

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 6 de agosto de 2020

A aplicação de altas doses de vitamina C intravenosa em infecções graves de vírus respiratórios

por DU Li-ping (1), MEI Dan (1) *, LI Da-kui (1), CHEN Qi (2), WANG Zi-hou (3)

(OMNS 6 de agosto de 2020) A infusão intravenosa de altas doses de vitamina C (IVC) é usada como parte do tratamento de suporte para pacientes com infecção viral respiratória grave, mas o regime de dosagem e a eficácia clínica ainda são controversos. Este artigo de revisão apresenta as funções fisiológicas e características in vivo da vitamina C, e o mecanismo de suas ações antivirais in vitro e in vivo. Esta revisão também resume e analisa a base teórica e a evidência clínica existente da aplicação de VCI em pacientes com infecção viral respiratória grave, incluindo pacientes gravemente enfermos, bem como resumindo a eficácia e segurança de diferentes regimes de dosagem, a fim de fornecer referências para aplicação clínica racional.

A infecção grave de vírus respiratórios é uma doença com risco de vida, especialmente quando medicamentos e vacinas específicos estão ausentes. O tratamento de suporte é de particular importância nessas circunstâncias. Muitos hospitais na China e em todo o mundo têm usado infusão intravenosa de altas doses de vitamina C (IVC) para tratar pacientes criticamente enfermos e têm obtido resultados positivos [1]. No entanto, ainda existem controvérsias na área sobre o regime posológico e a eficácia do tratamento da vitamina C. Este artigo tem como objetivo analisar o mecanismo e as evidências clínicas do tratamento com altas doses de vitamina C em infecções virais respiratórias graves, a fim de fornecer uma referência racional aplicações clínicas.

Informações do autor

1. DU Li-ping, MEI Dan, LI Da-kui, Departamento de Farmácia, Peking Union Medical College Hospital, Academia Chinesa de Ciências Médicas e Peking Union Medical College, Pequim 100730, China ;

2. CHEN Qi, Departamento de Farmacologia, Toxicologia e Terapêutica, Centro Médico da Universidade de Kansas, KS Kansas City 66160, EUA ;

3. WANG Zi-hou, Centro de Avaliação de Medicamentos, Administração Nacional de Produtos Médicos, Pequim 100022, China

Autor para correspondência: Mei, Dan meidanpumch @ 163. com

Financiamento: The Capital Health Development Research Project of China (Shoufa 2018-3-4017) e Academia Chinesa de Ciências Médicas Medicine and Health Technology Innovation Project (2017-12M-1-011). Chen, Qi não recebeu financiamento de nenhum desses recursos.

Manuscrito recebido 16-04-2020 pelo Clinical Medication Journal. Publicado em Clinical Medication Journal Vol 18, No. 7. Julho 2020. Doi : 10. 3969 / j. issn. 1672-3384. 2020. 07. 015 Traduzido para o inglês 2020-08-01. Reproduzido com permissão.

1. Funções fisiológicas e características da vitamina C

A vitamina C (ácido L-ascórbico) é uma vitamina essencial solúvel em água e participa de várias funções fisiológicas como antioxidante e co-fator para muitas enzimas [2]. Por causa da perda de função no gene da L-gulono- γ -lactona oxidase (GLO), o gene que codifica a enzima crítica na biossíntese da vitamina C, os humanos devem contar com a ingestão exógena dessa vitamina para manter as funções fisiológicas normais [3]. Em adultos normais, a ingestão diária de vitamina C de 0,1 g (masculino 0,9 g, feminino 0,075 g) pode atender às necessidades diárias [4]. A concentração plasmática em um adulto saudável é cerca de 50-80 $\mu\text{mol} / \text{L}$, enquanto as concentrações nos tecidos excedem amplamente a concentração plasmática e podem atingir níveis milimolares [5]. O corpo humano geralmente armazena cerca de 1,5 g de vitamina C em todos os tecidos. Uma única dose oral pequena (por exemplo, 0,2 g) de vitamina C pode ser absorvida 100%, mas ao tomar uma única dose grande (por exemplo, 1,25 g) a absorção intestinal é saturada e a biodisponibilidade cai para 33% [6]. Grandes doses contínuas de vitamina C oral (por exemplo, 3 g a cada 4 horas, dose diária total de 18 g) fornecem uma concentração máxima de pico de cerca de 220 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Mas a infusão intravenosa de altas doses de vitamina C contorna a limitação da absorção intestinal, e a concentração sanguínea de pico pode chegar a cerca de 15.000 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ou até mais [7-8].

