

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Suplementação alimentar em vitaminas hidrossolúveis

Carlota Lourenço Silva Santos

Monografia orientada pela Professora Cristina Maria Martins
Almeida (Professor Auxiliar)

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Suplementação alimentar em vitaminas hidrossolúveis

Carlota Lourenço Silva Santos

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Cristina Maria Martins Almeida
(Professor Auxiliar)

2022

Resumo

Este trabalho avalia o papel nutricional das vitaminas hidrossolúveis e, conseqüentemente, as suas funções no organismo e a sua importância na manutenção da saúde. Estas vitaminas estão distribuídas nos vários grupos alimentares, embora em quantidades diferentes. Neste contexto, o trabalho abordou não só a importância da ingestão adequada deste tipo de vitaminas, como também as patologias associadas ao seu consumo deficiente ou em excesso.

Com o objetivo complementar ou suplementar o regime alimentar normal, os idosos, mas também os mais jovens, têm recorrido aos suplementos alimentares, nomeadamente com o objetivo de fortificar o sistema imunitário ou melhorar o desempenho na atividade física e escolar. Para avaliarmos a utilização destes suplementos, fez-se um pequeno estudo de consumo deste tipo de produtos, com base nos dados comerciais de cinco farmácias na zona de Lisboa.

Atualmente, a suplementação alimentar é utilizada como coadjuvante terapêutico em várias patologias, nomeadamente a síndrome dos ovários poliquísticos, a doença de Crohn e a tuberculose. Contudo, podem ocorrer interações entre alguns medicamentos e os suplementos alimentares, sendo importante avaliar as mesmas, de modo a melhorar a eficácia terapêutica e evitar efeitos adversos.

Por último, estudou-se o papel da vitamina C na infeção pela COVID-19, devido ao seu grande potencial benéfico, nos múltiplos estadios fisiopatológicos da doença.

As pesquisas confirmaram que a suplementação alimentar em vitaminas hidrossolúveis é eficaz e bastante promissora em diversas situações, principalmente, a sua utilização como coadjuvante terapêutico. Para além disso, a suplementação em vitamina C é vantajosa no tratamento da infeção pela COVID-19 e não é tóxica.

Palavras-chave: Vitaminas hidrossolúveis; Suplementação alimentar; Vitaminas do complexo B; Vitamina C; COVID-19

Abstract

This paper evaluates the nutritional role of water-soluble vitamins, their functions in the body and their importance in maintaining health. Although these vitamins are distributed among the various food groups, they are presented in different quantities. In this context, the work addressed the importance of adequate intake of this type of vitamin and the pathologies associated with their low or excess consumption.

To complement or supplement the regular diet, the elderly and younger people have resorted to food supplements, namely, to fortify the immune system or improve performance in physical and school activity. To assess the use of these supplements, a small study on the consumption of these types of products was carried out based on the commercial data of five pharmacies in the Lisbon area.

Currently, food supplementation is used as a therapeutic adjunct in several pathologies, namely polycystic ovarian syndrome, Crohn's disease and tuberculosis. However, interactions may occur between some medications and food supplements, and it is therefore of the utmost importance to evaluate them to improve therapeutic efficacy and avoid adverse effects.

Finally, the role of vitamin C in COVID-19 infection was studied due to its great beneficial potential in the multiple physiopathological stages of the disease.

Research has confirmed that dietary supplementation with water-soluble vitamins is effective and very promising in several situations, especially its use as a therapeutic adjunct. In addition, vitamin C supplementation is advantageous in the treatment of COVID-19 infection and is non-toxic.

Key words: Water soluble vitamins; Food supplementation; B complex vitamins; Vitamin C; COVID-19

Agradecimentos

Começo por agradecer à professora Cristina Almeida por toda a paciência, disponibilidade e apoio.

De seguida, quero agradecer aos meus pais, por todos os sacrifícios que fazem por mim diariamente e por, independentemente das dificuldades, incentivarem-me sempre a seguir aquilo que realmente me faz feliz. Ao longo destes cinco anos houve muitos desafios que com o vosso amor e ajuda consegui ultrapassar. Obrigada por me inspirarem constantemente e por todos os valores que me transmitem, permitindo ser a mulher que sou hoje. Por último, mas não menos importante obrigada por me aturarem. Ao meu querido irmão João, obrigada por me deixares ter razão mesmo quando não tinha e por me ajudares quando tinha os meus momentos de desespero, para não falar das paranoias. Obrigada às três pessoas mais importantes da minha vida.

Aos amigos que o curso me deu, nomeadamente, a Leonor Lago, a Mariana Sá, a Catarina Silva, a Mariana Martinho, o Gabriel Branco, a Carlota Antunes e a Bruna Esteves, por me apoiarem, ajudarem e acima de tudo, por me tornarem uma rapariga ainda mais feliz ao longo destes cinco anos. Que venham os próximos!

O grupo Bodo desde sempre e para sempre. À minha madrinha não oficial Carolina Chaves, pela ajuda que me deu ao longo destes anos, sem ti tudo teria sido mais difícil e doloroso. Por fim, às minhas pequeninas, Ana Melo Oliveira, a Madalena Ramalho e a Margarida Caetano por todo o amor que me dão e por tudo o que me ensinaram.

Por fim, à professora Jacinta Correia pelo seu apoio e ajuda e aos meus amigos pombalenses que considero família, Barbara Monteiro, Cristina Simões, primo João Vidal, Carolina Monteiro, Ana Carolina Goucha, Miguel Chora, Margarida Gama e Catarina Barros por nunca me deixarem sentir desamparada e, como todos os momentos em que estamos juntos são perfeitos, obrigada por me fazerem esquecer os meus problemas.

Índice

Resumo	I
Abstract	II
Agradecimentos	III
Índice de figuras	VIII
Índice de tabelas	IX
Símbolos, siglas, acrónimos e abreviaturas	X
Introdução	1
Capítulo I. Metodologia	3
Capítulo II. Vitaminas	5
1. Nota introdutória	5
2. Papel nutricional das vitaminas.....	5
2.1. Vitaminas lipossolúveis.....	6
3. Vitaminas hidrossolúveis.....	7
3.1. Características gerais.....	7
3.1.1. Vitamina B1	9
3.1.2. Vitamina B2	11
3.1.3. Vitamina B3	11
3.1.4. Vitamina B5	12
3.1.5. Vitamina B6	12
3.1.6. Vitamina B7	13
3.1.7. Vitamina B9	13
3.1.8. Vitamina B12	13
3.1.9. Vitamina C.....	15
3.2. Fontes alimentares	16
3.3. Papel das vitaminas hidrossolúveis na saúde.....	16
3.3.1. Vitamina B1	17
3.3.2. Vitamina B2	18
3.3.3. Vitamina B3	18

3.3.4. Vitamina B5	19
3.3.5. Vitamina B6	19
3.3.6. Vitamina B7	20
3.3.7. Vitamina B9	21
3.3.8. Vitamina B12	21
3.3.9. Vitamina C	22
3.4. Doenças associadas à carência de vitaminas hidrossolúveis	22
3.4.1. Deficiência em tiamina.....	22
3.4.2. Deficiência em riboflavina.....	24
3.4.3. Deficiência em niacina.....	25
3.4.4. Deficiência em ácido pantoténico	25
3.4.5. Deficiência em piridoxina.....	25
3.4.6. Deficiência em biotina.....	26
3.4.7. Deficiência em folato	26
3.4.8. Deficiência em cobalamina.....	27
3.4.9. Deficiência em ácido ascórbico	28
Capítulo III. Suplementação alimentar em vitaminas hidrossolúveis	29
1. Suplementação alimentar	29
1.1. Nota introdutória	29
1.2. Legislação aplicável	30
1.3. Comercialização de suplementos.....	32
2. Suplementação alimentar versus populações alvo.....	33
2.1. Suplementos em atletas de alta competição.....	33
2.2. Suplementação versus desempenho cognitivo.....	33
2.3. Suplementos vitamínicos como coadjuvantes terapêuticos	35
2.3.1. Síndrome dos ovários poliquísticos	35
2.3.2. Doença de Crohn	37
2.3.3. Tuberculose.....	38
2.3.3.1. Vitamina B1	39
2.3.3.2. Vitamina B2	39

2.3.3.3. Vitamina B5	39
2.3.3.4. Vitamina B6	40
2.3.3.5. Vitamina B12	40
2.3.3.6. Vitamina C	40
3. Interações medicamentosas	41
3.1. Inibidores da bomba de protões	41
3.1.1. Vitamina B12	41
3.1.2. Vitamina C	42
3.2. Diuréticos	43
3.2.1. Vitamina B1	43
3.2.2. Folato	43
3.3. Bloqueadores dos canais de cálcio	44
3.3.1. Folato	44
3.4. Metformina	45
3.4.1. Vitamina B12	45
3.5. Contracetivos orais	46
3.5.1. Vitamina B6	46
3.5.2. Vitamina B12	47
3.5.3. Folato	47
3.5.4. Vitamina C	48
4. Casos de estudo	48
4.1. Suplementação em vitamina B12	48
4.1.1. Nota introdutória	48
4.1.2. Neoplasias sólidas	50
4.1.3. Doenças hematológicas malignas	50
4.1.4. Doença hepática aguda e crónica	51
Capítulo IV. Suplementação em vitamina C versus COVID-19	53
1. Pandemia por COVID-19	53
2. Vitamina C nos múltiplos estágios fisiopatológicos da doença	53
2.1. Mecanismos antivirais	53

2.2. Ação no stress oxidativo.....	54
2.3. Inibição da tempestade de citocinas.....	56
2.4. Redução das lesões alveolares e complicações pulmonares	57
2.5. Supressão de trombose e prevenção de lesões nos tecidos vasculares ..	58
2.6. Ação nos eritrócitos e metabolismo do ferro	60
2.7. Função protetora quando a infeção se manifesta em vários órgãos	61
3. Eficiência e segurança da terapia com vitamina C em doentes com COVID-19...	62
Capítulo V. Conclusões e perspetivas futuras.....	64
Bibliografia	65
Anexos	76

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismo de ação da VB1 _____	10
Figura 2. Conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA dependente da cobalamina_	15
Figura 3. Vitaminas nos respetivos grupos alimentares _____	16
Figura 4. Função da PLP na síntese de dopamina e serotonina _____	20
Figura 5. Suplementos alimentares mais vendidos em Lisboa, no ano de 2021 _____	32
Figura 6. Mecanismo que desencadeia hipercobalaminemia _____	49
Figura 7. Componentes da coagulopatia na COVID-19 _____	58

Índice de tabelas

Tabela 1. Estrutura química e principais funções das vitaminas hidrossolúveis _____	8
Tabela 2. Impacto das vitaminas hidrossolúveis na síntese de neurotransmissores através do seu envolvimento no metabolismo de aminoácidos _____	34
Tabela 3. Relação entre distúrbios hematológicos e níveis elevados de cobalamina sérica _____	51
Tabela 4. Angiotensina II na COVID-19 _____	55
Tabela 5. Biomarcadores de inflamação e coagulopatia de interesse na COVID-19 _____	59

Símbolos, siglas, acrónimos e abreviaturas

2-Pyr	<i>N-methyl-2-pyridone-carboxamide</i> , N-metil-2-piridona-carboxamida
4-PA	<i>4-pyridoxic acid</i> , ácido 4-piridóxico
4-Pyr	<i>N-methyl-4-pyridone-carboxamide</i> , N-metil-4-piridona-carboxamida
5,10-MTHF	5,10-metilenotetrahidrofolato
AGCCs	Ácidos gordos de cadeia curta
AGEs	<i>Advanced Glycation End-products</i> , produtos finais da glicação avançada
AKD	<i>Alpha-ketoglutarate dehydrogenase</i> , alfa-cetoglutarato desidrogenase
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i> , adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
CF	Calprotectina fecal
CO	Contraceptivos orais
CoA	Coenzima A
COVID-19	Doença por Coronavírus 2019
DC	Doença de Crohn
DCV	Doenças cardiovasculares
DGAV	Direção geral de assuntos veterinários
DHAA	<i>Dehydroascorbic acid</i> , ácido dehidroascórbico
DHF	Dihidrofolato
DHFR	Dihidrofolato redutase
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EBV	Vírus Epstein Barr
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
ERN	<i>Extended release niacin</i> , niacina de libertação prolongada
ETK	<i>Erythrocyte transketolase</i> , transcetolase eritrocitária
FAD	Flavina adenina dinucleótido
FI	Fator intrínseco
FMN	Flavina mononucleótido
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i> , hormona foliculo estimulante
GI	Gastrointestinal

