso

Prof^a. Daniela Barbieri Hauschild, Dra.
Orientadora e Presidente da banca

Florianópolis, junho de 2023

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, pelo amparo perante os momentos mais difíceis durante o período do mestrado. Em segundo lugar aos meus familiares, que mesmo estando distantes fisicamente durante os últimos anos, são meu apoio e fortaleza. Em terceiro lugar, à minha orientadora Daniela Barbieri Hauschild, e coorientadora Elisabeth Wazlawik, pelo suporte, total disposição e parceria ao longo de mais de 2 anos. Muito obrigada pelas contribuições e ensinamentos, além de paciência na orientação. Agradeço também aos demais autores deste trabalho que foram fundamentais em todas as etapas da revisão sistemática.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), ao Programa de Pós-graduação em Nutrição da UFSC (PPGN/UFSC) e aos professores e professoras das disciplinas que participei. Não posso deixar de agradecer ao Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina (UNIEDU) do Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior (FUMDES), pela concessão da bolsa de estudo.

Por fim, a todos os amigos que estão ligados direta ou indiretamente ao meu mestrado, muito obrigada por tudo.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é multifatorial e sua progressão está ligada ao aumento da inflamação, estresse oxidativo e alterações lipídicas, que contribuem para a mortalidade nessa população. Pacientes com DRC comumente apresentam baixos níveis plasmáticos de vitamina C, o que está relacionado principalmente ao estresse oxidativo, inflamação, perdas durante o processo de diálise e restrições alimentares. Estudos sugerem que a suplementação de vitamina C pode reduzir a inflamação, o estresse oxidativo e afetar o perfil lipídico. **Objetivo:** O objetivo geral do presente estudo foi identificar os efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos em hemodiálise (HD), por meio de revisão sistemática com metanálise. **Métodos:** Revisão sistemática conduzida com estudos clínicos randomizados (ECR) e estudos não randomizados (ECNR) pesquisados nas bases EMBASE, PubMed, Scopus e *Web of Science* (fevereiro de 2023). Foram incluídos estudos com pacientes em HD, meia-idade e idosos, submetidos à suplementação de vitamina C isolada, via oral. As ferramentas ROBINS-I e RoB 2 foram usadas para avaliar o risco de viés. A diferença média ponderada geral foi estimada por meio de um modelo de efeitos aleatórios, com intervalos de confiança de 95%. O teste I-quadrado (I^2) foi usado para obter a heterogeneidade dos modelos, considerando heterogeneidade substancial quando I-quadrado foi maior que 50%, e o teste Cochran Q, considerando valores de $p < 0,1$ para a presença de heterogeneidade. **Resultados:** 12 estudos foram incluídos (8 ECR, 4 ECNR) envolvendo 549 participantes (353 em grupo suplementação de vitamina C, 97 em grupo controle, 99 em grupo placebo). A duração das intervenções variou de 4 a 52 semanas, e as doses diárias utilizadas nos estudos variaram de 51,4 a 1000mg/dia. A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés ($n=7$). Dois dos oito ECR apresentaram alto risco de viés, enquanto três denotaram dúvidas em relação ao processo de randomização. Os quatro ECNR analisados apresentaram baixo risco de viés. Apenas 2 estudos demonstraram um efeito pró-oxidante, com redução da glutathiona reduzida (GSH) e aumento do malondialdeído (MDA). Dois estudos relataram efeitos adversos leves (sintomas gastrointestinais, cansaço e tontura), sugerindo segurança na suplementação de vitamina C. Devido às diferenças nas

variáveis entre os estudos, a metanálise foi realizada apenas para o perfil lipídico, mostrando uma associação significativa entre a suplementação e a redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (WMD: -24.81; CI 79.1%, -44.28; -5.33, P = 0.008). **Conclusão:** Não foi possível concluir associação entre suplementação de vitamina C e desfechos de inflamação e estresse oxidativo devido a heterogeneidade na dose, duração e desfechos. No entanto, os resultados sugerem que a suplementação de vitamina C em pacientes em hemodiálise tenha efeito na redução dos níveis de LDL. A metanálise mostrou uma redução no LDL, sugerindo que a suplementação de vitamina C oral, com uma dose de 107,1-1000 mg/dia durante pelo menos 12 semanas, pode ser benéfica. No entanto, estudos adicionais bem delineados são necessários para esclarecer quanto a uma recomendação de suplementação de vitamina C.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Hemodiálise; Estresse oxidativo; Inflamação; Dislipidemia; Vitamina C; Suplementação.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is multifactorial and its progression is linked to increased inflammation, oxidative stress and lipid changes, which contribute to mortality in this population. Patients with CKD commonly have low plasma levels of vitamin C, which is mainly related to oxidative stress, inflammation, losses during the dialysis process and dietary restrictions. Studies suggest that vitamin C supplementation can reduce inflammation, oxidative stress and affect the lipid profile.

Objectives: The overall objective of the present study was to identify the effects of vitamin C supplementation on inflammatory markers, oxidative stress, and lipid profile in adults and elderly individuals on hemodialysis (HD), through a systematic review with meta-analysis. **Methods:** Randomized clinical trials (RCTs) and non-randomized studies (NRS) retrieved from EMBASE, PubMed, Scopus, and Web of Science databases (February 2023) were analyzed. Studies with patients on HD, middle-aged and elderly, submitted to oral isolated vitamin C supplementation were included. The ROBINS-I and RoB 2 tools were used to assess the risk of bias. The overall weighted mean difference was estimated using a random-effects model with 95% confidence intervals. The I-squared (I^2) test was employed to assess model heterogeneity, considering substantial heterogeneity when I-squared exceeded 50%, and the Cochran Q test was used to identify heterogeneity with p-values < 0.1. **Results:** Twelve studies were included (8 RCTs, 4 NRS) involving 549 participants (353 in the vitamin C supplementation group, 97 in the control group, 99 in the placebo group). The intervention duration ranged from 4 to 52 weeks, and the daily doses used in the studies varied from 51.4 to 1000 mg/day. Two out of the eight RCTs presented a high risk of bias, while three showed doubts regarding the randomization process. The four analyzed NRS studies had a low risk of bias. Only 2 studies demonstrated a pro-oxidant effect, with reduced glutathione (GSH) and increased malondialdehyde (MDA) levels. Variability in intervention doses and duration was identified. Two studies reported mild adverse effects (gastrointestinal symptoms, fatigue, and dizziness), suggesting safety in vitamin C supplementation. Due to differences in variables among the studies, the meta-analysis was performed only for the lipid profile, showing a significant association between supplementation and a reduction in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (WMD: -24.81; CI 79.1%, -44.28; -5.33, P =

0.008). The majority of the studies had a low risk of bias (n=7). **Conclusion:** It was not possible to establish a conclusive association between vitamin C supplementation and outcomes related to inflammation and oxidative stress due to heterogeneity in dosage, duration, and outcomes. However, the results suggest that vitamin C supplementation in hemodialysis patients may have an effect on reducing LDL levels. The meta-analysis showed a reduction in LDL, suggesting that oral vitamin C supplementation, at a dose of 107.1-1000 mg/day for at least 12 weeks, may be beneficial. However, further well-designed studies are needed to clarify the recommendation for vitamin C supplementation.

Keywords: Chronic kidney disease; Hemodialysis; Oxidative stress; Inflammation; Dyslipidemia; Vitamin C; Supplementation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relação entre inflamação, estresse oxidativo e alterações no perfil lipídico em pacientes em hemodiálise com doença renal crônica, e sua possível repercussão na mortalidade cardiovascular.....	29
Figura 2 - Estrutura do ácido ascórbico (AA)	30
Figura 3 - Fluxograma referente a seleção dos artigos encontrados nas bases de dados a partir dos descritores estabelecidos.	47
Figura 4 – Gráfico do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta RoB 2	59
Figura 5 - Resumo do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta RoB 2	59
Figura 6 – Gráfico do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados de acordo com a ferramenta ROBINS-I	60
Figura 7 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C no colesterol total	62
Figura 8 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C na lipoproteína de alta densidade	63
Figura 9 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C nos triglicerídeos.	64
Figura 10 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C na lipoproteína de baixa densidade	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico da doença renal crônica (presença dos indicadores por um período acima de 3 meses).	20
Quadro 2 - Classificação segundo estadiamento da doença renal crônica.	21
Quadro 3 - Perfil lipídico comum em pacientes com doença renal.	27
Quadro 4 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se a estratégia PICOS, conforme as especificações propostas pelo <i>PRISMA</i>	37
Quadro 5 - Estratégia de Busca no banco de dados <i>EMBASE</i>	40
Quadro 6 - Estratégia de busca no bando de dados <i>PubMed</i>	41
Quadro 7 - Estratégia de busca no banco de dados <i>Scopus</i>	41
Quadro 8 - Estratégia de bsuca no bando de dados <i>Web Of Science</i>	43
Quadro 9 - Resultados da busca nas bases de dados embase, Pubmed medline e não medline, Scopus, Embase, <i>Web of Science</i>	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros de inflamação em pacientes submetidos à hemodiálise.....	49
Tabela 2 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros do estresse oxidativo em pacientes submetidos à hemodiálise.	51
Tabela 3 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram o perfil lipídico em pacientes submetidos à hemodiálise.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA – Ácido ascórbico

AOPP – *Advanced oxidation protein products* - Produtos proteicos de oxidação avançada

AGEs – *Advanced glycation end-products* – Produtos finais de glicação avançada

BIREME – Biblioteca Regional de Medicina

CAM – *Cell adhesion molecules* - Moléculas de adesão celular

CAT – Enzima catalase

CO – *Crossover* – estudo cruzado

CT – Colesterol total

Cu-Zn SOD – Superóxido dismutase com cobre e zinco

DB – Double blind – Duplo-cego

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DP – Diálise peritoneal

DRC – Doença renal crônica

DRIs – *Dietary Reference Intake* – Ingestão dietética de referência

ECNR – Estudo clínico não randomizado

EO – Estresse oxidativo

ECR – Ensaio clínico randomizado

EROs – Espécies reativas de oxigênio

FRAP – Poder antioxidante redutor férrico;

GC – Grupo controle

GP – Grupo placebo

GPx – *Glutathione peroxidase* – Glutathione peroxidase

GR – *Glutathione reductase* – Glutathione reductase

GS – Grupo suplementação

GSH – *L-glutathione reduced* – Glutathione reduzida

GSSG – Glutathione oxidada

GSSG/GSH – Razão entre glutathione oxidada e reduzida

GST – Glutathione S transferase

HD – Hemodiálise

HDL – *High-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de alta densidade

hsCRP – *High-sensitivity C-reactive protein* – Proteína C reativa de alta sensibilidade

LDL – *Low-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de baixa densidade

LPO – Lipoperóxidos

MDA – Malondialdeído

MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MeSH – *Medical Subject Headings*

NADH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NADPH – *Dihydronicotinamide-adenine dinucleotide phosphate* – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

NKFK/DOQI – *National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

NO – Óxido nítrico

NR – Não relatado

NRS – Estudos não randomizados

PC – Controlado por placebo

PCR – Proteína C reativa

pmp – Milhão de população

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews in Health and Social Care*

RAYYAN QCRI – *Qatar Computing Research Institute*

RCT – *Randomized controlled trial* – Estudo controlado randomizado

RNA_m – RNA mensageiro

RS – Revisão Sistemática

SOD – Enzima superóxido dismutase

TBARS – *Thiobarbituric acid reactive substance* - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TFG – Taxa de filtração glomerular

TG – Triglicerídeos

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor Alpha* - Fator de necrose tumoral alfa

TRS – Terapia renal substitutiva

Vit C – Vitamina C

VLDL – *Very Low-Density Lipoprotein* – Lipoproteína de muito baixa densidade

WHO – *World Health Organization* – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	20
3.2 TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	22
3.3 INFLAMAÇÃO E MARCADORES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	23
3.4 ESTRESSE OXIDATIVO E MARCADORES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	24
3.5 PERFIL LIPÍDICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	27
3.6 VITAMINA C	30
3.6.1 Relação entre vitamina C e inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico.....	32
3.7 VITAMINA C NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	34
4 HIPÓTESE	36
5 MÉTODOS.....	37
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	37
5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	37
5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO	38
5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS	44
5.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	44
5.6 SÍNTESE DOS DADOS E METANÁLISE.....	45
6 RESULTADOS	46
6.1 RESULTADOS DA BUSCA.....	46
6.2 CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS.....	47
6.3 EFEITO DA VITAMINA C NA INFLAMAÇÃO, ESTRESSE OXIDATIVO E PERFIL LIPÍDICO	56
6.4 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	58
6.5 RESULTADOS DA METANÁLISE	61
7 DISCUSSÃO.....	66
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
REFERÊNCIAS.....	76
APÊNDICE 1 - NOTA DE IMPRENSA	92

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal (MARINHO et al., 2017; IKIZLER et al., 2020;). De acordo com dados de pesquisa internacional transversal da Sociedade Internacional de Nefrologia (BELLO et al., 2019) existe uma epidemia mundial de DRC no qual cerca de 10 % da população apresenta a doença. Em 2010, aproximadamente 2,6 milhões de pessoas (0,04% da população) faziam uso de alguma terapia renal substitutiva (TRS) no mundo, enquanto em 2030, estima-se que o número chegará a cerca de 5,4 milhões de pessoas, ou seja, mais que o dobro de pessoas em relação a 2010 (LIYANAGE et al., 2015). Este aumento previsto, deve ser impulsionado pelo envelhecimento da população e pelo aumento de casos de doenças que estão relacionadas com a etiologia da DRC, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* (LOZANO et al., 2012).

A progressão da DRC está associada ao aumento do estresse oxidativo (EO), inflamação e disfunção endotelial. O EO ocorre devido o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes, levando a alteração da sinalização e controle redox (SIES; BERNDT; JONES, 2017). A fisiopatologia do aumento do estresse oxidativo é multifatorial (HIMMELFARB, 2005), e pode ser agravada pela diminuição da ingestão de antioxidantes devido a restrições dietéticas (TBAHRITI et al., 2013), além de perda de antioxidantes durante o processo de hemodiálise (HD) (LIAKOPOULOS et al., 2017).

Estudos sugerem que o estresse oxidativo aumentado está presente desde os estágios iniciais da DRC (MERTENS, 2012; LIAKOPOULOS et al., 2017; RAPA et al., 2020; ZHU), contribuindo para a sua progressão ao promover isquemia renal, levando à lesão glomerular (MODLINGER; WILCOX; ASLAM, 2004). O EO pode progredir paralelamente com a deterioração da função renal (DAENEN et al., 2019; HIMMELFARB, 2005; LIAKOPOULOS et al., 2017), havendo registros de que indivíduos portadores de DRC possuem maiores valores de espécies reativas de oxigênio (EROs) plasmáticas do que controles saudáveis (FIORILLO et al., 1998; GRANATA et al., 2009).

A inflamação persistente começa no início do processo de DRC (SHLIPAK et al., 2005), e o declínio da função renal favorece o aumento dos marcadores inflamatórios circulantes (CARRERO; STENVINKEL, 2009; ROSENGREN et al., 2013). Dentre estes, a IL-6 parece ser o preditor mais robusto de comorbidade e desfechos clínicos em pacientes com DRC (SUN et al., 2016). Além disso, níveis séricos elevados de IL-6, independentemente dos fatores de risco, poderiam prever aterosclerose acelerada em pacientes em pré-diálise (STENVINKEL, 2002).

Além do aumento da inflamação e estresse oxidativo, pacientes portadores de DRC podem apresentar alterações relacionadas ao perfil lipídico, em todos os estágios da doença (FALUDI et al., 2015), danificando as células mesangiais e endoteliais, favorecendo, ainda, a progressão da lesão renal (KLAFKE; MORIGUCHI; BARROS, 2005).

A vitamina C é a vitamina hidrossolúvel de maior abundância e atividade antioxidante em seres humanos saudáveis, sendo essencial ao organismo, pois é obtida somente pela dieta (ZHANG et al., 2013; PALLESCHI et al., 2016). Geralmente, a vitamina C apresenta níveis plasmáticos mais baixos em pacientes com DRC do que na população em geral, sendo principalmente relacionado ao estresse oxidativo, às perdas durante o processo de diálise (MORENA et al., 2002) e ao tempo e modalidade de diálise (ZHANG et al., 2013). Além disso, outro fator importante é a inadequação na ingestão alimentar de vitamina C por meio da dieta, visto que os alimentos fontes são também fontes de potássio, mineral que precisa ser controlado no consumo alimentar de pacientes, principalmente, em hemodiálise (TAKAHASHI et al., 2011).

Tem sido postulado que a inflamação e o estresse oxidativo possam ser minimizados com a suplementação de vitamina C (VANNUCCHI; MOREIRA; CUNHA, 1998; CANDAN; KHAJEHDEHI, 2000; GÜLTEKIN; CANDAN, 2002; CERQUEIRA; DE MEDEIROS; AUGUSTO, 2007; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; YE; SONG, 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013). No entanto, também foi observado que a suplementação de vitamina C em indivíduos em HD mostrou um efeito pró-oxidante (DE VRIESE et al., 2008; MARTINS et al., 2021).

Tendo em vista que até o momento não há um consenso quanto a suplementação de vitamina C na DRC, em relação aos seus efeitos na inflamação, no estresse oxidativo e no perfil lipídico, uma revisão sistemática com metanálise poderá contribuir com dados relevantes que possam fornecer subsídios para a Nutrição e a Nefrologia.

Desta forma, considerando-se o exposto, a pergunta de partida do presente trabalho é: Qual é o efeito da suplementação de vitamina C nos marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos com doença renal crônica?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos com doença renal crônica em hemodiálise, por meio de revisão sistemática com metanálise.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar estudos de suplementação oral de vitamina C em pacientes adultos e idosos com DRC em HD;
- Analisar os marcadores inflamatórios, do estresse oxidativo e do perfil lipídico;
- Investigar a heterogeneidade entre os estudos incluídos e identificar possíveis fontes de variação nos resultados;
 - Avaliar as formas, doses e duração da suplementação de vitamina C;
 - Descrever os efeitos adversos da suplementação de vitamina C;
 - Avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos;
 - Descrever a fragilidade dos estudos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A nível mundial, de acordo com dados da Sociedade Internacional de Nefrologia (BELLO et al., 2017, 2019) existe uma epidemia de DRC, sendo que cerca de 10% da população apresenta a doença. A DRC é considerada uma síndrome complexa, caracterizada por lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) (IKIZLER et al., 2020).

Segundo a Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América - Iniciativa de Qualidade em Resultados de Doença Renal (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - NKF-KDOQI*), a DRC é definida como uma anormalidade estrutural ou funcional dos rins, devendo estar presente por um período maior que 3 meses e apresentar alterações anatômicas ou estruturais, como marcadores de dano renal e/ou indicador funcional descrito pela taxa de filtração glomerular (TFG). Dessa forma, a DRC pode ser diagnosticada conforme os critérios demonstrados no Quadro 1 (KDIGO, 2013; IKIZLER et al., 2020).

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico da doença renal crônica (presença dos indicadores por um período acima de 3 meses).

Marcadores de dano renal	Albuminúria (taxa de excreção de albumina ≥ 30 mg/24 horas, relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Desordens eletrolíticas e anormalidades devido a distúrbios tubulares Anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem História de transplante renal
Redução da TFG	TFG < 60 ml/min/1.73 m ²

Fonte: Adaptado de (KDIGO, 2013). TFG: Taxa de filtração glomerular.

São fatores de risco para o desenvolvimento da DRC: doenças crônicas não transmissíveis (diabetes *mellitus* tipo 1 e 2, hipertensão arterial sistêmica, obesidade), doenças renais primárias (glomerulonefrites crônicas, nefropatias tubulointersticiais crônicas), doenças obstrutivas crônicas (calculose, fibrose retroperitoneal), malformações congênitas e doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (NKF-KDOQI, 2002; KDIGO, 2013). Como fatores de risco para a população brasileira, o diabetes e a hipertensão, juntos, correspondem por

60% dos casos de pacientes em diálise (TZANNO; MARTINS, 2018), indicando um contínuo desafio de saúde pública (IKIZLER et al., 2020).