2. Os mecanismos antivirais da vitamina C in vivo e in vitro

Estudos in vitro mostraram que a vitamina C pode inativar vários tipos de vírus de DNA e RNA circulantes em um nível de concentração equivalente à suplementação oral humana. Acredita-se que o mecanismo antiviral seja que a vitamina C produz radicais livres no processo de auto-oxidação e inativa os vírus pela degradação dos ácidos nucleicos virais [9]. In vivo, é relatado que a vitamina C estimula as atividades imunológicas, além de dirigir a inativação dos ácidos nucleicos virais [9-10]. O mecanismo antiviral da vitamina C em concentrações farmacológicas parece ser diferente de uma concentração fisiológica. Estudos celulares e animais descobriram que ao atingir as concentrações farmacológicas (2,5 ~ 20 mmol / L), a vitamina C produz peróxido de hidrogênio sob catálise de íons transmetálicos e inativa os vírus sem prejudicar as células hospedeiras, inibindo a replicação do vírus na célula e reduzindo infectividade viral [11-13]. Os efeitos ideais da inativação viral foram alcançados no estágio inicial da infecção do vírus (8-12 horas após a infecção) [13]. No entanto, esses resultados positivos em estudos com células e animais não alcançaram resultados claros e consistentes quando traduzidos em aplicações clínicas. Em 2013, uma meta-análise incluindo 29 ensaios clínicos (n = 11 306) mostrou que as doses preventivas orais de vitamina C ($\geq 0,2$ g / d) não reduziram a incidência de resfriados na população em geral [14]. No entanto, em subgrupos sob esforço físico intensivo (n = 598), como atletas radicais e soldados em treinamento de inverno, a suplementação de vitamina C oral reduziu a incidência de

resfriados em 50% (RR = 0,48, IC 95%: 0,35 ~ 0,64) [14], sugerindo que a vitamina C oral é benéfica na prevenção de resfriados para certas populações (como pessoas em atividades físicas de alta intensidade). A mesma análise também descobriu que as doses preventivas orais de vitamina C ($\geq 0,2$ g / d) podem melhorar a duração e a gravidade dos sintomas de resfriado quando tomadas antes do aparecimento desses sintomas, mas se tomadas após o aparecimento dos sintomas, nenhuma melhora significativa foi encontrada até mesmo ≥ 1 g / d de vitamina C oral [14].

3. Base teórica das aplicações de infusão intravenosa de altas doses de vitamina C em doenças agudas e graves

Muitos estados de doença alteram a homeostase da vitamina C no corpo humano. Alguns exemplos são infarto do miocárdio, pancreatite aguda, sepse e outras doenças agudas e críticas. Nessas circunstâncias, a concentração de vitamina C geralmente diminui significativamente [15-17]. Estudos demonstraram que a queda da concentração de vitamina C no sangue (para cerca de 18 $\mu\text{mol} / \text{L}$ em média) é um sinal previsível em pacientes com sepse grave [18]. Níveis baixos de vitamina C no sangue estão associados a falência de múltiplos órgãos e mau prognóstico em pacientes com sepse [19]. A queda dos níveis de vitamina C pode ser devido a pelo menos dois mecanismos. Por outro lado, a liberação de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), afeta a regulação celular da absorção de vitamina C, resultando em diminuição dos níveis intracelulares de vitamina C [20]. Por outro lado, como nas doenças agudas e graves o estresse oxidativo e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) aumentam, a utilização de antioxidantes como a vitamina C também aumenta acentuadamente. O aumento da demanda e utilização de vitamina C também se originam na necessidade de produzir mais glóbulos brancos e para sua diferenciação [21]. Na síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) induzida por sepse, a vitamina C pode fortalecer a barreira epitelial pulmonar e acelerar a eliminação da efusão pulmonar ao aumentar a regulação epigenética e transcricional de várias proteínas e vias, incluindo aquaporina-5, proteína nodal reguladora transmembrana da fibrose cística (CFTR), canal de sódio epitelial e Na⁺ / K⁺ + ATPase [22]. Estudos também mostraram que a infusão intravenosa de grandes doses de vitamina C (IVC) diminuiu significativamente os níveis de DNA circulante e sindecina-1 circulante em pacientes com SDRA, ambos associados a risco aumentado de falência de múltiplos órgãos e mortalidade por SDRA [2]. Além disso, a linfopenia é uma manifestação clínica comum na SDRA. A vitamina C é um fator essencial para promover a produção e atividade de linfócitos e é importante para o funcionamento dos linfócitos [23]. Portanto, é considerado razoável o uso de VCI nos estágios iniciais da sepse grave [24].

