

## **Ácido Ascórbico como adjuvante no tratamento de anemia em pacientes com Doença Renal Crônica sob Hemodiálise: revisão integrativa da literatura**

**Ascorbic acid as an adjuvant in the treatment of anemia in patients with Chronic Kidney Disease on hemodialysis: integrative literature review**

**Ácido ascórbico como coadyuvante en el tratamiento de la anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis: revisión integrativa de la literatura**

Recebido: 18/02/2022 | Revisado: 05/03/2022 | Aceito: 08/03/2022 | Publicado: 16/03/2022

**Kleber Luiz da Fonseca Azevedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-8880>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [kleberazevedo@outlook.com](mailto:kleberazevedo@outlook.com)

**Eudes Euler de Lucena Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3119-7822>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [eudeseuler@hotmail.com](mailto:eudeseuler@hotmail.com)

**Micássio Fernandes de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2836-9080>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [micassioandrade@uern.br](mailto:micassioandrade@uern.br)

### **Resumo**

**Objetivo:** investigar na literatura as evidências científicas sobre os efeitos do Ácido Ascórbico em desfechos bioquímicos tais como hemoglobina, ferritina e saturação de transferrina em pacientes com doença renal crônica submetidos à terapia renal substitutiva. **Métodos:** Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa da Literatura com abordagem qualitativa. Utilizaram-se as bases de dados; Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature and Retrieval System on Line (Medline), Excerpta Médica dataBASE (EMBASE), Cochrane Library. Foram incluídos 11 estudos, apenas ensaios clínicos que utilizaram o ácido ascórbico em pacientes sob hemodiálise e analisaram seus efeitos. **Resultados:** Os achados corroboram para a eficácia do Ácido Ascórbico como adjuvante no tratamento da anemia em pacientes submetidos em tratamento de hemodiálise, uma vez que aumenta a hemoglobina sérica e reduz a necessidade da Eritropoetina Recombinante Humana. Além disso, retratam a redução dos níveis de ferritina sérica e a elevação da saturação de transferrina, fato que eleva sua biodisponibilidade e ser útil na deficiência funcional de ferro. **Conclusão:** Embora os estudos sejam limitados pelo pequeno número de participantes, curta duração do seguimento após a intervenção e variabilidade de qualidade, o Ácido Ascórbico se apresenta como eficaz como coadjuvante no controle da anemia. Estudos mais prolongados são necessários para confirmar estes resultados, relatar eventos adversos e determinar o impacto nos desfechos a longo prazo.

**Palavras-chave:** Ácido ascórbico; Anemia; Hemodiálise; Doença renal crônica.

### **Abstract**

**Objective:** to investigate the scientific evidence in the literature on the effects of Ascorbic Acid on biochemical outcomes such as hemoglobin, ferritin, and transferrin saturation in patients with chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy. **Methods:** This is an integrative literature review study with a qualitative approach. Databases were used; Latin American Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature and Retrieval System online (Medline), Excerpta Médica dataBASE (EMBASE), Cochrane Library. Eleven studies were included, only clinical trials that used ascorbic acid in hemodialysis patients and analyzed its effects. **Results:** The findings corroborate the efficacy of Ascorbic Acid as an adjuvant in the treatment of anemia in patients undergoing hemodialysis treatment, since it increases serum hemoglobin and reduces the need for Human Recombinant Erythropoietin. In addition, they depict a reduction in serum ferritin levels and an increase in transferrin saturation, a fact that increases its bioavailability and is useful in functional iron deficiency. **Conclusion:** Although studies are limited by the small number of participants, short duration of follow-up after the intervention and quality variability, Ascorbic Acid appears to be effective as an adjunct in the control of anemia. Longer-term studies are needed to confirm these results, report adverse events, and determine the impact on long-term outcomes.

**Keywords:** Ascorbic acid; Anemia; Hemodialysis; Chronic kidney disease.

## Resumen

**Objetivo:** investigar la evidencia científica en la literatura sobre los efectos del Ácido Ascórbico en resultados bioquímicos como la saturación de hemoglobina, ferritina y transferrina en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de reemplazo renal. **Métodos:** Se trata de un estudio de Revisión Integrativa de la Literatura con enfoque cualitativo. Se utilizaron bases de datos; Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS), Literatura Médica y Sistema de Recuperación en Línea (Medline), BASE de datos Excerpta Médica (EMBASE), Biblioteca Cochrane. Se incluyeron once estudios, solo ensayos clínicos que utilizaron ácido ascórbico en pacientes en hemodiálisis y analizaron sus efectos. **Resultados:** Los hallazgos corroboran la eficacia del Ácido Ascórbico como adyuvante en el tratamiento de la anemia en pacientes en tratamiento de hemodiálisis, ya que aumenta la hemoglobina sérica y reduce la necesidad de Eritropoyetina Humana Recombinante. Además, muestran una reducción en los niveles de ferritina sérica y un aumento en la saturación de transferrina, hecho que aumenta su biodisponibilidad y es útil en la deficiencia funcional de hierro. **Conclusión:** Aunque los estudios están limitados por el pequeño número de participantes, la corta duración del seguimiento después de la intervención y la variabilidad de la calidad, el ácido ascórbico parece ser efectivo como coadyuvante en el control de la anemia. Se necesitan estudios a más largo plazo para confirmar estos resultados, informar eventos adversos y determinar el impacto en los resultados a largo plazo.