A DRC é decorrente de uma lesão renal, geralmente com caráter progressivo, podendo ser classificada em seis estágios de acordo com o grau de função renal do paciente. Estes estágios estão classificados no quadro 2. A lesão renal pode ser estabelecida por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal incluindo anormalidades na composição sanguínea, urinária ou de imagem dos rins (IKIZLER et al., 2020).

Quadro 2 - Classificação segundo estadiamento da doença renal crônica.

Estágios da DRC	TFG (ml/min/1,73m²)	Classificação	Albuminúria
1	≥ 90	Normal ou alta	Presente
2	60 - 89	Levemente diminuída	Presente
3^a	45 - 59	Levemente a moderadamente diminuída	Presente ou ausente
3B	30 - 44	Moderadamente a severamente diminuída	Presente ou ausente
4	15-29	Severamente diminuída	Presente ou ausente
5	< 15	Insuficiência renal	Presente ou ausente

Fonte: Adaptado de (KDIGO, 2013). TFG: Taxa de filtração glomerular.

A redução da TFG está associada às complicações sistêmicas, sendo que, com o declínio da função renal, há o agravamento das complicações. Dentre as complicações estão: hipertensão arterial, doença cardiovascular, anemia, desnutrição, doença óssea, neuropatia e diminuição da qualidade de vida (IKIZLER et al., 2020).

Pacientes que estão classificados nos estágios 4 e 5 da doença geralmente apresentam sinais e sintomas de uremia, sendo necessário o início da terapia renal substitutiva (TRS) (IKIZLER et al., 2020), podendo ser hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) ou transplante renal (KDIGO, 2013).

Tanto a DP quanto a HD têm o propósito de suprir a função renal, eliminando os solutos e líquidos do sangue excedentes (LEVIN et al., 2008). A TRS que gera o maior benefício é o transplante renal, mas não são todos os pacientes que podem ser submetidos a este procedimento, pois existem contraindicações, e, além disso, não se dispõe de doadores suficientes (IKIZLER et al., 2020). Para dar

início ao procedimento dialítico e para escolher o tipo de diálise ao qual o paciente será submetido é preciso avaliar a sua situação clínica, o estado nutricional, a velocidade de perda da função dos rins, o valor da TFG, e ainda, a presença e intensidade de uremia e a preferência do paciente (IKIZLER et al., 2020).

3.2 TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRONICA

Nos estágios iniciais da DRC é realizado um tratamento conservador por meio de medidas clínicas (remédios, modificações na dieta e no estilo de vida) que podem ser utilizadas para retardar a piora da função renal, reduzir os sintomas e prevenir complicações ligadas à doença. Quando a DRC progride até estágios avançados apesar do tratamento conservador, o paciente é preparado da melhor forma possível para o tratamento de diálise ou transplante (IKIZLER et al., 2020).

A DP é uma opção de tratamento, através do qual o processo de filtração do sangue ocorre dentro do corpo do paciente, com auxílio do peritônio, para substituir a função renal. O peritônio é uma membrana porosa e semipermeável, que reveste os principais órgãos abdominais. O espaço entre esses órgãos é a cavidade peritoneal. Um líquido de diálise é colocado na cavidade e drenado, através de um cateter (tubo flexível biocompatível) (KDIGO, 2013).

A HD é um processo no qual um rim artificial (hemodialisador) é usado para depurar o sangue. O procedimento é capaz de remover o excesso de líquidos e metabólitos, mas não de substituir as funções endócrinas dos rins. A HD promove uma circulação extracorpórea, por meio de um acesso sanguíneo, preferencialmente por fístula arteriovenosa, que é a via pelo qual o sangue é removido, enviado para dentro do hemodialisador, depurado e então retornado ao paciente (IKIZLER et al., 2020).

No ano de 2020, no Brasil, o número total estimado de pacientes em diálise foi 144.779, o que corresponde a um aumento médio anual de 6,6%, nos últimos 5 anos. As taxas estimadas de prevalência e incidência de pacientes por milhão da

população (pmp) foram 684 e 209, respectivamente. Quanto à modalidade terapêutica, 92,3% estavam em HD e 7,7% em DP (NERBASS et al., 2022).

A progressão da DRC está associada ao aumento da inflamação e do estresse oxidativo, os quais são responsáveis pela manifestação de inúmeras complicações, como desnutrição, alteração do perfil lipídico, aterosclerose, calcificação da artéria coronária, insuficiência cardíaca, bem como aumento da mortalidade cardiovascular (PODKOWIŃSKA; FORMANOWICZ, 2020).

3.3 INFLAMAÇÃO E MARCADORES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A inflamação é uma resposta de defesa que ocorre após dano celular causado por diferentes agentes, como os agentes físicos (radiação, trauma, queimaduras), químicos (toxinas, substâncias cáusticas), necrose tecidual e/ou reações imunológicas, entre outros (ABBAS; JANEWAY, 2000; NATHAN; DING, 2010). A resposta padrão é mediada por diversas substâncias produzidas pelas células danificadas, que se encontram próximas à lesão, e células do sistema imunitário (GERARD; ROLLINS, 2001; MOSS et al., 2004).

A inflamação é caracterizada por um aumento de marcadores inflamatórios (como as citocinas, proteínas de fase aguda e moléculas de adesão), no qual as células do sistema de resposta imune inata estão envolvidas (MIHAI et al., 2018). Em circunstâncias normais, a inflamação é uma resposta fisiológica e um mecanismo de proteção a vários estímulos prejudiciais. No entanto, em doenças crônicas, a inflamação torna-se descontrolada e persistente (COBO; LINDHOLM; STENVINKEL, 2018).

O aumento exacerbado da resposta inflamatória acaba levando à perda de tolerância periférica aos componentes dos próprios tecidos, que se tornam antigênicos e desencadeiam inflamação local (MOSS et al., 2004). Essa estimulação imunológica ocorre de forma contínua, prologando-se até a completa destruição tecidual (EL NAHAS et al., 2005). Mediante este processo, como consequência da ativação ocorrida inicialmente, as substâncias mediadoras da resposta inflamatória

atuam sobre as células alvo, favorecendo assim a progressão da DRC (MOSS et al., 2004; PECOITS-FILHO et al., 2005).

Na DRC, alguns marcadores inflamatórios parecem implicados com a sua progressão, como a PCR, interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), adipocinas e moléculas de adesão (RAPA et al., 2020).

Shlipak e colaboradores (2005) sugeriram que a inflamação persistente já começa no início do processo de DRC, sendo que, o declínio da função renal contribui para níveis elevados de citocinas circulantes (CARRERO; STENVINKEL, 2009; ROSENGREN et al., 2013).

Nos pacientes com DRC, a elevada concentração de PCR sérica, tem sido documentada tanto naqueles próximos de iniciar o tratamento hemodialítico (OBERG et al., 2004), quanto naqueles após o início da HD (TAMADON et al., 2018).

De acordo com o estudo de GUPTA et al., (2012), IL-1, TNF- α , PCR, fibrinogênio e IL-6, foram associados com a piora da função renal e aumento da albuminúria.

3.4 ESTRESSE OXIDATIVO E MARCADORES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Em 1986, SIES definiu o estresse oxidativo como o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes no organismo, sendo causado pela produção excessiva de oxidantes ou pela depleção de antioxidantes. Contudo, o conceito mais atual de EO fundamenta-se na disfunção da sinalização de oxirredução, apresentando respaldo na literatura por estudos que analisaram o mecanismo de sinalização de oxirredução; seja com a administração de antioxidantes e/ou análises de marcadores específicos (SIES; BERNDT; JONES, 2017). Assim sendo, atualmente aceita-se que o EO ocorre devido a um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes, levando a uma alteração da sinalização e controle redox (SIES; BERNDT; JONES, 2017).

Apesar dos danos que podem causar quando em excesso, as espécies reativas de oxigênio (EROS), fazem parte da vida aeróbica normal de uma célula (SIES, 1986), participando de processos fisiológicos importantes, seja mediando a

transferência de elétrons e possibilitando a ocorrência de reações bioquímicas, além de participar do processo de síntese do ATP (adenosina trifosfato), e ativação de genes importantes nos humanos (BARBOSA et al., 2010). A manutenção da homeostase depende da regeneração contínua da capacidade antioxidante, e se isso não for atendido, o dano oxidativo se acumula, resultando em eventos fisiopatológicos (SIES, 1986).

É proposto que, o estresse oxidativo aumentado está presente desde os estágios iniciais da DRC (BALBINO et al., 2017; LIAKOPOULOS et al., 2017), contribuindo para a sua progressão ao promover um quadro de isquemia renal, levando à lesão glomerular (MODLINGER; WILCOX; ASLAM, 2004). O EO vai progredindo paralelamente com a deterioração da função renal (DAENEN et al., 2019; HIMMELFARB, 2005; LIAKOPOULOS et al., 2017), havendo registros de que indivíduos portadores de DRC possuem maiores valores de EROs plasmáticas do que controles saudáveis (FIORILLO et al., 1998; GRANATA et al., 2009).

Na DRC, a fisiopatologia do EO é multifatorial devendo ser consideradas: restrições dietéticas (LIAKOPOULOS et al., 2017), perda de aminoácidos, catabolismo (FOUQUE et al., 2007) e perda de antioxidantes durante o processo de HD e DP (PALLESCHI et al., 2016; LIAKOPOULOS et al., 2017;), sendo a retenção de soluto oxidado pela perda da função renal, provavelmente, um dos principais contribuintes para a elevação do estresse oxidativo (HIMMELFARB, 2005).

A disfunção mitocondrial com notável diminuição da atividade de citocromo C oxidase e aumento da expressão de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) foi encontrada em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DRC em estágio terminal, independentemente de hemodiálise (GRANATA et al., 2009; LIAKOPOULOS et al., 2017).

O conseqüente potencial transmembranar mitocondrial anormal leva à superprodução de EROs na cadeia respiratória, principalmente radicais de ânion superóxido, que danificam as mitocôndrias, vazam e danificam as estruturas celulares circundantes (ZOROVA et al., 2018).

A forma altamente reativa do oxigênio pode ser convertida pela superóxido dismutase em oxigênio e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O H_2O_2 é menos ativo que

o superóxido, mas ainda altamente reativo; portanto, pode reagir, ainda, com outros compostos, oxidando-os e danificando-os (GRANATA et al., 2009).

O início da hemodiálise reduz o nível de uremia, mas introduz um novo fator pró-inflamatório, que é o contato repetido do sangue do paciente com material artificial (COACCIOLI et al., 2010). O contato prolongado e repetido de leucócitos, trombócitos e plasma com a membrana de hemodiálise, que atua como corpo estranho, estimula a resposta imune e a inflamação (LIAKOPOULOS et al., 2017). Os leucócitos ativados liberam citocinas, apresentam degranulação, liberando EROs, principalmente H_2O_2 (HORL; STEINHAUER; SCHOLLMEYER, 1985; IBRAHIM VARAN et al., 2010; LIAKOPOULOS et al., 2017).

Além disso, no contato com a membrana artificial são ativadas plaquetas, fatores de complemento e coagulação, o que intensifica a inflamação. A concentração sérica da proteína C-reativa é tipicamente mais alta nos pacientes em hemodiálise do que na população geral (HEIDARI, 2013). O aumento de EROs está associado ao tratamento da anemia com ferro intravenoso, uremia e a terapia renal substitutiva (LIAKOPOULOS et al., 2017).

Independentemente da origem de EROs, sua atividade química faz com que reajam intensamente com diversas estruturas celulares, levando ao dano oxidativo. A intensidade do dano oxidativo pode ser medida com os seguintes marcadores específicos, que são produtos da oxidação das seguintes estruturas: (1) membranas lipídicas: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, reagem com o ácido tiobarbitúrico, que é usado para sua detecção), malondialdeído (MDA), hidroperóxido de fosfatidilcolina, isoprostanos; (2) lipoproteínas: LDL oxidada; (3) proteínas: produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP), carbonilas proteicas; (4) DNA: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) (LIAKOPOULOS et al., 2017). A LDL oxidada é pró-aterogênica (LI; MEHTA., 2005), AOPP indica oxidação da albumina (WITKO-SARSAT et al., 1996), e, 8-OHdG é um produto mutagênico da oxidação da 2'-desoxiguanosina (DELANEY et al., 2012).

3.5 PERFIL LIPÍDICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os pacientes portadores de DRC apresentam alterações bioquímicas e fisiopatológicas, associadas à inflamação e ao EO, que podem repercutir no perfil lipídico, em todos os estágios da doença. Foi referido aumento dos níveis de triglicerídeos em 30% a 50% dos pacientes associado à diminuição da atividade da lipase hepática, ocorrendo diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína A (FALUDI AA et al., 2015). Além disso, existe acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL), com prevalência da molécula oxidada. Nesse contexto, as moléculas oxidadas de LDL são recolhidas pelas células do sistema imune, os macrófagos, produzindo as células espumosas que contribuem para formação de placas ateroscleróticas (FALUDI AA et al., 2015).

Apresenta-se no Quadro 3, o perfil lipídico e o estágio de tratamento com ou sem diálise, relacionado por alguns estudos.

Quadro 3 - Perfil lipídico em pacientes com doença renal.

	DRC (sem diálise)	Hemodiálise
Colesterol Total	Normal ou elevado	Normal ou baixo
Triglicerídeos	Elevado	Elevado
Colesterol LDL	Normal ou elevado ou baixo	Normal ou baixo
Colesterol HDL	Baixo	Baixo

Fonte: Adaptado de DELANEY et al., 2012; KEANE; TOMASSINI; NEFF, 2013; SCARPIONI et al., 2012. DRC: Doença renal crônica, LDL: *Low-density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade), HDL: *High-density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade).

A dislipidemia pode favorecer a progressão da lesão renal ao danificar as células mesangiais e endoteliais (KLAFKE; MORIGUCHI; BARROS, 2005). O mecanismo da dislipidemia na DRC, também chamada de dislipidemia urêmica, não é totalmente conhecido, sendo proposto que a resistência à insulina, o aumento do estresse oxidativo e as alterações na estrutura e na função das apolipoproteínas

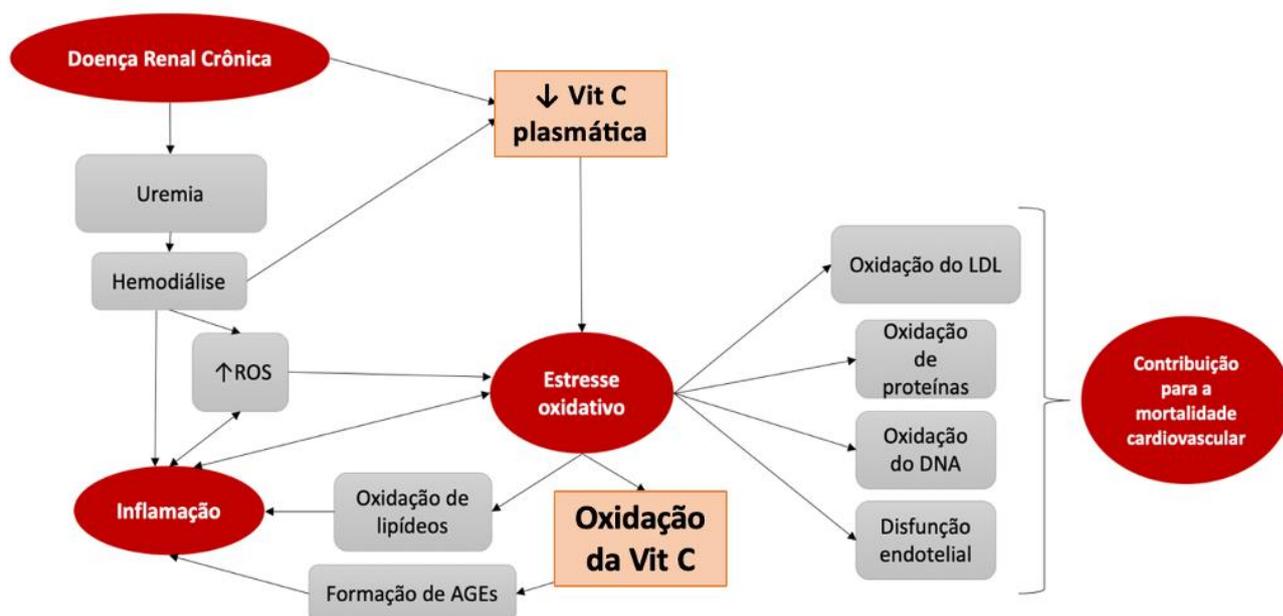
sejam fatores importantes (BATISTA; RODRIGUES, 2004; KEANE; TOMASSINI; NEFF, 2013).

A lesão endotelial é um denominador comum de dano vascular em várias condições associadas ao aumento do risco cardiovascular, incluindo a DRC. Vários aspectos importantes da disfunção endotelial na DRC têm recebido atenção. Em primeiro lugar, a ocorrência de disfunção endotelial sistêmica em vários estágios da DRC tem sido proposta como uma explicação para a taxa acelerada de eventos cardiovasculares associados ao comprometimento da função renal. Além disso, a disfunção endotelial intrarrenal específica pode desempenhar um papel ativo no desenvolvimento e progressão do próprio dano renal (KEANE; TOMASSINI; NEFF, 2013).

A disfunção endotelial é caracterizada por produção alterada e/ou biodisponibilidade diminuída de óxido nítrico (NO) endotelial e pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio. Dessa forma, a disfunção endotelial pode estar envolvida na suscetibilidade do indivíduo à lesão renal, na progressão da lesão. A microalbuminúria e a doença renal em estágio final também estão associadas à disfunção endotelial sistêmica, que está envolvida no desenvolvimento de danos cardiovasculares (STEHOUWER, 2004). A figura 1 apresenta a relação entre inflamação, estresse oxidativo e alterações no perfil lipídico em pacientes em HD com DRC, e sua possível repercussão na mortalidade cardiovascular.

Na DRC, o aumento do risco cardiovascular está relacionado com algumas condições que agravam o estresse oxidativo, inflamação e as alterações no perfil lipídico (Figura 1) (CHAGHOURI et al., 2021). O aumento de EROs prejudica a função do endotélio, limitando o fluxo sanguíneo e contribuindo para a aterogênese (GHIADONI et al., 2004). Por sua vez, o aumento do EO associado à uremia pode contribuir para doenças cardiovasculares, principal causa de morte em pacientes com DRC (DEICHER; HÖRL, 2003; LIAKOPOULOS et al., 2017).

Figura 1 - Relação entre inflamação, estresse oxidativo e alterações no perfil lipídico em pacientes em hemodiálise com doença renal crônica, e sua possível repercussão na mortalidade cardiovascular.



Fonte: Adaptado de BERRETTA et al., 2020; CHAGHOURI et al., 2021. vitamina C; AGEs (*Advanced glycation end-products*), produtos de glicação avançada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; EROS, espécies reativas de oxigênio.

Estudos têm apontado que a inflamação, o estresse oxidativo e alterações no perfil lipídico possam ser atenuados com a suplementação de vitamina C (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN; GÜLTEKIN; CANDAN, 2002; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; YE; SONG, 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013). No entanto, como referido anteriormente, estudos apresentaram efeito pró-oxidante em relação a suplementação de vitamina C (DE VRIESE et al., 2008; MARTINS et al., 2021).

Diante deste cenário, a suplementação de vitamina C na DRC torna-se questionável, pois não há um consenso quanto a mesma. Em relação aos seus efeitos na inflamação, no estresse oxidativo e no perfil lipídico, uma revisão sistemática com metanálise poderá contribuir com dados relevantes que possam fornecer subsídios como alternativa ao tratamento da DRC, bem como, consequentemente, contribuir para a redução da taxa de mortalidade devido a eventos cardiovasculares, principal causa de morte de pacientes em HD.

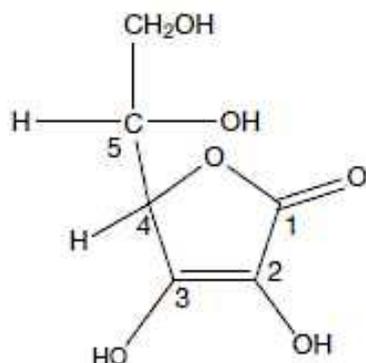
3.6 VITAMINA C

Também denominada de ácido ascórbico, a vitamina C é hidrossolúvel e termolábil (MANELA-AZULAY et al., 2003), e desempenha um papel em inúmeras reações biológicas (LYKKESFELDT; POULSEN, 2010). A vitamina C é um nutriente essencial, uma vez que o organismo humano não a sintetiza, devido a deficiência da enzima L-gulonolactona oxidase (DAUD; ISMAIL; SARMADI, 2016). Dessa forma, a ingestão de vitamina C é essencial em uma dieta adequada, atuando como cofator enzimático e antioxidante (ALI et al., 2018).