4. Evidências clínicas para aplicação de VCI em pacientes agudos e gravemente enfermos

4. 1. A eficácia e segurança da VCI em pacientes agudos e gravemente enfermos

Já em 1989, houve relatos de aplicação eficaz de VCI em pacientes com doenças agudas graves, principalmente em pacientes com SDRA com VCI 1 g q6 h combinada com outros antioxidantes (N acetilcisteína, selênio e vitamina E) [25]. Os resultados mostraram que a mortalidade no grupo de tratamento (n = 16) foi significativamente menor do que a do grupo de controle (n = 16) (37% vs. 71%, P <0,01). Um artigo publicado em 2014 relatando um ensaio clínico de fase I de VCI em pacientes sépticos [18] mostraram que havia uma dependência da dose de VCI na prevenção de falência de múltiplos órgãos. A pontuação de falência de órgão sequencial (pontuação SOFA) após o tratamento de VCI foi significativamente menor do que a do grupo de controle com placebo, e tanto no grupo de

alta dose (50 mg / kg q6 h, 4 dias no total) quanto no grupo de baixa dose (12,5 mg / kg q6 h, 4 d), houve uma diminuição na proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e outros indicadores de inflamação em comparação com o grupo placebo [18]. O estudo não encontrou eventos adversos relacionados à VCI, indicando que a VCI é segura em pacientes sépticos [18]. Outro estudo retrospectivo publicado em 2017 usando IVC (1,5g q6 h, 4 dias ou até a internação na UTI) combinado com hidrocortisona e vitamina B1 em sepse grave e choque séptico (n = 47) mostrou que em comparação com o grupo de controle histórico (n = 47), a taxa de mortalidade hospitalar foi reduzida em 31,9%, e a duração do uso de hipertensivos também foi significativamente reduzida (18,3 h vs. 54,9 h, $P < 0,001$) [26]. Outro ensaio clínico duplo-cego randomizado em um único centro (n = 28) mostrou que a VCI a 25 mg / kg a cada 6 h por um total de 3 dias reduziu significativamente a taxa de mortalidade de 28 dias em comparação com o grupo de controle com placebo (14,3% vs. 64,3%, $P < 0,01$) [27].

No entanto, o efeito terapêutico da vitamina C está em questão, uma vez que vários outros estudos clínicos mostraram resultados conflitantes. Em 2019, uma meta-análise incluindo 44 estudos de um total de 6455 pacientes gravemente enfermos mostrou que a vitamina C em geral não melhorou a mortalidade, o tempo de internação hospitalar ou a internação na UTI [28]. No entanto, a meta-análise não fez distinção entre infusão oral e intravenosa e não fez distinção entre doses altas e baixas. Vários estudos na China também revisaram e avaliaram sistematicamente o impacto da vitamina C no prognóstico de pacientes gravemente enfermos ou com sepse [29-30], e também não encontraram redução na taxa de mortalidade e controvérsias no tempo de internação na UTI e no tempo total de internação. Novamente, esses estudos também não fizeram distinção entre as dosagens de vitamina C e as vias de administração.