GSH	Glutathione, glutationa
Hcy	<i>Homocysteine</i> , homocisteína
HDL	<i>High Intensity Lipoprotein</i> , lipoproteína de alta intensidade
HIF-1α	<i>Hypoxia-inducible factor 1-α</i> , fator Induzível por Hipóxia 1- α
IBPs	Inibidor da bomba de prótons
IG	Índice glicémico
IL	<i>Interleucin</i> , interleucina
ILTB	Infeção latente por tuberculose
INH	Isoniazida
IV	Intravenosa
LA	Lesão alveolar
LAD	Lesão alveolar difusa
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDL	<i>Low Intensity Lipoprotein</i> , lipoproteína de baixa intensidade
LH	<i>Luteinizing hormone</i> , hormona luteinizante
LpPLA2	Phospholipase A ₂ associated with lipoprotein, fosfolipase A2 associada à lipoproteína
MM	Mieloma múltiplo
MMA	<i>Methylmalonic acid</i> , ácido metilmalónico
mNAM	<i>Metabolite N 1-Methyl Nicotinamide</i> , metabolito N 1-metilnicotinamida
MS	Metionina sintase
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTHFR	Metileno tetrahidrofolato redutase
NAD⁺	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i> , nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADP⁺	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> , fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-κB	<i>Nuclear factor-κB</i> , fator nuclear- κ B
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	<i>Nitric oxide</i> , óxido nítrico
NT	Neurotransmissores
PC	Plexo coróide
PCR	Proteína C reativa
PDH	<i>Pyruvate dehydrogenase</i> , piruvato desidrogenase

PKB/Akt	<i>Protein kinase B</i> , proteína quinase B
PL	<i>Pyridoxal</i> , piridoxal
PLP	<i>Pyridoxal 5' phosphate</i> , piridoxal 5' fosfato
PM	<i>Pyridoxamine</i> , piridoxamina
PMP	<i>Pyridoxime 5' phosphate</i> , piridoxima 5' fosfato
PN	<i>Pyridoxine</i> , piridoxina
PNP	<i>Pyridoxine 5' phosphate</i> , piridoxina 5' fosfato
ppGpp	Guanosina 5'-difosfato 3'-difosfato
PPO	<i>Pyridoxamine phosphate oxidase</i> , piridoxamina fosfato oxidase
PRL	<i>Prolactin</i> , prolactina
PZA	pirazinamida
QoL	<i>Quality of life</i> , qualidade de vida
RAPP	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i> , recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> , espécies reativas de oxigénio
SA	Suplementos alimentares
SAM	S-adesonilmetionina
SDRA	Síndrome de dificuldade respiratória aguda
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i> , globulina ligadora de hormonas sexuais
SN	Sistema nervoso
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SOP	Síndrome dos ovários poliquísticos
SVCT2	<i>Sodium-dependent vitamin C transporter 2</i> , transportador de vitamina C dependente de sódio 2
TB	Tuberculose
TC	Tempestade de citocinas
TCB	Transcobalamina
TDP	<i>Thiamine diphosphate</i> , difosfato de tiamina
TG	Triglicéridos
TGF-β	<i>Growth transformation factor β</i> , fator de transformação do crescimento β
THF	Ácido tetrahidrofólico
TK	<i>Transketolase</i> , transcetolase
TMP	<i>Thiamine monophosphate</i> , tiamina monofosfato
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor-α</i> , fator de necrose tumoral- α

TPP	<i>Thiamine pyrophosphate</i> , pirofosfato de tiamina
VB1	Vitamina B1
VB12	Vitamina B12
VB2	Vitamina B2
VB3	Vitamina B3
VB5	Vitamina B5
VB6	Vitamina B6
VB7	Vitamina B7
VB9	Vitamina B9
VC	Vitamina C
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> , lipoproteína de densidade muito baixa

Introdução

As vitaminas são substâncias orgânicas classificadas como micronutrientes. Estes micronutrientes têm um papel vital no bom funcionamento do organismo. As vitaminas podem ser classificadas em dois grupos, de acordo com a sua solubilidade: as vitaminas solúveis em água, designadas de hidrossolúveis, e as vitaminas solúveis em lípidos, designadas de lipossolúveis (1).

As vitaminas hidrossolúveis são constituídas pelas vitaminas do complexo B e vitamina C. Uma dieta equilibrada pode fornecer a quantidade necessária de vitaminas para o bom funcionamento do organismo, embora as necessidades sejam diferentes para os diferentes grupos etários (lactantes, bebés, crianças, adolescentes e adultos), estados fisiológicos (gestantes, idosos) e portadores de determinadas patologias (1). Estas vitaminas são encontradas em todos os grupos alimentares, nomeadamente, legumes e vegetais, frutas, laticínios, carnes e ovos, leguminosas e oleaginosas e cereais e os seus derivados (2).

O complexo B inclui a vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina). Estas vitaminas apesar de não estarem bioquimicamente relacionadas são designadas como um grupo, pois muitas vezes fazem parte da constituição dos mesmos alimentos, são responsáveis pelos metabolismos associados à produção de energia e têm em comum a característica de serem solúveis em água. Os mamíferos não são capazes de sintetizar as vitaminas do complexo B e conseqüentemente, o seu aporte terá de ser realizado através da alimentação. Embora a maioria destas vitaminas seja produzida pelas plantas, podem ser ingeridas indiretamente por meio de alimentos derivados dos animais, como laticínios, carnes e ovos. Apenas a VB12 não é produzida pelas plantas, mas sim por bactérias que colonizam o intestino de ruminantes ou o cólon de humanos e, por isso, só podem ser encontradas em produtos animais como o fígado, peixe, ovos ou laticínios. Estas vitaminas servem como cofatores em diversas reações bioquímicas, têm um papel vital no crescimento e desenvolvimento normal do corpo e protegem as células do nosso organismo. Embora tenham diferentes funções, estão intimamente relacionadas e complementam-se (3).

A vitamina C participa na síntese e no metabolismo da tirosina, do ácido fólico e do triptofano, na hidroxilação da glicina, prolina, lisina, carnitina e de catecolaminas. Para além disso, facilita a conversão do colesterol em ácidos biliares e, portanto, reduz os níveis de colesterol no sangue e também aumenta a absorção de ferro no intestino. Por fim, como

antioxidante protege o organismo dos vários efeitos nocivos dos radicais livres, poluentes e toxinas (3).

A deficiência de vitaminas, seja por má alimentação ou má absorção é promotora de doença. Conseqüentemente, a suplementação alimentar tem um papel fundamental na prevenção de certas patologias. Embora as vitaminas sejam geralmente consideradas seguras, especialmente as hidrossolúveis, administradas em determinadas quantidades ou por longos períodos de tempo, podem ser prejudiciais (1).

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo, primeiramente, abordar de maneira pormenorizada todas as vitaminas hidrossolúveis e a sua respectiva importância e, de seguida, abordar a suplementação alimentar em diversas situações, nomeadamente os seus benefícios e efeitos adversos. Por último, analisar-se-á a eficácia da suplementação alimentar em vitamina C, na infeção por COVID-19.

O presente documento foi organizado em cinco capítulos, incluindo a metodologia e a conclusão.

O capítulo I descreve a metodologia utilizada na elaboração do presente documento, os objetivos e os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

O capítulo II apresenta a informação relevante acerca das vitaminas hidrossolúveis. Nomeadamente, as suas características gerais, as suas fontes alimentares assim como o seu papel na saúde. Culmina, portanto, nas várias doenças associadas à carência deste tipo de vitaminas.

O capítulo III é dedicada aos suplementos alimentares, mais precisamente, aos suplementos de vitaminas hidrossolúveis. Assim sendo, aborda a suplementação alimentar em situações específicas e a sua utilização como um coadjuvante no tratamento de determinadas patologias. Para além disso, enumera as possíveis interações entre os suplementos e os medicamentos e por último, é efetuada uma análise a casos de estudo em relação à suplementação em vitamina B12.

A relação da suplementação em vitamina C com a COVID-19 é abordada no capítulo IV, com enfoque na influência desta vitamina nos múltiplos estágios fisiopatológicos da doença e na sua eficácia e segurança.

O último capítulo é reservado às principais conclusões e aos potenciais trabalhos futuros nesta área das vitaminas.

Capítulo I. Metodologia

Esta monografia baseou-se na revisão bibliográfica, com recurso a suportes informáticos, nomeadamente, plataformas digitais de divulgação científica, como o *Pubmed*, *NCBI*, *Science Direct* e *b-on*.

Para além das plataformas digitais, também se recorreu, a outras fontes bibliográficas, nomeadamente, publicações de entidades idóneas, jornais e sites de divulgação de informação que se consideraram pertinentes. Os sites pertencem a entidades ligadas a instituições de informação na área de saúde, nomeadamente a Ordem dos Farmacêuticos (Suplementos Alimentares: Enquadramento Regulamentar), a EFSA (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar) e a DGAV (Direção-Geral de Alimentação e Veterinária).

De forma a contemplar todas as vertentes associadas ao tema, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "vitamins", "food supplementation", "water-soluble vitamins", "complex B vitamins", "vitamin C", "deficiency", "therapeutic", "drug interaction", e "COVID-19".

Também se utilizaram as mesmas palavras-chave em português para a aquisição da documentação referente aos estudos escritos em português.

A sistematização das referências bibliográficas foi realizada com o auxílio do gestor de referências bibliográficas, "Mendeley".

A análise e a seleção da informação referida tiveram em conta a robustez, a qualidade da informação, tendo sido dada primazia a artigos publicados nos últimos dez anos. No entanto, também foram usadas as fontes mais antigas devido à sua importância em algumas temáticas.

Com base nos objetivos do trabalho, para a gestão das referências bibliográficas foram adotados os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

- i. Critérios de inclusão
 - a. Vitaminas hidrossolúveis;
 - b. Suplementação alimentar;
 - c. COVID-19.
- ii. Critérios de exclusão
 - a. Vitaminas lipossolúveis;
 - b. Vitamina B4;
 - c. Vitamina B8;
 - d. Dietas alimentares restritas;

- e. Vegetarianos e vegans;
- f. Suplementos alimentares sem vitaminas;
- g. Doenças respiratórias agudas.

Com base nestes critérios foram eliminadas as fontes bibliográficas que não se referiam ao objeto de estudo.

Capítulo II. Vitaminas

1. Nota introdutória

A descoberta das vitaminas foi uma grande conquista científica na compreensão da saúde e da doença. Em 1911, o cientista polaco Cashmir FunK criou o termo “vitamine” que deriva do significado da vida “vita” e “amine” característica de compostos de azoto. O “e” foi derrubado quando se descobriu que nem todas as vitaminas têm azoto e nem todas são aminas. O termo “accessory food factor” foi, por vezes, utilizado para referenciar estas substâncias. O grande período de descoberta começou no início do século XIX e terminou em meados do século XX. Inicialmente, e à medida que eram descobertas, eram denominadas com as letras do alfabeto. No entanto, esta fórmula foi muito cedo ultrapassada, devido à ordem da descoberta das vitaminas e porque era necessário incluir na mesma letra diversas substâncias de natureza semelhante, que tiveram de ser distinguidas através da utilização de subíndices, como é o caso da vitamina B. O enigma de cada vitamina foi resolvido através do trabalho de epidemiologistas, médicos, fisiologistas e químicos (4). Em vez de um processo de descobertas científicas rápidas e eficazes, na realidade, foi um progresso lento e gradual que incluiu retrocessos, contradições, refutações e algumas ilusões (5).

As pesquisas sobre as vitaminas, que estão relacionadas com as principais síndromes, começaram quando a teoria dos germes causadores de doença era dominante e o dogma sustentava que apenas quatro fatores nutricionais eram essenciais: proteínas, hidratos de carbono, lípidos e minerais. Neste contexto, um conjunto de médicos descobriu que o escorbuto, o beribéri, o raquitismo, a pelagra e a xeroftalmia estavam associadas a deficiências vitamínicas específicas e não a doenças decorrentes de infeções ou toxinas (4). A investigação nutricional e a fisiologia experimental com modelos animais desempenhou um papel fundamental e encurtou, significativamente, o período de sofrimento humano por deficiência vitamínica (5).

