

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 21 de março de 2020

Tratamento intravenoso de vitamina C em altas doses para COVID-19 por Adnan Erol, MD

(OMNS 21 de março de 2020) A evidência sobre a pneumonia COVID-19 e o conhecimento bem estabelecido sobre as condições relacionadas sugere que ela é causada pela hiperativação de células efectoras do sistema imunológico. A vitamina C em altas doses pode suprimir esses efetores do sistema imunológico. Como o tratamento intravenoso em altas doses de vitamina C é conhecido por ser seguro, isso sugere que o tratamento intravenoso em altas doses de vitamina C pode ser o tratamento de escolha nos estágios iniciais de COVID-19.

Os coronavírus (CoVs) são vírus de RNA grandes, envelopados e de sentido positivo que infectam uma ampla gama de vertebrados e causam doenças de importância médica e veterinária. Os vírus corona respiratórios humanos são conhecidos desde a década de 1960 por circularem em todo o mundo e causar infecções respiratórias com sintomas bastante leves, sugerindo que eles estão bem adaptados ao hospedeiro humano. No entanto, coronavírus zoonóticos, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV), podem causar infecção grave do trato respiratório com alta mortalidade [\[1\]](#).

Patologia pulmonar durante infecção por coronavírus grave

Os tipos de células primárias encontrados no trato respiratório inferior são células epiteliais alveolares e macrófagos alveolares (AMs). Os AMs são suscetíveis a infecções, mas também podem liberar uma quantidade significativa de partículas virais infecciosas. Os exames patológicos de amostras obtidas de pacientes que morreram de SARS revelaram dano alveolar difuso, acompanhado por hiperplasia proeminente de células epiteliais pulmonares e apresentação de macrófagos alveolares e intersticiais ativados. Surpreendentemente, essas manifestações pulmonares foram geralmente encontradas após a eliminação da viremia (vírus no sangue) e na ausência de outras infecções oportunistas. Portanto, o dano alveolar de respostas inflamatórias locais pode ser devido a uma resposta imune excessiva do hospedeiro [\[2\]](#).

Em um modelo murino de infecção por SARS, a replicação rápida e robusta do vírus foi acompanhada por uma resposta retardada de IFN (interferon) tipo I. Consequentemente, a expressão de IFN tipo I quase não foi detectada na maioria dos tipos de células. As células dendríticas plasmocitoides são uma exceção notável. Eles utilizam TLR7 (receptor toll-like-7) para detectar ácidos nucleicos virais e podem induzir a expressão robusta de IFN tipo I após infecção por coronavírus. A replicação extremamente rápida do SARS-CoV juntamente com o início tardio de uma resposta IFN tipo I causou uma inflamação pulmonar extensa. Isso foi acompanhado pelo influxo de monócitos-macrófagos inflamatórios, que são atraídos por sinais inflamatórios. Além disso, os macrófagos também produziram altos níveis de sinais inflamatórios por meio da estimulação de uma resposta de IFN tipo I, resultando em mais

influxo de macrófagos em um ciclo de feedback patológico. Ao todo, o acúmulo maciço de macrófagos inflamatórios patogênicos aumentou a gravidade da SARS. Além disso, a desregulação imunológica induzida por IFN tipo I reforçou a apoptose de células T, o que normalmente promoveria a eliminação do vírus, resultando em números reduzidos de células T CD8 e CD4 específicas do vírus [1, 3].

Ativação de células imunes efetoras

A rápida cinética da replicação do SARS-CoV e o atraso relativo na sinalização de IFN tipo I podem promover o acúmulo de macrófagos M1 inflamatórios, sugerindo que o antagonismo direcionado dessa via melhoraria os resultados em pacientes com infecções graves por coronavírus [2]. Notavelmente, a nova infecção por coronavírus de 2019 (COVID-19) se comporta de maneira muito semelhante à SARS-CoV; o vírus responsável pelo COVID-19 foi denominado SARS-CoV-2. Normalmente, a pneumonia de COVID-19 progride rapidamente com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e choque séptico, que são eventualmente seguidos por falência de múltiplos órgãos devido a uma tempestade de citocinas induzida por vírus no corpo [4].