**Palabras clave:** Ácido ascórbico; Anemia; Hemodiálisis; Enfermedad renal crónica.

## 1. Introdução

A anemia decorrente da doença renal crônica é multifatorial, tem como principal etiologia a deficiência de eritropoetina. A fibrose intersticial renal progressiva da Doença Renal Crônica (DRC), evolui conforme o declínio da função renal, sendo essa a principal causa da redução da produção deste hormônio. A reposição de EPOrh (Eritropoetina Recombinante Humana) consiste no mais importante tratamento para anemia neste grupo de pacientes (Pisoni *et al.*, 2004).

Entretanto há outros fatores que contribuem na gênese da anemia, tais como vida-média reduzida de hemácias, perda de sangue durante as sessões de hemodiálise, deficiências de oligoelementos como ferro, ácido fólico e cianocobalamina (fundamentais na formação de hemácias), hemólise, presença de inibidores urêmicos de eritropoiese e estoques inadequados de ferro ou sua mobilização deficiente (Valderrábano, 2002). Em pacientes renais crônicos, a anemia está relacionada a afecções que afetam negativamente a taxa de sobrevivência e qualidade de vida (Gafer-Gvili *et al.*, 2019), problemas cardiovasculares como aumento da área cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, além de declínio cognitivo, incapacidade mental e imunodepressão (Locatelli *et al.*, 2003).

Ressalta-se que alguns pacientes em hemodiálise apresentam resistência à EPOrh devido à deficiência de ferro elementar. A condição em que o paciente tem baixa biodisponibilidade de ferro, apesar dos estoques elevados de ferro armazenado, recebe o nome de deficiência funcional de ferro (Attallah *et al.*, 2006). Isso implica que o ferro armazenado (principalmente na medula óssea, mas também no fígado e no baço) tem déficit quanto à sua mobilização e conversão em formas mais utilizadas em órgãos hematopoiéticos (Tanaka *et al.*, 2018; Oliveira, 2015).

Esta deficiência funcional de ferro se apresenta laboratorialmente por alta concentração de ferritina sérica (a variação normal é 30 a 300 ng/mL e a média é 88 ng/mL em homens e 49 ng/mL em mulheres) e baixo índice de saturação de transferrina (IST): representa a razão entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro. Valores normais são de 15 a 50% dos sítios de ligação da transferrina ocupados pelo ferro, dependendo do sexo. O armazenamento de ferro na medula óssea é fundamental para pacientes em hemodiálise, pois sua alta demanda para formação de células sanguíneas pode levar à ferropenia e à resistência aos AEE's (agentes estimulantes de eritropoiese) (Palmer *et al.*, 2014). Porém, a rápida velocidade na qual o ferro é metabolizado pode exceder a capacidade de liberação dos seus estoques, contribuindo com a deficiência funcional de ferro (Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO], 2012). A reposição de ferro, seja por via endovenosa ou via oral, durante o tratamento dialítico ou mesmo em pacientes em tratamento conservador, nesta condição, pode contribuir para aumento do ferro armazenado e proporcionar problemas relacionados ao excesso de ferro (Deicher *et al.*, 2005).

Terapias adjuvantes podem aumentar os níveis hematimétricos, melhorando a relação custo-benefício do tratamento da anemia em pacientes sob hemodiálise, além de prover benefícios adicionais inerentes à terapia adjuvante utilizada (Descombes

et al., 1993). Sabe-se que existe uma associação dos níveis elevados de escórias na DRC com a ampla ação de citocinas inflamatórias e oxidativas, desnaturação oxidativa da hemoglobina e peroxidação lipídica da membrana eritrocitária (Zhang *et al.*, 2011). A suplementação com vitamina C poderia antagonizar tais danos oxidativos e aumentar a meia-vida das hemácias, tipicamente reduzida em renais crônicos (Washio *et al.*, 2008), na redução da disfunção endotelial (Richter *et al.*, 2008) na incorporação do ferro na protoporfirina para síntese do heme, na redução da ferritina e no aumento do IST, indicando aumento da mobilização do ferro armazenado e maior biodisponibilidade (Sirover et al., 2008).

Diante do exposto, esse estudo torna-se relevante uma vez que busca evidência científica comprovada por ensaios clínicos dos efeitos da suplementação com Ácido Ascórbico em pacientes com anemia decorrente de Doença Renal Crônica, fato que contribui para subsidiar melhoras na prática clínica, além de proposição para novos estudos.

Portanto, este estudo tem como investigar na literatura as evidências científicas sobre os efeitos do Ácido Ascórbico em desfechos bioquímicos tais como hemoglobina, ferritina e saturação de transferrina em pacientes com doença renal crônica submetidos à terapia renal substitutiva.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de abordagem qualitativa. Para seu desenvolvimento foram utilizadas cinco etapas de pesquisa conforme Whittemore e Knafl (2005): (1) Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; (2) Busca em bases de dados e estabelecimento dos critérios de elegibilidade; (3) Leitura de títulos e resumos; (4) Categorização dos estudos selecionados; (5) Análise e interpretação dos resultados e síntese.