Em última análise, foram os investigadores químicos que isolaram as várias vitaminas, identificaram a sua estrutura química e desenvolveram métodos para a síntese das mesmas. No entanto, devemos salientar que, as vitaminas continuam a evoluir desde o início da sua descoberta até à atualidade (6).

2. Papel nutricional das vitaminas

As vitaminas são micronutrientes vitais para o organismo, que podem ser sintetizados endogenamente ou através da dieta alimentar. São utilizadas pelo organismo humano em diversos mecanismos importantes, nomeadamente, na síntese de enzimas, na libertação

de hormonas e neurotransmissores (NT), no metabolismo, na produção de energia e na atividade antioxidante (1). Estas substâncias podem ser classificadas em dois grupos tendo em conta a sua solubilidade: as vitaminas lipossolúveis, que são solúveis em lípidos, e as vitaminas hidrossolúveis que são solúveis em água. Das primeiras, fazem parte a vitamina A (retinol), D (calciferol), E (tocoferol) e K (filoquinona). Das hidrossolúveis, fazem parte as vitaminas do complexo B e a vitamina C (ácido ascórbico). O complexo B inclui a vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina). A vitamina B4 (VB4), também conhecida como adenina, tem como principal função melhorar os mecanismos de produção de energia no organismo, juntamente com a vitamina B2 (VB2) e a vitamina B3 (VB3). Para além disso, é importante na síntese de DNA e RNA, síntese de proteínas, desenvolvimento de células e tecidos e no sistema imunológico. Contudo, não é mais considerada uma verdadeira vitamina (1). Também é importante referir que a vitamina B8 (VB8) é o inositol e, portanto, não é a biotina. De seguida, a VB8 na verdade não é uma vitamina, mas sim um açúcar que é produzido no corpo e consumido através dos alimentos que ingerimos ou por suplementação (7).

Uma dieta variada pode fornecer a quantidade necessária de vitaminas ao correto funcionamento do organismo (especialmente uma dieta crua), embora as necessidades possam ser maiores no caso de bebés, adolescentes, mulheres grávidas e lactantes. A falta de vitaminas, seja por má alimentação, má absorção ou por necessidades maiores, pode induzir a vários estados patológicos (1).

2.1. Vitaminas lipossolúveis

As vitaminas lipossolúveis desempenham um papel fundamental em vários mecanismos fisiológicos, tais como, visão, estrutura óssea, função imunológica e coagulação. Todas elas são absorvidas e transportadas de forma semelhante, devido à sua baixa solubilidade em meio aquoso, apesar das suas diferenças estruturais. O corpo absorve vitaminas lipossolúveis em micelas recém-formadas no intestino delgado, sendo estas aglomerados de lípidos que contêm internamente grupos hidrofóbicos e externamente grupos hidrofílicos. Este processo depende da secreção de enzimas biliares e pancreáticas. Após a absorção nos enterócitos, as vitaminas lipossolúveis são empacotadas em quilomicras que, posteriormente, são secretadas no sistema linfático antes de entrarem na corrente sanguínea. As quilomicras são metabolizadas pela lipoproteína lipase, que leva à libertação de vitaminas lipossolúveis nos tecidos para uso e armazenamento. Os restos das quilomicras são então retomados pelo fígado e reutilizados. Estas vitaminas devem merecer especial atenção, pois podem acumular-se no organismo e alcançar níveis tóxicos (8).

A vitamina A desempenha um papel preponderante na diferenciação e proliferação das células epiteliais, nos olhos, nas glândulas salivares e no trato geniturinário (8). Esta vitamina é obtida a partir da carne bovina, fígado, ovos, camarão, peixe, leite fortificado, batata-doce, cenoura, abóbora, espinafres e manga (2).

A vitamina D tem como função primária aumentar as concentrações plasmáticas de cálcio e fosfato, o que promove a mineralização do osteoide no osso (8). Este micronutriente encontra-se em alimentos como peixes gordos, leite e cereais fortificados (2).

A vitamina E é muito conhecida pela sua atividade antioxidante e inibe a síntese de espécies reativas de oxigénio (ROS) durante a oxidação dos lípidos (8). Esta vitamina é adquirida exclusivamente pela dieta, sendo obtida a partir dos óleos vegetais, vegetais de folhas verdes, grãos integrais e nozes (2).

Por último, a vitamina K é necessária para ativar certos fatores de coagulação no fígado que são responsáveis pela coagulação sanguínea. Para que a ativação desses fatores ocorra, as proteínas de coagulação devem ligar-se ao cálcio (8). Esta vitamina encontra-se maioritariamente no repolho, ovos, leite, espinafres, brócolos e couve (2).

Face ao tema da monografia, as vitaminas hidrossolúveis serão estudadas com maior detalhe nas secções seguintes.

3. Vitaminas hidrossolúveis

3.1. Características gerais

As vitaminas hidrossolúveis têm de ser ingeridas regularmente de modo a evitar a sua deficiência, uma vez que o organismo não é capaz de armazenar este grupo vitamínico durante muito tempo. Devem ser fornecidas através da dieta na forma ativa, pois não existem provitaminas para as mesmas. Este tipo de vitaminas é absorvido em pequenas quantidades e é excretado, muito rapidamente, pela via renal, com exceção da vitamina B12 (VB12), que é eliminada na bÍlis e nas fezes. Por essa mesma razão, as intoxicações são muito improváveis. Estas vitaminas são muito vulneráveis à cozedura e consequentemente, sofrem perdas significativas nos alimentos cozinhados ou processados (3).

As vitaminas do complexo B e a vitamina C (VC) são encontrados em muitos alimentos, nomeadamente, vegetais, frutas, laticínios, carnes, legumes, ervilhas, fígado, ovos, grãos e cereais fortificados (2). As vitaminas do complexo B, para além de servirem como cofatores em diversas reações bioquímicas, têm um papel vital no crescimento e desenvolvimento normal do organismo, pele saudável, função adequada dos nervos e do

coração e formação de células sanguíneas. Seguidamente, a VC, também designada de ácido ascórbico (AA), transporta o hidrogénio que é necessário no metabolismo celular e é uma substância antioxidante que protege as células do nosso organismo (3).

A Tabela 1 apresenta de forma resumida as principais funções das vitaminas hidrossolúveis.

Tabela 1. Estrutura química e principais funções das vitaminas hidrossolúveis (4)

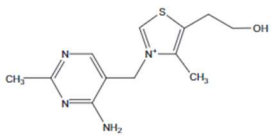
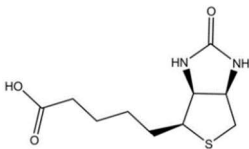
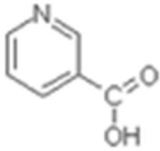
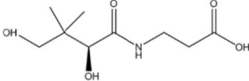
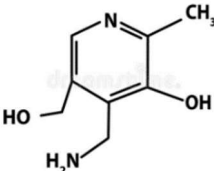
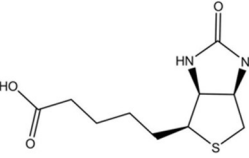
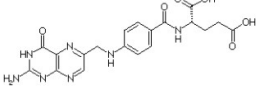
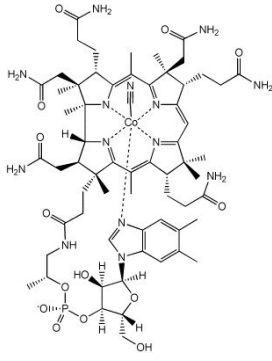
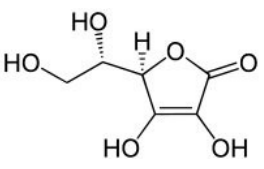
Vitamina	Estrutura química	Propriedades
B1 (tiamina)		Funciona como um precursor para a TDP (difosfato de tiamina); Participa na síntese de energia.
B2 (riboflavina)		Funciona como uma coenzima em várias reações redox; Está envolvida no metabolismo da niacina, piridoxina, ferro, ciclo do folato e homocisteína.
B3 (niacina)		Funciona como uma coenzima na transferência de hidrogénio, em conjunto com inúmeras desidrogenases; A nicotinamida é necessária no metabolismo lipídico, respiração tecidual e na glicogenólise.
B5 (ácido pantoténico)		É uma vitamina ubíqua; Componente da coenzima A (CoA) e das proteínas transportadores do grupo acilo.
B6 (piridoxina)		É uma coenzima essencial no metabolismo de aminoácidos, bases do glicogénio e lípidos.
B7 (biotina)		Funciona como coenzima para várias carboxilases implicadas na síntese de ácidos gordos, gliconeogénese e no catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada.

Tabela 1: Continuação

<p>B9 (ácido fólico)</p>		<p>Funciona como uma coenzima para as enzimas envolvidas no metabolismo de um carbono; Importante na síntese de DNA e RNA; Importante no ciclo da metionina; Necessário na eritropoiese, na síntese de purinas e da timidilato e metabolismo de aminoácidos (glicina, metionina e histidina).</p>
<p>B12 (cobalamina)</p>		<p>Envolvido na síntese de DNA (cofator) e mielina; Participa no metabolismo de aminoácidos e ácidos gordos; Maturação de glóbulos vermelhos na medula óssea.</p>
<p>C (ácido ascórbico)</p>		<p>É um cofator em várias reações bioquímicas; Importante papel na síntese de colagénio, carnitina e catecolaminas; Conversão de colesterol em ácidos biliares; Efeito antioxidante (remove ROS).</p>

3.1.1. Vitamina B1

A tiamina, também conhecida como vitamina B1 (VB1), está presente naturalmente em algumas dietas ou é fornecida a partir da suplementação. Nos produtos de origem animal, existe principalmente na forma fosforilada e nos alimentos de origem vegetal na sua forma livre. Após a sua ingestão, os ésteres de fosfato de tiamina são hidrolisados no lúmen intestinal pelas fosfatases. A tiamina livre, através de um sistema de transporte específico, é captada pela mucosa (9).

Ao nível molecular, após ser absorvida pelas células por um processo normalmente ativo, a tiamina livre é inicialmente fosforilada para formar difosfato de tiamina bioquimicamente ativo (TDP), também conhecido como pirofosfato de tiamina (TPP). Tal como ilustrado na figura 1, o TPP atua como uma coenzima para enzimas que usam a tiamina nas três vias principais do metabolismo da glicose, isto é, para a transcetolase (TK) na via das pentoses fosfato, para a piruvato desidrogenase (PDH) na glicólise e para a alfa-cetoglutarato desidrogenase (AKD) no ciclo de krebs (9).