A pesquisa CITRIS-ALI publicada em 2019 [31] é um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em grande escala para pacientes com sepse e SDRA. O grupo IVC (n = 84) recebeu vitamina C 50 mg / kg q6 h por via intravenosa por 4 dias, e o grupo controle recebeu um placebo (n = 83). Verificou-se que os 2 grupos não tinham diferença significativa em vários índices de desfecho primário, ou seja, pontuação SOFA no dia 4, PCR no dia 7 e níveis de trombomodulina ($P > 0,05$), mas no desfecho secundário, o 28- mortalidade no dia, o grupo IVC foi significativamente menor do que o grupo controle (29,8% vs. 46,3%, $P < 0,05$). Nenhum evento adverso relacionado ao estudo foi encontrado durante o julgamento.

A pesquisa VITAMINS publicada em fevereiro de 2020 [32] é o maior ensaio clínico sobre IVC até agora [32]. Este ensaio clínico multicêntrico, controlado e randomizado, recrutou 211 pacientes com choque séptico. O grupo de intervenção (n = 107) recebeu infusão intravenosa de vitamina C 1,5 g q6 h, hidrocortisona 50 mg q6 h, e vitamina B1, o grupo controle (n = 104) recebeu hidrocortisona intravenosa sozinha 50 mg q6 h; ambos os grupos foram administrados até o alívio do choque ou os 10 dias mais longos. Os resultados não mostraram diferença estatística no desfecho primário - o tempo de sobrevivência de 7 dias sem hipertensivos (122,1 h vs. 124,6 h, $P > 0,05$), bem como nenhuma diferença estatística na maioria dos desfechos secundários, como 28 -d mortalidade, tempo cumulativo de 28 dias sem hipertensão, tempo de internação hospitalar, etc. O grupo de intervenção só teve

melhor desempenho na diminuição do escore SOFA no dia 3 (-2 pontos vs. -1 pontos, $P < 0,05$).

4.2. Pesquisa sobre diferentes regimes de dosagem de IVC

Os resultados controversos e conflitantes de diferentes estudos podem estar relacionados às diferentes doses e horários de administração de vitamina C. No entanto, um plano de dosagem ideal ainda não foi determinado. Um estudo farmacocinético foi relatado em 20 pacientes criticamente enfermos usando diferentes dosagens e métodos de infusão de IVC [33]. Os participantes foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: 2 g / d (1 g q12 h 15 min infusão IV rápida), 2 g / d (infusão IV contínua), 10 g / d (5 g q12 h 15 min infusão IV rápida) e 10 g / d (infusão IV contínua), com cada grupo recebendo VCI por 48 horas. Os resultados mostraram uma relação linear entre as doses de vitamina C e as concentrações sanguíneas. A dose de 2 g / d apenas trouxe a concentração sanguínea ao nível fisiológico normal, e 10 g / d alcançou concentrações excessivamente altas. Com infusões rápidas, houve picos de concentração em ~ 1 h de infusão com C_{max} na faixa de $1060 \sim 1391 \mu\text{mol} / \text{L}$, enquanto com infusão contínua, nenhum valor de pico de plasma foi detectado e a concentração de sangue em estado estacionário flutuou entre 228 e $1681 \mu\text{mol} / \text{L}$. A concentração máxima alcançada pela infusão contínua foi menor do que a infusão de pulso rápido da mesma dose em frações. Os autores também sugeriram que a alta concentração produzida por 10 g / d VCI pode fornecer um método favorável para as células absorverem rapidamente a vitamina C, mas também pode aumentar a excreção urinária de oxalato e o risco de alcalose metabólica leve. O estudo não foi conclusivo sobre se a infusão de pulso rápido poderia fornecer melhores efeitos terapêuticos do que a infusão contínua. 48 horas após a interrupção da infusão, os níveis de vitamina C no sangue do grupo 2 g / d e 10 g / d grupo não eram mais estatisticamente significativos ($P > 0,05$), e 15% dos pacientes tinham níveis de vitamina C caídos abaixo do limite inferior do nível fisiológico normal,