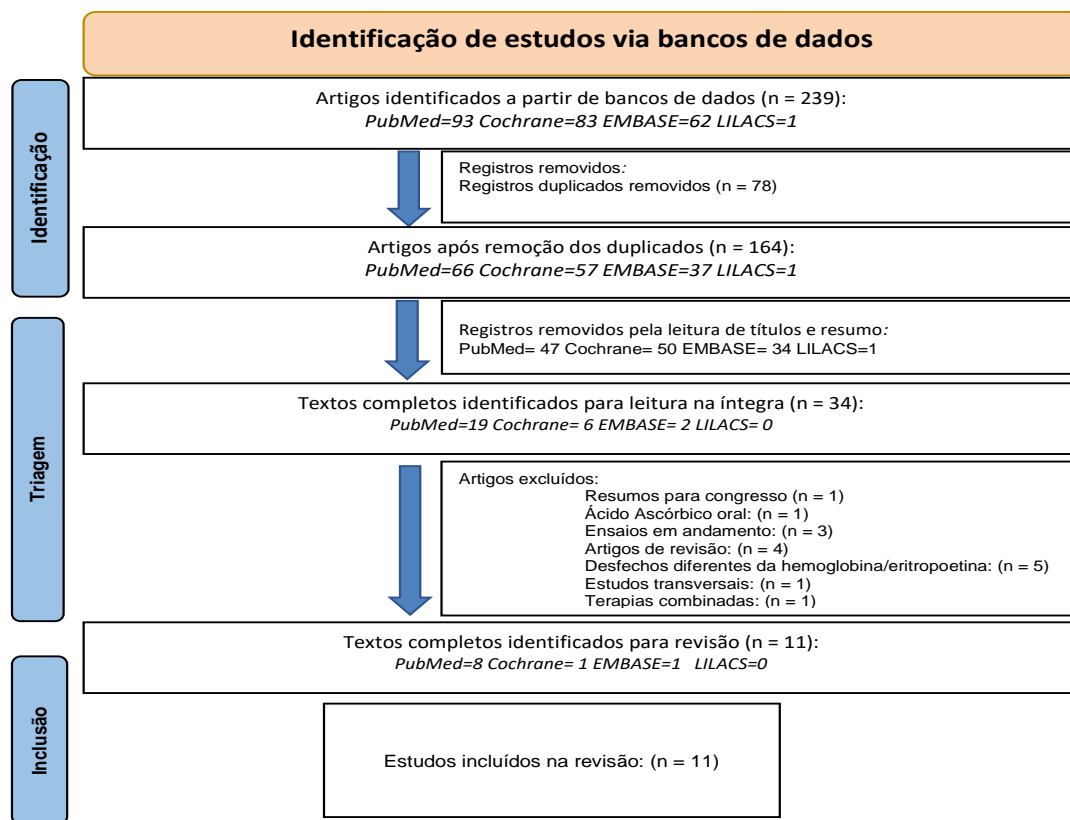
Na primeira etapa delimitou-se a questão de pesquisa baseando-se no acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Resultado/desfecho do estudo): Qual a eficácia do Ácido Ascórbico endovenoso no manejo da anemia em pacientes com Doença Renal Crônica submetidos à hemodiálise?

Na segunda etapa, realizou-se a coleta de dados no período de março a abril de 2021. Selecionou-se artigos nas seguintes bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature and Retrieval System on Line (Medline), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Cochrane Library. Os descritores foram selecionados a partir do vocabulário controlado de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS - [decs.bvs.br](http://decs.bvs.br)) sendo eles: Anemia, Ácido Ascórbico OR Vitamina C e Hemodiálise OR Diálise Renal e/ou do Medical Subject Headings (Mesh-[www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh)) Anemia, Ascorbic Acid OR Ascorbic Acid e Hemodialysis OR Renal Dialysis e o Emtree. Utilizou-se o conector booleano “AND” e “OR” para realizar a interseção entre eles.

Selecionou-se artigos publicados entre os anos de 1990 a 2020 com texto completo e disponível, obteve-se um total de 239 trabalhos. Na terceira etapa foi realizada a leitura criteriosa dos títulos e resumos aplicando os critérios de inclusão; estudos ensaios clínicos randomizados e controlados em pacientes sob hemodiálise intermitente que usassem ácido ascórbico de forma endovenosa e tivesse como principal desfecho sua ação na eritropoiese, usando como parâmetros os níveis de hemoglobina ou dosagem de EPOrh prescrita. Como critérios de exclusão estabeleceu-se todos os estudos que utilizassem Ácido Ascórbico por via oral como intervenção, artigos de revisões sistemáticas e integrativas, com intervenções em diálise peritoneal, ainda que apresentassem pacientes em tratamentos conservadores e cuja população de estudo fossem pacientes pediátricos.

Esse processo foi realizado por dois avaliadores de modo independente, com posterior discussão em relação a possíveis divergências, de modo a buscar um consenso. Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados a amostra resultou de 11 estudos (ensaios clínicos) para serem analisados nessa revisão. O detalhamento do processo de seleção dos estudos avaliados está indicado no fluxograma da figura abaixo (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos



Fonte: Autoria própria.