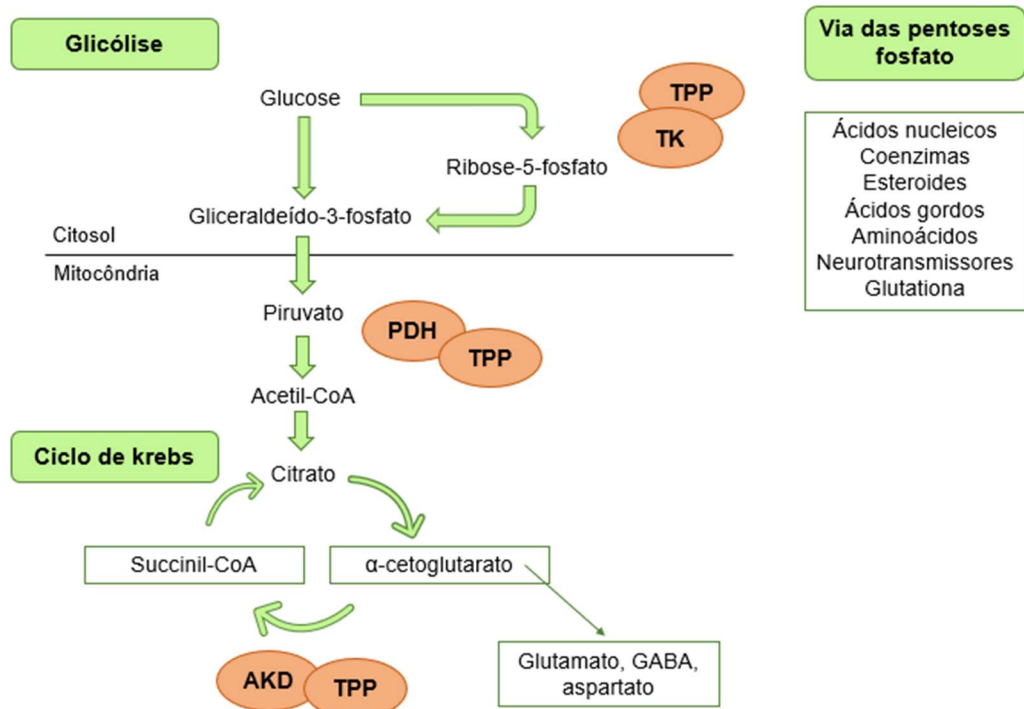


Figura 1. Mecanismo de ação da VB1 (10)

A via das pentoses fosfato usa a TK ativada pelo TPP no citosol, para converter a ribose-5-fosfato em gliceraldeído-3-fosfato. Os seus substratos são posteriormente utilizados na síntese de ácidos nucleicos, hidratos de carbono complexos, coenzimas, esteroides, ácidos gordos, aminoácidos, NT e glutaciona. Através deste mecanismo, a TK também interliga a via das pentoses fosfato com a via da glicólise. Pelo contrário, as enzimas ativadas pelo TPP, PDH e AKD têm funções específicas na glicólise e no ciclo de krebs, que fornecem às células ATP. Além disso, a PDH induz a formação de acetil coenzima A (CoA), sendo esta um precursor do NT acetilcolina e ajuda a produzir a mielina necessária para envolver os axónios dos neurónios (10).

O álcool e fatores anti-tiamina (como alguns compostos fenólicos, sulfitos e tiaminases) podem reduzir a biodisponibilidade da mesma (11). Esta substância no sangue é encontrada principalmente nos eritrócitos (>80% da tiamina total no sangue) na forma de

TPP. Por outro lado, pequenas quantidades estão presentes no plasma, no qual se incluem a tiamina livre e TMP ligada a proteínas. Uma vez que tem um tempo de semi-vida curto, cerca de 14 a 18 dias, é necessário ingerir regularmente este micronutriente e, é armazenado em pequenas quantidades no fígado, coração, rim e cérebro (12).

3.1.2. Vitamina B2

A riboflavina, também designada de vitamina B2 (VB2), está naturalmente presente em alimentos de origem vegetal e animal na forma de riboflavina livre e, principalmente, com os seus derivados biologicamente ativos, sendo estes, a flavina mononucleótido (FMN) e a flavina adenina dinucleótido (FAD). No decorrer das reações enzimáticas que envolvem as flavoproteínas, estas são reduzidas a FMNH₂ e FADH₂, respetivamente. A ativação da riboflavina nas suas coenzimas, fisiologicamente importantes, requer uma fosforilação inicial pela flavoquinase para formar a FMN e uma subsequente pirofosforilação, com AMP, catalisada pela FAD sintetase (2).

A riboflavina é parte integrante das coenzimas FAD e FMN que atuam como cofatores de uma grande variedade de enzimas flavoproteicas, tais como, glutationa redutase ou piridoxamina fosfato oxidase (PPO). As flavoproteínas atuam como transportadores de prótons em reações redox envolvidas no metabolismo energético, vias metabólicas e formação de algumas vitaminas e coenzimas. Em particular, a riboflavina está envolvida no metabolismo da niacina e da vitamina B6 (VB6) e o FAD também é necessário para a metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) no ciclo do folato, portanto, está envolvido no metabolismo da Hcy (2).

3.1.3. Vitamina B3

A niacina (ácido nicotínico e nicotinamida) também é conhecida como VB3. O ácido nicotínico e a nicotinamida podem servir de fonte dietética desta vitamina. Ambas as formas são transportadas para as células e tecidos, onde entram por difusão para desempenhar as suas funções intracelulares (13).

O ácido nicotínico *in vivo* é convertido em nicotinamida, que é um precursor da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADP⁺), que funcionam como cofatores para numerosas desidrogenases, tais como, a lactato e malato desidrogenase. Estas coenzimas são importantes na glicólise, metabolismo do piruvato, metabolismo de proteínas, metabolismo de aminoácidos, biossíntese de pentoses, metabolismo do glicerol, síntese de ligações fosfato de alta energia e metabolismo de ácidos gordos. A niacina é aprisionada dentro da célula como NAD ou NADP (13).

A principal via catabólica do ácido nicotínico e da nicotinamida é por metilação, no fígado para N-metilnicotinamida (mNAM) e subsequente oxidação para N-metil-2-piridona-carboxamida (2-Pyr) e N-metil-4-piridona-carboxamida (4-Pyr). Em humanos, os dois principais produtos de excreção são mNAM e 2-Pyr, que em condições normais representam cerca de 20 a 35% e 45 a 60% dos metabolitos da niacina, respetivamente. A quantidade de metabolitos excretada depende da ingestão de niacina e triptofano. Por isso, uma ingestão inadequada de ambos, a longo prazo, resulta numa excreção urinária reduzida de metabolitos e, conseqüentemente, pode levar ao desenvolvimento de doenças (2).

Contudo, é importante referir que não é uma verdadeira vitamina, pois é sintetizada a partir do aminoácido triptofano e está limitada à concentração das vitaminas B1, B2 e B6 (13).

3.1.4. Vitamina B5

O ácido pantoténico, também designado de vitamina B5 (VB5), é um precursor da CoA e transportador de grupos acilo, participando na síntese e degradação de ácidos gordos, hidratos de carbono e lípidos (14). Nos alimentos, esta vitamina, encontra-se maioritariamente na forma de CoA ou fosfopanteteína. Posteriormente, essas formas são convertidas em ácido pantoténico, por enzimas digestivas (nucleosidases, peptidases e fosforilases), no lúmen intestinal e nas células intestinais, sendo absorvido no intestino, entregue diretamente na corrente sanguínea por transporte ativo e, possivelmente, por difusão simples em doses mais altas. A panteteína é a forma desfosforilada da fosfopanteteína, no entanto, é primeiro absorvida pelas células intestinais e convertida em ácido pantoténico, antes de ser libertada na corrente sanguínea. A maior parte da VB5 nos tecidos está na forma de CoA, mas quantidades menores estão presentes como proteína transportadora do grupo acil ou ácido pantoténico livre (2).

Esta substância é relativamente instável, uma vez que pode ser destruída pelo calor, em condições ácidas e alcalinas, e, por essa mesma razão, a forma mais estável é o pantotenato de cálcio, geralmente encontrado nos suplementos vitamínicos (3).

3.1.5. Vitamina B6

O termo VB6 é um nome genérico para um grupo de derivados de 2-metil,3-hidroxi,5-hidroximetilpiridina. A VB6 inclui piridoxina (PN), piridoxal (PL) e piridoxamina (PM) e as respetivas formas fosforiladas, piridoxina 5'-fosfato (PNP), piridoxal 5'-fosfato (PLP) e piridoxamina 5'-fosfato (PMP). Todos estes derivados estão presentes nos alimentos e a biodisponibilidade de PN, PL e PM é semelhante. As formas metabolicamente ativas, PLP

e PMP, atuam como cofatores de enzimas envolvidas no metabolismo de aminoácidos, glicogenólise e gliconeogénese, síntese do grupo heme, formação de niacina, no metabolismo lipídico, síntese de NT e ação hormonal (10).

Os seis derivados da VB6 têm atividade vitamínica, pois podem ser convertidos no organismo em PLP e PMP por intermédio de reações enzimáticas no intestino, no fígado e em outros tecidos. Após a absorção, os derivados da VB6 são transferidos pela circulação portal para o fígado, onde são metabolizados e libertados novamente para a circulação (1). Uma vez que as membranas celulares são impermeáveis ao PLP, ele é desfosforilado pela enzima fosfohidrolase, para que o PL possa ser libertado na corrente sanguínea, ou é diretamente ligado à albumina e libertado pelos hepatócitos na circulação, como complexo PLP-albumina. O PLP e o PL, ligados à albumina, são as principais formas plasmáticas desta vitamina. Os seus derivados são distribuídos nos tecidos, em que o derivado predominante é o PLP. A maioria (75 a 80%) do total de VB6 está localizada nos músculos (PLP está ligado ao glicogénio fosforilase muscular), incluindo o coração, cerca de 5 a 10% está no fígado e quantidades menores estão contidas no plasma, eritrócitos e outros órgãos. Esta vitamina é excretada principalmente pela urina na forma do seu produto catabólico, sendo este o ácido 4-piridóxico (4-PA) (2).

3.1.6. Vitamina B7

A biotina, também designado por vitamina B7 (VB7), serve como cofator para várias carboxilases e altera a carboxilação irreversível da acetil-CoA em malonil-CoA. Essas enzimas desempenham papéis críticos na síntese de ácidos gordos, no catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e na gliconeogénese. Para além disso, também participa na sinalização celular e na regulação epigenética (2).

O mecanismo de ação da biotina ocorre ligando-se a resíduos de lisina específicos. Na célula, esta vitamina, é ligada covalentemente a carboxilases dependentes de biotina, das quais pode ser libertada por outras enzimas ou, alternativamente, é catabolizada por diferentes vias. A sua absorção pelo epitélio do colón humano é um processo mediado por um transportador. A biotina e os seus metabolitos são excretados na urina. Os efeitos de uma excessiva ingestão podem incluir dores de estômago, embora seja uma vitamina com reduzidos efeitos adversos (15).

3.1.7. Vitamina B9

O ácido fólico, também designado por vitamina B9 (VB9), é uma coenzima essencial na prevenção de vários problemas de saúde, principalmente anemia megaloblástica e defeitos do tubo neural. O termo folato refere-se a derivados do ácido pteroil-L-glutâmico

que conduzem os principais mecanismos celulares, incluindo a biossíntese de ácidos nucleicos, metabolismo de aminoácidos e a biogênese de grupos metil. Estes compostos consistem num anel de pteridina ligado a resíduos de ácido *p*-aminobenzóico e ácido L-glutâmico. O uso metabólico é conferido através da redução do anel pteridina a dihidrofolato (DHF) pela dihidrofolato redutase (DHFR). A DHF celular é ainda reduzida a ácido tetrahidrofólico (THF) e conjugado a uma cadeia de poliglutamato. O THF aceita, do aminoácido serina, uma unidade de carbono para formar 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10-MTHF). No citoplasma, o 5,10-MTHF transfere o grupo metileno para o monofosfato de desoxiuridina, para sintetizar o monofosfato de desoxitimidina que é usado na síntese e reparação do DNA. O 5,10-MTHF é oxidado a 5,10-metilenilTHF que, por sua vez, é convertido em 10-formilTHF para a síntese de purinas. A MTHFR é necessária para a conversão de 5,10-MTHF em 5-MTHF, sendo esta a forma de folato necessária para a remetilação da Hcy em metionina, através da enzima metionina sintase (MS) dependente da VB12 (16).

Na natureza, o folato consiste numa mistura de poliglutamatos reduzidos. Em concentrações fisiológicas, a absorção depende da hidrólise em formas de monoglutamato antes do transporte para as células da mucosa do jejuno, através de um mecanismo mediado por um transportador saturável. Alguma difusão passiva também ocorre em concentrações farmacológicas. Os monoglutamatos de folato absorvidos são convertidos em 5-MTHF, através da mucosa intestinal, antes de atingir a veia porta hepática. O 5-MTHF entra no plasma pelo fígado e é captado pelas células através de um transportador de folato reduzido ou por endocitose mediada por recetores. Por último, a retenção de folato pelas células é dependente da conversão nos seus derivados de poliglutamato (17).

3.1.8. Vitamina B12

A cobalamina é um complexo metálico com um átomo central de cobalto ligado a seis ligantes. O ligante superior ou β -axial varia (grupo R: grupo ciano-, hidroxó-, aquo-, metil- ou adenosil-), dando origem às formas químicas correspondentes da vitamina. Em humanos, duas reações requerem cobalamina como coenzima. A primeira é o rearranjo da metilmalonil-CoA em succinil-CoA, no metabolismo do propionato pela metilmalonil-CoA mutase, nas mitocôndrias (figura 2). De seguida, é a transmetilação citosólica da Hcy, pelo 5-MTHF, em metionina, através da MS (2).