Largamente distribuída em plantas, a vitamina C é encontrada principalmente nas frutas e vegetais. Dentre as frutas com elevada quantidade de vitamina C podemos citar: melão, laranja, toranja, kiwi, manga, mamão, abacaxi, morango, framboesa, amora, cranberry, goiaba e tomate. E, entre os legumes destaca-se: brócolis, couve-de-bruxelas, couve-flor, pimentão verde e vermelho, espinafre, nabo, batata, abóbora e folhas verdes no geral (CHANG; ISMAIL; DAUD, 2015).

A concepção química sistemática da vitamina C ou ácido ascórbico é: ácido 2,3-enediol-L-gulônico lactona, representada na Figura 2 (CHANG; ISMAIL; DAUD, 2015).

Figura 2 - Estrutura do ácido ascórbico (AA)



Fonte: (CHANG; ISMAIL; DAUD, 2015)

De acordo com a ingestão dietética de referência *Dietary Reference Intakes* (DRIs), o consumo diário recomendado de vitamina C para adultos saudáveis é de 75 mg para mulheres e 90 mg para homens (PADOVANI et al., 2006). Segundo Frei et al. (2012), a ingestão dietética ideal de vitamina C para a maioria dos adultos seria de 200 mg/dia, para potencializar os benefícios da vitamina com menor risco de efeitos adversos para a saúde, com base em evidências combinadas de estudos metabólicos, farmacocinéticos e observacionais humanos e ensaios clínicos de fase II.

Doses maiores de vitamina C, acima da recomendação, são utilizadas no tratamento e prevenção de um diversas doenças, tais como: diabetes, catarata, glaucoma, degeneração macular, aterosclerose, acidente vascular cerebral, doenças cardíacas e câncer. Por outro lado, a deficiência de vitamina C pode levar a anemia, escorbuto, infecções, hemorragia nas gengivas, má cicatrização de feridas, placas ateroscleróticas, hemorragia capilar e distúrbios nervosos (SANTOS et al., 2019).

O organismo humano requer vitamina C para funções fisiológicas normais, como metabolismo da tirosina, do ácido fólico e do triptofano; participação na síntese dos aminoácidos que regulam o sistema nervoso; crescimento dos tecidos e a cicatrização de feridas. Além disso, essa vitamina atua como coadjuvante na formação de neurotransmissores e aumenta a absorção de ferro no intestino (SANTOS et al., 2019). A baixa ingestão de vitamina C foi relacionada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, câncer, doença de Alzheimer, e outras doenças (LIU; ROSNER, 2006).

A vitamina C é necessária para a síntese de colágeno e a biossíntese de certos hormônios. Sua instabilidade combinada com sua absorção intestinal insuficiente e a rápida excreção do corpo, acabam reduzindo a disponibilidade dessa vitamina (LIU; ROSNER, 2006). Alguns fatores podem afetar as reservas corporais de vitamina C, dentre eles estão a ingestão alimentar, interações entre nutrientes, biodisponibilidade, perdas fecais e metabólicas, sexo e situações patológicas (DAUD; ISMAIL; SARMADI, 2016).

3.6.1 Relação entre vitamina C e inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico

De acordo com FORD e colaboradores (2003), a depleção nos estoques de antioxidantes, incluindo a vitamina C, é decorrente do aumento da produção de EROS, também associado à inflamação. Os mecanismos anti-inflamatórios da vitamina C foram atribuídos à sua capacidade de modular a atividade da NF-kB (CÁRCAMO et al., 2002; CERULLO et al., 2020; CHAGHOURI et al., 2021).

É proposto que a ativação de NF-kB, primariamente promovida pelo estresse oxidativo, leve a expressão de células de moléculas de adesão celular (*cell adhesion molecules* – CAM), moléculas no endotélio vascular, TNF- α e IL-6, que induzem a produção de PCR pelo fígado (WU; SCHAUSS, 2012). Por sua vez, a vitamina C pode reduzir marcadores como PCR, TNF- α e IL-6. É proposto que, a vitamina C possa modular a ligação de NF-kB ao DNA e a *down-regulation* na expressão de RNAm hepático para interleucinas e fatores tumorais (ELLULU, 2017; JANG et al., 2014).

Entre as propriedades da vitamina C destacam-se: 1) a capacidade de neutralizar rapidamente os radicais livres, incluindo espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, como superóxido, radicais hidroperóxil e radicais nitróxidos, oxigênio singlete, dióxido de nitrogênio e espécies de hipoclorito, protegendo assim os substratos (por exemplo, proteínas, lipídios, carboidratos, e ácido nucleico) do dano oxidativo e, 2) estabilidade e baixa reatividade do radical ascorbil (DAUD; ISMAIL; SARMADI, 2016).

A vitamina C é um excelente antioxidante, pois seu potencial de oxirredução lhe confere a habilidade de interagir tanto com EROs, quanto com glutathione e tocoferol (GEST; GAUTIER; STEVENS, 2013). A vitamina C pode agir diretamente para neutralizar EROs, mas também pode reparar moléculas orgânicas oxidadas, em certos casos de forma mais eficiente do que a glutathione, e gerar intermediários menos tóxicos do que os radicais glutathione (NIKI, 1991; JYUNICHI et al., 1985). O ascorbato é regenerado a partir de suas formas oxidadas pela ação de redutases e

elétrons específicos da glutatona, NADH ou fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) no ciclo ascorbato-glutatona (FOYER; NOCTOR, 2009).

Estudos apresentados na revisão de BERRETTA e colaboradores (2020), apontaram evidências sobre os múltiplos efeitos da vitamina C em doenças que podem ter o estresse oxidativo e estado inflamatório significativamente aumentado, como sepse, câncer, doenças cardiovasculares, síndrome do desconforto respiratório agudo e queimaduras. No entanto, os autores concluem que a compreensão insuficiente dos vários efeitos da vitamina C, tem gerado equívocos, interpretações errôneas e conclusões imprecisas. Seja, a falta de ensaios clínicos precisos impede conclusões claras sobre seu papel terapêutico.

Foi sugerido que, populações com dietas ricas em substâncias antioxidantes apresentam baixa incidência de arteriosclerose coronária, pois, é proposto que os antioxidantes possam contribuir para a resistência de LDL à oxidação (CABRERA; CABRERA; SERRANO, 2014; KRITHARIDES; STOCKER, 2002).

Foi proposto que a vitamina C proteja da peroxidação lipídica de duas maneiras. Primeiro, de forma direta, eliminando os radicais peróxidos antes que eles iniciem a peroxidação lipídica. No plasma, a vitamina C atua como agente redutor, doando elétrons para várias espécies reativas, eliminando-as antes que elas reajam com as membranas e as lipoproteínas. Segundo, de modo indireto, a vitamina C regenera a forma ativa da vitamina E e de outros antioxidantes como o β -caroteno, flavonoides e glutatona para que exerçam seu papel antioxidante. Além disso, a vitamina C parece interferir em outros fatores relacionados ao risco cardiovascular, como a integridade do tecido vascular, o tônus vascular, o metabolismo lipídico e a pressão arterial (BATLOUNI; PAULO, 1997; CERQUEIRA; DE MEDEIROS; AUGUSTO, 2007).

Uma associação entre a vitamina C e as concentrações de lipídios plasmáticos foi proposta por McRae., (2008). Um estudo que avaliou a associação entre o consumo de nutrientes antioxidantes, dentre eles a vitamina C, com alterações lipídicas e risco cardiometabólico em adolescentes saudáveis, concluiu que a ingestão de vitamina C abaixo do recomendado nos meninos mostrou relação com LDL e triglicérides elevados, enquanto nas meninas essa vitamina abaixo do

recomendado relacionou-se com menores níveis de HDL (NASCIMENTO et al., 2018).

Além disso, foi proposto que a suplementação de vitamina C combinada com vitamina E, durante três meses, em indivíduos com diabetes e hipertensão, aumentou a capacidade antioxidante endógena devido a redução dos marcadores lipídicos, atuando, assim, na prevenção de doenças cardiovasculares (RAFIGHI et al., 2011).

3.7 VITAMINA C NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Como já referido anteriormente, estudos sugerem que nutrientes, em particular a vitamina C, podem estar deficientes em pacientes com DRC (DEICHER; HÖRL, 2003; HONGSAWONG et al., 2021). Geralmente, os níveis plasmáticos mais baixos de vitamina C em pacientes com DRC, do que na população em geral, estão relacionados ao estresse oxidativo e às perdas durante o processo de diálise (MORENA et al., 2002), ao tempo e modalidade de diálise (ZHANG et al., 2013). Além disso, outro fator importante é a inadequação na ingestão alimentar de vitamina C, por meio da dieta, visto que os alimentos fontes são também fontes de potássio, mineral que precisa ser controlado no consumo alimentar de pacientes com hipercalemia (TAKAHASHI et al., 2011).

De acordo com o *guideline* da NKF-KDOQI (IKIZLER et al., 2020), a recomendação de vitamina C para adultos com DRC (> 19 anos, estágios 1 a 5) deve atender a ingestão recomendada de pelo menos 90 mg/dia para homens e de 75 mg/dia para mulheres. No entanto, também foi proposto que a recomendação para a ingestão de vitamina C para pacientes com DRC deva ser maior do que para a população saudável. Foi sugerida uma ingestão entre 100 a 200 mg/dia, para pacientes com DRC, sendo verificado que cerca de 65 % a 80 % dos pacientes não atingiu essa recomendação (ZHANG et al., 2013).

Estudos apresentaram doses divergentes de suplementação de vitamina C via oral em pacientes com DRC, variando desde 250 mg 3 vezes na semana (FUMERON et al., 2005; DE VRIESE et al., 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009) a

1000 mg ao dia (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; RUSKOVSKA et al., 2015; OMAR et al., 2022).

Contudo, é recomendado que a ingestão elevada de vitamina C (500 - 1000 mg/dia) seja evitada em pacientes com DRC, devido ao risco aumentado de oxalose, que é o acúmulo do subproduto metabólico de vitamina C, e a incapacidade de excretar o oxalato excessivo (FOUQUE et al., 2007; DAUD; ISMAIL; SARMADI, 2016).

Além das doses divergentes, estudos têm demonstrado que a suplementação de vitamina C acarretou resultados diferentes em marcadores de inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico (KHAJEHDEHI, 2000; ABDOLLAHZAD et al., 2009; CHAO et al., 2002; FUMERON et al., 2005; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013). A suplementação de vitamina C apresentou redução do malondialdeído (MDA) e do colesterol total (CT); (ABDOLLAHZAD et al., 2009), redução da proteína C reativa (PCR) (ZHANG et al., 2013); redução das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008); e redução do CT e lipoproteína de baixa densidade (LDL) (KHAJEHDEHI, 2000).

No entanto, De Vriese e colaboradores (2008), relataram um aumento nos níveis plasmáticos do marcador do estresse oxidativo MDA, e nenhuma alteração significativa no perfil lipídico. Nesse estudo, a dose suplementada foi de 51,4 mg/dia nos três primeiros meses, seguida da dose de 214,2 mg/dia até o sexto mês.

Fumeron e colaboradores (2005), avaliaram 33 pacientes em HD, dos quais 19 receberam a dose média diária de 107,1 mg de vitamina C, durante 8 semanas, não havendo alteração em marcador inflamatório (PCRus) e de estresse oxidativo (GSH, GSSG, GSSG/GSH). Em outro estudo, Zhang e colaboradores (2013) ofertaram 200 mg/dia de vitamina C, durante 24 semanas, em 100 pacientes em HD. No grupo que recebeu a suplementação, houve redução da PCRus, no momento final em relação ao basal.

4 HIPÓTESE

As hipóteses do presente projeto estão apresentadas por desfecho. Dessa forma, temos como hipótese:

- H0: A suplementação oral de vitamina C não reduz os marcadores de inflamação em adultos e idosos com DRC.

- H0: A suplementação oral de vitamina C não reduz os marcadores oxidantes e não aumenta os antioxidantes, em adultos e idosos com DRC.

- H0: A suplementação oral de vitamina C não reduz o LDL, o CT e o TG, e não aumenta o HDL, em adultos e idosos com DRC.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura descrita de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021) e registrada na base de dados *International Prospectively Register of Systematic Reviews in Health and Social Care* (PROSPERO) sob o código CRD42021269655, estando disponível no link: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021269655.

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Considerando a estratégia PICOS, os critérios de elegibilidade da revisão do presente trabalho estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se a estratégia PICOS, conforme as especificações propostas pelo *PRISMA*

PICOS	Inclusão	Exclusão
P – População	Doença renal crônica Nefropatia Diabética Adultos, meia-idade e idosos Hemodiálise Domiciliar e ambulatorial	Animais Crianças e adolescentes Gestantes e nutrizas Transplante Hospitalizados
I – Intervenção	Suplementação de vitamina C, isolada, via oral	Suplementação combinada (simultaneamente), via intravenosa
C – Comparação	-	-
O – Desfecho (<i>outcome</i>)	Marcadores inflamatórios (proteína C- reativa, interleucinas, TNF-alfa, interferon gama,) Biomarcadores inflamatórios Inflamação Marcadores de estresse oxidativo (malondialdeído, glutathiona reduzida e oxidada, glutathiona peroxidase) Estresse oxidativo Biomarcadores de estresse oxidativo Marcadores do Perfil Lipídico (colesterol total, HDL, LDL e VLDL, triglicerídeos)	-
S – Desenho do estudo	Ensaio clínico: estudos piloto, randomizados ou não	Estudos com animais, revisões, metanálises, editoriais, cartas, resumos

Fonte: próprio autor, 2023. PCR: Proteína C reativa, TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa, HDL: Lipoproteína de alta densidade, LDL: Lipoproteína de baixa densidade, VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade.

Em consonância com o quadro PICOS, a pergunta de pesquisa apresentada foi: “qual é o efeito da suplementação de vitamina C nos marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos com doença renal crônica?”

Conforme apresentado na Quadro 4, de acordo com a população os critérios de inclusão escolhidos foram: doença renal crônica, nefropatia diabética, adultos, meia-idade, idosos, hemodiálise, tratamento domiciliar e ambulatorial. E, os critérios de exclusão foram: animais, crianças e adolescentes, gestantes e nutrízes, transplante renal e hospitalizados.

Os critérios de inclusão da intervenção foram: suplementação de vitamina C: isolada, via oral, em alimento ou suplemento. E de exclusão: suplementação combinada (simultaneamente) e via intravenosa.

No desfecho temos como critérios de inclusão: marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, interleucinas, TNF- α , interferon gama), biomarcadores inflamatórios, inflamação, marcadores de estresse oxidativo (malondialdeído, glutathiona reduzida e oxidada, glutathiona peroxidase), estresse oxidativo, biomarcadores de estresse oxidativo e marcadores de perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e VLDL, triglicerídeos).

Na busca, foram incluídos ensaios clínicos: estudos piloto e randomizados ou não. Estudos com animais, revisões, metanálises, editoriais, cartas e resumos foram excluídos.

5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO

Antes de iniciar a revisão, foi realizado um estudo piloto, a fim de melhor definir a questão de pesquisa, avaliar a viabilidade da revisão e obter maior familiaridade com o tema.

As bases de dados selecionadas foram: EMBASE, PubMed, Scopus, *Web of Science*, além da literatura cinzenta por meio do google scholar. A busca foi feita de agosto de 2021 a fevereiro de 2023. A busca dos estudos foi feita por 3 revisores, através de palavras-chave pré-determinadas para conceitos-chave relacionados à vitamina C, doença renal crônica, inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico,

além do uso dos termos MeSH (*Medical Subject Headings*), não havendo restrição de data e idioma. Além disso, foi feita uma triagem nas 15 primeiras páginas do google scholar.

Como cada base de dados bibliográfica dispõe de um vocabulário controlado para classificar os artigos nela indexados, inicialmente, foi realizada uma pesquisa nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME).

Os termos localizados foram combinados utilizando-se os operadores booleanos “AND” ou “OR”, para compor a estratégia de busca.

Diante do exposto, foi escolhida a busca com os termos selecionados para população e intervenção, com o objetivo de evitar perdas de artigos, adaptando-a de acordo com a base de dados. Sendo assim, a sintaxe de interseção entre população e intervenção usada para a busca em cada banco de dados está apresentada a seguir.

Quadro 5 - Estratégia de Busca no banco de dados *EMBASE*

Base de dados: <i>EMBASE</i>	Campo: <i>title-abs-aut-key</i>
<p>((('renal dialyses':ti,ab,kw OR hemodialysis:ti,ab,kw OR hemodialyses:ti,ab,kw OR 'extracorporeal dialyses':ti,ab,kw OR 'extracorporeal dialysis':ti,ab,kw OR 'artificial kidneys':ti,ab,kw OR 'blood dialyzers':ti,ab,kw OR 'blood dialyzer':ti,ab,kw OR hemodialyser:ti,ab,kw OR hemodialysers:ti,ab,kw OR hemodialyzers:ti,ab,kw OR hemodialyzer:ti,ab,kw OR 'artificial kidney':ti,ab,kw OR 'blood dialyser':ti,ab,kw OR 'blood dialysers':ti,ab,kw OR 'renal dialysis machine':ti,ab,kw OR 'renal dialysis machines':ti,ab,kw OR 'chronic renal insufficiencies':ti,ab,kw OR 'chronic renal insufficiency':ti,ab,kw OR 'chronic kidney insufficiency':ti,ab,kw OR 'chronic kidney insufficiencies':ti,ab,kw OR 'kidney insufficiencies, chronic':ti,ab,kw OR 'chronic kidney diseases':ti,ab,kw OR 'chronic kidney disease':ti,ab,kw OR 'chronic renal diseases':ti,ab,kw OR 'chronic renal disease':ti,ab,kw OR dialyses:ti,ab,kw OR 'peritoneal dialyses':ti,ab,kw OR 'end-stage kidney disease':ti,ab,kw OR 'end stage kidney disease':ti,ab,kw OR 'chronic kidney failure':ti,ab,kw OR 'end-stage renal disease':ti,ab,kw OR 'end stage renal disease':ti,ab,kw OR 'end-stage renal failure':ti,ab,kw OR 'chronic renal failure':ti,ab,kw OR 'chronic nephropathy':ti,ab,kw OR 'nephropathies diabetic':ti,ab,kw OR 'nephropathy diabetic':ti,ab,kw OR 'diabetic nephropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic kidney disease':ti,ab,kw OR 'diabetic kidney diseases':ti,ab,kw OR 'kidney disease diabetic':ti,ab,kw OR 'kidney diseases diabetic':ti,ab,kw OR 'diabetic glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'glomerulosclerosis diabetic':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson syndrome':ti,ab,kw OR 'syndrome kimmelstiel-wilson':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson disease':ti,ab,kw) AND 'acid ascorbic':ti,ab,kw OR 'l-ascorbic acid':ti,ab,kw OR 'l ascorbic acid':ti,ab,kw OR 'vitamin c':ti,ab,kw OR 'sodium ascorbate':ti,ab,kw OR 'ferrous ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium di-l-ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium di l ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium ascorbicum':ti,ab,kw OR 'ascorbato peroxidase':ti,ab,kw OR 'peroxidase de ácido l-ascórbico':ti,ab,kw OR 'l ácido ascórbico peroxidase':ti,ab,kw) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>	

Fonte: próprio autor, 2023.