### 3. Resultados

Dos 11 artigos selecionados, todos incluíam nas suas amostras pacientes com Doença Renal Crônica em hemodiálise. Um total de 796 pacientes foram incluídos nos ensaios clínicos, sendo que todos os estudos foram delineados para averiguar a eficácia do Ácido Ascórbico na eritropoiese nesse grupo específico. A idade média dos participantes dos estudos variava entre 40 + 9,5 a 63,2 + 10,2 anos. Os períodos de duração dos estudos que variavam de 8 semanas a 3 anos. Sete ensaios trabalharam com participantes com hiperferritinemia (5 com ferritina > 500 mcg/dL e 1 com ferritina > 300 mcg/dL) (Sezer et al., 2002; Tarng & Huang, 1998; Tarng et al., 1999; Keven et al., 2003; Attallah et al., 2006; Shahrbanoo & Taziki 2008; Sedighi et al., 2013); 1 estudo avaliou pacientes com diabetes (Lin et al., 2003) e 1 estudo recrutou pacientes com normoferritinemia (ferritina entre 300 e 500 mcg/dL) (Kang et al., 2012). As doses de intervenção com Ácido Ascórbico eram geralmente 500mg via endovenosa após cada sessão de hemodiálise, três vezes por semana. A posologia da intervenção variava entre 100mg três ou até 500mg três vezes por semana, sendo essas doses administradas após hemodiálise. Todos os estudos usaram EPOrh concomitante ao uso de Ácido Ascórbico, que sempre era ajustada mensalmente. Oito estudos utilizaram apenas Ácido Ascórbico endovenoso como intervenção (Tarng & Huang, 1999; Sezer et al., 2002; Keven et al., 2003; Huang et al., 2003; Chan et al., 2005; Attallah et al., 2006; Shahrbanoo & Taziki, 2008; Kang et al., 2012), 2 compararam com a administração de ferro via intravenosa (Tarng & Huang, 1998; Sedighi et al., 2013) e 1 avaliou a eficácia comparada à forma oral (Chan et al., 2005).

Dos 11 estudos, 9 foram realizados na Ásia [Taiwan (3), Japão (1), Turquia (2), Coreia do Sul (1) e Iran (2)], 1 nos EUA e 1 na Austrália.

Nessa Revisão, observou-se que pacientes com anemia ao receber Ácido Ascórbico em doses que variavam entre 100mg

até 500mg três vezes por semana, mostraram algum acréscimo na hemoglobina comparado à terapia padrão. Pode-se constatar elevação nos níveis hematimétricos (hemoglobina ou hematócrito), além da mudança no perfil da cinética do ferro, aumentando a biodisponibilidade do ferro elementar, detectados através da elevação no índice de saturação de transferrina e redução nos níveis de ferritina. Mesmo que seja uma possibilidade, eventos adversos relacionados ao uso de Ácido Ascórbico não foram reportados em pacientes que realizaram tratamento de curta duração.

Na Tabela 1 apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa.

**Tabela 1:** Autores, Local, Objetivo, Delineamento, Tempo, Amostra, Intervenção, Variáveis e Principais achados da Revisão integrativa.

Autores	Local	Objetivo	Delineamento	Tempo	Amostra	Intervenção	Variáveis	Principais achados
<i>Tarng and Huang, 1998</i>	Taiwan	Comparar a eficácia do Ferro e do AA EV em pacientes com Ferritina > 500 mcg/dL em uso de EPOrh.	Ensaio clínico randomizado controlado	2 semanas: Ferro e 8 semanas: AA	Controle: 11 AA EV: 15 e Controle: 12 Ferro EV: 12	Sacar de ferro 300mg EV 2 sem AA EV 300mg 3x 8 sem	Hb, ST, EPOrh	AAEV: Hb elevada, ST, queda na EPOrh Fe EV: elevação na ferritina e ST, porém não sustentada
<i>Tarng and Huang, 1999</i>	Taiwan	Avaliar a eficácia do AA endovenoso, em pacientes com Ferritina > 500 mcg/dL em uso de EPOrh.	Ensaio clínico randomizado controlado	8 semanas (2 meses)	Controle: 19 AA EV: 46  65 total	AA EV 300mg 3x 8 sem	Hb, Hct Reticulócitos E-ZPP, Ácido Ascórbico e oxalato	Elevação de ST, Hb, reticulócitos e redução na ferritina e E-ZPP.
<i>Sezer et al. 2002</i>	Turquia	Avaliar a resposta hematopoiética ao AA em pacientes com sobrecarga de ferro	Ensaio clínico randomizado controlado	1ª fase: 8 semanas 2ª fase: 8 semanas	1ª fase: 36 pacientes 2ª fase: 15 (AA EV) 15 (sem AA)	1ª fase: 500mg AA EV 2x sem  2ª fase: 500mg AA EV 1x sem	Hct, ST, ferritina.	Aumento no Hct e ST e redução e declínio das células hipocrômicas e ferritina.
<i>Keven et al., 2003</i>	Turquia	Avaliar a variância da dosagem de EPOrh em pacientes sob hemodiálise ao uso de AA	Ensaio clínico randomizado controlado com <b>crossover</b>	12 meses	Controle: 30 Intervenção: 28 <b>Após o crossover</b> Controle: 28 Intervenção: 30	500 mg de AA em 50 mL dextrose 5% EV por 30 min no fim da HD	Hb, EPOrh, ST	Hb elevada, Saturação de transferrina, redução na dose de EPOrh
<i>Huang et al. 2003</i>	Taiwan	Analisar o efeito de baixas doses de AA na anemia e parâmetros relacionados eritropoese.	Ensaio clínico randomizado não controlado	8 semanas: intervenção e 4 meses de seguimento	22 pacientes	100mg AA EV 3x sem	Kt/V, redução de ureia e PCR Hb, Hct, VCM	Aumento na Hb, Hct e VCM Sem alterações no kt/V, PCR e redução de ureia Ferritina caiu e ST aumentou
<i>Chan et al. 2005</i>	Austrália	Comparar a eficácia do AA oral com AA EV na anemia em pacientes com deficiência funcional de ferro.	Ensaio clínico randomizado controlado paralelo	1ª fase: 8 semanas 2ª fase: 3 meses	AA oral: 10 AA EV: 11  AA oral: 70 Sem trat.: 83	1ª fase: 300mg de AA oral versus 300mg AA EV 2ª fase: 500 mg de AA VO 3x sem por 3 meses versus sem tratamento	Hb, ferritina e dose de EPOrh.	Aumento de AA sérico nos dois grupos, nenhuma diferença na Hb, ferro biodisponível e dose de EPOrh se AA oral ou EV. AA oral sem efeitos na Hb, EPOrh e ferritina.
<i>Attallah et al, 2006</i>	EUA (Detroit, MI)	Avaliar eficácia em pac. hiperferritinêmicos com Hb < 11g/dl resistentes à EPOrh	Ensaio clínico randomizado controlado	6 meses	Controle: 22 Intervenção: 20  42 pacientes	AA EV 500 mg de 3x sem	Hb, EPOrh, TIBC, ST	Elevação da Hb, ST e TIBC. Queda na dose de EPOrh e PCR.
<i>Shahrbanoo e Taziki 2008</i>	Iran	Avaliar a eficácia da vitamina C em pacientes com anemia refratária em pac. hiperferritinêmicos	Ensaio clínico randomizado controlado	3 meses	15 pacientes placebo 15 pac. AA EV	AA EV 300 mg 3x sem	Reticulócitos e ferritina	Redução nos reticulócitos e ferritina.
<i>Kang et al. 2012</i>	Coreia do Sul	Avaliar a eficácia da vitamina C em pacientes com anemia refratária em pac. normoferritinêmicos	Ensaio clínico randomizado controlado	3 meses de interv. com 4 meses follow-up	Controle: 25 Intervenção: 33  58 pacientes	AA EV 500 mg de 3x sem	Hb e EPOrh	Aumento de HB e redução na EPOrh