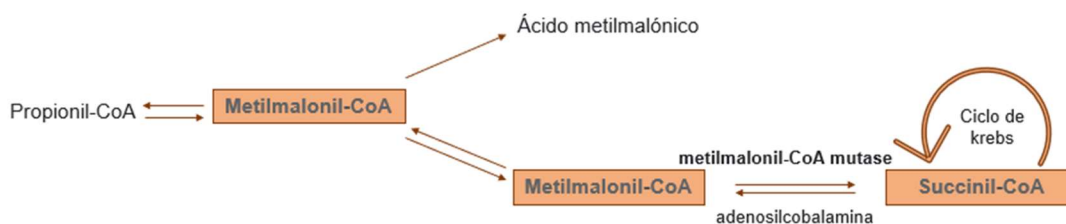


Figura 2. Conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA dependente da cobalamina (2)

A absorção da cobalamina consiste em várias etapas, incluindo a libertação de proteínas, a ligação pelo fator intrínseco gástrico e a absorção do complexo fator intrínseco-cobalamina por endocitose mediada por recetores, no íleo terminal. A absorção fracionada de cobalamina é bastante variável, pois vai depender da fonte alimentar, da quantidade ingerida, da capacidade de libertação dos alimentos e do funcionamento adequado do sistema de fatores intrínsecos (18).

No plasma, a cobalamina liga-se às proteínas de ligação à cobalamina, sendo estas a transcobalamina (TCB) e haptocorrina. A holoTCB é a forma fisiologicamente ativa que fornece a vitamina às células. A sua concentração intracelular é mantida pela modulação da expressão do recetor holoTCB, com um sistema de efluxo que desvia o excesso da cobalamina para fora das células. De seguida, esta acumula-se no fígado e nos rins. Caso a cobalamina circulante exceda a capacidade de ligação, o excesso é excretado na urina (2).

3.1.9. Vitamina C

A VC, também conhecida como AA, é um hidrato de carbono simples, de baixo peso molecular, com uma estrutura eno-diol que a tornou um doador de eletrões solúvel em água essencial na natureza (19).

Em todas as funções biológicas da VC, esta atua como agente redutor, ou seja, vai doar um eletrão para um substrato, enquanto se oxida a um radical ascorbilo, sendo este um radical livre relativamente estável. Duas moléculas de radical livre de ascorbilo podem dismutar-se numa molécula de ascorbato e numa molécula de ácido desidroascórbico, a forma totalmente reduzida e oxidada, respetivamente. A absorção, distribuição tecidual e excreção desta vitamina são controladas pelo transporte ativo específico do tecido, através do transportador de VC dependente de sódio 1 e 2. Existe em maiores concentrações no cérebro, olhos e glândula adrenal (20).

3.2. Fontes alimentares

As vitaminas hidrossolúveis são essenciais para o funcionamento do organismo e assumem um papel importante em diversos mecanismos que nele ocorre. Estão presentes em diversos alimentos do nosso dia-a-dia (Figura 3 e Anexo I) (21).

De um modo geral, estas vitaminas não são armazenadas no organismo em grandes quantidades, sendo necessário garantir a ingestão diária adequada. Para além disso, quando se encontram em excesso são eliminadas do organismo através da urina, tal como já foi referido (22).



Figura 3. Vitaminas nos respetivos grupos alimentares

3.3. Papel das vitaminas hidrossolúveis na saúde

As vitaminas hidrossolúveis desempenham um papel catalítico essencial como coenzimas em processos bioquímicos cruciais. Ao contrário das vitaminas lipossolúveis, estas devem ser fornecidas continuamente por meio da dieta, pois o corpo humano não é

capaz de armazenar esse grupo vitamínico por mais tempo. Além disso, elas são distintas de outras biomoléculas, como hidratos de carbono, lípidos e proteínas em termos de estrutura molecular e funções metabólicas. Portanto, os métodos de síntese devem ser cuidadosamente realizados para preservar o conteúdo vitamínico. Essas técnicas, que na sua maioria envolvem processamento térmico ou aplicação de campo elétrico ou altas pressões hidrostáticas, têm grande influência na biodisponibilidade dessas vitaminas e, portanto, devem ser otimizadas de forma eficiente para não alterar significativamente essas propriedades. Além disso, a determinação dessas duas propriedades críticas desempenha um papel fundamental na formulação de uma dieta eficiente. No entanto, fatores como idade, sexo, estado nutricional e condição de saúde dos indivíduos, como genótipo, gravidez, lactação ou distúrbios específicos, devem ser levados em consideração para a determinação da biodisponibilidade e da dose diária recomendada deste tipo de vitaminas (1).

O anexo II apresenta a ingestão diária recomendada de vitaminas hidrossolúveis nas várias faixas etárias e estados fisiológicos.

3.3.1. Vitamina B1

A tiamina é uma vitamina essencial e entre as várias funções fisiológicas que contem, está incluído o seu envolvimento no metabolismo da glicose, na manutenção da função da membrana nervosa e na síntese de mielina e vários tipos de NT, como a acetilcolina, serotonina e aminoácidos (10).

No entanto, considera-se que as funções mais importantes são a contribuição no metabolismo energético celular e como é um cofator essencial na conversão de hidratos de carbono, ajuda a fornecer energia às células nervosas. O fornecimento constante de energia é importante, pois as células nervosas, principalmente no cérebro, consomem grandes quantidades de energia para a manutenção das suas funções. As etapas bioquímicas nos processos de síntese de energia via pentoses fosfato, glicólise e ciclo de krebs ocorrem na presença de tiamina, tal como já foi referido. Estes processos fornecem energia às células nervosas, principalmente na forma de trifosfato de adenosina, ATP, ou fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo, NADPH, que, por sua vez, são essenciais noutros mecanismos celulares e reações que ocorrem nos nervos. Consequentemente, também contribui na velocidade da condução nervosa, porque participa na manutenção das bainhas de mielina. Uma vez que as vias mencionadas não só produzem energia, como também têm poder redutor, a tiamina também tem um efeito antioxidante. Esta vitamina está diretamente envolvida na estimulação nervosa, devido à sua interferência na estrutura e função das membranas celulares e ainda, devido à regulação dos canais iónicos (10).

Para concluir, como a VB1 está envolvida em vias que provocam um poder redutor nas células, a sua deficiência levará a que estas células sofram stress oxidativo e, conseqüentemente, a lesão e morte celular leva ao aparecimento de mais sintomas e comorbilidades. Logo, a tiamina desempenha um papel muito importante no sistema nervoso (SN) devido ao seu papel ativador na excitabilidade neuronal e do metabolismo, bem como aos seus efeitos antioxidantes (10).

3.3.2. Vitamina B2

A riboflavina, para além de sintetizar energia funciona como um antioxidante, pois combate partículas nocivas ao organismo, conhecidas como radicais livres. Os radicais livres podem danificar as células, o DNA e podem contribuir para o processo de envelhecimento, bem como para o desenvolvimento de doenças, tais como, doenças cardíacas e cancro. Os antioxidantes, como a riboflavina, podem combater os radicais livres e podem reduzir ou ajudar a prevenir algumas das suas lesões (2). Para além disso, esta vitamina também é necessária para ajudar o organismo a transformar a VB6 e o folato em formas que possam ser utilizadas e também é importante no crescimento e produção de glóbulos vermelhos (19).

Por último, esta vitamina está envolvida no crescimento e desenvolvimento, especialmente durante a vida fetal, reprodução e lactação (3).

3.3.3. Vitamina B3

A niacina participa na conversão de hidratos de carbono em glicose, na metabolização de lípidos e de proteínas. Conseqüentemente, mantém o SN a funcionar adequadamente. Para além disso, esta vitamina ajuda o corpo a produzir hormonas, melhora a circulação e os níveis de colesterol (24).

Esta vitamina tem várias funções, tais como desempenhar um papel no metabolismo energético, na cadeia respiratória, na transdução de sinal, no armazenamento intracelular de cálcio e uma ação vasodilatadora. Para além disso, é um importante coadjuvante no tratamento da dislipidemia, pois inibe a lipólise no tecido adiposo, reduz a formação de triacilglicerol hepático, aumenta a atividade da lipoproteína lipase, inibe a síntese de apo B-100 e da lipoproteína hepática de densidade muito baixa (VLDL). De seguida, conduz a uma diminuição da biossíntese de colesterol e reduz a taxa catabólica fracionada de HDL-ApoA-1. A Apo A-1, é um ativador da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) e tem um papel significativo no transporte reverso do colesterol.

Para concluir, a niacina diminui o risco de doenças cardiovasculares, exibindo uma infinidade de efeitos pleiotrópicos, especialmente devido às suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias (2).

3.3.4. Vitamina B5

O ácido pantoténico, também conhecido como VB5, é uma das vitaminas mais importantes na vida humana. Seguidamente, é essencial no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas e na síntese de colesterol. Para além disso, ajuda a controlar a capacidade de resposta do corpo ao stress, facilita a cicatrização de feridas, é essencial na síntese de CoA, atua na produção de hormonas supra-renais e também ajuda a combater infeções pois atua na formação de anticorpos. É necessário para produzir esteroides vitais e cortisona na glândula supra-renal, bom coadjuvante no tratamento do choque pós-operatório, previne a fadiga e por último, minimiza o efeito tóxico de muitos antibióticos (14).

Tal como já foi referido anteriormente, a principal função da VB5 é na síntese de CoA e da proteína transportadora do grupo acilo. Posteriormente, a CoA é essencial na síntese e degradação de ácidos gordos, na transferência de grupos acetil e acil e uma infinidade de outros mecanismos anabólicos e catabólicos. O principal papel da proteína transportadora do grupo acilo é na síntese de ácidos gordos. Portanto, o ácido pantoténico é importante na síntese e degradação de ácidos gordos e hidratos de carbono e consequente síntese de energia (2).

3.3.5. Vitamina B6

A piridoxina é importante na formação de glóbulos vermelhos e anticorpos, na absorção adequada de VB12 e indispensável na produção de magnésio. Para além disso, contribui para absorver adequadamente os lípidos e as proteínas, ajuda a converter o triptofano em niacina e previne várias doenças na pele (25).

Esta vitamina apesar de desempenhar muitas funções no corpo humano, é particularmente conhecida pela sua importância na síntese de NT, como dopamina, da L-DOPA, serotonina do 5-HTP (figura 4) e ácido gama-aminobutírico (GABA) do glutamato. Consequentemente, esta vitamina afeta o sistema adrenérgico, serotoninérgico e glutamatérgico (10).

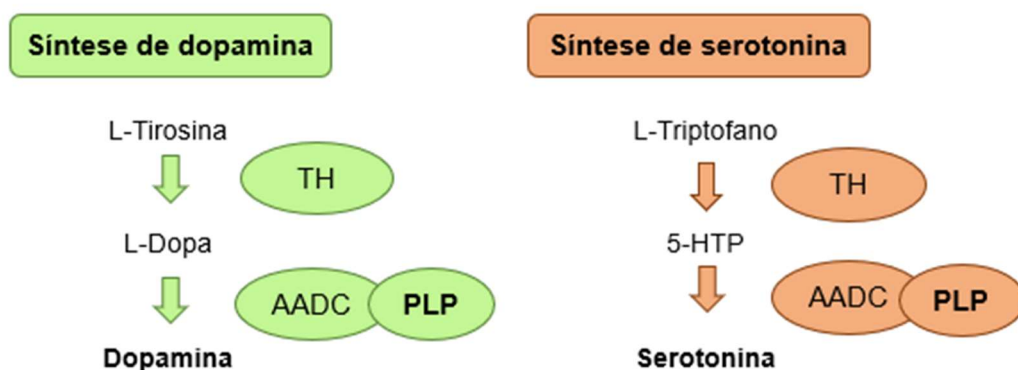


Figura 4. Função da PLP na síntese de dopamina e serotonina (10)

Esta vitamina tem um papel neuroprotetor que parece estar principalmente relacionado à sua capacidade de regular o sistema glutamatérgico e, por isso, os níveis de GABA e glutamato. Uma vez que o GABA atua como o principal NT inibitório, a sua deficiência pode levar a consequências graves, como convulsões. Quando o glutamato, precursor de GABA, se encontra com valores elevados pode estar associado a convulsões, pois é um NT excitatório. Pelo contrário, a aplicação de GABA ou piridoxina pode evitar a atividade convulsiva (10).