Quadro 6 - Estratégia de busca no bando de dados *PubMed*

Base de dados: <i>PubMed Medline e não Medline</i>	Campo: <i>MeSH Terms and All Fields</i>
<p>((("Renal Dialysis" [MeSH Terms] OR "kidneys artificial" [MeSH Terms] OR "Renal Insufficiency Chronic" [MeSH Terms] OR Dialysis [MeSH Terms] OR "Peritoneal Dialysis" [MeSH Terms] OR "Kidney Failure Chronic" [MeSH Terms] OR "Diabetic Nephropathies" [MeSH Terms] OR "Conservative Kidney Management" [All Fields] OR CKD [All Fields]) AND ("Ascorbic Acid" [MeSH Terms] OR "Vitamin C supplementation" [All Fields] OR "Vitamin C" [All Fields]))</p> <p>OR</p> <p>((("Renal Dialyses" [All Fields] OR Hemodialysis [All Fields] OR Hemodialyses [All Fields] OR "Extracorporeal Dialyses" [All Fields] OR "Extracorporeal Dialysis" [All Fields] OR "Artificial Kidneys" [All Fields] OR "Blood Dialyzers" [All Fields] OR "Blood Dialyzer" [All Fields] OR Hemodialyser [All Fields] OR Hemodialysers [All Fields] OR Hemodialyzers [All Fields] OR Hemodialyzer [All Fields] OR "Artificial Kidney" [All Fields] OR "Blood Dialyser" [All Fields] OR "Blood Dialysers" [All Fields] OR "Renal Dialysis Machine" [All Fields] OR "Renal Dialysis Machines" [All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiencies" [All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiency" [All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiency" [All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiencies" [All Fields] OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Kidney Diseases" [All Fields] OR "Chronic Kidney Disease" [All Fields] OR "Chronic Renal Diseases" [All Fields] OR "Chronic Renal Disease" [All Fields] OR Dialyses [All Fields] OR "Peritoneal Dialyses" [All Fields] OR "End-Stage Kidney Disease" [All Fields] OR "End Stage Kidney Disease" [All Fields] OR "Chronic Kidney Failure" [All Fields] OR "End-Stage Renal Disease" [All Fields] OR "End Stage Renal Disease" [All Fields] OR "End-Stage Renal Failure" [All Fields] OR "Chronic Renal Failure" [All Fields] OR "Chronic nephropathy" [All Fields] OR "Nephropathies Diabetic" [All Fields] OR "Nephropathy Diabetic" [All Fields] OR "Diabetic Nephropathy" [All Fields] OR "Diabetic Kidney Disease" [All Fields] OR "Diabetic Kidney Diseases" [All Fields] OR "Kidney Disease Diabetic" [All Fields] OR "Kidney Diseases Diabetic" [All Fields] OR "Diabetic Glomerulosclerosis" [All Fields] OR "Glomerulosclerosis Diabetic" [All Fields] OR "Kimmelstiel Wilson Syndrome" [All Fields] OR "Syndrome Kimmelstiel-Wilson" [All Fields] OR "Kimmelstiel Wilson Disease" [All Fields] OR "Kimmelstiel Wilson Disease" [All Fields])</p> <p>AND</p> <p>("Acid Ascorbic" [All Fields] OR "L-Ascorbic Acid" [All Fields] OR "L Ascorbic Acid" [All Fields] OR "Vitamin C" [All Fields] OR "Sodium Ascorbate" [All Fields] OR "Ferrous Ascorbate" [All Fields] OR "Magnesium Ascorbate" [All Fields] OR "Magnesium di-L-Ascorbate" [All Fields] OR "Magnesium di L Ascorbate" [All Fields] OR "Magnesium Ascorbicum" [All Fields] OR "Ascorbato Peroxidase" [All Fields] OR "Peroxidase de ácido L-ascórbico" [All Fields] OR "L ácido ascórbico peroxidase" [All Fields])</p> <p>) NOT MEDLINE[<i>sb</i>])</p>	

Fonte: próprio autor, 2023.

Quadro 7 - Estratégia de busca no banco de dados *Scopus*

Base de dados: <i>Scopus</i>	Campo: <i>title-abs-key</i>
<p>((('renal dialyses':ti,ab,kw OR hemodialysis:ti,ab,kw OR hemodialyses:ti,ab,kw OR 'extracorporeal dialyses':ti,ab,kw OR 'extracorporeal dialysis':ti,ab,kw OR 'artificial kidneys':ti,ab,kw OR 'blood dialyzers':ti,ab,kw OR 'blood dialyzer':ti,ab,kw OR hemodialyser:ti,ab,kw OR hemodialysers:ti,ab,kw OR hemodialyzers:ti,ab,kw OR hemodialyzer:ti,ab,kw OR 'artificial kidney':ti,ab,kw OR 'blood dialyser':ti,ab,kw OR 'blood dialysers':ti,ab,kw OR 'renal dialysis machine':ti,ab,kw OR 'renal dialysis machines':ti,ab,kw OR 'chronic renal insufficiencies':ti,ab,kw OR 'chronic renal insufficiency':ti,ab,kw OR 'chronic kidney insufficiency':ti,ab,kw OR 'chronic kidney insufficiencies':ti,ab,kw OR 'kidney insufficiencies, chronic':ti,ab,kw OR 'chronic kidney diseases':ti,ab,kw OR 'chronic kidney disease':ti,ab,kw OR 'chronic renal diseases':ti,ab,kw OR 'chronic renal disease':ti,ab,kw OR dialyses:ti,ab,kw OR 'peritoneal dialyses':ti,ab,kw OR 'end-stage kidney disease':ti,ab,kw OR 'end stage kidney disease':ti,ab,kw OR 'chronic kidney failure':ti,ab,kw OR 'end-stage renal disease':ti,ab,kw OR 'end stage renal disease':ti,ab,kw OR 'end-stage renal failure':ti,ab,kw OR 'chronic renal failure':ti,ab,kw OR 'chronic nephropathy':ti,ab,kw OR 'nephropathies diabetic':ti,ab,kw OR 'nephropathy diabetic':ti,ab,kw OR 'diabetic nephropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic kidney disease':ti,ab,kw OR 'diabetic kidney diseases':ti,ab,kw OR 'kidney disease diabetic':ti,ab,kw OR 'kidney diseases diabetic':ti,ab,kw OR 'diabetic glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'glomerulosclerosis diabetic':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson syndrome':ti,ab,kw OR 'syndrome kimmelstiel-wilson':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson disease':ti,ab,kw) AND 'acid ascorbic':ti,ab,kw OR 'l-ascorbic acid':ti,ab,kw OR 'l ascorbic acid':ti,ab,kw OR 'vitamin c':ti,ab,kw OR 'sodium ascorbate':ti,ab,kw OR 'ferrous ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium di-l-ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium di l ascorbate':ti,ab,kw OR 'magnesium ascorbicum':ti,ab,kw OR 'ascorbato peroxidase':ti,ab,kw OR 'peroxidase de ácido l-ascórbico':ti,ab,kw OR 'l ácido ascórbico peroxidase':ti,ab,kw) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>	

Fonte: próprio autor, 2023.

Quadro 8 - Estratégia de busca no banco de dados *Web Of Science*

Base de dados: <i>Web Of Science</i>	Campo: <i>title-abs-aut-key (topic)</i>
	<p>“Renal Dialyses” OR Hemodialysis OR Hemodialyses OR “Extracorporeal Dialyses” OR “Extracorporeal Dialysis” OR “Artificial Kidneys” OR “Blood Dialyzers” OR “Blood Dialyzer” OR Hemodialyser OR Hemodialysers OR Hemodialyzers OR Hemodialyzer OR “Artificial Kidney” OR “Blood Dialyzer” OR “Blood Dialysers” OR “Renal Dialysis Machine” OR “Renal Dialysis Machines” OR “Chronic Renal Insufficiencias” OR “Chronic Renal Insufficiency” OR “Chronic Kidney Insufficiency” OR “Chronic Kidney Insufficiencias” OR “Kidney Insufficiencias, Chronic” OR “Chronic Kidney Diseases” OR “Chronic Kidney Disease” OR “Chronic Renal Diseases” OR “Chronic Renal Disease” OR Dialyses OR “Peritoneal Dialyses” OR “End-Stage Kidney Disease” OR “End Stage Kidney Disease” OR “Chronic Kidney Failure” OR “End-Stage Renal Disease” OR “End Stage Renal Disease” OR “End-Stage Renal Failure” OR “Chronic Renal Failure” OR “Chronic nephropathy” OR “Nephropathies Diabetic” OR “Nephropathy Diabetic” OR “Diabetic Nephropathy” OR “Diabetic Kidney Disease” OR “Diabetic Kidney Diseases” OR “Kidney Disease Diabetic” OR “Kidney Diseases Diabetic” OR “Diabetic Glomerulosclerosis” OR “Glomerulosclerosis Diabetic” OR “Kimmelstiel Wilson Syndrome” OR “Syndrome Kimmelstiel-Wilson” OR “Kimmelstiel Wilson Disease” OR “Kimmelstiel Wilson Disease” AND “Acid Ascorbic” OR “L-Ascorbic Acid” OR “L Ascorbic Acid” OR “Vitamin C” OR “Sodium Ascorbate” OR “Ferrous Ascorbate” OR “Magnesium Ascorbate” OR “Magnesium di-L-Ascorbate” OR “Magnesium di L Ascorbate” OR “Magnesium Ascorbicum” OR “Ascorbato Peroxidase” OR “Peroxidase de ácido L-ascórbico” OR “L ácido ascórbico peroxidase”</p>

Fonte: próprio autor, 2023.

Os artigos identificados nas bases de dados foram exportados para o *Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute)*. Após exclusão de duplicatas e triplicatas, a leitura de títulos e resumos foi realizada por dois autores de forma independente. Posteriormente, divergências foram resolvidas por um terceiro autor. Em seguida, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados pela triagem por três autores, de forma independente.

5.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Uma planilha de extração de dados padronizada e previamente testada foi desenvolvida no Excel. A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por três revisores (I.M.O., R.P.M. e B.S.M.). Todas as discordâncias foram resolvidas por consenso, com um quarto e quinto autor tomando a decisão final (E.W. e D.B.H.). As informações extraídas incluíram: autores, ano e periódico de publicação, país de origem do estudo; título, objetivo, desenho do estudo, população (número por grupo, placebo, controle), sexo e idade média dos participantes; tempo, dosagem de vitamina C, modo de intervenção e adesão ao tratamento; condição clínica e características nutricionais dos participantes; duração e frequência de hemodiálise; análise estatística; resultados dos parâmetros de inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico, nos momentos basal e final, e principais resultados e conclusões de cada artigo.

5.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A avaliação da qualidade foi realizada independentemente por dois revisores (I.M.O. e E.W.). Os estudos RCT foram avaliados usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para estudos randomizados, The Risk of Bias 2 (RoB 2) (STERNE et al., 2019). A ferramenta compreende os domínios de viés: processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas, falta de dados de resultados, medição de resultados e seleção de resultados relatados. Cada domínio foi julgado como tendo “baixo”, “algumas preocupações” em caso de dados insuficientes ou “alto” risco de viés. Os estudos de intervenção não randomizados foram avaliados usando a ferramenta Cochrane *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) (STERNE et al., 2016). O ROBINS-I abrange sete domínios de viés: viés devido à confusão, viés na seleção dos participantes do estudo, viés na classificação das intervenções, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados, viés na medição dos resultados e viés na seleção do resultado relatado (STERNE et al., 2016). Os

domínios foram julgados como tendo “baixo”, “moderado”, “sério”, “crítico” ou “nenhum risco de viés de informação. Conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook*, ambos os instrumentos foram testados pelos autores antes de iniciar as avaliações. Discordâncias foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro autor foi consultado (D.B.H.).

5.6 SÍNTESE DOS DADOS E METANÁLISE

Após a leitura dos artigos na íntegra e extração dos dados, tabulados no Programa Excel[®] (Microsoft Corporation), os dados foram analisados no programa Stata 14.0, *Data Analysis and Statistical Software* (versão 14 para *Macbook*, *College Station*, TX, EUA). Antes da realização das análises, os valores de CT, HDL, LDL e TG foram convertidos, quando necessário, de mmol/L para mg/dL (conversão de TG mmol/l para mg/dl: multiplicar por (x) 88,57; conversão de HDL, LDL, CT mmol/l para mg/dl: multiplicar por (x) 38,67). Além disso, para facilitar a comparação entre os estudos, a dose utilizada nos estudos foi padronizada para dose diária (dose por semana dividida por 7). Os resultados foram sumarizados usando a diferença de médias e distribuição (desvio padrão) dos grupos de intervenção e controle/placebo. O modelo de efeitos aleatórios foi usado para estimar a diferença média ponderada geral (WMD – *Weighted mean difference*) e o intervalo de confiança (IC) de 95%, com o objetivo de determinar a associação entre a suplementação de vitamina C e os desfechos (CT, HDL, LDL e TG). Os estudos que avaliaram os desfechos de inflamação e estresse oxidativo não tiveram suas metanálises realizadas devido a diferenças nas variáveis descritas nos estudos, bem como diferentes medidas de tendência central.

A heterogeneidade dos modelos foi realizada por meio do teste I-quadrado (I^2), considerando heterogeneidade substancial quando I-quadrado maior que 50%, e o teste Cochran Q, considerando valores de $p < 0,1$ para presença de heterogeneidade. Devido ao número limitado de estudos, a meta-regressão não foi aplicada. A significância estatística foi avaliada por meio do IC 95%. Para verificar a

presença de viés de publicação, foi realizada a inspeção visual do gráfico de funil por meio da linha de Egger.

6 RESULTADOS

6.1 RESULTADOS DA BUSCA

Os resultados da busca dos artigos nas bases de dados selecionadas estão apresentados no Quadro 9.

Quadro 9 - Resultados da busca nas bases de dados embase, *Pubmed* medline e não medline, *Scopus*, *Embase* e *Web of Science*.

Base de dados	Nº de artigos
<i>Pubmed</i>	657
<i>Scopus</i>	644
<i>Embase</i>	2378
<i>Web of Science</i>	487
Total	4166

Fonte: Próprio autor, 2023.

As listas de referências dos estudos selecionados foram pesquisadas manualmente. As informações referentes aos estudos foram exportadas para o *Rayyan* QCRI (*Qatar Computing Research Institute*). Do total de 4.166 estudos transferidos, 640 foram apontados pelo *Rayyan* como possíveis duplicatas. Os estudos considerados duplicados foram analisados individualmente e, excluídos, caso estivessem de fato duplicados. Após a exclusão dos duplicados, foram excluídos mais 3.367 artigos por estarem em desacordo com os critérios de inclusão.

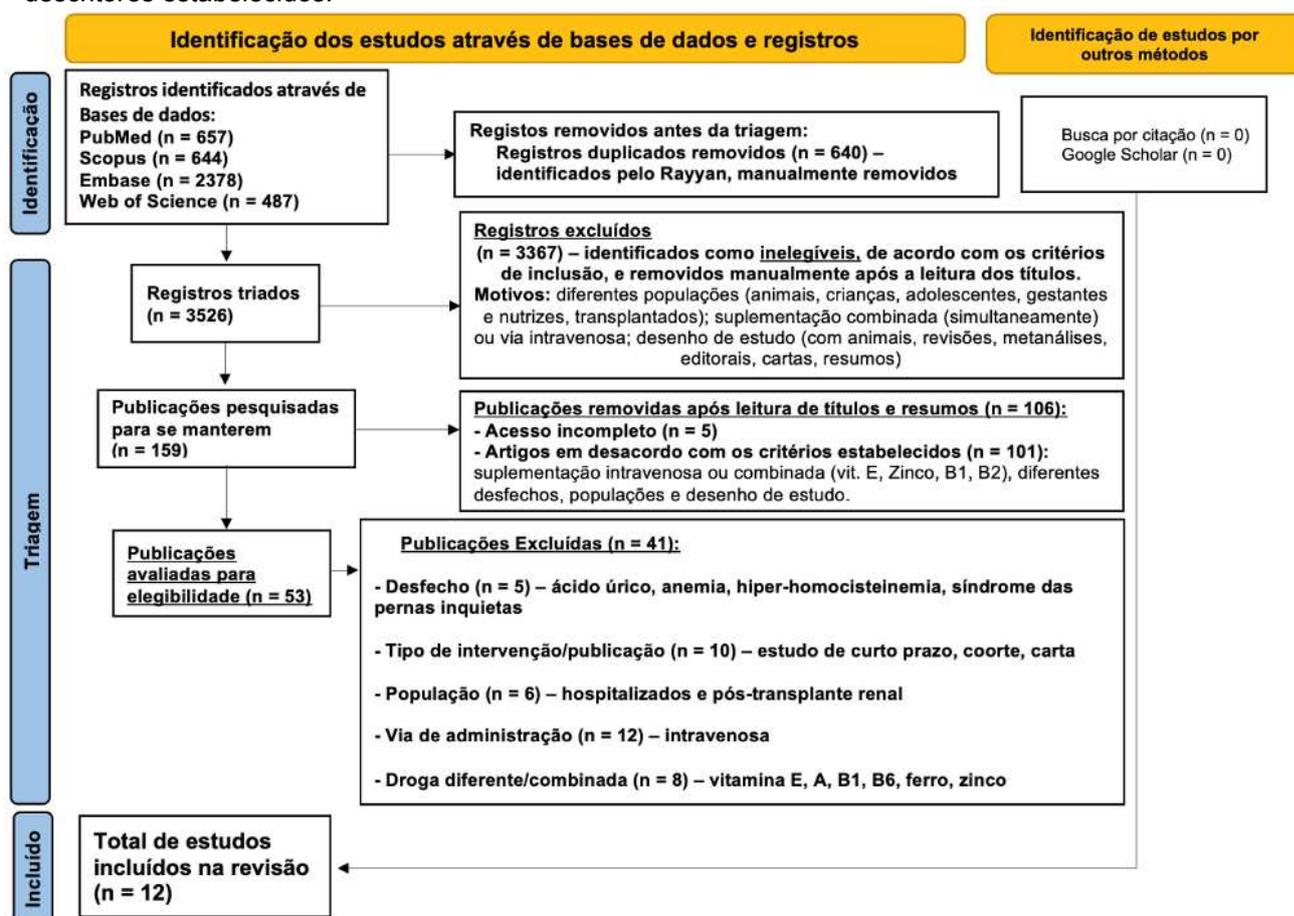
Dos 159 estudos selecionados para leitura de títulos e resumos por três revisores independentes, 101 estavam em desacordo com os critérios estabelecidos. E, 5 artigos foram perdidos por estarem indisponíveis ou com informações incompletas, mesmo após contato via correio eletrônico com os autores e/ou revistas. A partir disso, 53 estudos foram analisados quanto a elegibilidade.

Os estudos que seguiram para fase de leitura na íntegra foram analisados de maneira independente por três revisores, que excluíram 41 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos descritos na triagem conforme a

Figura 3. Qualquer discordância foi resolvida por meio da análise de um quarto pesquisador, quando os revisores não chegaram a um consenso necessário.

O fluxograma da etapa de identificação dos artigos à inclusão pode ser observado na figura a seguir.

Figura 3 - Fluxograma referente a seleção dos artigos encontrados nas bases de dados a partir dos descritores estabelecidos.



Fonte: Próprio autor, 2023.

6.2 CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS

As Tabelas a seguir, descrevem as características dos estudos incluídos, apresentadas por desfecho. Os estudos foram publicados entre os anos de 2000 e 2022. Destes, cinco estudos foram realizados na Europa (CANDAN et al., 2002; DE VRIESE et al., 2008; FUMERON et al., 2005; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; RUSKOVSKA et al., 2015), cinco na Ásia (KHAJEHDEHI, 2000; CHAO et al.,

2002; WASHIO et al., 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013), um na América do Sul (MARTINS et al., 2021) e um na África (OMAR et al., 2022). O período de intervenção dos estudos variou de 4 a 52 semanas, e a dose diária de vitamina C de 51,4mg a 1000 mg. Em relação aos efeitos adversos, dois estudos relataram constipação, anorexia, cansaço, desconforto gastrointestinal, vômitos e tontura (KHAJEHDEHI, 2000; OMAR et al., 2022).

Dos doze estudos, três (DE VRIESE et al., 2008; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; OMAR et al., 2022) avaliaram os desfechos de inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico na mesma intervenção. Abdollahzad et al. (2009) e Ruskovska et al. (2015), avaliaram o estresse oxidativo e o perfil lipídico; um somente inflamação (ZHANG et al., 2013); quatro, apenas o estresse oxidativo (CANDAN et al., 2002; CHAO et al., 2002; WASHIO et al., 2008; MARTINS et al., 2021) e um avaliou apenas o perfil lipídico (KHAJEHDEHI, 2000).