<i>Sedighi et al. 2013</i>	Iran	Comparar Fe EV versus AA EV na anemia de pacientes em hemodiálise com deficiência funcional de ferro	Ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico	3 meses	40 pacientes	20 pacientes: 100mg de Fe EV 20 pacientes: 300mg AA EV  2x sem por 5 sem.	Hb e cinética do ferro: ferro sérico, ST e ferritina.	Hb, ferro sérico e saturação de transferrina aumentaram em ambos os grupos. Não houve diferença na ferritina entre os dois grupos, assim como Hb, Fe sérico, ST.
<i>Kuragano et al. 2014</i>	Japão	Eficácia na terapia preconizada em eventos adversos ajustada pela Hb e ferritina individual de cada paciente	Estudo randomizado paralelo multicêntrico	3 anos	266 pacientes	Associação de EPOrh com vitamina C	Taxa de sobrevida, internações, infecção ou DCV, Hb, ferritina, ST e EPOrh	Elevação de Hb e ST nos pacientes que incluíram vitamina C no protocolo em comparação à terapia padrão, mas nenhuma diferença entre os eventos adversos

Abreviaturas: EPOrh (Eritropoetina Recombinante Humana), EV (Endovenoso), EPP-Zn (Zinco protoporfirina), Hb (Hemoglobina), Hct (Hematócrito), AA EV (Ácido Ascórbico Endovenoso), ST (saturação de transferrina), HD (hemodiálise), IVE (insuficiência ventricular esquerda). Fonte: Autoria própria.

#### 4. Discussão

Todos os ensaios selecionados demonstraram eficácia do uso de Ácido Ascórbico no aumento dos índices hematemétricos. A variação da hemoglobina foi o desfecho utilizado com maior frequência, sendo que apenas um estudo realizado por Sezer *et al.*, (2012) utilizou hematócrito. Nos ensaios cuja abordagem incluía pacientes deficiência funcional de ferro, o Ácido Ascórbico emergiu como alternativa ao Ferro endovenoso para redução dos níveis de ferro armazenado e aumento da biodisponibilidade de ferro, entretanto Sedighi *et al.*, (2013) não reportaram superioridade do Ácido Ascórbico neste sentido, apresentando uma semelhante eficácia ao Sucrese de Ferro.

O Ácido Ascórbico está envolvido em várias fases do transporte de ferro, como a regulação de sua captação e seu armazenamento. A nível molecular, o Ácido Ascórbico mobiliza o ferro de um núcleo cristalizado de ferritina *in vitro*, reduzindo a forma férrica ( $Fe^{3+}$ ) à forma ferrosa ( $Fe^{2+}$ ), facilita a incorporação enzimática de ferro na protoporfirina para a síntese da heme e aumenta a translação da ferritina (induzida pelo ferro) por promover a conversão da proteína RNA-ligante reguladora do ferro em aconitase (Grotto, 2008). Estudos com células HepG2 indicaram que o Ácido Ascórbico poderia aumentar o pool de ferro instável intracelular ao expor certas formulações de ferro, como a sacarose de ferro (Kawabata *et al.*, 1999). Outros tecidos além do sistema reticuloendotelial podem contribuir ao armazenar formas instáveis de ferro, mas atualmente não há dados que permitam comprovar tal afirmação.