Em resposta à infecção, os macrófagos devem reagir rapidamente com uma explosão pró-inflamatória substancial para matar os microorganismos e recrutar células imunes adicionais para o local da infecção. O fenótipo inflamatório em macrófagos está normalmente associado a um aumento acentuado na taxa de glicólise. Isso faz com que os macrófagos ativados e os linfócitos T efetores mudem para uma alta captação de glicose, mesmo em condições ricas em oxigênio, o que é conhecido como "efeito Warburg", semelhante às células cancerosas. O efeito Warburg está associado a diversos processos celulares, como angiogênese, hipóxia, polarização de macrófagos e ativação de células T. Esse fenômeno está intimamente ligado a diversos transtornos, incluindo sepse, doenças autoimunes e câncer [5].

Outro aspecto interessante da indução da glicólise em células imunes ativadas é o papel da enzima glicolítica, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH). Foi demonstrado que GAPDH se liga ao mRNA que codifica para IFN γ , reprimindo sua tradução em proteína. Porém, após a ativação da glicólise, o GAPDH se dissocia do mRNA do IFN γ , permitindo sua tradução em proteína [6]. Além disso, devido à estimulação da via glicolítica nas células imunes ativadas, seu TCA (ciclo do ácido cítrico) é interrompido. Portanto, ocorre um acúmulo de vários metabólitos, incluindo succinato, que, por sua vez, pode aumentar a ativação dependente de fator induzível por hipóxia de genes-alvo, como IL-1 β e o transportador de glicose GLUT1 [7]. O GLUT1 é necessário para a reprogramação metabólica, ativação e expansão dos linfócitos efetores e macrófagos M1 [7, 8].

Interação entre macrófagos e células epiteliais alveolares tipo II (ATII)

Os IFNs tipo I (interferons tipo I) produzidos por quase todos os tipos de células desempenham um papel vital na defesa do hospedeiro contra infecções virais e imunovigilância do câncer. Em resposta aos produtos virais, os receptores de reconhecimento de padrões, como os receptores semelhantes ao gene I induzido pelo ácido retinóico (RIG-I) (RLRs), enviam um sinal para desencadear a produção de IFN tipo I nas células epiteliais alveolares. Ao detectar RNAs virais citosólicos, esses RLRs sofrem alterações conformacionais e oligomerização, para recrutar um adaptador de sinalização denominado proteína de

sinalização antiviral mitocondrial (MAVS). Uma vez ativado, o MAVS causa fosforilação de IRF3 e subsequente transcrição e expressão de IFNs tipo I [9].

Macrófagos ativados produzem grandes quantidades de lactato, que exportam prontamente com transportadores de carboxilato [5]. As células epiteliais alveolares importam o lactato e o utilizam como substrato para a produção de energia oxidativa mitocondrial (ATP) [10]. Em células ATII, o lactato inibe a localização de MAVS nas mitocôndrias, a associação RLR-MAVS e a agregação de MAVS e ativação de sinalização a jusante. O lactato faz isso ligando-se ao domínio TM do MAVS. Assim, o lactato liberado por macrófagos pode atenuar a resposta imune inata do hospedeiro, diminuindo a produção de IFN tipo I para eliminação viral [9].

Mecanismo de ação proposto de vitamina C em altas doses em células imunes efectoras

A vitamina C é um antioxidante essencial e cofator enzimático para reações fisiológicas, como produção de hormônios, síntese de colágeno e potenciação imunológica. Os humanos são incapazes de sintetizar vitamina C; portanto, eles devem adquirir vitamina C de fontes dietéticas [11]. A vitamina C é transportada através das membranas celulares pelo co-transportador de vitamina C de sódio (SVCT). Além disso, a vitamina C oxida espontaneamente tanto intracelularmente quanto extracelularmente em sua forma biologicamente inativa, desidroascorbato (DHA) [11, 12]. O DHA é instável em pH fisiológico e, a menos que seja reduzido a vitamina C pela glutatona (GSH), pode ser irreversivelmente hidrolisado. Portanto, o DHA é reduzido a vitamina C após a importação às custas de GSH, tioredoxina e NADPH (fosfato de dinucleotídeo de adenina nicotinamida reduzido). Consequentemente, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) aumenta dentro de algumas células imunes ativadas (semelhantes às células cancerosas) devido à exaustão dos sistemas de eliminação de ROS envolvendo pares redox, como NADPH / NADP⁺ e GSH / GSSG (dissulfeto de glutatona). Portanto, a vitamina C em altas doses pode funcionar como um pró-oxidante de uma maneira dependente do tipo de célula [12].