Os marcadores inflamatórios avaliados foram: proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O estresse oxidativo foi avaliado através dos antioxidantes não-enzimáticos como a glutiona reduzida (GSH); glutationala peroxidase (GPx), superóxido dismutase SOD com cobre (Cu) e zinco (Zn) (Cu-Zn SOD). Já os marcadores do dano oxidativo avaliados foram o MDA, TBARS, lipoperóxidos (LPO), carbonilas; além, do poder antioxidante redutor férrico (FRAP). E os parâmetros do perfil lipídico avaliados foram colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL).

No total, doze artigos foram incluídos. Isso ocorreu devido ao pequeno número de estudos com vitamina C em pacientes em hemodiálise analisando os desfechos de inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico. Considerando que o primeiro artigo incluído foi publicado em 2000 (KHAJEHDEHI, 2000) e o último em 2022 (OMAR et al., 2022), observa-se que no decorrer dos últimos 10 anos, apenas três artigos de pesquisa sobre esse tópico analisando os três desfechos foram publicados, destacando uma lacuna na literatura relacionada a esse assunto. A seguir, estão descritas as características dos estudos avaliados, em relação aos parâmetros de inflamação (Tabela 1), estresse oxidativo (Tabela 2) e perfil lipídico (Tabela 3).

Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros de inflamação, em pacientes submetidos à hemodiálise. Continua

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC kg/m ²	Dose vit C (mg)	Administração	Média vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Inflamação	Perda de seguimento
DE VRIESE et al. 2008, Bélgica	Estudo de Seguimento <i>Washout de:</i> 3 meses	GS: 92	67±14	-	120 e 500	Oral, Comprimido, 3x/semana. Pós HD 3 meses: 120mg/dia 3 meses: 500mg/dia	51.4 e 214.2	24	GS (3 e 6 meses) x basal: ↔PCR	n=17: morte, transplante renal, transferência hospitalar
FUMERON et al., 2005, França	ECR aberto	GS: 19 GP: 14	GS: 51.8±13.6 GP: 52.3±14.8	-	250	Oral, 3x/semana. Pós HD	107.1	8	GS x GP: ↔ PCR-us	n=7: desistir por motivos pessoais, transplante de rim, síndrome inflamatória, transferência hospitalar
OMAR et al., 2022, Egito	ECR aberto	GS: 31 GC (HD): 32	GS: 50 (18-70) GC: 44 (19-70)	GS: 24.7 (16.4– 48.8) GC: 25.2 (16.3– 39.7)	1000	Oral, Cápsulas, 500mg/2x/dia	1000	16	GS final x basal: ↔ PCR-us; ↓TNF-α GC final x basal: ↔ PCR-us; ↓TNF-α GS x GC: ↔PCR-us; ↔ TNF-α	n=7: não adesão, desconforto gastrointestinal e vômitos desde as primeiras doses, óbito, transferência para diálise peritoneal e transferência hospitalar.

Fonte: Próprio autor, 2023. GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GS: grupo suplementação; HD: hemodiálise; n: número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECR: estudo clínico randomizado; ECNR: estudo clínico não randomizado; PCR: proteína C reativa; PCR-us: proteína C reativa ultra sensível; TNF-α: *Tumor Necrosis Factor Alpha* - fator de necrose tumoral alfa; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros de inflamação, em pacientes submetidos à hemodiálise. Conclusão

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC kg/m ²	Dose vit C (mg)	Administração	Média vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Inflamação	Perda de seguimento
RAMOS; GÓMEZ-GERIQUÉ; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2005 RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008, Barcelona	ECR, controlado por placebo	GS:17 GP:17	57±17	24.5 ± 4	1000	Oral, diariamente.	1000	52	GS x GP: ↔ PCR-us	n=7: morte, transplante e transferência hospitalar.
ZHANG et al., 2013, China	ECR, cruzado	GS 1: 48 GS 2: 52	GS 1: 64.3±11.7 GS 2: 64.4±11.8	GS 1: 21.9 ± 3.3 GS 2: 22.7 ± 3.3	200	Oral, diariamente. GS 1: 3 meses com vit C + 3 meses sem vit C GS 2: 3 meses sem vit C + 3 meses com vit C	200	24	GS 1 e GS 2 final x basal: : ↓PCR-us	n=28: não adesão, insuficiência cardíaca, infecção aguda, hemafecia repetida, pancitopenia de razão desconhecida, transplante renal, carcinoma de bexiga, ferida e cirurgia, transferência hospitalar e morte

Fonte: Próprio autor, 2023. GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GS: grupo suplementação; HD: hemodiálise; n: número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECR: estudo clínico randomizado; ECNR: estudo clínico não randomizado; PCR: proteína C reativa; PCR-us: proteína C reativa ultra sensível; TNF- α : *Tumor Necrosis Factor Alpha* - fator de necrose tumoral alfa; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

Tabela 2 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros do estresse oxidativo, em pacientes submetidos à hemodiálise.
Continua

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC (kg/m ²)	Dose Vit C (mg)	Administração	Média Vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Estresse Oxidativo	Perda de seguimento
ABDOLLAHZAD et al., 2009, Irã	ECR, controlado por placebo, duplo cego	GS: 21 GP: 21	59.7±16.6	GS: 21.6±3.7 GP: 23.8±6.4	250	Oral, Comprimidos mastigáveis, 3x/semana. Pós HD	107.1	12	GS final x basal: ↓MDA (0,057) GS x GP: ↓MDA	n=8: morte ou transplante renal
CANDAN et al., 2002, Turquia	ECR, controlado por placebo	GS: 15 GP: 7 GC: 16	45.6 (28-64)	-	250	Oral, Cápsula, diariamente. Placebo: amido Controle: saudáveis	250	12	GS x GP: ↓MDA	NR
CHAO et al., 2002, Taiwan	PC, duplo cego	GS:10 GP: 8 GC: 36	GS: 57±14 GP: 66±12 GC: 58±19	GS: 19.7±2.4 GP: 23.6±3.2 GC: 23.7±3.1	400	Oral, Cápsulas, 3x/semana. Placebo: amido. Controles: saldáveis. Pós HD	171.4	6	Grupo GS x GP: ↓peróxido lipídico (semana 6); ↑Plasma antioxidante total (semana 6); ↑ GSH semanas 3 e 6) GS (semana 3 e 6 x basal): ↑GSH; ↑Plasma antioxidante total GS (semana 6 x basal): ↓ peróxido lipídico;	n=NR. morte, más condições de saúde e transferência hospitalar.

Fonte: Próprio autor, 2023. Cu-Zn-SOD: SOD com cobre e zinco; FRAP: *ferric reducing antioxidant power* - poder antioxidante redutor férrico; GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GPx: glutatona peroxidase; GS: grupo suplementação; GSH: glutatona; GSSG: glutatona oxidada; HD: hemodiálise; GSSG/GSH: razão glutatona oxidada-reduzida; LPO: lipoperóxidos; MDA: malondialdeído; n: número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECNR: estudo clínico não randomizado; ECR: estudo clínico randomizado; SOD: superóxido dismutases; TBARS: *thiobarbituric acid reactive substance* - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

Tabela 2 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros do estresse oxidativo, em pacientes submetidos à hemodiálise. Continua

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC (kg/m ²)	Dose Vit C (mg)	Administração	Média Vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Estresse Oxidativo	Perda de seguimento
DE VRIESE et al. 2008, Bélgica	Estudo de seguimento	GS: 92	67±14	-	120 e 500	Oral, Comprimido, 3x/semana, após HD	51.4 e 214.2	24	GS (3 e 6 meses) x basal: ↑MDA	n=17: morte, transplante renal, transferência hospitalar.
FUMERON et al., 2005, França	ECR, aberto	GS: 19 GP: 14	GS: 51.8±13.6 GP: 52.3±14.8	-	250	Oral, 3x/semana. Pós HD	107.1	8	GS x GP: ↔ GSH; ↔ GSSG; ↔GSSG/GSH; ↔Carbonilas	n=7: desistência por motivos pessoais, transplante de rim, síndrome inflamatória, transferência hospitalar.
MARTINS et al. 2021, Brasil	ECR, duplo cego	GS: 6 GP (whey protein): 6	GS: 54 (53-55) GP: 61.0 (27-66)	GS: 28.4 (25.0 ± 31.8) GP: 24.4 (19.0 ± 31.6)	250	Oral, Sachês (pó), 3x/semana Placebo: whey protein. Pós HD	107.1	8	GS: ↓GSH (p=0,053) GP (Whey protein): ↓MDA	NR
OMAR et al., 2022, Egito	ECR, aberto	GS: 31 GC (HD): 32	GS: 50 (18-70) GC: 44 (19-70)	GS: 24.7 (16.4-48.8) GC: 25.2 (16.3-39.7)	1000	Cápsulas, 500mg/2x/dia	1000	16	GS final x basal: ↓MDA; ↑GPx GC final x basal: ↓MDA; ↔GPx GS x GC: ↔MDA; ↔GPx	n=7: não adesão, desconforto gastrointestinal e vômitos desde as primeiras doses, óbito, transferência para diálise peritoneal e transferência hospitalar.

Fonte: Próprio autor, 2023. Cu-Zn-SOD: SOD com cobre e zinco; FRAP: *ferric reducing antioxidant power* - poder antioxidante redutor férrico; GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GPx: glutatona peroxidase; GS: grupo suplementação; GSH: glutatona; GSSG: glutatona oxidada; HD: hemodiálise; GSSG/GSH: razão glutatona oxidada-reduzida; LPO: lipoperóxidos; MDA: malondialdeído; n: número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECNR: estudo clínico não randomizado; ECR: estudo clínico randomizado; SOD: superóxido dismutases; TBARS: *thiobarbituric acid reactive substance* - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

Tabela 2 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram os parâmetros do estresse oxidativo, em pacientes submetidos à hemodiálise.
Conclusão

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC (kg/m ²)	Dose Vit C (mg)	Administração	Média Vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Estresse Oxidativo	Perda de seguimento
RAMOS; GÓMEZ-GERIQUÉ; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2005 RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008, Barcelona	ECR, controlado por placebo	GS:17 GP:17	57 ± 17	24.5 ± 4	1000	Oral, Diariamente.	1000	52	GS x GP: ↓TBARS LDL; ↔ LPO	n=7: morte, transplante e transferência hospitalar.
RUSKOVSKA et al., 2015, Macedônia	ECNR	GS:11 GC:15	-	-	1000	Oral, Pímulas, 500mg/2x/dia. Controle: saudáveis	1000	4	GS final x basal: ↓carbonilas GS x GC: ↓carbonilas; ↑FRAP	NR
WASHIO et al., 2008, Japão	ECNR	GS: 16	63.8 ± 6.8	-	200; 400; 1000	Oral, 3x/ Semana. 1h antes da HD	Mês 1: 85,7 Mês 2: 171,4 Mês 3: 428,57	12	GS: ↔ Cu-Zn-SOD	NR

Fonte: Próprio autor, 2023. Cu-Zn-SOD: SOD com cobre e zinco; FRAP: *ferric reducing antioxidant power* - poder antioxidante redutor férrico; GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GPx: glutatona peroxidase; GS: grupo suplementação; GSH: glutatona; GSSG: glutatona oxidada; HD: hemodiálise; GSSG/GSH: razão glutatona oxidada-reduzida; LPO: lipoperóxidos; MDA: malondialdeído; n: número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECNR: estudo clínico não randomizado; ECR: estudo clínico randomizado; SOD: superóxido dismutases; TBARS: *thiobarbituric acid reactive substance* - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

Tabela 3 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram o perfil lipídico, em pacientes submetidos à hemodiálise. Continua

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC kg/m ²	Dose Vit C (mg)	Administração	Média Vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Perfil Lipídico	Perda de seguimento
ABDOLLAHZAD et al., 2009, Irã	ECR, controlado por placebo, duplo cego	GS: 21 GP: 21	59.7±1 6.6	GS: 21.6± 3.7 GP: 23.8 ±6.4	250	Oral, Comprimidos mastigáveis, 3x/semana. Pós HD	107.1	12	GS x GP: ↓CT; ↓LDL; ↓LDL/HDL; ↔TG; ↔HDL	n=8: morte ou transplante renal
DE VRIESE et al. 2008, Bélgica	Estudo de seguimento	GS: 92	67±14	-	120 e 500	Oral, Comprimido, 3x/semana. Pós HD	51.4 e 214.2	24	GS (3 meses) x basal: ↔CT; ↔TG; ↔HDL; ↔LDL GS (6 meses) x basal: ↔CT; ↔TG; ↔HDL; ↔LDL	n=17: morte, transplante renal, transferência hospitalar
KHAJEHDEHI, 2000, Irã	ECR, controlado por placebo	GS: 15 GP: 14	31.4	-	200	Oral, diariamente	200	12	GS final x basal: ↓CT; ↓LDL; ↔HDL; ↔TG; ↓LDL/HDL; ↓CT/HDL; ↔TG/HDL GP final x basal: ↔CT; ↔LDL; ↔HDL; ↔TG; ↔LDL/HDL; ↔CT/HDL; ↔TG/HDL GS x GP: ↓CT; ↔LDL; ↔HDL; ↔TG	n=NR. sepse, transplante renal, não adesão

Fonte: Próprio autor, 2023. CT: colesterol total; GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GS: grupo suplementação; HD: hemodiálise; HDL: *high density protein* - lipoproteína de alta densidade; LDL: *low density protein* - lipoproteína de baixa densidade; n:número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECNR: estudo clínico não randomizado; ECR: estudo clínico randomizado; TG: triglicerídeos; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

Tabela 3 - Característica dos estudos incluídos que avaliaram o perfil lipídico, em pacientes submetidos à hemodiálise.
Conclusão

Referência	Desenho de estudo	Grupo	Média Idade (y)	Média IMC kg/m ²	Dose Vit C (mg)	Administração	Média Vit C (mg/dia)	Duração (semanas)	Perfil Lipídico	Perda de seguimento
OMAR et al., 2022, Egito	ECR aberto	GS: 31 GC (HD): 32	GS: 50 (18–70)	GS: 24.7 (16.4–48.8)	1000	Oral, Cápsulas, 500mg/2x/dia. Controle: pacientes em terapia de rotina	1000	16	GS final x basal: ↓CT; ↓LDL; ↔HDL; ↔TG GC final x basal: ↓CT; ↓LDL; ↑HDL; ↔TG GS x GC: ↔CT; ↔LDL; ↔HDL; ↔TG	n=7: não adesão, desconforto gastrointestinal e vômitos desde as primeiras doses, óbito, transferência para diálise peritoneal e transferência hospitalar.
RAMOS; GÓMEZ-GERIQUÉ; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2005 RAMOS; MARTÍNEZ, 2008, Barcelona	ECR, controlado por placebo	GS:17 GP:17	57 ± 17	24.5 ± 4	1000	Oral, diariamente.	1000	52	GS x GP: ↔CT; ↔TG; ↔LDL; ↔HDL	n=7: morte, transplante e transferência hospitalar.
RUSKOVSKA et al. 2015, Macedônia	ECNR	GS:11 GC:15	-	-	1000	Oral, pílulas, 500mg/2x/dia. Controle: saudáveis	1000	4	GS x GC: ↔CT; ↔TG; ↔HDL	NR

Fonte: Próprio autor, 2023. CT: colesterol total; GC: grupo controle; GP: grupo placebo; GS: grupo suplementação; HD: hemodiálise; HDL: *high density protein* - lipoproteína de alta densidade; LDL: *low density protein* - lipoproteína de baixa densidade; n:número de perda de seguimento; NR: não relatado; ECNR: estudo clínico não randomizado; ECR: estudo clínico randomizado; TG: triglicerídeos; Vit C: vitamina C; ↔: sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

6.3 EFEITO DA VITAMINA C NA INFLAMAÇÃO, ESTRESSE OXIDATIVO E PERFIL LIPÍDICO

O efeito da vitamina C nos marcadores de inflamação foi determinado em 5 estudos (FUMERON et al., 2005; DE VRIESE et al., 2008; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; ZHANG et al., 2013; OMAR et al., 2022) em que foi avaliado o valor da PCR. Destes, um estudo avaliou adicionalmente o TNF- α (OMAR et al., 2022), sendo observada a redução desse marcador em relação ao basal, no grupo suplementado. Destacamos que em um dos cinco estudos houve redução significativa da PCR (ZHANG et al., 2013), mas não houve alteração desse parâmetro nos demais estudos.

Quanto ao estresse oxidativo, cinco estudos avaliaram o MDA (CANDAN; et al., 2002; DE VRIESE et al., 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; MARTINS et al., 2021; OMAR et al., 2022), três a GSH (CHAO et al., 2002; FUMERON et al., 2005; MARTINS et al., 2021), um avaliou a GPx (OMAR et al., 2022); dois avaliaram as carbonilas (FUMERON et al., 2005; RUSKOVSKA et al., 2015); dois LPO (CHAO et al., 2002; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008) um FRAP (RUSKOVSKA et al., 2015); um TBARS LDL (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008); e um Cu/Zn-SOD (WASHIO et al., 2008).

Um estudo apresentou aumento significativo dos marcadores antioxidantes GSH e plasma antioxidante total, sob o efeito da administração média diária de 171,4 mg; havendo, ainda, redução significativa de peróxido lipídico (CHAO et al., 2002). A administração de 1000 mg/dia de vitamina C, aumentou GPx no grupo suplementado, ao comparar-se o momento final ao basal (OMAR et al., 2022).

Observamos ainda que dos dez estudos que avaliaram o estresse oxidativo, a suplementação de vitamina C propiciou redução significativa de MDA em dois estudos ao comparar grupo suplementação e placebo (CANDAN et al., 2002; ABDOLLAHZAD et al., 2009). De Vriese et al. (2008), observaram aumento do MDA com a dose média de 51,4 e 214,2 mg de vitamina C por dia durante 24 semanas, comparando o final da intervenção com o terceiro e sexto mês de suplementação. Por sua vez, a comparação dos grupos suplementação e controle (pacientes em HD em tratamento de rotina) não apresentou diferença nos valores de MDA (OMAR et al., 2022). No entanto, nesse mesmo estudo, ao ser feita a comparação intragrupo,

houve diminuição de MDA e aumento de GPx no grupo suplementação (momento final em relação ao basal) (OMAR et al., 2022). Houve redução de peróxidos lipídicos tanto no grupo suplementação em relação ao placebo quanto no grupo suplementação na sexta semana de suplementação, comparada ao basal) (CHAO et al., 2002). Nesse estudo foi observado aumento de antioxidantes totais no plasma e de GSH, no grupo suplementação em relação ao placebo; havendo, ainda, aumento intragrupo no suplementação. No estudo de Martins et al. (2021), houve redução de GSH no grupo suplementado e diminuição de MDA no grupo placebo (*whey protein*).

Dois estudos avaliaram o efeito da suplementação de vitamina C em relação a carbonilas (FUMERON et al., 2005; RUSKOVSKA et al., 2015). Destes, houve redução de carbonilas comparando-se o grupo suplementação com o controle (indivíduos saudáveis) e também observou-se redução intragrupo no suplementado (RUSKOVSKA et al., 2015). Além disso, nesse último estudo referido, foi observado aumento de FRAP, no grupo suplementado em relação ao controle. Já no estudo de Ramos e Martínez-Castelao (2008) observou-se uma redução de TBARS LDL no grupo suplementado comparado ao placebo.

Alguns estudos apresentaram lacunas em relação à informação sobre o momento específico da suplementação, se ocorreu antes ou após a sessão de HD (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; ZHANG et al., 2013; RUSKOVSKA et al., 2015; OMAR et al., 2022). E, entre os doze estudos analisados nesta revisão, cinco relataram a suplementação ocorrendo após a HD (CHAO et al., 2002; FUMERON et al., 2005; DE VRIESE et al., 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; MARTINS et al., 2021).

O perfil lipídico foi avaliado por seis estudos (KHAJEHDEHI, 2000; DE VRIESE et al., 2008; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; RUSKOVSKA et al., 2015; OMAR et al., 2022). Comparando-se os grupos suplementado e placebo, houve redução de colesterol total (KHAJEHDEHI, 2000; ABDOLLAHZAD et al., 2009), e, LDL e LDL/HDL (ABDOLLAHZAD et al., 2009). Um estudo comparou o grupo suplementado (500 mg, duas vezes ao dia) com pacientes em situação idêntica (em HD, grupo controle), não havendo diferença entre os grupos, em relação ao perfil lipídico. No entanto, houve diminuição intragrupo de colesterol total e LDL, tanto no suplementado quanto no controle. Além disso, houve aumento de HDL no grupo não suplementado (controle) (OMAR et al., 2022).

