

CAPÍTULO 10

EFEITOS DO ÁCIDO ASCÓRBICO NA GLICAÇÃO DA HEMOGLOBINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Data de submissão: 15/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Érika Biannca Fróes De França

Graduanda em Farmácia, Universidade Federal do Maranhão-UFMA

Sally Cristina Moutinho Monteiro

Professora Associada do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão(UFMA), Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD) Da Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

RESUMO: A Diabetes mellitus (DM) é uma doença associada à alta morbidade e mortalidade mundial, diagnosticada pela detecção de hiperglicemia através de glicemia plasmática em jejum, teste de tolerância oral à glicose ou hemoglobina glicada (HbA1c). A HbA1c, produzida em resposta à hiperglicemia, reflete os níveis de glicose sanguínea ao longo do tempo, sendo crucial para o monitoramento e a avaliação terapêutica dos pacientes diabéticos. No entanto, medicamentos e vitaminas, como o ácido ascórbico, podem interferir nesses resultados, impactando o diagnóstico e tratamento da DM. Estudos sugerem que doses específicas de ácido ascórbico podem reduzir a taxa de glicação

da hemoglobina, subestimando a glicose sanguínea. Esta revisão integrativa visa verificar os efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina, consultando artigos em bases de dados, tais como Cochrane Library, Scielo, BVS e PubMed. Foram encontrados 14 estudos e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, um total de 7 estudos foram incluídos nesta revisão. Destes, quatro foram estudos clínicos, dois foram ensaios pré-clínicos e um foi realizado em ambiente *in vitro*. Os resultados mostraram variações na relação entre vitamina C e a glicação da hemoglobina. Dos quatro estudos clínicos, dois demonstraram que a vitamina C inibiu a glicação da hemoglobina, enquanto os outros dois não observaram tal efeito. Os estudos pré-clínicos constataram uma redução na glicação da hemoglobina com a vitamina C, enquanto o estudo *in vitro* não observou inibição significativa. A maioria dos estudos indica uma tendência de que a vitamina C exerce um papel significativo na inibição da glicação da hemoglobina, embora os resultados possam variar consideravelmente conforme as condições experimentais e metodológicas. Essa divergência destaca a necessidade de pesquisas adicionais para elucidar os

mecanismos subjacentes.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus; hemoglobina glicada; glicação; ácido ascórbico.

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) is a disease associated with high morbidity and mortality worldwide, diagnosed by detecting hyperglycemia through fasting plasma glucose, oral glucose tolerance test, or glycated hemoglobin (HbA1c). HbA1c, produced in response to hyperglycemia, reflects blood glucose levels over time, being crucial for monitoring and therapeutic evaluation of diabetic patients. However, medications and vitamins such as ascorbic acid can interfere with these results, impacting DM diagnosis and treatment. Studies suggest that specific doses of ascorbic acid may reduce hemoglobin glycation rates, underestimating blood glucose. This integrative review aims to assess the effects of ascorbic acid on hemoglobin glycation by consulting articles in databases such as Cochrane Library, Scielo, BVS, and PubMed. Initially, 14 studies were identified in the initial search, and after applying the established inclusion and exclusion criteria, a total of 7 studies were included in this review. Of these, four were in vivo, two were preclinical trials, and one was conducted in vitro. Results showed variations in the relationship between vitamin C and hemoglobin glycation. Among the four in vivo studies, two demonstrated that vitamin C inhibited hemoglobin glycation, while the other two did not observe such an effect. Preclinical studies found a reduction in hemoglobin glycation with vitamin C, while the in vitro study did not observe significant inhibition. Most studies indicate a trend that vitamin C plays a significant role in inhibiting hemoglobin glycation, although results may vary considerably depending on experimental and methodological conditions. This divergence underscores the need for further research to elucidate underlying mechanisms.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; glycated hemoglobin; glycation; ascorbic acid.