A dosagem de EPOrh utilizada nos pacientes reduziu de modo significativo em todos os ensaios ao se utilizar suplementação de Ácido Ascórbico, sendo reportados por oito dos onze estudos selecionados. A EPOrh possui alguns potenciais efeitos colaterais, tais como elevação da pressão arterial sistêmica e aumento na incidência de acidente vascular encefálico, o que prejudicaria o manejo neste contexto específico. O uso de Ácido Ascórbico traria benefícios naquelas pessoas que requisessem elevadas doses de EPOrh para manutenção dos níveis alvo de hemoglobina. Evidências demonstram que a correção da anemia para níveis de hemoglobina acima de 13 g/dL não traz benefícios e pode ocasionar prejuízos como risco de hipertensão arterial sistêmica e trombose de acesso vascular (US Normalization of Hematocrit trial, CREATE, CHOIR) (Drüeke *et al.*, 2006; Sing *et al.*, 2006; Pfeiffer *et al.*, 2009). Ebben *et al.* (2006) reportaram que a flutuação ampla da hemoglobina, oscilando entre níveis baixos a altos, estava ligada a uma maior frequência de hospitalização em relação aos pacientes com hemoglobina mais estável. Nenhum dos estudos analisados reportou maiores hospitalizações nos grupos que não receberam intervenção do Ácido Ascórbico.

O perfil do ferro também apresentou mudanças, especialmente na redução na ferritina sérica e elevação da saturação de transferrina. Isto se deve a uma possível ação antioxidante do Ácido Ascórbico, fato que leva à liberação de ferro do sistema reticuloendotelial e sua biodisponibilidade (Gafer-Gvili *et al.*, 2019). Tarng *et al.*, (1999) usando Ácido Ascórbico em oito semanas de intervenção, avaliaram o nível sérico de oxalato e E-ZPP (zinco-protoporfirina eritrocitária- um marcador de deficiência de ferro). A E-ZPP eleva-se em situação que a incorporação do ferro à protoporfirina (para síntese do HEME) é suprimida, seja por deficiência de ferro ou supressão da sua utilização, indicando deficiência funcional de ferro ou ferropenia, podendo ser indicadores para necessidade de reposição de ferro. O estudo revelou, através de regressão logística, que os melhores respondedores ao Ácido Ascórbico apresentavam maiores níveis de E-ZPP e menores saturações de transferrina ao início do estudo, achado que o autor considera um bom indicador para decisão por optar pelo Ácido Ascórbico. Ainda atenta para o fato de ser ilógico administrar Ácido Ascórbico em todos os pacientes de forma indiscriminada, ficando reservado àqueles com resistência à EPOrh relacionada a deficiência funcional de ferro.

Keven *et al.* (2003) realizou um ensaio em pacientes sem considerar a resistência EPOrh ou níveis de ferro, demonstrando uma resposta eficaz mesmo quando o perfil do ferro era normal, não sendo a sobrecarga de ferro uma condição necessária para ter-se uma boa resposta. O estudo lembra o potencial efeito estimulante de crescimento bacteriano (devido ao



aumento da biodisponibilidade de ferro no sistema retículo endotelial) favorecendo a proliferação bacteriana, fato que não pôde ser comprovado em nenhum estudo. Attalah *et al.* (2006) observa em seu estudo não conseguir diferenciar entre eritrócitos recém-formados daqueles que tiveram sua meia-vida mais prolongada, o que geraria um melhor entendimento sobre a ação fisiológica do Ácido Ascórbico. No único estudo que teve a forma oral utilizada, comparada a forma endovenosa, Chan *et al.* (2005) alegou que a forma oral é mais disponível, barata e fácil de administrar. Tanto a via endovenosa quanto a via oral de Ácido Ascórbico foram de igual eficácia em aumentar os níveis de hemoglobina, não havendo diferença entre os grupos. Porém, os níveis séricos de oxalato aumentaram significativamente nos dois grupos, sem diferença entre a via administrada. Portanto, estudo deduz que a dose usada de 250mg pode ser inferior às doses usadas previamente de 300-500mg. Da amostra obtida, poucos tinham deficiência funcional de ferro, e mesmo assim, estes tinham anemia apenas leve. Uma das razões pela qual o Ácido Ascórbico não é recomendada é a falta de consenso em uma dose de manutenção apropriada (Kdigo, 2012). Tarng *et al.* (1998) reportaram que o aumento inicial do hematócrito é perdido quando a dose inicial de Ácido Ascórbico é descontinuada, porém no estudo de Sezer *et al.*, (2002) o hematócrito não caiu após as oito semanas de intervenção, mesmo com a descontinuação da terapia.

Huang *et al.*, (2003) utilizou a dose de 100mg de Ácido Ascórbico, três vezes por semana, durante oito semanas. Mesmo em uma dose baixa em relação ao que havia sido testada anteriormente, o Ácido Ascórbico foi capaz de mostrar em pacientes com diabetes mellitus, em programa de hemodiálise, uma melhora no perfil cinético do ferro, com redução da ferritina e elevação da saturação de transferrina, no entanto o estudo foi limitado pela sua baixa amostragem de 20 pacientes.

Num estudo mais recente, Sedighi *et al.*, (2013) compararam a eficácia do Ácido Ascórbico em relação a uma formulação endovenosa de ferro (Sucrose de Ferro) em tratar a deficiência funcional de ferro. Ambos foram eficazes em elevar a saturação de transferrina e reduzir os níveis de ferritina, não havendo superioridade de um em relação ao outro. Esta discrepância pode ser explicada pelo caráter da ferritina, como marcador inflamatório, elevar-se na inflamação aguda (Handelman, 2007) e seus níveis aumentarem em situações de estresse e má nutrição (Oliveira Júnior et al., 2015).