Para concluir, a piridoxina contribui fortemente para o funcionamento normal do SN, permitindo uma síntese de NT e mielina mais fácil, e também através do controlo da excitabilidade do glutamato e do metabolismo neuronal (10).

3.3.6. Vitamina B7

A biotina, também designada de VB7 ou vitamina H, contém enxofre na sua composição e é necessária na síntese de AA. Para além disso, pode ser sintetizada pelas bactérias intestinais (15).

Esta vitamina é essencial no metabolismo normal dos lípidos e das proteínas, atua de forma sinérgica com a riboflavina, a piridoxina e a niacina na conservação de uma pele saudável e contribui para diminuir o aparecimento de cabelos brancos. De seguida, é um coadjuvante nos tratamentos preventivos de calvície e diminui a sintomatologia de eczema e dermatite (2).

Por último, os ovos crus impedem a sua absorção pelo intestino. Isto acontece porque os ovos contêm avidina, uma proteína que impede a sua absorção. Para além deste alimento, o álcool e a cafeína também afetam negativamente a absorção de biotina (2).

3.3.7. Vitamina B9

O folato é uma forma natural do ácido fólico e a principal diferença é que este último é absorvido mais facilmente pelo organismo. Esta vitamina desempenha muitas funções, sendo essencial na divisão celular, formação do tecido nervoso e na formação de glóbulos vermelhos. Para além disso, contribui no metabolismo das proteínas e é necessária na utilização dos hidratos de carbono e dos aminoácidos (16).

Seguidamente, este desempenha um papel crítico na prevenção da incorporação do uracilo no DNA e hipometilação do DNA. Esta atividade é comprometida quando a concentração de VB12 é baixa porque, conseqüentemente, a atividade da MS é reduzida, o que diminui a concentração de S-adenosilmetionina (SAM). Seguidamente, pode diminuir a metilação do DNA e fazer com que o folato fique indisponível para a conversão de dUMP em dTMP (26).

Concluindo, o folato é importante na formação de glóbulos vermelhos e na manutenção do crescimento e função celular. Este micronutriente é crucial durante o início da gravidez para reduzir o risco de defeitos congénitos do cérebro e da coluna vertebral (16).

3.3.8. Vitamina B12

A cobalamina tem um papel fundamental na hematopoiese, mas também desempenha um papel essencial como coenzima em muitos mecanismos bioquímicos que mantêm ou restauram a saúde do SN. Assim, a VB12 é especialmente atribuída a uma função na síntese de DNA de oligodendrócitos e na síntese de mielina. Uma vez que participa na síntese e remielinização da mielina, tem um papel significativo na regeneração dos nervos após uma lesão. Para além disso, a cobalamina está envolvida no metabolismo da Hcy, processos de transmetilação, processos de maturação celular e, ainda, na manutenção de uma mucosa GI intacta. Os níveis de VB12 afetam a quantidade de GSH reduzida e conseqüentemente, existe uma menor disponibilidade da mesma quando há deficiência de cobalamina, resultando numa exposição das células ao aumento do stress oxidativo (10).

Por último, esta vitamina em conjunto com o ácido fólico é um revitalizante importante e a sua ação é sinérgica com quase todas as vitaminas do complexo B e com VC (10).

3.3.9. Vitamina C

O papel biológico do AA está relacionado com a sua forma reduzida, o ascorbato, e pode ser separada em funções enzimáticas e não enzimáticas. A função enzimática mais conhecida é, provavelmente, como cofator para as dioxigenases ferrosas [Fe (II)] e 2-oxoglutarato dependentes na síntese de colagénio. Essas enzimas catalisam a hidroxilação de resíduos de lisina e prolina em cadeias de pró-colagénio desdobradas, que são os blocos de construção da estrutura helicoidal tripla do colagénio maduro e funcional. O ascorbato também serve como dador de eletrões para várias enzimas que catalisam a biossíntese de carnitina e norepinefrina, amidação de hormonas peptídicas e metabolismo da tirosina. A hidroxilação mediada pelo ascorbato, do fator induzível por hipóxia 1 α (HIF-1 α), regula a transcrição de vários genes que codificam proteínas envolvidas na homeostasia do ferro, angiogénese e proliferação celular. Mais recentemente, vários estudos demonstram que também desempenha um papel importante na função vascular (27).

Além do seu papel nos processos enzimáticos, o ascorbato é um poderoso antioxidante com a capacidade de reduzir muitos radicais livres, fisiologicamente relevantes e ROS. Além disso, pode regenerar a vitamina E (α -tocoferol) a partir da sua forma oxidada (radical α -tocoferoxil), permitindo que a VC iniba indiretamente a peroxidação lipídica. O ascorbato também pode reduzir os radicais urato e glutathione como parte da rede antioxidante nas células e nos fluidos extracelulares. Esta vitamina protege macromoléculas biológicas de lesões oxidativas que podem contribuir para o início e progressão de várias doenças crónicas e agudas (20).

Esta vitamina é uma das vitaminas mais importantes no organismo, uma vez que participa em numerosas funções, como já foi referido. O tecido mais abundante no corpo é o tecido conjuntivo (colagénio). Como a VC participa na sua síntese, sendo esta importante na defesa do organismo, a sua falta aumenta o risco de infeção. Para além disso, promove a produção de eritrócitos a partir da medula óssea e a produção de anticorpos. Por último, bloqueia a produção de nitrosaminas (agentes cancerígenos) (20).

3.4. Doenças associadas à carência de vitaminas hidrossolúveis

3.4.1. Deficiência em tiamina

A deficiência de VB1 acontece em doentes com transtornos derivados do uso de álcool, devido à desnutrição e má absorção, e ainda doentes que sofrem de desnutrição, devido a determinadas doenças (3).

Na deficiência deste micronutriente, os níveis de atividade da TK, PDH e AKD são bioquimicamente prejudicadas, no entanto, a atividade da TK pode ser mais sensível e uma das primeiras alterações pode ser na atividade da AKD. Como esta vitamina é essencial na produção de energia, ATP e NADPH e no funcionamento normal dos neurónios, a sua deficiência pode não só levar a uma lesão ou morte das células nervosas, como também pode afetar o coração. Esta deficiência afeta tanto o SNC como o SNP e pode manifestar-se clinicamente de várias formas. Quando ocorre, o envolvimento do SN é chamado «beribéri seco». Em geral, os sintomas neurológicos derivados da sua deficiência incluem confusão, atraso psicomotor, falta de visão, memória e função cognitiva prejudicada, ataxia e perda de vibração e senso de posição. Quando a tiamina não está presente em quantidades suficientes no SNC, o tálamo e os corpos mamilares (parte do hipotálamo), uma vez que são áreas sensíveis do cérebro, sofrem lesões. A encefalopatia de *Wernicke* e a psicose de *Korsakoff* (muitas vezes referida como síndrome de *Wernicke-Korsakoff*) são manifestações graves da deficiência de tiamina no SNC. Na encefalopatia de *Wernicke*, acredita-se que a deficiência de tiamina desencadeia a morte celular apoptótica, devido à toxicidade do N-metil-D-aspartato (NMDA) e assim, induz sintomas neurológicos. No SNP, as manifestações típicas de deficiência de tiamina incluem polineurite e paralisia. No sistema sensorial, influencia a sensação tátil, causa dor, altera a sensibilidade à temperatura e leva à perda do sentido vibratório. No sistema motor, a paralisia geralmente começa nas pontas das extremidades inferiores e espalha-se progressivamente. Envolve maior fraqueza muscular, reflexos tendinosos afetados e atrofia dos músculos das pernas (10).

O «beribéri húmido» está presente quando é o sistema cardiovascular que está envolvido. O coração não funciona corretamente, o que leva ao desenvolvimento de edema e retenção de líquidos. A principal razão para a disfunção cardíaca é uma lesão por uso excessivo (3).

A tiamina, tal como já foi mencionado, forma um cofator essencial no metabolismo de hidratos de carbono e aminoácidos. O TDP, o metabolito ativo, é um cofator no complexo da PDH, no complexo AKD, no complexo α -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada, na via da pentose fosfato (transcetolase citosólica) e na α -oxidação do ácido fitânico (2-hidroxiacil-CoA liase). Num estado de deficiência de tiamina, essas enzimas limitam o funcionamento do ciclo de Krebs, resultando numa diminuição da síntese de ATP, dano oxidativo e morte celular. Distúrbios metabólicos na deficiência de tiamina levam a uma acidose metabólica e a avaliação laboratorial, geralmente, revela uma concentração elevada de lactato. A tiamina é transportada principalmente nos eritrócitos e entregue a áreas de elevada atividade metabólica no cérebro, coração, fígado, pâncreas, músculos e nervos. Consequentemente, esses sistemas são os primeiros a serem afetados pela

deficiência de tiamina e caso os distúrbios metabólicos desta deficiência persistam, o déficit energético crônico leva a desnutrição significativa e perda de peso (12).

As células acinares pancreáticas respondem à deficiência de tiamina com a diminuição drástica da secreção de enzimas digestivas. A deficiência desta vitamina também causa depleção de ATP no fígado, o que pode resultar em enzimas hepáticas elevadas, mesmo na ausência de congestão hepática secundária à insuficiência cardíaca do lado direito. Na deficiência aguda de tiamina, podem ocorrer vômitos, constipação, diarreia e anorexia. O vômito, em particular, tem sido associado à menor atividade da transcetolase eritrocitária (ETK). Os adultos podem sentir dor abdominal intensa, náuseas, vômitos e anorexia e os lactentes podem ter anorexia e vômitos. A administração de tiamina reverte rapidamente todos estes sintomas (12).

Quando existe um elevado grau de suspeita clínica de deficiência de tiamina, é recomendado o tratamento imediato, principalmente em populações de alto risco, porque o tratamento com tiamina é seguro e barato. Se não tratada rapidamente, esta deficiência pode levar à morte por insuficiência cardíaca e implicações neurológicas irreversíveis (12).

3.4.2. Deficiência em riboflavina

A deficiência de riboflavina compromete os mecanismos de defesa oxidante ao interferir na manutenção da GSH reduzida, o principal antioxidante dentro das células. Quando exposto a oxidantes, a GSH é posteriormente oxidada na sua forma dissulfeto. A proporção intracelular de GSH: glutatona oxidada é mantida por uma glutatona redutase dependente de FAD. A atividade diminuída da glutatona redutase diminui a GSH que serve como substrato para a glutatona peroxidase e a glutatona S-transferase. Assim, o estado nutricional da riboflavina impacta diretamente na manutenção do metabolismo lipídico, metabolismo energético, equilíbrio redox e metabolização de medicamentos e substâncias xenobióticas (2).

Os sinais clínicos da deficiência de riboflavina (ariboflavinose) são inespecíficos e incluem dor de garganta, hiperemia e edema das mucosas faríngea e oral, queilose, glossite (língua magenta), dermatite seborreica, lesões cutâneas incluindo estomatite angular e anemia normocrômica e normocítica, caracterizada por hipoplasia eritroide e reticulocitopenia (13).

3.4.3. Deficiência em niacina

A niacina é utilizada em reações redox e deriva do triptofano (28). A ingestão inadequada da niacina e triptofano a longo prazo pode levar ao desenvolvimento de pelagra. Os sintomas mais comuns da pelagra incluem dermatite fotossensível, lesões na pele, dor na língua e na boca, vômitos, diarreia, depressão e demência. Os primeiros sintomas geralmente são inespecíficos e incluem fraqueza, perda de apetite, fadiga, distúrbios digestivos, dor abdominal e irritabilidade. A pelagra se não for tratada resulta em morte por sépsis (29).

Nos países industrializados, a pelagra é rara. Pode ser observado quando condições ou doenças interferem na ingestão, absorção e/ou metabolismo desta vitamina, por exemplo, no abuso crônico de álcool ou em doentes com anorexia nervosa ou doenças gastrointestinais caracterizadas por má absorção ou distúrbios no metabolismo do triptofano (15).