1 | INTRODUÇÃO

Atualmente, o diabetes *mellitus* (DM) é uma doença que está relacionada à alta morbidade e mortalidade em todo o mundo, com um crescente fardo global para indivíduos, famílias e países. Segundo o Atlas de Diabetes da International Diabetes Federation (IDF) de 2021, 10,5% da população adulta entre 20 e 79 anos tem diabetes *mellitus* e quase metade não sabe que vive com a doença. Até 2045, as projeções da IDF mostram que 1 em cada 8 adultos, aproximadamente 783 milhões de pessoas, viverá com diabetes; um aumento de 46%. No Brasil, estima-se que o número de pessoas acometidas pela doença aumentará de 25 a 50% no decorrer dos próximos anos, devido, entre outras causas, à longevidade progressiva da população (Sales-Peres *et al.*, 2016).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) conceitua a diabetes *mellitus* como uma doença crônica na qual o corpo não produz insulina ou não consegue empregar adequadamente a insulina que produz. A classificação da DM desempenha um papel fundamental na abordagem terapêutica e na formulação de estratégias para detectar comorbidades e complicações crônicas. Seguindo as diretrizes oriundas da SBD, essa categorização é fundamentada na etiopatogenia e engloba distintos tipos: diabetes tipo 1

(DM1), diabetes tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) e outras variantes de diabetes (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024).

O diagnóstico de diabetes *mellitus* é estabelecido pela detecção de hiperglicemia, podendo-se utilizar a glicemia plasmática em jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) ou a hemoglobina glicada (A1c) (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024). A HbA1c é uma fração da hemoglobina (Hb) produzida em resposta à hiperglicemia, refletindo os níveis de glicose sanguínea ao longo de um período prolongado. Esse parâmetro tem se mostrado um preditor significativo de complicações relacionadas à DM, permitindo uma avaliação do controle glicêmico nos últimos três meses (Malta *et al.*, 2019).

A HbA1c reflete as flutuações glicêmicas de forma mais consistente em comparação com os níveis de glicose plasmática (Bem; Kunde, 2006). Além disso, a avaliação periódica da HbA1c é uma estratégia crucial para determinar a eficácia do tratamento da DM, fornecendo uma referência fundamental para o controle glicêmico. Esse marcador é uma ferramenta valiosa para os profissionais de saúde acompanharem os pacientes diabéticos e avaliarem a efetividade do plano terapêutico (Rossaneis *et al.*, 2019).

Os medicamentos são uma das principais fontes de variação nos resultados de exames laboratoriais, muitas vezes impossíveis de serem interrompidos para a realização desses testes.

Alguns medicamentos podem causar resultados falsos negativos ou positivos, tornando crucial essa informação para laboratórios, clínicas médicas e assistência farmacêutica. Tais dados podem impactar diretamente o diagnóstico clínico-laboratorial, afetando o monitoramento, prognóstico e a avaliação do paciente (Silva *et al.*, 2021).

A suplementação oral de ácido ascórbico (AA) em pessoas não diabéticas impactou as medições de hemoglobina e albumina glicadas, revelando discrepâncias entre os métodos de medição e sugerindo uma possível inibição competitiva da glicação de proteínas *in vivo* (Davie; Gould; Yudkin, 1992). Além disso, um estudo mostrou que a suplementação de até 20g de ácido ascórbico por dia reduziu a taxa de hemoglobina glicada (Krone; Ely, 2004). Esses achados sugerem que a ingestão elevada de vitamina C pode diminuir a glicação proteica, reduzir os níveis de hemoglobina glicada e resultar em uma subestimação clinicamente significativa da medida da média da glicose sanguínea.

Considerando que o ácido ascórbico é uma vitamina amplamente consumida, é crucial estar ciente do possível viés associado ao seu uso nos resultados da hemoglobina glicada (Krone; Ely, 2004). Além disso, deve-se levar em consideração que a DM encontra-se em ascendente no mundo, impactando significativamente na saúde, nos cuidados em saúde, na longevidade da população e nos custos em saúde.