A sepse é caracterizada por inflamação sistêmica, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina e hipóxia periférica. Notavelmente, a sepse grave resultou em um aumento de ~ 43 vezes na expressão de GAPDH [13]. GAPDH é uma enzima redox sensível que pode se tornar limitante da taxa quando a glicólise é regulada positivamente devido ao efeito Warburg, como ocorre em ambas as células cancerosas [12] e células imunes ativadas. Além de oxidar e inibir GAPDH, as ROS elevadas também podem levar ao dano ao DNA e à ativação da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP). A ativação de PARP leva ao consumo de NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) após o tratamento com vitamina C. Significativamente, o NAD⁺ é necessário para a atividade enzimática de GAPDH como cofator; portanto, a diminuição em NAD⁺ diminui ainda mais a atividade enzimática de GAPDH.

Ao todo, a inibição de GAPDH induzida por vitamina C em altas doses diminui a geração de ATP e piruvato que, de outra forma, induziria uma crise energética, levando à morte celular [11, 12]. Em outras palavras, a inibição de GAPDH pela vitamina C pode, por sua vez, inibir as células imunossupressoras e sua imunossupressão relacionada. Esses resultados fornecem uma justificativa mecanicista para explorar o uso terapêutico da vitamina C para prevenir a hiperativação inflamatória em células mielóides e linfóides.

Tratamento intravenoso de alta dose de vitamina C para doença de 2019-nCoV

Os resultados das meta-análises demonstraram que o tratamento intravenoso (IV) em altas doses de vitamina C tem benefícios significativos no tratamento da sepse e do choque séptico. [14,15] Sepse é uma síndrome de disfunção orgânica com risco de vida, desencadeada por uma reação inflamatória sistêmica a microrganismos patogênicos e seus produtos. A SDRA, condição devastadora e frequentemente letal, também é comum entre pacientes com resposta inflamatória sistêmica, como sepse [16] .

Rolipram, um inibidor típico da fosfodiesterase-4, pode inibir a produção de TNF α em macrófagos ativados e conter a resposta inflamatória aguda. Rolipram foi sugerido como um novo tratamento medicamentoso para sepse e choque séptico devido aos seus potentes efeitos imunossupressores [17] . Por analogia, os efeitos benéficos da vitamina C em altas doses por via intravenosa na sepse e no choque séptico também podem ser decorrentes de seus efeitos imunossupressores.

Enquanto as células imunes efetoras são dependentes da glicólise para suas funções bioenergéticas, as células epiteliais pulmonares usam fosforilação oxidativa mitocondrial para produzir ATP. Portanto, o tratamento com altas doses de vitamina C atua como um pró-oxidante para as células do sistema imunológico, mas como um antioxidante para as células epiteliais do pulmão. Além disso, o tratamento com vitamina C pode proteger a imunidade inata de ATII por meio da inibição da secreção de lactato, produzida pelas células imunes ativadas.