As limitações a esta revisão sistemática incluem a baixa população amostral em grande parte dos estudos selecionados, dado os critérios de elegibilidade, que incluíam pacientes com hiperferritinemia e resistentes à EPO<sub>rh</sub>, ou pacientes com hemoglobina abaixo de 11 g/dL. Os níveis de oxalato sérico, principal metabólito do Ácido Ascórbico, foi mensurado em apenas um estudo. A administração de Ácido Ascórbico variava desde 100mg a 500mg após cada sessão de hemodiálise, e nos grupos Controle havia intervenções que variavam desde placebo a Ácido Ascórbico oral e ferro endovenoso. A maioria dos ensaios tiveram um curto período de observação, em torno de 8 semanas a seis meses, sendo o seguimento perdido após a descontinuação da terapia. Além disso há escassez de ensaios clínicos mais recentes que estudassem o Ácido Ascórbico em pacientes sob Diálise Renal.

## 5. Considerações Finais

A despeito das limitações e da escassez de estudos mais amplos e mais prolongados, o Ácido Ascórbico endovenoso se mostra como um potencial medicamento adjuvante no controle de anemia em pacientes que fazem hemodiálise, particularmente naqueles que apresentam resistência a altas doses de EPO<sub>rh</sub> e hiperferritinemia associada. Suas principais vantagens encontram-se na possibilidade de reduzir os casos de anemia refratária, reduzir níveis de ferritina e aumentar o ferro biodisponível. A droga se mostrou relativamente segura e eventos adversos foram pouco reportados. Não houve evidências suficientes para se recomendar o Ácido Ascórbico seja feito de forma protocolar para pacientes em hemodíalises. Marcadores bioquímicos como zinco protoporfirina eritrocitária e baixa saturação de transferrina surgiram como fatores preditivos de resposta à terapia. Estudos mais prolongados são necessários para estabelecer a real eficácia do Ácido Ascórbico, e uma dose terapêutica segura e eficaz.

Além disso, estudos que mensurem a dosagem de ácido oxálico auxiliarão na redução dos riscos inerentes à sua reposição.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Sociedade (PPGSS) vinculado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (FACS-UERN), e ao Centro de Diálise do Vale do Assu, Assu-RN.

**Acesso aos dados e responsabilidade:** O pesquisador principal, Kleber Azevedo, teve acesso total a todos os dados do estudo e se responsabiliza pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados.

**Potenciais conflitos de interesse:** Nenhum.

**Apoio financeiro:** O financiamento do Ensaio Clínico foi fornecido pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo.

## Referências

- Agarwal, N., & Prchal, J. T. (2009). Anemia of chronic disease (anemia of inflammation). *Acta haematologica*, 122(2-3), 103–108. <https://doi.org/10.1159/00024379434>.
- Attallah, N., Osman-Malik, Y., Frinak, S., & Besarab, A. (2006). Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(4), 644–654. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.12.025>
- Candan, F., Gültekin, F., & Candan, F. (2002). Effect of vitamin C and zinc on osmotic fragility and lipid peroxidation in zinc-deficient haemodialysis patients. *Cell biochemistry and function*, 20(2), 95–98. <https://doi.org/10.1002/cbf.947>
- Chan, D., Irish, A., & Dogra, G. (2005). Efficacy, and safety of oral versus intravenous ascorbic acid for anaemia in haemodialysis patients. *Nephrology* 10(4):336-40. 10.1111/j.1440-1797.2005.00424.x. PMID: 16109077.
- Deicher, R., Ziai, F., Bieglmayer, C., Schillinger, M., & Hörl, W. H. (2005). Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 16(6), 1811–1818. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004100850>
- Descombes, E., Hanck, A. B., & Fellay, G. (1993). Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney international*, 43(6), 1319–1328. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.185>
- Deved, V., Poyah, P., James, M. T., Tonelli, M., Manns, B. J., Walsh, M., Hemmelgarn, B. R., & Alberta Kidney Disease Network (2009). Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 54(6), 1089–1097. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.040>
- Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N., Eckardt K.U., Macdougall I.C., Tsakiris D. (2006); CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355:2071-84.
- Ebben, J. P., Gilbertson, D. T., Foley, R. N., & Collins, A. J. (2006). Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 1(6), 1205–1210. <https://doi.org/10.2215/CJN.0111030630>
- Gafter-Gvili, A., Schechter, A., & Rozen-Zvi, B. (2019). Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta haematologica*, 142(1), 44–50. <https://doi.org/10.1159/000496492>
- Gillis, K., Stevens, K. K., Bell, E., Patel, R. K., Jardine, A. G., Morris, S. T. W., Schneider M. P., Delles C., & Mark P. B. (2018). Ascorbic acid lowers central blood pressure and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 11(4) 532-539. 10.1093/ckj/sfx158.
- Grotto, H. Z. W. (2008). Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(5), 390-397. < <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>.
- Handelman G. J. (2007). Vitamin C deficiency in dialysis patients--are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 22(2), 328–331. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl53435>.
- Kang, D.W., Ahn, C.Y., Ryu, B.K., Shin, B.C., Chung, J.H., & Kim, H. L. (2012). The effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with normoferritinemic anemia. *Kidney Res Clin Pract*.31(1):48-53. 10.1016/j.krcp.2012.01.002.
- Kawabata, H., Yang, R., Hiramata, T., Vuong, P. T., Kawano, S., Gombart, A. F., & Koeffler, H. P. (1999). Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *The Journal of biological chemistry*, 274(30), 20826–20832. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.30.20826>
- Keven, K., Kutlay, S., Nergizoglu, G., & Ertürk, S. (2003). Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 41(6), 1233–1239. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00356-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00356-1)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012). Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.*, 2: 308.