5. Evidência de aplicação clínica de VCI em infecção viral respiratória grave

Já em 2003, no surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS), alguns estudiosos fora da China sugeriram o uso de vitamina C para infecções virais respiratórias graves [34]. Em 2017, ocorreu o primeiro uso bem-sucedido de IVC nos Estados Unidos para o tratamento de SDRA causada por enterovírus / infecção por rinovírus. O paciente recebeu uma dose diária de 0,2 g / kg, dividida em 4 infusões IV [35]. Além disso, existem relatos dispersos sobre a vitamina C no controle eficaz da influenza (incluindo a influenza aviária A H5N1) [36]. No entanto, não existe um estudo clínico controlado randomizado publicado sobre o tratamento de infecções respiratórias virais graves com VCI. Desde o surto do COVID-19 causado pelo SARS-CoV-2 no final de 2019, muitos hospitais em clínicas na China têm usado a VCI no tratamento do COVID-19 e ganharam experiência e resultados positivos em casos individuais [1]. No "Consenso de Especialistas sobre o Tratamento Abrangente da Doença por Coronavírus 2019 na cidade de Xangai" [37], a IVC é recomendada quando casos leves a moderados correm o risco de progredir para condições mais graves. IVC também é recomendado em "O Consenso de Especialistas sobre o Uso Racional de Medicamentos da Pneumonia do Novo Coronavírus na Província de Guangdong (Terceira Edição)" na prevenção e redução do "[38]. Com base na experiência de tratamento adquirida em Xangai, hospitais em Nova York, EUA, também utilizaram a VCI em pacientes com COVID-19 grave, com doses específicas determinadas pelo médico assistente. Em fevereiro de 2020, o Wuhan University Zhongnan Hospital assumiu a liderança no lançamento oficial de um ensaio clínico prospectivo randomizado controlado de fase II usando IVC em casos graves de

COVID-19 (NCT04264533) [39]. O estudo usa 12 g de vitamina C com bomba IV contínua a cada 12 h por 7 dias no grupo de intervenção, e o grupo de controle é infundido com água estéril em paralelo. O desfecho primário é o tempo de sobrevivência livre de ventilação de 28 dias. O estudo deve recrutar 140 pacientes e deve ser concluído em setembro de 2020. Um ensaio clínico multicêntrico randomizado e controlado de fase III lançado em novembro de 2018 no Canadá (pesquisa LOVIT, NCT03680274) [40] planeja incluir pacientes com COVID-19 que atendam aos critérios de inclusão do estudo para infecções graves. O grupo de intervenção recebe IVC 50 mg / kg em 30-60 min a cada 6 horas por 96 horas, o grupo de controle recebe 5% de glicose ou solução salina em paralelo. O desfecho primário é a mortalidade em 28 dias ou a taxa de falência de órgãos persistente em 28 dias. O estudo LOVIT planeja inscrever 800 pacientes e deve ser concluído no final de 2022. Espera-se que dados clínicos de alta qualidade definam mais claramente o papel da VCI no tratamento de infecções virais respiratórias graves.

Resumo

Embora a vitamina C seja sintetizada artificialmente há quase cem anos, ainda não há consenso científico sobre seu papel no tratamento de infecções, tumores, sepse, SDRA e outras doenças. Muitas controvérsias ainda existem na eficácia clínica do tratamento de suporte de VCI em pacientes criticamente enfermos. Dado que os estudos pré-clínicos in vitro e in vivo demonstraram o amplo espectro de efeitos antivirais do IVC e seu estresse antioxidante e efeito imunomodulador, a infusão intravenosa de alta dose de vitamina C foi aplicada empiricamente a pacientes graves com COVID-19, como uma opção quando não existe um tratamento específico eficaz, mas sua eficácia e segurança ainda estão pendentes de verificação por ensaios clínicos em larga escala.