3.4.4. Deficiência em ácido pantoténico

O ácido pantoténico é um componente da CoA e da enzima ácido gordo sintase, ambos necessários na produção de energia e formação de hormonas. A deficiência desta vitamina reprime a proliferação e diferenciação dos queratinócitos e diminui a sua síntese do fator de crescimento e de procolagénio em fibroblastos. Consequentemente, causa problemas na pele e pode alterar as suas propriedades. Esta deficiência manifesta-se através de dermatite, enterite (inflamação do intestino), alopecia e insuficiência adrenal (2,15).

3.4.5. Deficiência em piridoxina

A deficiência de VB6 pode prejudicar gravemente o SNC e o SNP, devido à sua importante função como coenzima nas vias responsáveis pela síntese de NT e mielina (10).

Os sintomas neurológicos que normalmente advêm da sua deficiência no SNC são a função cognitiva reduzida, convulsões, depressão e até envelhecimento prematuro dos neurónios. Relativamente ao SNP, os sintomas são a síndrome do túnel e polineurite com sintomas como parestesia, queimação, disestesias dolorosas e sensações térmicas. O tratamento dessas condições com piridoxina é claramente útil, embora a ingestão de doses extremamente altas, por longos períodos, possa desencadear neuropatia sensorial (10).

Para além disso, pode resultar em anemia sideroblástica, hiperirritabilidade, convulsões, neuropatia periférica e confusão mental (3).

3.4.6. Deficiência em biotina

A deficiência em biotina provoca hipotonia, atraso no desenvolvimento, perda de cabelo, erupções cutâneas e fadiga extrema, podendo incluir fraqueza muscular geral, câibras noturnas e espasmos musculares. Para além disso, deterioração das funções metabólicas dos lípidos, anorexia, depressão, convulsões e ataxia. Alguns estudos demonstram que pode levar a malformações fetais (2).

Para concluir, a deficiência de biotina pode aumentar a sobrevivência de células de linfomas e conseqüentemente, aumentar a resistência de células cancerosas a agentes antineoplásicos (2).

3.4.7. Deficiência em folato

A deficiência em folato reduz a taxa de divisão de todas as células do corpo, o que resulta na produção de glóbulos vermelhos anormalmente grandes (células macrocíticas), com núcleos pouco diferenciados. A característica predominante deste tipo de deficiência é a anemia megaloblástica. Uma queda inicial na concentração sérica de folato abaixo de 6,8 nmol/L (3 ng/mL), seguida por um período de eliminação progressiva das reservas de folato, faz com que a medula óssea origine células macrocíticas com maturação nuclear anormal. Como o tempo médio de vida dos glóbulos vermelhos é de 120 dias, são necessárias várias semanas antes da diminuição da concentração de folato nos glóbulos vermelhos, do aumento do volume celular médio, do aparecimento de glóbulos vermelhos de forma irregular na circulação e do declínio em ambos. As contagens de granulócitos e plaquetas também caem com o avanço da anemia. A hipersegmentação (cinco a seis lobos em vez de dois a quatro) de neutrófilos é considerada um sinal muito específico que aparece antes mesmo da macrocitose. Embora a anemia megaloblástica seja típica da deficiência em folato, o mesmo quadro clínico também pode ocorrer como resultado da deficiência em cobalamina isolada, devido às interações metabólicas das duas vitaminas. A megaloblastose pode afetar as células epiteliais de todo o trato GI e pode prejudicar a absorção de folato e exacerbar ainda mais o estado de deficiência (2).

A deficiência de folato também tem sido associada ao desenvolvimento de irritabilidade e esquecimento; no entanto, essas complicações ocorrem com menos frequência do que a anemia megaloblástica e geralmente de forma leve (16).

3.4.8. Deficiência em cobalamina

A deficiência de VB12, normalmente, é causada pela sua má absorção e devido a uma dieta inadequada, principalmente em idosos, veganos ou ovolactovegetarianos com dietas pobres. As causas também podem estar relacionadas com a produção inadequada do FI, gastrite atrófica, interferência na captação ileal desta vitamina devido a doenças, interferência derivada do supercrescimento bacteriano, interações fármaco-nutriente, bem como alguns defeitos genéticos menos comuns. Os veganos que não consomem alimentos de origem animal podem atender às suas necessidades de VB12 a partir de alimentos fortificados ou suplementos. Os ovolactovegetarianos com apenas uma pequena ingestão de alimentos lácteos ou ovos também podem necessitar. Por último, mulheres grávidas e/ou lactantes que seguem dietas vegetarianas ou veganas apresentam alto risco de deficiência, devido ao aumento da necessidade metabólica desta vitamina o que requer uma ingestão adequada de alimentos ou suplementos que a contenham (30).

Quando existe um déficit de VB12, as concentrações plasmáticas de MMA (um marcador funcional da deficiência desta vitamina) e Hcy vão aumentar. Continuamente, essa deficiência também leva ao defeito na síntese de mielina e à incorporação de ácidos gordos anormais nos neurónios. Os sintomas diferem fortemente em gravidade e podem manifestar-se como condições leves ou distúrbios com risco de vida. Os distúrbios de deficiência neurológica incluem a esclerose combinada subaguda da medula espinhal, polineurite, neuropatia, mielopatia, atrofia do nervo ótico e deficiência na função cognitiva e estão principalmente relacionados à produção reduzida de NT, lesões na mielina ou níveis aumentados de Hcy e MMA. Acredita-se que a desmielinização neuronal seja causada principalmente quando o doador universal do grupo metil da SAM está menos disponível (10).

A síntese de SAM depende da VB12 e tem várias funções importantes no SN, incluindo na síntese de mielina e NT. A desmielinização geralmente afeta os nervos periféricos e centrais. Portanto, as manifestações da sua deficiência são disestesia simétrica, distúrbio do senso de posição, paraparesia (incapacidade de mover parcialmente os membros inferiores) ou tetraparesia espástica, parestesias, dormência nos membros e dificuldades nas atividades da vida diária, como escrever ou abotoar (10).

A deficiência pode resultar na anemia perniciosa e degeneração combinada subaguda da medula espinhal. A anemia megaloblástica macrocítica, por deficiência de VB12, apresenta-se de forma semelhante à deficiência de folato e para as diferenciar é imprescindível a obtenção dos níveis séricos de Hcy e MMA. Na deficiência de folato, a Hcy aumenta, mas os níveis de MMA são normais. Na deficiência em VB12, os níveis de

Hcy e MMA apresentam-se ambos elevados. Além disso, a deficiência em VB12 leva a sintomas neurológicos, enquanto na deficiência em folato isso não acontece. De seguida, esta vitamina também atua como um cofator para a MS no ciclo do folato, logo, quando o seu fornecimento é baixo, o folato necessário para a síntese de DNA permanece preso no ciclo de metilação e a replicação celular é afetada. Os estudos relatam consistentemente um aumento de duas a quatro vezes no risco de deficiência do tubo neural devido a um baixo nível de VB12 (26).

Para concluir, é importante referir que apesar dos vegetarianos e particularmente os veganos, frequentemente, apresentarem níveis abaixo do normal de VB12, podem não desenvolver uma deficiência clínica, particularmente no que diz respeito à síntese de mielina, metabolismo nervoso e regeneração neuronal (10).

3.4.9. Deficiência em ácido ascórbico

A marca clínica da deficiência grave e prolongada de VC é o escorbuto, que é fatal se não for tratado. Os sintomas de cicatrização prejudicada de feridas, gengivite, hemorragias perifoliculares, equimoses e petéquias são conhecidos e estão amplamente relacionados com uma biossíntese de colagénio e talvez à hidroxilação de α -HIF. Outros sintomas de deficiência grave de VC são mal-estar e fadiga ou letargia que podem ser difíceis de diagnosticar clinicamente. Esses sintomas podem ser explicados pelo comprometimento da biossíntese da carnitina, que resulta na diminuição do transporte de ácidos gordos e subsequente β -oxidação na mitocôndria necessária para a produção de ATP e diminuição da síntese do NT norepinefrina. A síntese enzimática de carnitina e norepinefrina envolve etapas de hidroxilação que dependem da VC para a atividade enzimática completa. Considerando que a deficiência de VC é causada principalmente pela má alimentação, vários fatores de risco adicionais foram identificados, incluindo tabagismo, gravidez, baixo nível socioeconómico, predisposição genética, idade avançada ou jovem, exercícios extenuantes e condições clínicas associadas à síndrome metabólica, como hipertensão, diabetes e obesidade (20).

Capítulo III. Suplementação alimentar em vitaminas hidrossolúveis

1. Suplementação alimentar

1.1. Nota introdutória

Os suplementos alimentares (SA) são géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal. Estes suplementos são fontes concentradas de nutrientes e outras substâncias com potencial efeito fisiológico, como por exemplo, as substâncias destinadas a manter a homeostasia do organismo. Apresentam-se em unidades de quantidade reduzida e são comercializados sob várias formas farmacêuticas, tais como, cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós (31).

Género alimentício ou alimento para consumo humano, de acordo com a definição do Regulamento (CE) n.º 178/2002, *é qualquer substância ou produto transformado, parcialmente transformado ou não transformado, destinado a ser ingerido pelo ser humano ou com razoáveis probabilidades de o ser* (32). Para além disso, de acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015, existem vários nutrientes, sendo estes, as vitaminas e os minerais (33).

Para se enquadrar um produto como suplemento alimentar, este tem de reunir as seguintes características: tem de ser um género alimentício; tem de ser uma fonte concentrada de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, por último, tem de ser comercializado em forma doseada e em unidades medidas de quantidade reduzida (31).

O Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro de 2009 é relativo às listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo os SA (34).

O regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011, é relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios. Este regulamento estabelece, os princípios, os requisitos e as responsabilidades gerais que regem a informação sobre os géneros alimentícios e, em particular, a rotulagem dos mesmos (35).

O Decreto-Lei n.º 26/2016 de 9 de junho, assegura a execução e garante o cumprimento das obrigações decorrentes do Regulamento (UE) n.º 1169/2011, relativamente à prestação de informação aos consumidores dos géneros alimentícios (36).

Para concluir, os SA destinam-se a manter a homeostasia do organismo e não à prevenção, tratamento ou cura de doenças.

1.2. Legislação aplicável

De acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a autoridade competente na definição, execução e avaliação das regras relativas à notificação de um SA aquando da sua comercialização, bem como da definição das obrigações dos respetivos operadores económicos (33).

Portanto, os produtores têm de notificar os SA por correio eletrónico à DGAV, antes de os poderem colocar no mercado nacional. Consequentemente, é da responsabilidade do fabricante, do distribuidor ou do importador notificar a DGAV dessa colocação no mercado, de forma a possibilitar o acompanhamento e controlo oficial dos mesmos, tal como indicado no Decreto-Lei n.º 118/2015 (33).

A notificação da comercialização de SA deve ser acompanhada de toda a documentação prevista. O «dossier da notificação» inclui a tabela de notificação, a cópia do rótulo e o folheto informativo ao consumidor. Por último, caso a documentação enviada pelo notificante esteja em conformidade com o procedimento de notificação, a notificação é aceite, seguindo-se a respetiva apreciação. Relativamente ao processo de notificação, quando o operador submete uma notificação, recebe uma resposta automática a acusar a receção do e-mail. Esta resposta não é personalizada, mas, juntamente com o e-mail de notificação, constitui uma prova de que o processo para aquele produto foi iniciado. No entanto, não prova o cumprimento dos requisitos da legislação aplicável. Não existe avaliação do produto ou validação da rotulagem, sendo que o controlo é feito posteriormente e por amostragem, podendo ser efetuado a qualquer momento. A inexistência de resposta significa que a DGAV aceitou a submissão do processo, mas não significa que tenham sido verificados os requisitos legais, pelo que, em caso algum, o operador poderá concluir que o produto se encontra autorizado ou que se encontra conforme (37).

A rotulagem dos SA deve conter as seguintes indicações: a designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza; a toma diária recomendada do produto; uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária indicada; a indicação de que os SA não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado. Por último, também deve

conter uma advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças, tal como indica o artigo 6º do Decreto-Lei n.º 118/2015 (33).

Nos SA, a rotulagem, apresentação e publicidade não podem incluir menções que lhes atribuam propriedades profiláticas, de tratamento, ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades e que declarem expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral (33).