- Kuragano, T., Yahiro, M., Kida, A., Furuta, M., Nagasawa, Y., Hasuike, Y., Nanami, M., & Nakanishi, T. (2014). Effect of protoconized therapy for renal anemia on adverse events of patients with maintenance hemodialysis. *The International journal of artificial organs*, 37(12), 865–874. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000370>.
- Lin, C. L., Hsu, P. Y., Yang, H. Y., & Huang, C. C. (2003). Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. *Renal failure*, 25(3), 445–453. <https://doi.org/10.1081/jdi-120021157>
- Locatelli, F., Bárány, P., Covic, A., De Francisco, A., Del Vecchio, L., Goldsmith, D., Hörl, W., London, G., Vanholder, R., Van Biesen, W., & ERA-EDTA ERBP Advisory Board (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28(6), 1346–1359. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft033>
- Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, K. U., Stenvinkel, P., Wanner, C., & Zoccali, C. (2003). Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(7), 1272–1280. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg074>
- Manela-Azulay, M.; Mandarim-de-Lacerda, C. A.; Perez, M. A.; Filgueira, A. L.; Cuzzi, T. (2003) Vitamina C. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 78(3) <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000300002>.
- Oliveira Júnior, W. V., Sabino, A. P., Figueiredo, R. C., & Rios, D. R. A. (2015). Inflamação e má resposta ao uso de eritropoetina na doença renal crônica. *Braz. J. Nephrol.*, 37(2), 255-263.
- Palmer, S. C., Saglimbene, V., Mavridis, D., Salanti, G., Craig, J. C., Tonelli, M., Wiebe, N., & Strippoli, G. F. (2014). Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(12), CD010590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010590.pub2>
- Pfeffer M. A., Burdman E. A., Chen C. Y., Cooper M. E., de Zeeuw D., Eckardt K. U.. (2009); TREAT Investigators. A trial of Darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019-32. PMID: 19880844 (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) trial. *Am J Kidney Dis* 2012 Sep; 60:390
- Pisoni, R. L., Bragg-Gresham, J. L., Young, E. W., Akizawa, T., Asano, Y., Locatelli, F., Bommer, J., Cruz, J. M., Kerr, P. G., Mendelssohn, D. C., Held, P. J., & Port, F. K. (2004). Anemia management and outcomes from twelve countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 44(1), 94–111. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.023>.
- Richter, A., Kuhlmann, M. K., Seibert, E., Kotanko, P., Levin, N. W., & Handelman, G. J. (2008). Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(6), 2058–2063. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn084>
- Sedighi, O., Makhloogh, A., Janbabai, G., Neemi, M. (2013). Comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic Acid for treatment of functional iron deficiency in patients under hemodialysis: a randomized clinical trial. *Nephrourol Mon*;5(4):913-917. 10.5812/numonthly.12038
- Sezer, S., Ozdemir, F. N., Yakupoglu, U., Arat, Z., Turan, M., & Haberal, M. (2002). Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artificial organs*, 26(4), 366–370. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2002.06888.x>
- Shahrbanoo K., & Taziki O. (2008). Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 Nov;19(6):933-6.
- Sing A.K., Szczech L., Tang K.L., Barnhart H., Sapp S., & Wolfson M. (2006); CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-98.
- Sirover, W. D., Liu, Y., Logan, A., Hunter, K., Benz, R. L., Prasad, D., Avila, J., Venkatchalam, T., Weisberg, L. S., & Handelman, G. J. (2015). Plasma ascorbic acid concentrations in prevalent patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 25(3), 292–300. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.09.007>.
- Sirover, W. D., Siddiqui, A. A., & Benz, R. L. (2008). Beneficial hematologic effects of daily oral ascorbic acid therapy in ESRD patients with anemia and abnormal iron homeostasis: a preliminary study. *Renal failure*, 30(9), 884–889. <https://doi.org/10.1080/08860220802353884>
- Tanaka, M., Komaba, H., & Fukagawa, M. (2018). Emerging Association Between Parathyroid Hormone and Anemia in Hemodialysis Patients. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 22(3), 242–245. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12685>
- Targn, D. C., & Huang, T. P. (1998). A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 13(11), 2867–2872. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.11.2867>.
- Targn, D. C., Wei, Y. H., Huang, T. P., Kuo, B. I., & Yang, W. C. (1999). Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney international*, 55(6), 2477–2486. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00479.x>
- Valderrábano F. (2002). Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 17 Suppl 1, 13–18. [https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\\_1.13](https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_1.13)
- Wang, S., Eide, T. C., Sogn, E. M., Berg, K. J., & Sund, R. B. (1999). Plasma ascorbic acid in patients undergoing chronic haemodialysis. *European journal of clinical pharmacology*, 55(7), 527–532. <https://doi.org/10.1007/s002280050668>

Washio, K., Inagaki, M., Tsuji, M., Morio, Y., Akiyama, S., Gotoh, H., Gotoh, T., Gotoh, Y., & Oguchi, K. (2008). 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*, 109(2), c49–c54. <https://doi.org/10.1159/000137628>

Whittemore R., & Knafl K. (2005). The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 52(5):546-53.

Zhang, K., Liu, L., Cheng, X., Dong, J., Geng, Q., & Zuo, L. (2011). Low levels of vitamin C in dialysis patients are associated with decreased prealbumin and increased C-reactive protein. *BMC nephrology*, 12, 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-12-18>