A hemoglobina glicada é um elemento fundamental no diagnóstico e no acompanhamento da DM, tornando imprescindível compreender se o ácido ascórbico, de fato, pode influenciar o processo de glicação proteica e, consequentemente, a alteração dos resultados de hemoglobina glicada. Portanto, esta revisão integrativa visa verificar

os possíveis impactos da utilização do ácido ascórbico na determinação laboratorial da hemoglobina glicada, o que se faz essencial tanto para a rotina laboratorial quanto para a prática clínica e de assistência farmacêutica.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura sobre os possíveis efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina. A revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. Esse tipo de estudo permite uma ampla abordagem metodológica referente às revisões, possibilitando a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

O estudo foi realizado por meio de uma extensa revisão da literatura científica relacionada ao tema em questão. Para essa finalidade, foram consultados e analisados artigos indexados nos bancos de dados Cochrane Library, Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed. A escolha foi restrita aos artigos que corresponderam aos critérios de inclusão definidos para este estudo.

Os trabalhos publicados com a temática abordada neste estudo, sem restrição quanto à língua e ao ano de publicação, disponibilizados na íntegra, nos bancos de dados descritos acima. Sendo assim, como critérios de inclusão, utilizou-se: i) artigos que abordaram diretamente a relação entre o ácido ascórbico e a glicação da hemoglobina; ii) pesquisas experimentais, ensaios clínicos e estudos observacionais sobre a temática; iii) artigos com informações e resultados claros para análise e conclusões.

Dentre os critérios de não inclusão tem-se: i) artigos que não abordaram diretamente a relação entre ácido ascórbico e glicação da hemoglobina; ii) estudos com metodologia não explicitada; iii) pesquisas que abordem interferência na glicação da hemoglobina por outra vitamina ou componente (p. ex.: medicamento). Esses critérios foram estabelecidos para assegurar a relevância, a confiabilidade e a contribuição significativa dos artigos selecionados para a pesquisa sobre os efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina.

A coleta de dados foi realizada por meio da utilização de descritores (DeCS) específicos, incluindo: hemoglobina glicada, vitamina C, glicação, ácido ascórbico, vitamin c, Ascorbic acid, protein glycation e glico hemoglobin. A combinação desses descritores foi executada por meio do operador booleano (AND) para busca e seleção prévia de artigos publicados nas bases de dados anteriormente descritas. A seleção dos artigos que fizeram parte desta revisão ocorreu a partir da análise dos títulos e resumos, verificando se os estudos atenderam aos critérios pré-estabelecidos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na busca nas bases de dados foram identificados 14 estudos relacionados ao objetivo em questão e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão , sete estudos foram selecionados para leitura completa e inserção nesta revisão, sendo categorizados em estudos clínicos, pré-clínicos e *in vitro*, conforme representado na Figura 1.