Referências

- [1] Cheng R. Tratamento bem-sucedido de alta dose de vitamina C em pacientes com infecção grave e crítica por COVID-19 [EB / OL]. (2020-03-08) [2020-03-31]. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml> .
- [2] Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, et al. O papel emergente da vitamina C como um tratamento para sepse [J]. Nutrients, 2020, 12 (2): 292. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/292>
- [3] Drouin G, Godin JR, Pagé B. A genética da perda de vitamina C em vertebrados [J]. Curr Genomics, 2011, 12 (5): 371-378. <https://www.eurekaselect.com/74669/article>
- [4] National Institutes of Health. Folha informativa sobre vitamina C para profissionais de saúde [EB / OL]. (2020-02-27) [2020-03-15]. <https://ods.od.nih.gov/FactSheets/VitaminC-HealthProfessional> .
- [5] Granger M, Eck P. Dietary vitamina C na saúde humana [J]. Adv Food Nutr Res, 2018, 83: 281-310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477224>

- [6] Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Farmacocinética em voluntários saudáveis: evidências para uma ingestão alimentar recomendada [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93 (8): 3704- 3709. <https://www.pnas.org/content/pnas/93/8/3704.full.pdf>
- [7] Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Farmacocinética da vitamina C: implicações para o uso oral e intravenoso [J]. Ann Intern Med, 2004, 140 (7): 533-537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068981>
- [8] Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Doses farmacológicas de ascorbato atuam como um pmoxidant e diminuem o crescimento de xenoenxertos tumorais agressivos em camundongos [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (32): 11105-11109. <https://www.pnas.org/content/pnas/105/32/11105.full.pdf>
- [9] Jariwalla RJ, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activity of ascorbic acid [J]. Subcell Biochem, 1996, 25: 215- 231.
- [10] Yejin K, Hyemin K, Seyeon B, et al. A vitamina C é um fator essencial nas respostas imunes antivirais por meio da produção de Interferon- α / β no estágio inicial da infecção pelo vírus da influenza A (H3N2) [J]. Immune Network, 2013, 13 (2): 70-74. <https://immunetwork.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2013.13.2.70>
- [11] Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. O ascorbato em concentrações farmacológicas gera seletivamente o radical ascorbato e o peróxido de hidrogênio no fluido extracelular in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104 (21): 8749-8754. <https://www.pnas.org/content/pnas/104/21/8749.full.pdf>
- [12] 程 璘 令, 刘雅雅, 李冰, 等. 药理 剂量 维生素 C 杀灭 流感 病毒的 体外 研究 [J]. 中华 结核 和 呼吸 杂志, 2012, 35 (7): 520-523.
- [13] 程 璘 令, 刘雅雅, 李冰, 等. 药理 剂量 维生素 C 体内 抗 流感 病毒 疗效 研究 [J]. 中华 结核 和 呼吸 杂志, 2014, 37 (5): 356-359.
- [14] Hemilä H, Chalker E. Vitamina C para prevenir e tratar o resfriado comum [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD000980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440782>
- [15] Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, et al. Concentrações de vitamina C total, ácido ascórbico e ácido desidroascórbico no plasma de pacientes criticamente enfermos [J]. Am J Clin Nutr, 1996, 63 (5): 760-765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8615361>
- [16] Long CL, Maull KI, Krishnan RS, et al. Dinâmica do ácido ascórbico em pessoas gravemente doentes e feridas [J]. J Surg Res, 2003, 109 (2): 144-148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643856>
- [17] Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, et al. Status antioxidante em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo [J]. Intensive Care Med, 1999, 25 (2): 180-185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193545>