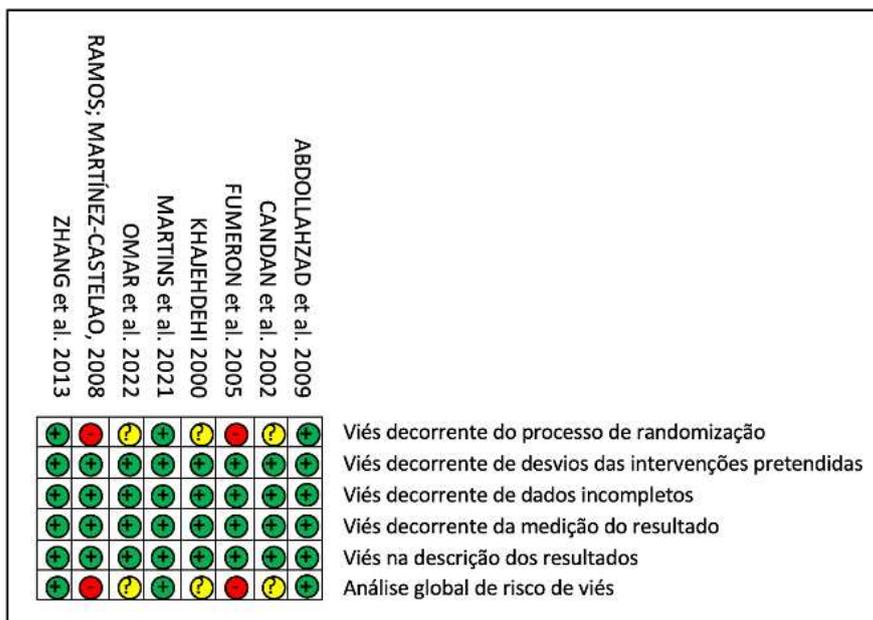
Diferentemente dos demais, apenas Ruskovska et al. (2015) avaliaram os resultados de seu estudo comparando-os a valores de referência; não havendo diferença significativa mediante a suplementação de 1000 mg/dia, durante o período de quatro semanas.

O estudo realizado por Omar et al. (2022), apesar de ser o estudo mais recente avaliado na presente revisão e ter analisado mais variáveis, não pode ser incluído na metanálise por ter apresentado seus resultados em diferentes medidas de tendência central (mediana e intervalo interquartil). O mesmo ocorreu com os demais estudos analisados na revisão, com exceção dos estudos de Khajehdehi (2000), Ramos et al. (2008) e Abdollahzad et al. (2009).

6.4 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

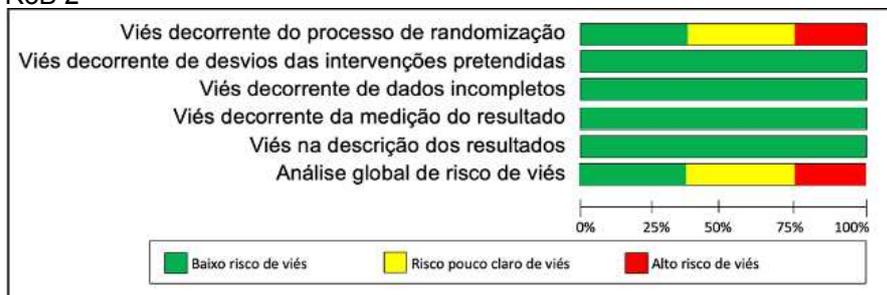
Em relação ao processo de randomização, três estudos descreveram adequadamente a metodologia implementada para realizar a randomização e o cegamento dos pesquisadores (ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013; MARTINS et al., 2021), dois não descreveram esses dados (FUMERON et al., 2005; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008) e três apresentaram algumas dúvidas (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; OMAR et al., 2022) (Figura 4 e 5). Para o domínio das intervenções, os estudos citaram se houve ou não cegamento dos participantes em relação as intervenções alocadas; além disso, não encontraram evidências de contaminação entre os grupos (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; FUMERON et al., 2005; ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013; MARTINS et al., 2021; OMAR et al., 2022; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008) (Figura 4 e 5). No domínio referente à mensuração dos desfechos, todos os estudos citaram os procedimentos utilizados, bem como a justificativa para implementação das medidas adotadas (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; FUMERON et al., 2005; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013; MARTINS et al., 2021; OMAR et al., 2022) (Figura 4). Em relação aos estudos de intervenção não randomizados avaliados com a ferramenta da Cochrane ROBINS-I, todos apresentaram baixo risco de viés para os sete domínios avaliados (CHAO et al., 2002; DE VRIESE et al., 2008; RUSKOVSKA et al., 2015; WASHIO et al., 2008) (Figura 6).

Figura 4 – Gráfico do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta RoB 2



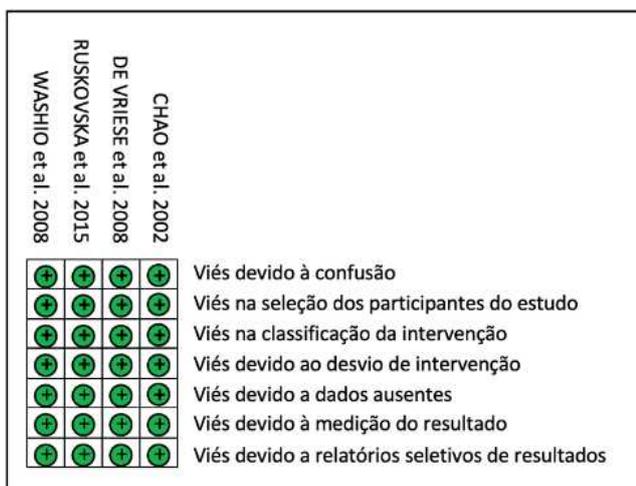
Fonte: Próprio autor, 2023.

Figura 5 - Resumo do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta RoB 2



Fonte: Próprio autor, 2023.

Figura 6 – Gráfico do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados de acordo com a ferramenta ROBINS-I



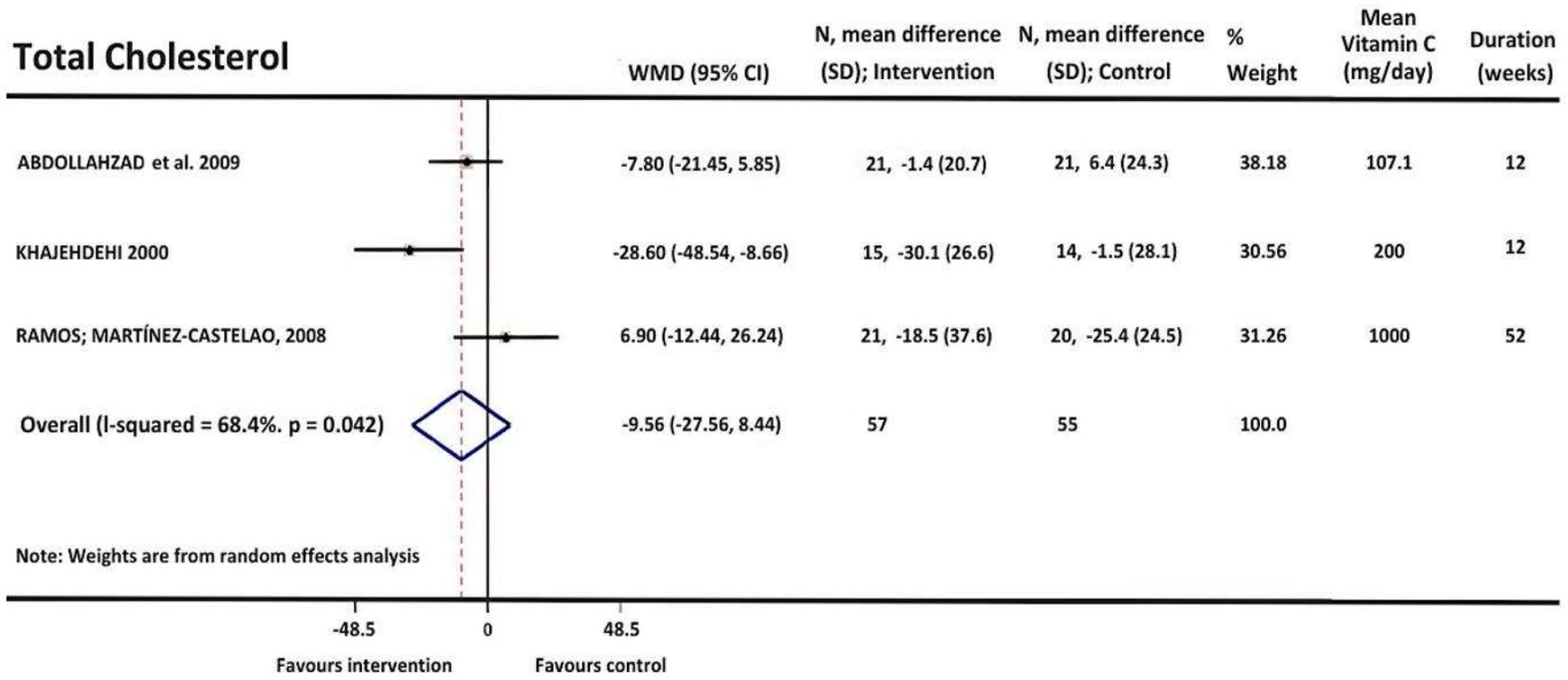
Fonte: Próprio autor, 2023.

6.5 RESULTADOS DA METANÁLISE

Os estudos que avaliaram os desfechos de inflamação e estresse oxidativo não tiveram suas metanálises realizadas devido a heterogeneidade nas variáveis apresentadas, além das diferentes medidas de tendência central (mediana e intervalo interquartil). Sendo assim, apenas o perfil lipídico foi avaliado através da metanálise, incluindo os estudos que apresentaram os resultados em média e desvio padrão (KHAJEHDEHI, 2000; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; ABDOLLAHZAD et al., 2009).

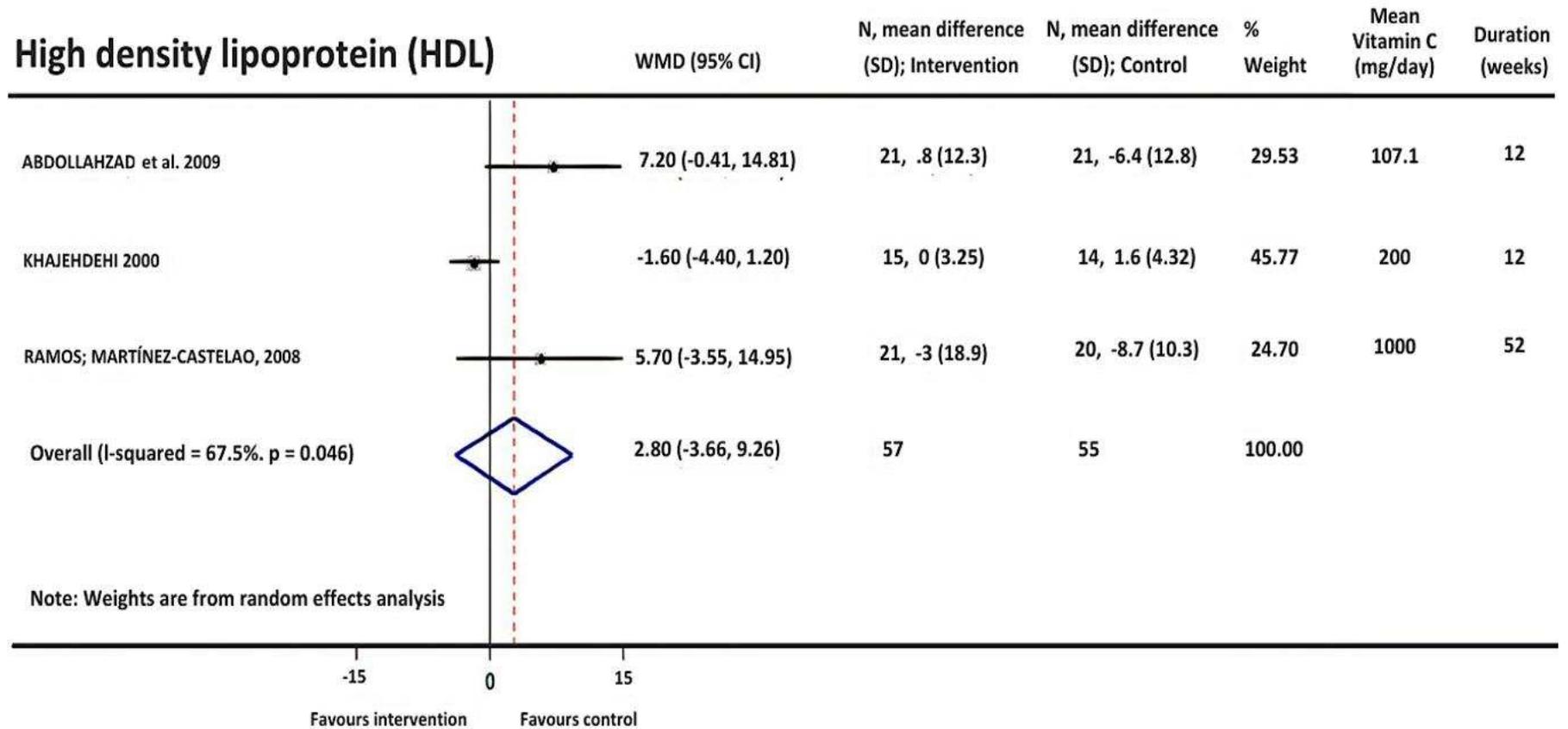
Como demonstrado nas figuras a seguir, as metanálises indicaram que a vitamina C não teve efeito significativo na redução do CT (Figura 7), onde $p=0,042$ (WMD: -9,56; IC 68,4%, -27,56 a 8,44); assim como não aumentou o HDL (Figura 8), onde $p=0,046$ (WMD: -44,28; IC 79,1%, -44,28 a -5,33); e não reduziu os TG (Figura 9), apresentando $p=0,004$ (WMD: 11,10; IC 82,1%, -38,40 a 60,61). A suplementação mostrou redução de LDL, com valor de $p=0,008$ (Figura 10) (WMD: -24,81; IC 79,1%, -44,28 a -5,33). As análises apresentaram heterogeneidade substancial alta com valores que variaram de 68,4% a 82,1%, que pode ter sido influenciada pela diferença nas respectivas doses diárias utilizadas nos estudos e tempo de intervenção, 200mg/dia durante 12 semanas (KHAJEHDEHI, 2000); 107,1mg/dia durante 12 semanas (ABDOLLAHZAD et al., 2009); e 1000mg/dia durante 52 semanas (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008).

Figura 7 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C no colesterol total



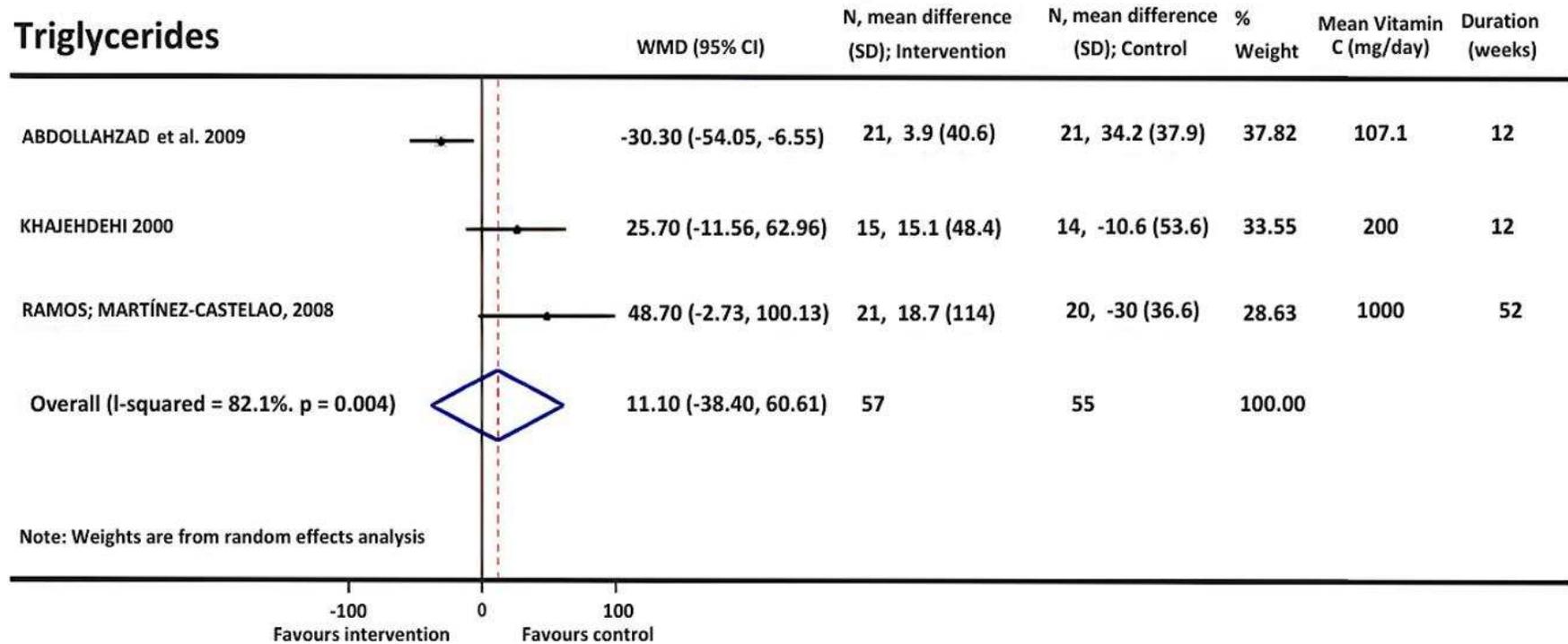
Fonte: Próprio autor, 2023.

Figura 8 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C na lipoproteína de alta densidade



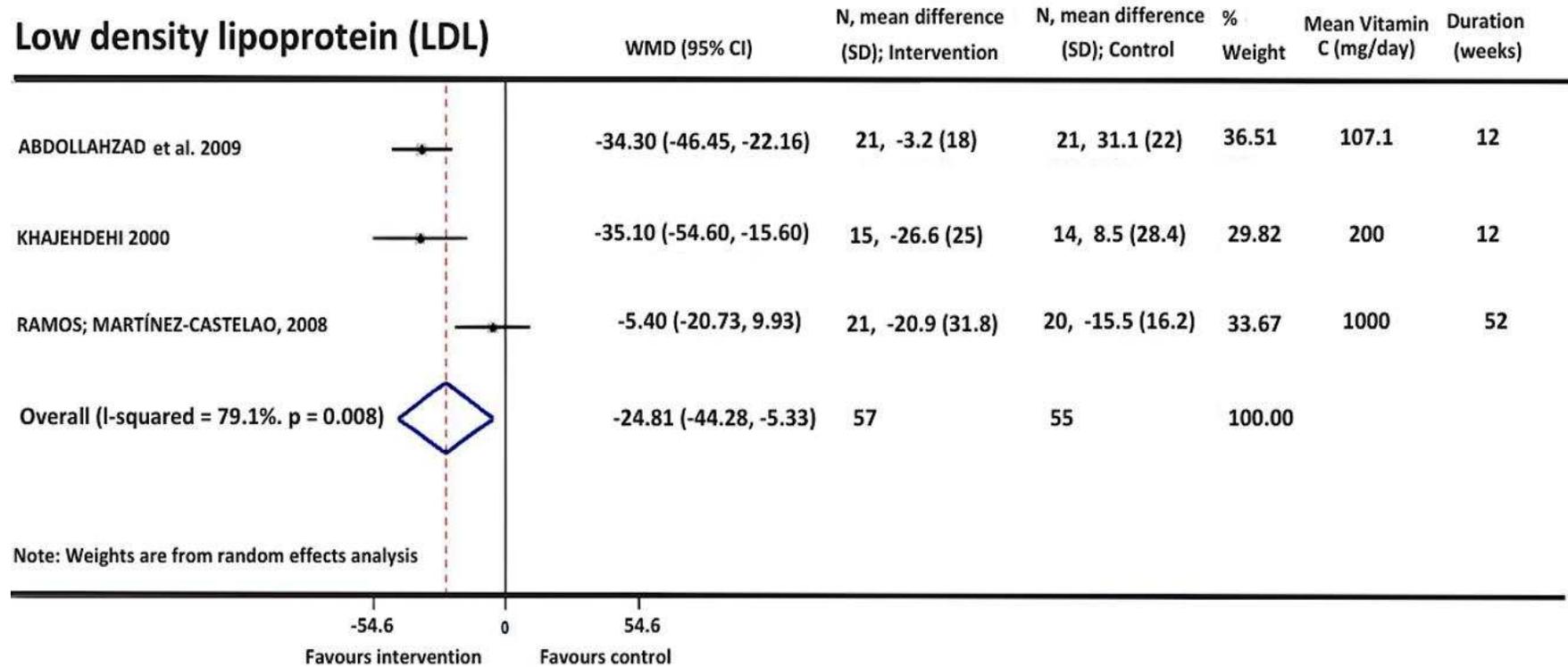
Fonte: Próprio autor, 2023.