Em conexão com o papel pró-oxidante da vitamina C, que requer concentrações farmacológicas (milimolares) em vez de fisiológicas (micromolares), reavaliar a infusão de altas doses de vitamina C seria uma escolha oportuna para a SDRA relacionada ao COVID-19. Ao todo, os pacientes com diagnóstico de COVID-19 e hospitalizados com dificuldade respiratória e biomarcadores anormais parecem ser excelentes candidatos para um curto período de tratamento intravenoso com altas doses de vitamina C no período inicial da doença. No entanto, uma preocupação que pode surgir com o tratamento com altas doses de vitamina C é a morte osmótica das células do sistema imunológico (mas não a apoptose), que pode gerar uma inflamação local no meio alveolar. Portanto, o tratamento com glicocorticoide IV deve ser adicionado para atenuar as possíveis complicações inflamatórias do tratamento com altas doses de vitamina C. [16] com uma restrição de glicose. Além disso, hidrocortisona 50 mg IV a cada 6 horas por 7 dias deve ser adicionada para combater a inflamação induzida pela terapia. A vitamina C, quando usada como agente parenteral em altas doses, pode atuar pleiotropicamente como um pró-oxidante para atenuar a expressão do mediador pró-inflamatório, melhorando a depuração do fluido alveolar e atuar como um antioxidante para melhorar as funções das células epiteliais.

(Adnan Erol, MD, é especialista em medicina interna na Erol Project Development House, Istambul, Turquia. Ele está particularmente interessado no funcionamento do metabolismo energético celular e nos distúrbios do metabolismo energético. Seu e-mail é eroladnan@protonmail.com)

Referências:

1. Kindler E, Thiel V. (2016) SARS-CoV e IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe*. 19: 139-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867172> .
2. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. (2009) Síndrome respiratória aguda grave (SARS) citocinas epiteliais pulmonares induzidas por coronavírus exacerbam a patogênese da SARS modulando funções intrínsecas de macrófagos derivados de monócitos e células dendríticas. *J Virol*. 83: 3039-3048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938> .
3. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. (2016) Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 19: 181-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867177> .
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. (2020) Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de novos casos de pneumonia por coronavírus em Wuhan, China: um estudo descritivo. *Lanceta*. 395: 507-513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143> .
5. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, et al. (2019) Regulação metabólica da expressão gênica por lactilação de histonas. *Natureza*. 574: 575-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31645732> .
6. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. (2016) A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 16: 553-565. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396447> .
7. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, et al. (2013) O succinato é um sinal inflamatório que induz IL-1 β através do HIF-1 α . *Natureza*. 496: 238-242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535595> .
8. Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, et al. (2014) O transportador de glicose Glut1 é seletivamente essencial para a ativação das células T CD4 e função efetora. *Cell Metab*. 20: 61-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930970> .
9. Zhang W, Wang G, Xu ZG, Tu H, et al., (2019) Lactate Is a Natural Suppressor of RLR Signaling by Targeting MAVS. *Célula*. 178: 176-189.e15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155231> .
10. Lottes RG, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. (2015) Lactato como substrato para respiração mitocondrial em células epiteliais alveolares tipo II. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 308: L953-L961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747963> .
11. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. (2019) Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamina C. *Nat Rev Cancer*. 19: 271-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30967651> .

12. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, et al. (2015) A vitamina C mata seletivamente as células cancerígenas colorretais mutantes KRAS e BRAF, visando GAPDH. *Ciência*. 350: 1391-1396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541605> .
13. Cummings M, Sarveswaran J, Homer-Vanniasinkam S, Burke D, Orsi NM. (2014) Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase é um gene doméstico inadequado para normalizar a expressão gênica na sepse. *Inflamação*. 37: 1889-1894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858725> .
14. Li J. (2018) A evidência é mais forte do que você pensa: uma meta-análise do uso de vitamina C em pacientes com sepse. *Crit Care*, 22: 258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305111> .
15. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. (2019) Efeitos de diferentes doses de ácido ascórbico na mortalidade de pacientes criticamente enfermos: uma meta-análise. *Ann Intensive Care*. 9:58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111241> .
16. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. (2020) O papel emergente da vitamina C como tratamento para a sepse. *Nutrientes*. 12 (2). pii: E292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31978969> .
17. Yang JX, Hsieh KC, Chen YL, Lee CK, Conti M, et al., (2017) A fosfodiesterase 4B regula negativamente as respostas do antagonista do receptor da interleucina-1 ativada por endotoxina em macrófagos. *Sci Rep*. 7: 46165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28383060> .

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>