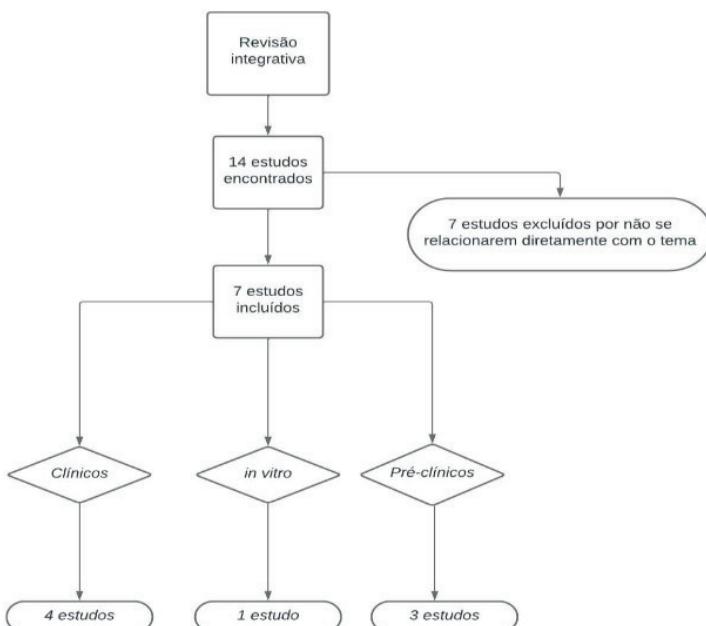


Figura 1 - Fluxograma dos principais resultados da pesquisa sobre os efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Os estudos clínicos inseridos nesta revisão encontram-se na Tabela 1, totalizando quatro pesquisas sobre os efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina. Já a Tabela 2 descreve um estudo *in vitro* e dois estudos pré-clínicos. Os resultados desses estudos evidenciam variações notáveis na relação entre a vitamina C e a glicação da hemoglobina. Dos quatro estudos clínicos analisados, dois (Davie; Gould; Yudkin, 1992; Krone; Ely, 2003) apontaram que a vitamina C teve efeito inibitório sobre a glicação da hemoglobina, enquanto os outros dois (Weykamp *et al.*, 1995; Camargo; Stiff; Gross, 2006) não demonstraram tal efeito. Por outro lado, os estudos pré-clínicos (Gembal *et al.*, 1994; Krone; Ely, 2003) constataram uma redução na glicação da hemoglobina em resposta à vitamina C, enquanto que o estudo *in vitro* (Davie; Gould; Yudkin, 1992) não apontou uma inibição significativa.

Título	País/ Ano	Núme- ro de partici- pantes	Sexo	Média de idade	Período de su- plementa- ção de AA	Con- cen- tra- ção de AA	Metodo- lo- gia de determi- nação de HbA1C utiliza- da	Conclu- são	Referên- cia
Effect of Vita- min C on Gly- cosyla- tion of Protein	EUA/ 1992	n=12	M = 7 F =5	22-50 anos	3 meses	1g/dia	Croma- tografia de afini- dade e eletrofo- rese	Inibiu a glicação	Davie; Gould; Yudkin (1992)
Vitamin C and Gly- cohe- moglo- bin	EUA/ 1995	n=30	M = 20 F = 10	26-49 anos	3 meses	750mg/ dia e 1500mg/ dia	HPLC, eletro- forese, cromato- grafia de afini- dade e imuno- ensaio.	Não inibiu a glicação	Weykam- pet <i>et al.</i> , (1995)
As- corbic acid, glyca- tion, gly- cohe- moglo- bin and aging	EUA/ 2003	n=138	Não informa- do	Não informa- do	6 meses	Até 20g/ dia	Não informa- do	Inibiu a glicação	Krone; Ely, (2003)
The effect of aspirin and vi- tamins C and E on HbA1c assays	EUA/ 2006	n=28	M= 11 F= 17	27-30 anos	4 meses	1g/dia	HPLC e ensaios enzimá- ticos	Não inibiu a glicação	Camargo; Stiffit; Gross, (2006).

Tabela 1 - Principais estudos clínicos sobre os efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Título	País/Ano	Número de animais	Espécie	Período de estudo	Concentração de AA	Metodologia de determinação de HbA1C utilizada	Conclusão	Referência
Vitamin C and Glycohemoglobin	EUA/1992	Não se aplica	Não se aplica	3 meses	1 mM	Cromatografia de afinidade e eletroforese	Não inibiu a glicação	Davie; Gould; Yudkin (1992)
The effect of ascorbic acid on protein glycation in streptozotocin-diabetics rats	EUA/1994	Não informado	Ratos	3 meses	1g/L	Não informado	Inibiu a glicação	Gembal et al., 1994
Vitamin C and Glycohemoglobin revisited	EUA/2001	n=36	Camundongos	2 meses	2,5g/L	Cromatografia de afinidade	Inibiu a glicação	Krone; Ely, 2001

Tabela 2 - Principais estudos *in vitro* e pré-clínicos sobre os efeitos do ácido ascórbico na glicação da hemoglobina.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

O ácido ascórbico é reconhecido por sua capacidade de reagir com grupos amino em aminoácidos e proteínas. Estudos realizados por *Electron Spin Resonance* (ESR) demonstraram que o ácido ascórbico pode se ligar às proteínas por meio de interações iônicas, competindo, assim, com a glicose pela ligação com as proteínas e inibindo a glicação (Bensch; Koerner; Lohmann, 1985).