- [18] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Teste de segurança de fase I de ácido ascórbico intravenoso em pacientes com sepse grave [J]. J Transl Med, 2014, 12:32. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-5876-12-32>
- [19] Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al. As concentrações plasmáticas de citocinas, seus receptores solúveis e vitaminas antioxidantes podem prever o desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos em pacientes de risco [J]. Crit Care Med, 1996, 24 (3): 392-397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625625>
- [20] Seno T, Inoue N, Matsui K, et al. Expressão funcional do transportador 2 de vitamina C dependente de sódio em células endoteliais humanas [J]. J Vasc Res, 2004, 41 (4): 345-351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340249>
- [21] Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, deWaard M C. Vitamina C revisitada [J]. Crit Care, 2014, 18 (4): 460. <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-014-0460-x>
- [22] Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mecanismos de atenuação da lesão pulmonar aguda induzida pela sepse abdominal pelo ácido ascórbico [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303 (1): L20-L32. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00300.2011>
- [23] Van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, et al. Influência da vitamina C nos linfócitos: uma visão geral [J]. Antioxidants (Basel), 2018, 7 (3): e41. <https://www.mdpi.com/2076-3921/7/3/41>
- [24] Oudemans-van Straaten HM, Elbers PWG, Spoelstra-de Man AM E. Como dar à vitamina C uma chance cautelosa, mas razoável na sepse grave [J]. Chest, 2017, 151 (6): 1199-1200. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)30018-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)30018-1/fulltext)
- [25] Sawyer MAJ, Mike JJ, Chavin K, et al. Terapia antioxidante e sobrevivência na ARDS [J]. Crit CareMed, 1989, 17 (4): 153.
- [26] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hidrocortisona, vitamina C e tiamina para o tratamento de sepse grave e choque séptico: um estudo retrospectivo antes-depois [J]. Chest, 2017, 151 (6): 1229-1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>
- [27] Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Efeito do ácido ascórbico em altas doses na necessidade de vasopressor no choque séptico [J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5 (2): 94-100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843590>
- [28] Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC, et al. O efeito da vitamina C no resultado clínico em pacientes criticamente enfermos: uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (6): 774-783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839358>

- [29] 杜欣欣, 杨春波, 于湘友. 维生素 C 对重症患者预后影响的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (8): 942-948.
- [30] Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Eficácia da vitamina C em pacientes com sepse: uma meta-análise atualizada [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 868: 172889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870831>
- [31] Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Efeito da infusão de vitamina C na falência de órgãos e biomarcadores de inflamação e lesão vascular em pacientes com sepse e insuficiência respiratória aguda grave: o ensaio clínico randomizado CITRIS-ALI [J]. JAMA, 2019, 322 (13): 1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
- [32] Fujii T, Luethi N., Young PJ, et al. Efeito da vitamina C, hidrocortisona e tiamina vs hidrocortisona sozinha no tempo de vida e livre de suporte vasopressor entre pacientes com choque séptico: o ensaio clínico randomizado VITAMINS [J]. JAMA, 2020, 323 (5): 423-431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950979>
- [33] De Grooth HJ, Manubulu-Choo WP, Zandvliet AS, et al. Farmacocinética da vitamina C em pacientes criticamente enfermos: um ensaio randomizado de quatro IV regimes [J]. Chest, 2018, 153 (6): 1368- 1377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522710>
- [34] Hemilä H. Vitamin C e SARS coronavirus [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52 (6): 1049-1050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613951>
- [35] Fowler AA, Kim C, Lepler L, et al. Vitamina C intravenosa como terapia adjuvante para síndrome do desconforto respiratório agudo induzida por enterovírus / rinovírus [J]. World J Crit Care Med, 2017, 6 (1): 85-90. <https://www.wjnet.com/2220-3141/full/v6/i1/85.htm>
- [36] Ely J T. Ácido escórbico papel na contenção da pandemia mundial de gripe aviária [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2007, 232 (7): 847- 851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609500>
- [37] 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识 [EB / OL]. (2020-03-01) [2020-03-20]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm> .
- [38] 广东省卫生健康委员会. 广东印发新冠肺炎临床合理用药专家共识 (第三版) "四抗四平衡" 合理用药助力重症危重症患者救治 [EB / OL]. (2020-03-08) [2020-03-20]. http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw_gzdt/content/post_2924849.html .
- [39] Peng Z Y. Infusão de vitamina C para o tratamento de pneumonia grave infectada por nCoV 2019 (NCT04264533) [EB / OL]. (2020-03-10) [2020-03-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533#wrapper> .
- [40] Université de S. Diminuindo disfunção orgânica com vitamina C (LOVIT) (NCT03680274) [EB / OL]. (2020-03-24) [2020-03-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274?term=03680274&draw=2&rank=1> .