Figura 9 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C nos triglicérides



Fonte: Próprio autor, 2023.

Figura 10 - Metanálise do efeito da suplementação de vitamina C na lipoproteína de baixa densidade



Fonte: Próprio autor, 2023.

7 DISCUSSÃO

Esta revisão teve como objetivo analisar os efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores de inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos com DRC. Nossa hipótese foi parcialmente confirmada, uma vez que os resultados da metanálise demonstraram que a suplementação de vitamina C teve um efeito significativo na redução de LDL, porém, nenhum efeito foi observado nos demais parâmetros avaliados. Não foi possível avaliar os parâmetros de inflamação e estresse oxidativo por meio da metanálise devido as diferenças nas variáveis descritas nos estudos incluídos.

Não tem sido estabelecida uma recomendação específica, ou superior, quanto à ingestão de vitamina C para pacientes com DRC, em relação à recomendação de vitamina C para indivíduos saudáveis (Dietary Reference Intake - DRIs) (IKIZLER et al., 2020), embora o nível plasmático de vitamina C tenda a ser menor em indivíduos em HD do que em indivíduos saudáveis (ZHANG et al., 2013).

Para prevenir a hiperoxalemia, foi proposto que a ingestão de vitamina C na DRC não deva exceder 500 mg por dia (IKIZLER et al., 2020). A deficiência de vitamina C em pacientes em HD pode estar relacionada ao estado inflamatório, estresse oxidativo, doenças cardiovasculares e mortalidade (EL MASHAD; ELSAYED; NOSAIR, 2016). Além disso, essa deficiência poderia ser agravada pela redução do consumo de alimentos ricos em antioxidantes, tendo em vista as restrições dietéticas dos pacientes em HD (TBAHRITI et al., 2013). Outro fator importante são as perdas de antioxidantes durante o processo de diálise (LIAKOPOULOS et al., 2017).

Dos cinco estudos que avaliaram os desfechos de inflamação na presente revisão (FUMERON et al, 2005; DE VRIESE et al, 2008; RAMOS; GÓMEZ-GERIQUÉ; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2005; ZHANG et al, 2013; OMAR et al, 2022), um analisou os marcadores TNF- α e PCR (OMAR et al, 2022), enquanto os demais apenas a PCR. Entre eles, apenas um estudo observou uma redução

significativa nos níveis de PCR (ZHANG et al, 2013). Esse estudo, contou com a maior amostra (n=100) e adotou um protocolo diferenciado. O estudo foi cruzado, e a amostra foi dividida em dois grupos. O Grupo de Suplementação 1 (GS 1) recebeu 200 mg/dia de vitamina C durante doze semanas e não recebeu suplementação nas 12 semanas seguintes; enquanto o Grupo de Suplementação 2 (GS 2) não recebeu suplementação nas 12 semanas iniciais, mas nas 12 finais. É importante destacar que, como critério de inclusão, os pacientes deveriam apresentar níveis plasmáticos de vitamina C < 4 µg/mL. Além disso, esse estudo foi o único que apresentou diminuição de PCRus ao término da suplementação.

Outro estudo que adotou um protocolo diferenciado foi conduzido por De Vriese et al. (2008), no qual 92 participantes receberam suplementação durante 24 semanas. Nesse estudo, a dose de vitamina C foi aumentada ao longo da intervenção. O grupo suplementado recebeu inicialmente a média de 51,4 mg/dia nas 12 semanas iniciais. Depois disso, 214,2 mg/dia foram administrados nas 12 semanas seguintes.

No estudo realizado por Ramos Gómez-Geriqué; Martínez-Castelao (2005). que foi o de maior duração de intervenção, com 52 semanas, foram utilizadas doses diárias de 1000 mg/dia de vitamina C, não sendo observadas diferenças significativas nos níveis de PCRus do grupo suplementação com o grupo placebo. Com a mesma dose diária, porém por período inferior (16 semanas), Omar et al. (2022), também não observaram diferenças em relação aos resultados de PCRus e de TNF- α quando o grupo suplementado foi comparado ao grupo controle (pacientes em HD com terapia de rotina). No entanto, os grupos suplementação e controle apresentaram uma diminuição de TNF- α , comparando-se o final da intervenção com o momento basal.

Um estudo com uma duração de intervenção de 8 semanas, e uma dose diária de 107,1mg de vitamina C, conduzido por Fumeron et al. (2005), também não demonstrou mudanças significativas na PCRus no grupo suplementação em comparação com o grupo placebo.

Dos dez estudos que investigaram os marcadores oxidantes e antioxidantes, houve redução de MDA no grupo suplementação em relação ao placebo nos estudos de Candan et al. (2002) (250 mg/dia, durante 12 semanas) e Abdollahzad et al. (2009) (107,1 mg/dia, durante 12 semanas). Observou-se aumento do GSH e de antioxidantes totais do plasma; além da diminuição de peróxido lipídico, comparando-se os grupos suplementação e placebo, no estudo de Chao et al. (2002). Nesse estudo, a dose de suplementação foi de 171,4 mg/dia, durante 6 semanas .

Dois estudos (DE VRIESE et al., 2008; MARTINS et al., 2022) relataram efeito pró-oxidante com a suplementação de vitamina C. No estudo de De Vriese et al. (2008), houve um aumento do MDA quando comparado o grupo suplementação no momento final com basal. Esse estudo, com duração de 24 semanas, iniciou com uma dose média diária de 51,4 mg por 12 semanas e aumentou para 214,2 mg nas 12 semanas seguintes. Já no estudo de Martins et al. (2021), foi observada uma redução na GSH no grupo suplementação, que recebeu 107,1mg/dia de vitamina C ao longo de 8 semanas.

No que diz respeito ao perfil lipídico, entre os estudos analisados, Khajehdehi (2000) avaliou o efeito da vitamina C e constatou que a dose de 200 mg/dia de vitamina C em comparação com o placebo, administrada por 12 semanas, resultou em redução do CT. Além disso, com a suplementação, houve redução intragrupo de: CT, LDL, LDL/HDL e CT/HDL. Da mesma forma, Abdollahzad et al. (2009) observaram uma redução significativa nos níveis de CT e LDL, assim como na relação LDL/HDL, após a suplementação diária de 107,1mg de vitamina C (12 semanas), comparando os resultados com o grupo placebo.

Na avaliação da presente revisão, a menor média de suplementação diária foi de 51,4 mg (DE VRIESE et al., 2008) e a maior de 1000 mg (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; RUSKOVSKA et al, 2015; OMAR et al., 2022). O tempo de intervenção variou de 4 (RUSKOVSKA et al., 2015) a 52 semanas (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008). Os momentos de intervenção citados foram antes ou após a sessão de HD, sendo que, alguns estudos não referiram o

momento de intervenção (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; WASHIO et al., 2008; ZHANG et al., 2013; RUSKOVSKA et al, 2015; OMAR et al., 2022).

As formas de apresentação das intervenções também foram diferenciadas: comprimidos mastigáveis (ABDOLLAHZAD et al., 2009); comprimidos (DE VRIESE et al. 2008; RUSKOVSKA et al, 2015); cápsulas (CANDAN et al., 2002; CHAO et al., 2002; OMAR et al., 2022); sachês (pó) (MARTINS et. al, 2021). Alguns autores não referiram a forma de apresentação das intervenções (KHAJEHDEHI, 2000; FUMERON et al., 2005; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008; WASHIO et al., 2008; ZHANG et al., 2013).

É relevante destacar que em alguns estudos, além da vitamina C, foram oferecidos outros suplementos (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; MARTINS et al., 2021; OMAR et al., 2022). No entanto, esses estudos foram incluídos e analisados porque apresentaram a suplementação de vitamina C em grupos isolados (específicos).

Segundo Chambial et al. (2013) e Carr et al. (2020) a dose administrada, a interação com alimentos e medicamentos, bem como a capacidade individual de absorção, podem afetar a biodisponibilidade e a utilização de vitamina C pelo organismo.

Uma metanálise com treze ECR investigou o efeito da suplementação em relação ao colesterol LDL, HDL e TG em pacientes com hipercolesterolemia que foram suplementados com pelo menos 500 mg/dia de vitamina C, durante o período mínimo de três semanas e máximo de vinte e quatro semanas (MCRAE, 2008). Observou-se que quatro dos estudos avaliados apresentaram redução significativa de LDL quando comparados ao grupo controle (pacientes com hipercolesterolemia) ou placebo. Na referida revisão, os TG foram avaliados em dez estudos, sendo que dois deles apresentaram redução quando comparados ao grupo controle, enquanto que em relação ao HDL dos 12 estudos avaliados, apenas 1 apresentou aumento significativo quando comparado ao grupo controle.

Wen et al. (1997) suplementaram 500 mg de vitamina C duas vezes ao dia em onze indivíduos durante o período de quatro semanas e observaram que a vitamina C não alterou o LDL, mas houve diminuição dos níveis plasmáticos de MDA (WEN; COOKE; FEELY, 1997). Além disso, estudos têm associado a concentração plasmática de vitamina C com a diminuição da frequência de eventos cardiovasculares (ASHOR et al., 2019; DEICHER; HÖRL, 2003; ELLINGSEN et al., 2009; YE; SONG, 2008).

Os estudos apresentados na revisão de Berretta et al. (2020), avaliaram os efeitos da vitamina C em doenças que podem ter aumento significativo do estresse oxidativo e do estado inflamatório, como sepse, câncer, doenças cardiovasculares, síndrome do desconforto agudo e cicatrização. No entanto, os autores afirmam que a falta de ensaios clínicos precisos impediu conclusões claras sobre o papel terapêutico da vitamina C.

O aumento dos níveis séricos de TG e LDL pode ser explicado pela redução da atividade da lipoproteína e da enzima lipase hepática com redução da depuração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (EL MASHAD; ELSAYED; NOSAIR, 2016). A maior suscetibilidade do LDL à peroxidação lipídica é considerada em pacientes em HD (KAYSEN; EISERICH, 2004), destacando-se que a principal lipoproteína plasmática carreadora de colesterol e ésteres de colesterol é a LDL, considerada a mais aterogênica.

Foi referido que pacientes com DRC apresentaram anormalidades lipídicas típicas, incluindo HDL baixo, TG aumentado, enquanto LDL e CT poderiam ser baixos, normais ou elevados (MIKOLASEVIC et al., 2017). E que, por sua vez, pacientes em hemodiálise apresentariam alterações distintas caracterizadas por aumento de TG, LDL normal ou discretamente reduzido e HDL reduzido (KLAFKE; MORIGUCHI; BARROS, 2005).

É reconhecido que anormalidades lipídicas e comorbidades, podem predispor a complicações cardiovasculares, que por sua vez acentuam a disfunção renal (KLAFKE; MORIGUCHI; BARROS, 2005). No entanto, a própria DRC pode contribuir para a manifestação de complicações cardiovasculares. As

alterações no perfil lipídico geralmente são observadas desde os estágios iniciais da doença e tendem a se tornar mais pronunciadas à medida que a DRC progride (KRONENBERG et al., 2003). Os lipídios que não são metabolizados adequadamente, permanecendo na circulação por períodos prolongados, aumentam o potencial aterogênico (LIU; ROSNER, 2006). Sendo assim, essas alterações nas lipoproteínas, superprodução de espécies reativas de oxigênio e aumento dos níveis de citocinas em pacientes em HD podem contribuir para a aterogênese acelerada (NGUYEN-KHOA et al., 2001; PAWLAK; MYSLIWIEC; PAWLAK, 2008). Dessa forma, como em pacientes com DRC a presença de dislipidemia pode aumentar a mortalidade cardiovascular (EL MASHAD; ELSAYED; NOSAIR, 2016), são necessários estudos adicionais e intervenções condizentes.

Em relação à presente metanálise, é importante ressaltar que vários fatores podem ter influenciado nos resultados obtidos. Khajehdehi (2000) e Abdollahzad et al. (2009) conduziram os estudos durante 12 semanas e administraram doses diárias de 200 mg e 107,1 mg de vitamina C, respectivamente. Ramos; Martínez-Castelao (2008) utilizaram 1000 mg por um período de 52 semanas. Apenas Abdollahzad et al. (2009) dosaram os níveis circulantes de vitamina C no início e final do estudo. Em relação ao risco de viés dos estudos da metanálise, no estudo com dose maior (1000 mg/dia), chama a atenção o fato de que o mesmo não descreveu corretamente a metodologia implementada no processo de randomização e cegamento dos pesquisadores (RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008). Além desse, o estudo de Khajehdehi (2000) apresentou algumas dúvidas no julgamento desse domínio.

Ao analisar os três estudos, o número amostral (suplementação e placebo) foi de 29 participantes no estudo de Khajehdehi (2000), 34 no estudo de Ramos e Martínez-Castelao (2008) e 42 no de Abdollahzad et al. (2009). Quanto à forma de administração da vitamina C, apenas o estudo de Abdollahzad et al. (2009) a referiu (comprimidos mastigáveis).

A avaliação das concentrações plasmáticas de vitamina C, propicia um perfil da situação do paciente e também quanto ao efeito da intervenção. Por este motivo, intervenções futuras com informações mais detalhadas dos protocolos, além de informações sobre a ingestão alimentar de vitamina C podem ser úteis.

Em conclusão, os resultados da metanálise indicaram que a suplementação de vitamina C teve um efeito redutor no colesterol LDL, mas não teve efeitos significativos nos níveis de CT, TG e HDL. A falta de uniformidade nas medidas de tendência central dos parâmetros de inflamação e estresse oxidativo, nos artigos avaliados, impediu a análise dos resultados por meio da metanálise.

Como limitações incluem-se a falta de conhecimento sobre a real ingestão alimentar de vitamina C e a ausência de mensuração de seus níveis plasmáticos, na maioria dos estudos, fatores com potencial de influenciar a biodisponibilidade dessa vitamina, dificultando uma análise dos efeitos da suplementação.

Como fragilidade de nossos achados, destacamos o pequeno número de estudos e a dificuldade na extrapolação dos dados, como a falta de informações sobre a ingestão alimentar e dos níveis plasmáticos de vitamina C. Ainda, dos três estudos que compuseram a metanálise, dois apresentaram alto risco de viés (KHAJEHDEHI, 2000; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008).

Os ECNR (CHAO et al., 2002; DE VRIESE et al., 2008; RUSKOVSKA et al., 2015; WASHIO et al., 2008) apresentaram baixo risco de viés nos sete domínios avaliados. Em relação aos ECR, embora a maior parte dos critérios avaliativos tenham sido de baixo risco de viés, alguns itens importante apresentaram fragilidades. Desses, três estudos (ABDOLLAHZAD et al., 2009; ZHANG et al., 2013; MARTINS et al., 2021) descreveram adequadamente a metodologia de randomização e cegamento dos pesquisadores, dois não forneceram essas informações (FUMERON et al., 2005; RAMOS; MARTÍNEZ-CASTELAO, 2008) e três apresentaram algumas dúvidas (KHAJEHDEHI, 2000; CANDAN et al., 2002; OMAR et al., 2022).

Portanto, para obter uma avaliação mais precisa dos efeitos da suplementação de vitamina C em pacientes em HD, são necessárias pesquisas

adicionais com ensaios clínicos rigorosamente controlados, para haver evidência para embasar a recomendação da suplementação dessa vitamina.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação de mestrado teve como objetivo avaliar efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico de adultos e idosos com doença renal crônica em hemodiálise, por meio de revisão sistemática com metanálise. Destaca-se:

- Foram identificados um total de doze ensaios clínicos, dos quais oito foram ECRs.

- A suplementação oral de vitamina C foi realizada na maioria das intervenções por meio de comprimidos ou cápsulas, e um único estudo realizou a suplementação por meio de sachê. A duração da intervenção nos estudos variou de 4 a 52 semanas e dose diária de 51,4 mg a 1000 mg.

- Ao analisar a associação entre os resultados apresentados nos estudos para os parâmetros de inflamação, estresse oxidativo e perfil lipídico, observou-se que a suplementação com vitamina C oral apresentou resultados heterogêneos entre os desfechos. As evidências sugerem que a suplementação oral de vitamina C na DRC pode ter efeitos benéficos em pacientes em HD, ao diminuir o LDL.

- Dois estudos relataram a ocorrência de efeitos adversos, incluindo sintomas gastrointestinais, cansaço e tontura, sugerindo que a suplementação de vitamina C foi segura na maioria dos estudos.

- Em relação ao risco de viés dos ECR, três estudos descreveram adequadamente a metodologia de randomização e cegamento dos pesquisadores, dois não forneceram essas informações e três apresentaram algumas dúvidas sobre o processo. Além disso, foi observado que os ECNR apresentaram baixo risco de viés nos sete domínios avaliados.

- Quanto a metanálise, houve efeito significativo na redução dos níveis séricos de LDL, sugerindo que essa redução pode ter sido favorecida com a suplementação oral de vitamina C, com dose mínima de 107,1 mg ao dia e tempo mínimo de 12 semanas.

- A suplementação oral de vitamina C pode ser benéfica, especialmente em pacientes com deficiência dessa vitamina. Portanto, ressaltamos a importância de avaliar os níveis plasmáticos de vitamina C antes de iniciar a suplementação.

- Destacamos a relevância de uma descrição mais detalhada da ingestão alimentar em intervenções futuras, visando monitorar especificamente a ingestão de vitamina C. Recomenda-se o uso de recordatórios alimentares para esse fim.

Os resultados desta revisão podem fornecer uma base para investigações futuras, utilizando desenhos de estudo mais robustos a fim de contribuir para orientações e diretrizes relacionadas à suplementação de vitamina C na DRC, que possam auxiliar a prática clínica. No entanto, é importante destacar que nossos achados requerem uma interpretação cautelosa e são insuficientes para embasar uma recomendação definitiva.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; JANEWAY, C. A. Immunology: improving on nature in the twenty-first century. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 129–138, 7 Jan. 2000.

ABDOLLAHZAD, H. et al. Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress and lipid profiles in hemodialysis patients. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 79, n. 5–6, p. 281–287, 2009.

ALI, S. et al. The user has requested enhancement of the downloaded file. **International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJBR)**, v. 9, n. 3, p. 1–8, 2018.

ASHOR, A. W. et al. Limited evidence for a beneficial effect of vitamin C supplementation on biomarkers of cardiovascular diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Nutrition research (New York, N.Y.)**, v. 61, p. 1–12, 1 Jan. 2019.

BALBINO, K. P. et al. Comparison between direct and indirect methods to diagnose malnutrition and cardiometabolic risk in hemodialysis patients. **Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association**, v. 30, n. 5, p. 646–654, 1 Out. 2017.

BARBOSA, F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, Jul. 2010.

BATISTA, M.; RODRIGUES, C. J. DE O. Alterações Metabólicas. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 15–19, 23 dez. 2004.

BATLOUNI, M.; PAULO, S. Hipótese Oxidativa da Aterosclerose e Emprego dos Antioxidantes na Doença Arterial Coronária. **Arq Bras Cardiol**, v. 68, n. 1, 1997.

BELLO, A. K. et al. Assessment of global kidney health care status. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 18, p. 1864–1881, 9 Maio 2017.