Sob essa perspectiva, Davie, Gould e Yudkin (1992) conduziram uma pesquisa abrangente com ensaios clínicos e *in vitro*, investigando os efeitos da vitamina C na glicação de proteínas, incluindo albumina e hemoglobina. O estudo clínico envolveu 12 voluntários saudáveis, composto por sete homens e cinco mulheres, com idades variando entre 22 e 50 anos. Durante um período de três meses, os voluntários foram instruídos a consumir 1g/dia de ácido ascórbico (2 comprimidos de 500 mg). As amostras de sangue venoso foram coletadas no início e no final de cada mês, aproximadamente entre 12 e 15 horas após a última dose de vitamina C; e foram, então, submetidas a análises meticulosas pelos métodos de cromatografia de afinidade e eletroforese em gel de agarose para a determinação de hemoglobina glicada.

Os resultados desse estudo clínico demonstraram uma significativa redução de 18% na taxa de hemoglobina glicada determinada por cromatografia de afinidade. No entanto, a

determinação de HbA1c por eletroforese apresentou elevação de 16% aumentando. Essa discrepância entre os resultados pode ser atribuída pelas metodologias distintas, uma vez que se baseiam em propriedades diferentes de determinação de hemoglobina glicada.

O estudo *in vitro* realizado por Davie, Gould e Yudkin (1992) investigou os efeitos da glicose e do ácido ascórbico sobre os níveis de hemoglobina glicada em eritrócitos. Amostras de sangue de cinco voluntários saudáveis e não diabéticos foram coletadas em tubos contendo heparina de lítio. Os eritrócitos foram separados do plasma, lavados e incubados em diferentes condições experimentais por três dias a 37°C para simular o ambiente fisiológico. Após a incubação, as amostras foram dialisadas e os níveis de hemoglobina glicada foram determinados pelos métodos de cromatografia de afinidade e eletroforese em gel de agarose.

A análise dos resultados não demonstrou diferença significativa na concentração de hemoglobina glicada na presença ou ausência de ácido ascórbico (concentração de um milimolar - 1 mM), pelo método de cromatografia de afinidade. No entanto, o método de eletroforese em gel de agarose revelou um aumento significativo nos níveis de HbA1c na presença de ácido ascórbico, especialmente quando comparado com a glicose isolada.

Assim, o estudo *in vitro* de Davie, Gould e Yudkin (1992) não demonstrou inibição significativa da ligação de glicose à hemoglobina na presença de ácido ascórbico, em contraste com a observação da inibição da glicação da albumina pelo ácido ascórbico em estudos anteriores conduzidos por Stolba *et al.* (1988) e Khatami *et al.* (1988). Essa disparidade pode ser atribuída, em parte, devido às diferenças nas concentrações relativas de vitamina C e glicose utilizadas nos experimentos, bem como às diferentes proteínas alvo empregadas nos estudos.

É importante destacar que a metodologia utilizada para a determinação das proteínas glicadas tem implicações significativas na interpretação dos resultados. Desse modo, a discrepança observada entre a eletroforese em gel de agarose e a cromatografia de afinidade provavelmente ocorre porque esses métodos possuem técnicas de mensuração diferentes, baseando-se em propriedades de análise distintas da hemoglobina glicada. Enquanto a cromatografia de afinidade se baseia na afinidade seletiva da hemoglobina glicada por uma matriz de ligação específica, o método de eletroforese fundamenta-se na diferença de cargas para detecção das formas glicadas da hemoglobina. Além disso, nos dias atuais, a determinação de hemoglobina glicada não é realizada por eletroforese.

Este estudo *in vitro* sugeriu que a vitamina C poderia reagir com a hemoglobina e formar uma ligação estável. Por conseguinte, a explicação para a diminuição das proteínas glicadas medidas durante a suplementação com vitamina C *in vivo* seria a competição da vitamina C com a glicose pela reação com os grupos amino da proteína, inibindo, assim, a glicação da hemoglobina; já que foi demonstrado que a vitamina C reage com os grupos amino da proteína possivelmente através de uma interação iônica.

Deste modo, o estudo de Davie, Gould e Yudkin (1992) concluiu que o suplemento

de vitamina C possui efeitos tanto analíticos quanto *in vivo* nos resultados da hemoglobina glicada. O efeito analítico foi atribuído à formação de um derivado da hemoglobina pela vitamina C, resultando em propriedades de carga semelhantes à HbA1c, o que levou a um aumento nos resultados de HbA1c em técnicas como eletroforese, que se baseiam em diferenças de carga. Por outro lado, o efeito *in vivo* foi sugerido pela competição da vitamina C com a glicose na ligação à hemoglobina, resultando em uma aparente diminuição nos níveis de HbA1c. Assim, o estudo em questão destacou a importância de considerar a influência da suplementação de vitamina C na glicação da hemoglobina.

Este estudo adotou uma abordagem integrada, combinando métodos *in vivo* e *in vitro*, o que fortaleceu, significativamente, a validade e a amplitude dos resultados obtidos. Ao utilizar ambas as metodologias, foi possível validar os achados de forma cruzada, aumentar a relevância fisiológica dos resultados e explorar os mecanismos envolvidos. Essa estratégia permitiu uma compreensão mais abrangente e contextualizada dos efeitos da vitamina C na glicação de proteínas, proporcionando uma base mais robusta para as evidências científicas com potencial para informar e servir de base futuras investigações clínicas.

Na mesma linha de investigação, Weykamp *et al.* (1995) conduziram um estudo com trinta voluntários caucasianos não diabéticos, de idade e sexo semelhantes, que receberam doses de 0,750 ou 1500mg de ácido ascórbico/dia ao longo de 12 semanas. Os participantes foram divididos em três grupos: um grupo que consumiu 250mg três vezes ao dia, outro que consumiu 500 mg três vezes ao dia, e um grupo controle que não recebeu suplementação de vitamina C (grupo controle). Adicionalmente, os indivíduos do grupo controle foram orientados a não consumirem suplementos de vitamina C ao longo de todo o período do estudo.

Os participantes dos grupos que receberam suplementos de vitamina C se abstiveram de tomar vitamina C nas quatro semanas que antecederam o estudo e nas 12 semanas após o período de suplementação. As coletas de sangue foram realizadas uma hora após a ingestão de 250mg ou 500mg de vitamina C, estando os indivíduos em jejum. As análises foram conduzidas em duplicita, utilizando quatro métodos: High-Performance Liquid Chromatography-HPLC, eletroforese, cromatografia de afinidade e imunoensaio. Além disso, a porcentagem de hemoglobina glicada foi calibrada para maximizar a comparabilidade dos dados de hemoglobina glicada coletados ao longo do estudo. Como conclusão, Weykamp *et al.* (1995) descreveram que a suplementação com 750mg e 1500 mg de vitamina C, diariamente, durante 12 semanas, não reduz a glicação da hemoglobina *in vivo* e não interfere nas determinações de hemoglobina glicada por HPLC, eletroforese, cromatografia de afinidade ou imunoensaio.

Em concordância com o estudo de Weykamp *et al.* (1995), Camargo, Stiff e Gross (2006) conduziram um ensaio clínico randomizado com 28 indivíduos não diabéticos saudáveis, divididos, aleatoriamente, em quatro grupos: um grupo controle e três grupos de

intervenção que receberam tratamento com vitamina C, vitamina E ou ácido acetil salicílico (AAS). A duração do estudo foi de 4 meses e os participantes foram submetidos a coletas de sangue no início do estudo e em intervalos mensais para análise da HbA1c. Dois métodos distintos foram utilizados para medir os níveis de HbA1c: cromatografia líquida de alta eficiência com dois equipamentos (Variant II - BioRad e analisador de hemoglobina glicada L-9100 - Merck- Hitachi) e imunoensaio (Tina Quant® HbA1c II - Roche). O resultado desse ensaio concluiu que o tratamento com vitaminas C e E em doses farmacológicas não tem nenhum impacto nas medições de HbA1c em pacientes não diabéticos com os dois métodos empregados.