BELLO, A. K. et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. **BMJ**, v. 367, p. 38, 31 out. 2019.

BERRETTA, M. et al. Multiple effects of ascorbic acid against chronic diseases: Updated evidence from preclinical and clinical studies. **Antioxidants MDPI**, 1 Dez. 2020.

CABRERA, T. C.; CABRERA, T. C.; SERRANO, D. S. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. **Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**, v. 14, n. 1, 20 mar. 2014.

CANAVESE, C. et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 3, p. 540–549, 1 mar. 2005.

CANDAN, F.; GÜLTEKIN, F.; CANDAN, F. Effect of vitamin C and zinc on osmotic fragility and lipid peroxidation in zinc-deficient haemodialysis patients. **Cell Biochemistry and Function**, v. 20, n. 2, p. 95–98, 2002.

CÁRCAMO, J. M. et al. Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I kappa B alpha phosphorylation. **Biochemistry**, v. 41, n. 43, p. 12995–13002, 29 out. 2002.

CARR, A. C.; ROWE, S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1–19, 1 Jul. 2020.

CARRACEDO, J. et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, 20 mar. 2020.

CARRERO, J. J.; STENVINKEL, P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 4 Suppl 1, n. SUPPL. 1, 2009.

CERQUEIRA, F. M.; DE MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 441–449, mar. 2007.

CERULLO, G. et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, 28 out. 2020.

CHAGHOURI, P. et al. Two Faces of Vitamin C in Hemodialysis Patients: Relation to Oxidative Stress and Inflammation. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 1–26, 1 mar. 2021.

CHAMBIAL, S. et al. Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 4, p. 314, 1 out. 2013.

CHANG, S. K.; ISMAIL, A.; DAUD, Z. A. M. Ascorbic Acid: Properties, Determination and Uses. **Encyclopedia of Food and Health**, p. 275–284, 14 set. 2015.

CHAO, J.C.-J.; YUAN, M.-D.; CHEN, P.-Y.; CHIEN, S.-W. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients. **J. Nutr. Biochem**, 13, 653–663, 2002.

COACCIOLI, S. et al. Assessment of the oxidative stress markers in patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis treatment. **La Clinica Terapeutica**, v. 161, n. 5, p. 441–444, 1 set. 2010.

COBO, G.; LINDHOLM, B.; STENVINKEL, P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 33, n. suppl_3, p. 35–40, 1 out. 2018.

DAENEN, K. et al. **Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology***, 1 jun. 2019.

DAUD, Z. A. M.; ISMAIL, A.; SARMADI, B. Ascorbic Acid: Physiology and Health Effects. ***Encyclopedia of Food and Health***, p. 266–274, 14 Set. 2016.

DE MATTOS, A. M. et al. Study of Protein Oxidative Stress, Antioxidant Vitamins and Inflammation in Patients Undergoing either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. ***International journal for vitamin and nutrition research***, v. 84, n. 5–6, p. 261–268, 2014.

DE VRIESE, A. S. et al. Oral vitamin C administration increases lipid peroxidation in hemodialysis patients. ***Nephron - Clinical Practice***, v. 108, n. 1, 2008.

DEICHER, R.; HÖRL, W. H. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. ***Kidney & blood pressure research***, v. 26, n. 2, p. 100–106, 2003.

DELANEY, S. et al. Chemical and biological consequences of oxidatively damaged guanine in DNA. ***Free radical research***, v. 46, n. 4, p. 420–441, Abr. 2012.

EISELT, J. et al. The Effect of Intravenous Iron on Oxidative Stress in Hemodialysis Patients at Various Levels of Vitamin C. ***Blood Purification***, v. 24, n. 5–6, p. 531–537, Dez. 2006.

EL MASHAD, G. M.; ELSAYED, H. M.; NOSAIR, N. A. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. ***Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation***, v. 27, n. 6, p. 1148, 1 Nov. 2016.

EL NAHAS, M. et al. The global challenge of chronic kidney disease. ***Kidney international***, v. 68, n. 6, p. 2918–2929, Dez. 2005.

ELLINGSEN, I. et al. Vitamin C consumption is associated with less progression in carotid intima media thickness in elderly men: A 3-year intervention study.

Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, v. 19, n. 1, p. 8–14, 2009.

ELLULU, M. S. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. **Inflammopharmacology**, v. 25, n. 3, p. 313–328, 1 jun. 2017.

FALUDI AA, I. M. et al. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/whBsCyzTDzGYJcsBY7YVkWn/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 30 Jan. 2023.

FERRETTI, G. et al. Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. **Clinical biochemistry**, v. 41, n. 6, p. 381–386, Abr. 2008.

FIORILLO, C., OLIVIERO, C., RIZZUTI, G., NEDIANI, C., PACINI, A., AND NASSI, P. Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Renal Patients Receiving Regular Haemodialysis. **Clin. Chem. Lab. Med.** 36 (3), 149–153. doi:10.1515/CCLM. 0,28, 1998.

FORD, E. S. et al. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. **European journal of clinical nutrition**, v. 57, n. 9, p. 1157–1163, 1 set. 2003.

FOUQUE, D. et al. EBPG guideline on nutrition. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 22 Suppl 2, n. SUPPL.2, Maio 2007.

FOYER, C. H.; NOCTOR, G. Redox regulation in photosynthetic organisms: signaling, acclimation, and practical implications. **Antioxidants & redox signaling**, v. 11, n. 4, p. 861–905, 1 abr. 2009.

FUMERON, C. et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 9, p. 1874–1879, 2005.

GERARD, C.; ROLLINS, B. J. Chemokines and disease. **Nature immunology**, v. 2, n. 2, p. 108–115, Fev. 2001.

GEST, N.; GAUTIER, H.; STEVENS, R. Ascorbate as seen through plant evolution: the rise of a successful molecule? **Journal of Experimental Botany**, v. 64, n. 1, p. 33–53, 1 Jan. 2013.

GHIADONI, L. et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. **Journal of Nephrology**, v. 17, n. 4, p. 512–519, 1 Jul. 2004.

GRANATA, S. et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. **BMC Genomics**, v. 10, 21 ago. 2009.

GUPTA, J. et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 12, p. 1938–1946, 2012.

HEIDARI, B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 4, n. 1, p. 611, 2013.

HIMMELFARB, J. Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Cardiology Clinics**, v. 23, n. 3, p. 319–330, 2005.

HONGSAWONG, N. et al. Vitamin C deficiency and impact of vitamin C administration among pediatric patients with advanced chronic kidney disease. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**, v. 36, n. 2, p. 397–408, 1 Fev. 2021.

HORL, W. H.; STEINHAUER, H. B.; SCHOLLMAYER, P. Plasma levels of granulocyte elastase during hemodialysis: effects of different dialyzer membranes. **Kidney international**, v. 28, n. 5, p. 791–796, 1985.

IBRAHIM VARAN, H. et al. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes. **International journal of nephrology and renovascular disease**, v. 3, p. 39–45, 2010.

IKIZLER, T. A. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 3, p. S1–S107, 1 set. 2020.

JANG, I. S. et al. Effects of Vitamin C or E on the Pro-inflammatory Cytokines, Heat Shock Protein 70 and Antioxidant Status in Broiler Chicks under Summer Conditions. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 27, n. 5, p. 749, 2014.

KAMGAR, M. et al. Antioxidant Therapy Does Not Ameliorate Oxidative Stress and Inflammation in Patients With End-Stage Renal Disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 101, n. 4, p. 336–344, 1 abr. 2009.

KAYSEN, G. A.; EISERICH, J. P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 15, n. 3, p. 538–548, mar. 2004.

KDIGO. Official Journal Of the International Society Of Nephrology KDIGO 2012 - **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**. 2013.

KEANE, W. F.; TOMASSINI, J. E.; NEFF, D. R. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 20, n. 2, p. 123–133, 2013.

KHAJEHDEHI P. Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis. **Scand J Urol Nephrol**, 34(1): 62–66, 2000.

KLAFKE, A.; MORIGUCHI, E.; BARROS, E. Perfil Lipídico de Pacientes Com Insuficiência Renal Crônica em Tratamento Conservador, Hemodiálise ou Diálise Peritonial. **J. Bras. Nefrol.**, v. 27, n. 3, p. 116–123, 22 Set. 2005.

KRITHARIDES, L.; STOCKER, R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v. 164, n. 2, p. 211–219, 2002.

KRONENBERG, F. et al. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. **Kidney international. Supplement**, v. 63, n. 84, 2003.

LA RUSSA, D. et al. Oxidative Balance and Inflammation in Hemodialysis Patients: Biomarkers of Cardiovascular Risk? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 1 Jan. 2019.

LEVIN, A. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal**, v. 179, n. 11, p. 1154–1162, 18 Nov. 2008.

LEVINE, M.; PADAYATTY, S. J.; ESPEY, M. G. Vitamin C: A Concentration-Function Approach Yields Pharmacology and Therapeutic Discoveries. **Advances in Nutrition**, v. 2, n. 2, p. 78–88, 1 mar. 2011.

LIAKOPOULOS, V. et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

LING, X. C.; KUO, K. L. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Renal Replacement Therapy**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 12 Dez. 2018.

LIU, J.; ROSNER, M. H. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. **Seminars in Dialysis**, v. 19, n. 1, p. 32–40, Jan. 2006.

LIYANAGE, T. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **Lancet (London, England)**, v. 385, n. 9981, p. 1975–1982, 16 Maio 2015.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, 15 Dez. 2012.

LYKKESFELDT, J.; POULSEN, H. E. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. **The British journal of nutrition**, v. 103, n. 9, p. 1251–1259, Maio 2010.

MANELA-AZULAY, M. et al. Vitamina C. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 3, p. 265–272, 2003.

MARINHO, A. W. G. B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379–388, 9 Out. 2017.

MARTINS, M. L. et al. Vitamin C decreases reduced glutathione in chronic haemodialysis patients: a pilot, randomised, double-blind trial. **International Urology and Nephrology**, v. 53, n. 8, p. 1695–1704, 1 Ago. 2021.

MAT DAUD, Z. A. et al. Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. **Vascular health and risk management**, v. 8, n. 1, p. 187–195, 2012.

MATSUSHITA, K. et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. **Nature reviews. Nephrology**, v. 18, n. 11, p. 696–707, 1 Nov. 2022.

MCRAE, M. P. Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. **Journal of Chiropractic Medicine**, v. 7, n. 2, p. 48–58, Jun. 2008.

MIHAI, S. et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. **Journal of immunology research**, v. 2018, 2018.

MIKOLASEVIC, I. et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 10, p. 35, 7 Feb. 2017.

MODLINGER, P. S.; WILCOX, C. S.; ASLAM, S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. **Seminars in Nephrology**, v. 24, n. 4, p. 354–365, 2004.

MORENA, M. et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: A contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. 3, p. 422–427, 2002.

MOSS, R. B. et al. Th1/Th2 cells in inflammatory disease states: therapeutic implications. **Expert opinion on biological therapy**, v. 4, n. 12, p. 1887–1896, Dez. 2004.

NASCIMENTO, L. M. et al. Association between the consumption of antioxidant nutrients with lipid alterations and cardiometabolic risk in adolescents. **Revista de Nutrição**, v. 31, n. 2, p. 183–197, 1 Mar. 2018.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871–882, 2010.

NERBASS, F. B. et al. Brazilian Dialysis Survey 2020. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 3, p. 349–357, 23 Feb. 2022.

NGUYEN-KHOA, T. et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. **Nephrology, dialysis, transplantation** :

official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, v. 16, n. 2, p. 335–340, 2001.

NIKI, E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. **The American journal of clinical nutrition**, v. 54, n. 6 Suppl, 1991.

OBBERG, B. P. et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Kidney international**, v. 65, n. 3, p. 1009–1016, 2004.

OMAR, S. et al. Evaluation of the combination effect of rutin and vitamin C supplementation on the oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 8 Set. 2022.

PADOVANI, R. M. et al. Dietary reference intakes: application of tables in nutritional studies. **Rev. Nutr**, v. 19, n. 6, p. 741–760, 2006.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 1 Dez. 2021.

PALLESCHI, S. et al. Vitamins (A, C and E) and oxidative status of hemodialysis patients treated with HFR and HFR-Supra. **BMC Nephrology**, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2016.

PAWLAK, K.; MYSLIWIEC, M.; PAWLAK, D. Oxidative stress, phosphate and creatinine levels are independently associated with vascular endothelial growth factor levels in patients with chronic renal failure. **Cytokine**, v. 43, n. 1, p. 98–101, jul. 2008.

PECOITS-FILHO, R. et al. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. **Pediatric Nephrol**, v. 20, p. 714–720, 2005.

PODKOWIŃSKA, A.; FORMANOWICZ, D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 1–54, 1 Ago. 2020.

PRASAD, K.; MISHRA, M. AGE–RAGE Stress, Stressors, and Antistressors in Health and Disease. **The International Journal of Angiology: Official Publication of the International College of Angiology, Inc**, v. 27, n. 1, p. 1, 1 Mar. 2018.

RAFIGHI, ZAHRA et al. The Effect of Vitamin C and E on Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Global Journal of Health Science**, v. 3, n. 2, p. p69, 28 Set. 2011.

RAMOS, R.; GÓMEZ-GERIQUÉ, N.; MARTÍNEZ-CASTELAO, Lipoprotein oxidation profile in end-stage renal disease patients. Role of vitamin C supplementation. **NEFROLOGÍA**. v. XXV, n. 2, p. 178-184, 2005.

RAMOS, R.; MARTÍNEZ-CASTELAO, A. Lipoperoxidation and hemodialysis. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 57, n. 10, p. 1369–1374, 2008.

RAPA, S. F. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease- Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 1, 1 Jan. 2019.

ROSENGREN, B.-I. et al. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. **Am J Physiol Renal**, v. 304, p. 198–206, 2013.

RUSKOVSKA, T. et al. Ankyrin is the major oxidised protein in erythrocyte membranes from end-stage renal disease patients on chronic haemodialysis and oxidation is decreased by dialysis and vitamin C supplementation. **Free Radical Research**, v. 49, n. 2, p. 175–185, 1 Fev. 2015.

SANTOS, J. T. et al. The effects of supplementation with Vitamin C. **Revista Conhecimento Online**, v. 1, p. 139–163, 1 Jan. 2019.

SCARPIONI, R. et al. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins. **World Journal of Nephrology**, v. 1, n. 6, p. 184, 12 Dez. 2012.

SHLIPAK, M, FRIED L, CUSHMAN M, MANOLIO T, PETERSON D, STE-HMAN-BREEN C. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. **JAMA** 293(14):1737–1745, 2005.

SIES, H. Biochemistry of Oxidative Stress. **Angewandte Chemie International Edition in English**, 1 Jan. 1986.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. **Oxidative Stress**. n. 1, 2017.

STEHOUWER, C. D. A. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 19, n. 4, p. 778–781, Abr. 2004.

STENVINKEL, P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. **Blood purification**, v. 19, n. 2, p. 143–151, 2001.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 17 Suppl 8, n. SUPPL. 8, p. 33–38, 2002.

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. **BMJ (Online)**, v. 355, 2016.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, 2019.

SUN, J. et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 11, n. 7, p. 1163–1172, 2016.

TAKAHASHI, N. et al. Decreased plasma level of vitamin C in chronic kidney disease: comparison between diabetic and non-diabetic patients. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 26, n. 4, p. 1252–1257, Abr. 2011.

TAMADON, M. R. et al. Clinical Trial on the Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles in Diabetic Hemodialysis. **Hormone and metabolic research**, v. 50, n. 1, p. 50–55, 1 Jan. 2018.

TBAHRITI, H. F. et al. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients. **Biochemistry Research International**, 2013.

TSUCHIYA JYUNICHI et al. Interaction of Galvinoxyl Radical with Ascorbic Acid, Cysteine, and Glutathione in Homogeneous Solution and in Aqueous Dispersions. <https://doi.org/10.1246/bcsj.58.326>, v. 58, n. 1, p. 326–330, 27 jun. 1985.

TZANNO, C.; MARTINS, B. SBN 2017 Censo. 2018.

VANNUCCHI H, MOREIRA EAM, CUNHA DF DA, JUNQUEIRA-FRANCO MVM, BERNARDES MM, JORDÃO JÚNIOR AA. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. **Medicina**. 31 31-44, 1998.

WASHIO, K. et al. Oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients and its effect on the plasma level of oxidized ascorbic acid and Cu/Zn superoxide

dismutase, an oxidative stress marker. **Nephron - Clinical Practice**, v. 109, n. 2, Jul. 2008.

WEN, Y.; COOKE, T.; FEELY, J. The effect of pharmacological supplementation with vitamin C on low-density lipoprotein oxidation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, n. 1, p. 94–97, 1 Jul. 1997.

WITKO-SARSAT, V. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney international**, v. 49, n. 5, p. 1304–1313, 1996.

WU, X.; SCHAUSS, A. G. Mitigation of inflammation with foods. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 27, p. 6703–6717, 11 Jul. 2012.

YE, Z.; SONG, H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology**, v. 15, n. 1, p. 26–34, 2008.

ZASOWSKA-NOWAK, A. et al. Strawberries Added to the Usual Diet Suppress Fasting Plasma Paraoxonase Activity and Have a Weak Transient Decreasing Effect on Cholesterol Levels in Healthy Nonobese Subjects. <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2015.1065523>, v. 35, n. 5, p. 422–435, 3 Jul. 2016.

ZHANG, K. et al. Cross-over study of influence of oral vitamin C supplementation on inflammatory status in maintenance hemodialysis patients. **BMC Nephrol.** 14:252–253, 2013.

ZHU, C.; MERTENS, P. R. IgA nephropathy and oxidative stress: News on clinically evaluated biomarkers hits the stage. **International Urology and Nephrology**, v. 44, n. 4, p. 1277–1280, Ago. 2012.

ZOROVA, L. D. et al. Mitochondrial membrane potential. **Analytical biochemistry**, v. 552, p. 50–59, 1 Jul. 2018.

APÊNDICE 1 - NOTA DE IMPRENSA

A pesquisa em questão teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD), por meio de uma revisão sistemática com metanálise.

A DRC é uma preocupação de saúde pública devido à perda progressiva e irreversível da função renal. Estudos mostram uma epidemia global de DRC, afetando cerca de 10% da população. A progressão da DRC está associada ao aumento da inflamação e do estresse oxidativo, os quais são responsáveis pela manifestação de inúmeras complicações, como desnutrição, alteração do perfil lipídico, aterosclerose, calcificação da artéria coronária, insuficiência cardíaca, bem como aumento da mortalidade cardiovascular.

A vitamina C, conhecida por seu potencial antioxidante, pode minimizar o estresse oxidativo, a inflamação e as alterações no perfil lipídico na DRC. As pessoas com DRC e em tratamento com HD, geralmente necessitam restringir os alimentos fonte de potássio que também são fontes de vitamina C. A literatura apresenta resultados de estudos contraditórios quanto aos efeitos da suplementação de vitamina C, com alguns sugerindo efeitos benéficos e outros relatando um efeito pró-oxidante em pacientes submetidos à HD. Portanto, esta dissertação buscou responder à pergunta: Qual é o efeito da suplementação de vitamina C em marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e perfil lipídico em adultos e idosos com doença renal crônica?

As evidências obtidas indicam que a suplementação de vitamina C na DRC pode ter efeitos benéficos em pacientes em HD, principalmente na redução dos níveis de LDL. No entanto, é importante destacar que foram encontrados poucos estudos com suplementação exclusiva de vitamina C e, em alguns deles, a metodologia não foi muito detalhada. Assim, os nossos achados requerem uma interpretação cautelosa e são insuficientes para embasar uma recomendação definitiva.

Os resultados desta revisão podem fornecer uma base para investigações futuras, utilizando desenhos de estudo mais robustos, a fim de contribuir para orientações e diretrizes relacionadas à suplementação de vitamina C na DRC, de modo a auxiliar a prática clínica.

O trabalho foi realizado pela aluna Issana Marques de Oliveira, sob a orientação da Profa. Dra. Daniela Barbieri Hauschild e coorientação da Profa. Dra. Elisabeth Wazlawik, no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC), visando à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Mais informações podem ser solicitadas através do e-mail: issana.marques@gmail.com

Financiamento: Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina e Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina (UNIEDU).