Em contrapartida, o estudo conduzido por Krone e Ely (2003) investigou os efeitos do consumo de até 20g/dia de ácido ascórbico em 138 indivíduos. Os resultados mostraram que, para cada aumento de 30 $\mu\text{mol/L}$ no ácido ascórbico plasmático, houve uma redução de 0,1% na hemoglobina glicada. Os participantes foram divididos em três grupos de acordo com a quantidade diária de suplementação de ácido ascórbico: 0-4g/dia, 5-9g/dia e mais de 10g/dia. Cada participante forneceu até seis amostras de sangue ao longo de seis meses, permitindo uma análise detalhada dos níveis de ácido ascórbico e hemoglobina glicada ao longo do tempo.

O estudo também identificou uma correlação negativa entre hemoglobina glicada e ácido ascórbico plasmático ($r=-0,95$), indicando que, à medida que a concentração de ácido ascórbico plasmático aumentava, a concentração de hemoglobina glicada tendia a diminuir. Essa correlação apontava para uma relação inversa forte. Além disso, foi encontrada uma correlação negativa entre a hemoglobina glicada e a dose diária de ácido ascórbico ($r=-0,78$), sugerindo que doses maiores de ácido ascórbico estão associadas menores níveis de hemoglobina glicada. Esses resultados sugerem que uma alta ingestão de ácido ascórbico pode reduzir a glicação, levando a uma subestimação clinicamente significativa dos níveis médios de açúcar no sangue. Dado o amplo uso de vitamina C como suplemento, é fundamental estar ciente do possível desvio na medição da hemoglobina glicada associado ao ácido ascórbico.

Destarte, surgiram relatórios contraditórios sobre o efeito da vitamina C na glicação da hemoglobina em animais e humanos. Em um estudo pré-clínico realizado por Krone e Ely (2001) com camundongos, observou-se uma redução significativa (23%) na concentração da hemoglobina glicada no grupo que recebeu suplementação de ácido ascórbico em comparação com o grupo controle. Esses resultados sugerem que a vitamina C pode ter um efeito redutor na glicação da hemoglobina em modelos animais.

O estudo pré-clínico conduzido por Gembal *et al.* (1994) investigou os efeitos da suplementação oral de ácido ascórbico nos níveis de hemoglobina glicada em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Ao longo de três meses, ratos diabéticos e não diabéticos foram divididos em grupos controle e grupos tratados com ácido ascórbico adicionado à água potável (1g/litro).

Os resultados revelaram que, nos ratos não diabéticos, tanto tratados quanto não tratados com ácido ascórbico, não houve alterações significativas nas concentrações de hemoglobina glicada. Por outro lado, a suplementação de ácido ascórbico influenciou, significativamente, a concentração de HbA1c nos ratos diabéticos. Após três meses, os ratos diabéticos tratados com ácido ascórbico apresentaram uma concentração de HbA1c de 2,66% em comparação com 3,51% nos não tratados, indicando uma redução na taxa de HbA1c. Esses resultados sugerem que o ácido ascórbico teve um efeito moderador sobre a taxa de glicação, diminuindo a velocidade com que a glicação ocorreu. Portanto, os resultados sugerem que a administração de ácido ascórbico pode reduzir a taxa de glicação proteica.

Os estudos sobre o ácido ascórbico e sua relação com a glicação da hemoglobina desempenham um papel crucial na compreensão dos efeitos dessa vitamina nos resultados da hemoglobina glicada. Eles oferecem perspectivas valiosas sobre como a suplementação com vitamina C pode influenciar as medições da HbA1c e, consequentemente, a avaliação do controle glicêmico em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Entretanto, é fundamental reconhecer as limitações e as discrepâncias entre esses estudos para uma interpretação precisa de seus resultados.

Destaca-se a importância de considerar as limitações metodológicas, como o tamanho limitado das amostras, a variação na concentração de ácido ascórbico utilizado nas suplementações, bem como o período de tempo de exposição ao ácido ascórbico. Esses aspectos podem impactar a generalização dos resultados obtidos nesta revisão, ressaltando a necessidade de futuros estudos mais robustos e amostras mais representativas.

Apesar dessas limitações, os estudos revisados neste trabalho forneceram informações valiosas que têm implicações significativas para o diagnóstico e o manejo da diabetes *mellitus*. Eles destacam a importância de considerar o potencial impacto da suplementação com vitamina C nas medições da HbA1c e, portanto, na avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos e não diabéticos.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise abrangente dos estudos revela que, embora haja uma tendência geral de que a vitamina C exerce um papel significativo na inibição da glicação da hemoglobina, os resultados variam, consideravelmente, conforme as condições experimentais e metodológicas. Enquanto a maioria dos estudos pré-clínicos sugerem que o ácido ascórbico pode ter efeitos inibitórios sobre a glicação da hemoglobina, os resultados de estudos clínicos e *in vitro* são mistos e menos consistentes. Essa divergência destaca a necessidade premente de pesquisas adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes e identificar as condições específicas em que a vitamina C pode influenciar a glicação da hemoglobina.

Além disso, a relevância clínica desses achados é indiscutível, considerando, especialmente, o potencial impacto do ácido ascórbico nas medições de HbA1c, um marcador crucial para o diagnóstico, monitoramento e manejo da diabetes *mellitus*. Portanto, compreender essas complexas interações é fundamental para assegurar a precisão das medições laboratoriais e otimizar a eficácia dos protocolos de tratamento para a diabetes.

REFERÊNCIAS

- BEM, A. F.; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes *mellitus*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, jun. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/CBHLk8NR8pHZ85KkTWjfqcw/?lang=pt>. Acesso em: 24fev. 2024..
- BENSCH, K. G.; FLEMING, J. E.; LOHMANN, W. The role of ascorbic acid in senilecataract. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 82, n. 21, p. 7193–7196, 1 nov. 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3864154/>. Acesso em: 12 jan. 2024.
- CAMARGO, J. L.; STIFFT, J.; GROSS, J. L. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 372, n. 1-2, p. 206-209, 1 out. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.031>. Acesso em: 27 maio 2024.
- DAVIE, S. J.; GOULD, B. J.; YUDKIN, J. S. Effect of vitamin C on glycosylation ofproteins. **Diabetes**, v. 41, n. 2, p. 167-173, 1 fev. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1733805/>. Acesso em: 5 dez. 2023.
- Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2024.** Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/>>. Acesso em: 20 set. 2024.
- GEMBAL, M. *et al.* The effect of ascorbic acid on protein glycation in streptozotocin- diabeticrats. **Diabetologia**, v. 37, n. 7, p. 731,1 jul. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7958550/>. Acesso em: 24 fev. 2024
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes around the world in 2021. **IDF**, 2021. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>. Acesso em: 20 fev. 2024.
- KRONE, C. A.; ELY, J. T. A. Ascorbic acid, glycation, glycohemoglobin and aging. **MedHypotheses**, p. 275-279, 2003. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-14962639>. Acesso em: 23 fev. 2024.
- KRONE, C. A.; ELY, J. T. A. Vitamin C and Glycohemoglobin Revisited. **Clinical Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 148–148, 1 jan. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.1.148>. Acesso em: 22 fev. 2024.
- MALTA, D. C. *et al.* Prevalência de diabetes *mellitus* determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/qQttB6XwmqzJYgcZKfpMV7L/?lang=pt>. Acesso em: 24 fev. 2024.

ROSSANEIS, M. A. *et al.* Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes *mellitus*. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 997–1005, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/DCMSNwbw65MXJhS7xmXg9tc/>. Acesso em: 24 fev. 2024.

SALES-PERES, S. H. C. *et al.* Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 1: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, abr. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/jRG35pnf3N753r7R7XrJCct/>. Acesso em:04 dez. 2023.

SILVA, M. C. G.; RÊGO, J. F. Uma alternativa no diagnóstico e monitoramento de Diabetes *Mellitus* a detecção via biomarcadores:uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18736>. Acesso em: 05 dez. 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acessoem: 12 jan. 2024.

WEYKAMP, C. W. *et al.* Vitamin C and glycohemoglobin. **Clinical Chemistry**, v. 41, n. 5,p. 713–716, 1 maio 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7729050/>. Acessoem: 23 de jan. 2024.