Por fim, a rotulagem, a apresentação no mercado e a publicidade aos SA, seja escrita, audiovisual ou difundida apenas por meios auditivos, devem incluir, com destaque suficiente e adequado, a referência «suplemento alimentar», que identifique inequivocamente o produto enquanto tal. No Decreto-Lei n.º 118/2015 e no Regulamento nº. 1169/2011, ainda se encontram mais requisitos, como por exemplo a designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza. Para além disso, também inclui que a lista de ingredientes tem de conter todos os ingredientes por ordem decrescente de incorporação; por isso, a DGAV disponibiliza uma lista de verificação de rotulagem que auxilia os operadores a verificarem se o rótulo cumpre com os diplomas legais (33,35).

Caso a documentação enviada pelo notificante, segundo o Decreto-Lei n.º 188/2015, esteja em conformidade com o procedimento de notificação, a notificação é aceite, seguindo -se a respetiva apreciação. O processo de colocação no mercado é mais rápido e menos dispendioso; contudo, acaba por acarretar um maior risco para o consumidor. Os locais de venda dos SA podem ser supermercados, lojas de produtos dietéticos, farmácias, parafarmácias e *online* (33).

Sabendo-se que a alimentação é um sistema aberto, sujeito às mais diversas interferências e interações, podem ocorrer reações adversas que poderão relacionar-se com o consumo de SA. Por essa mesma razão, existe o formulário para notificação de reações adversas suspeita de estar ligada ao consumo de SA (31).

Para concluir, a legislação dos SA deve ser novamente analisada e mais articulada tanto a nível da sua composição como a nível da informação prestada ao consumidor. Assim, levará certamente a melhores condições de comercialização com um elevado nível de qualidade e segurança capazes de aumentar a confiança dos consumidores a nível global.

1.3. Comercialização de suplementos

Para avaliar o tipo de SA mais solicitados pelos consumidores, procedeu-se à recolha do histórico de vendas de cinco farmácias, na cidade de Lisboa. Os critérios de seleção foram todos os SA que contêm vitaminas na sua composição e os dez suplementos com o maior número de caixas vendidas em cada farmácia (Figura 5).



Figura 5. Suplementos alimentares mais vendidos em Lisboa, no ano de 2021

Os cinco suplementos mais vendidos foram o Moviplus artro (pó em saquetas), Vitace (tanto em comprimidos efervescentes como comprimidos), Centrum mulher 50+ (comprimidos) e o Aspigrip vitamina C (comprimidos efervescentes). Estes tipos de suplementos destinam-se às articulações, reforço do sistema imunitário e promoção do normal funcionamento do cérebro. O anexo III apresenta a composição e função de todos os SA descritos na Figura 5.

2. Suplementação alimentar versus populações alvo

2.1. Suplementos em atletas de alta competição

Na tentativa de complementar, e até mesmo de corrigir, uma alimentação carente em determinados nutrientes, recorre-se cada vez mais aos SA. Alguns dos principais motivos apresentados pelos consumidores para a sua aquisição são a recuperação do bem-estar físico e psicológico, o combate à fraqueza óssea e muscular, a complementação à alimentação vegetariana e o aumento de massa muscular (38).

O uso de suplementos no desporto pode ser visto de forma negativa, com foco na redução da prevalência e na proteção do atleta contra o uso de suplementos que possam causar um teste de *doping* positivo ou prejudiciais à saúde. No entanto, os suplementos podem ser importantes em algumas fases da vida ou para alguns atletas com desafios nutricionais, principalmente em atletas veganos ou que têm uma condição médica específica (39). A utilização de suplementação em atletas pode dever-se ao aumento da força, resistência, duração do treino e superação de lesões, além de evitar doenças e compensar uma dieta pobre (40).

É importante o aporte diário adequado das vitaminas do complexo B devido ao grande número de funções que desempenham, como a tiamina, a riboflavina e a VB12. Estas são particularmente importantes na produção de energia a partir de alimentos e de glóbulos vermelhos. Esses são mecanismos muito importantes nos atletas, pois é necessária energia para abastecer e recuperar dos treinos, além de ter células sanguíneas suficientes para transportar o oxigénio para os músculos que trabalham durante a atividade física. Embora as necessidades de vitaminas de um atleta de grande atividade física possam ser aumentadas devido às suas atividades de elevada intensidade, uma dieta bem equilibrada deve ser capaz de cobrir as necessidades de vitaminas da população em geral e, na verdade, na maioria dos casos, o mesmo se aplica nos atletas (40).

Para concluir, os suplementos só devem ser usados se a dieta do atleta for incapaz de manter um nível adequado de vitaminas. No entanto, caso o atleta comece a não conseguir atingir melhores resultados e sinta um maior cansaço deve ser analisado e consequentemente, começar a fazer uma suplementação adequada.

2.2. Suplementação versus desempenho cognitivo

A potencial influência dos micronutrientes na função cognitiva e no desempenho tem sido muito controversa. As vitaminas hidrossolúveis, juntamente com os minerais, como o

cálcio, o magnésio e o zinco, são as mais relevantes para o desempenho cognitivo. Evidências clínicas revelaram que deficiências de um ou mais desses micronutrientes podem afetar o desempenho cognitivo, especialmente em grupos vulneráveis, como os idosos e indivíduos expostos a pressões ocupacionais e estilo de vida stressante. As vitaminas têm benefícios na função cerebral e, conseqüentemente, as suas deficiências são caracterizadas por manifestações neurológicas graves (38).

As inter-relações entre a dieta, cérebro e comportamento são complexas. No entanto, sabe-se que esses micronutrientes têm influência direta na função cognitiva por meio do seu envolvimento no metabolismo energético dos neurónios e células da glia, na síntese de NT (tabela 2), na ligação a recetores e na manutenção de bombas de iões da membrana. A deficiência marginal desses micronutrientes resulta numa série de sintomas inespecíficos, muitos dos quais estão relacionados com o desempenho cognitivo (38).

Tabela 2. Impacto das vitaminas hidrossolúveis na síntese de neurotransmissores através do seu envolvimento no metabolismo de aminoácidos (38)

Vitaminas	Intermediário	Neurotransmissor
B1	Ácido glutâmico	GABA
B2	Tirosina	Noradrenalina Serotonina Benzilamina
B6	Ácido glutâmico	GABA
	Tirosina	Dopamina Adrenalina Noradrenalina
	Triptofano	5-hidroxitriptamina Serotonina
	Histidina	Histamina
Nicotinamida	Triptofano	5-hidroxitriptamina Serotonina
C	Tirosina	Dopamina Noradrenalina

Uma vez que a suplementação de micronutrientes (vitaminas do complexo B e C) ajuda a manter o desempenho cognitivo, os estudantes na época de exames e testes que necessitem de maximizar a memória, concentração e atenção podem e devem ser feitos. Contudo, não é necessário recorrer a suplementos noutras situações, pois uma alimentação equilibrada e uma boa higiene do sono são suficientes (38).

2.3. Suplementos vitamínicos como coadjuvantes terapêuticos

2.3.1. Síndrome dos ovários poliquísticos

A síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é um problema cada vez maior em mulheres na idade reprodutiva. Esta doença é caracterizada por distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, que é acompanhada por resistência à insulina (41). Além disso, a acumulação de gordura nos órgãos internos, particularmente a presença de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é comum nas mulheres. Portanto, parece que a SOP é uma síndrome que inclui inúmeros distúrbios que se originam em defeitos metabólicos que levam ao desenvolvimento da obesidade (42). A presença dos sintomas depende do funcionamento efetivo de todo o organismo, enquanto a disfunção dos ovários é uma consequência dos distúrbios metabólicos. Mulheres com SOP também estão no grupo de risco, podendo desenvolver diabetes tipo 2, o que as torna mais sensíveis à insulina. É por isso que a metformina é frequentemente usada no tratamento. Contudo, este medicamento tem influência na redução dos níveis de VB12, após alguns meses de ingestão, e é acompanhado por um aumento na concentração de Hcy. Além disso, a incapacidade de engravidar e o nascimento de bebês mortos em mulheres com SOP também podem ser consequência da deficiência clínica de VB12 (43).

No tratamento da doença, é importante alterar a dieta, nomeadamente reduzir o aporte calórico e baixar o índice glicémico (IG). O objetivo é analisar a influência da dieta sobre o nível das vitaminas hidrossolúveis, pois algumas delas têm propriedades antioxidantes e participam em transformações metabólicas como reguladoras, sendo vantajoso no tratamento da SOP. Uma vez que esta doença está associada à presença de inflamação crónica e aumento do stress oxidativo, o fornecimento de antioxidantes, incluindo vitaminas, é particularmente importante. As vitaminas que têm propriedades antioxidantes incluem o AA, o antioxidante de reação mais rápida. O AA está presente em elevadas concentrações na glândula pituitária. Portanto, pode desempenhar um papel significativo na secreção das hormonas da hipófise anterior, incluindo a hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) e prolactina (PRL). Além disso, foi determinado que a deficiência de AA (causada pelo baixo consumo) aumenta a resistência à insulina, que é comum em mulheres com SOP (44). Por isso, neste estudo, a dieta das mulheres com SOP era rica nessa vitamina (consumo médio de 230 mg/dia/pessoa). A maior concentração de AA observada no plasma de mulheres com SOP antes e após a intervenção dietética está associada à resposta do organismo, ao stress oxidativo e à

competição com a glicose pelo transportador articular GLUT1 e GLUT3 para o interior da célula (45).

As vitaminas do grupo B pertencem à categoria de vitaminas cuja principal função é a regulação, o que significa que participam em mecanismos importantes e reações localizadas nos tecidos e células. Devido à possibilidade de disbiose no curso da SOP, parece muito importante complementar o fornecimento dessas vitaminas. Tem sido documentado que o fornecimento insuficiente de VB3 está associado ao desenvolvimento de doenças inflamatórias. Alguns exemplos desse tipo de distúrbios, que acompanham a patogênese da SOP, incluem resistência à insulina e distúrbios lipídicos que promovem aterosclerose, além do aumento do risco de DCV. Foi demonstrado que a suplementação adicional de ácido nicotínico reduz a ocorrência de AVC e infarto do miocárdio e alivia a revascularização da artéria coronária em doentes que sofrem da síndrome metabólica (46).

A niacina é importante para o aumento do HDL, para a diminuição dos triglicéridos (TG) plasmáticos e da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A niacina de liberação prolongada (ERN) está associada à diminuição da atividade da fosfolipase A2, associada à lipoproteína (LpPLA2) e, portanto, ao risco de eventos cardiovasculares (47,48). Estas propriedades anti-inflamatórias também são vantajosas na doença de crohn.

Além disso, a nicotinamida e o seu metabolito mNAM aliviam anormalidades endócrinas e metabólicas nos tecidos ovarianos e adiposos no modelo de SOP em ratos. A nicotinamida é um precursor direto utilizado na síntese de NAD⁺ e NADP⁺ que são importantes coenzimas em reações redox. Os dados mostram que o ácido nicotínico não é formado a partir da nicotinamida no corpo humano. Pelo contrário, o ácido nicotínico tem de ser transformado em nicotinamida. Portanto, devido ao efeito protetor em relação ao endotélio vascular e ao potencial antitrombótico, parece que a introdução de uma dieta equilibrada rica em antioxidantes com redução do IG levou à ativação de mecanismos de reparação. Consequentemente, observa-se uma redução no nível de ácido nicotínico no plasma de mulheres com esta doença. Resumindo, a suplementação adicional de nicotinamida em mulheres com SOP é recomendada, especialmente na forma metilada (45).

A tiamina desempenha um papel fundamental no metabolismo porque é um cofator nas reações de transformação de hidratos de carbono, gorduras e aminoácidos de cadeia ramificada. Consequentemente, o seu nível é um fator importante na prevenção dos efeitos adversos que podem ocorrer na produção de produtos finais da glicosilação avançada (AGE) (49). Devido aos distúrbios no metabolismo de lípidos e hidratos de carbono em mulheres com SOP, a deficiência de tiamina favorece o desenvolvimento de diabetes tipo 2, de DCV e de dislipidemia neste tipo de doentes (50). Também foi observado que a hiperglicemia e o stress oxidativo aceleram a formação de AGE (49).

Por último, a tiamina fornecida com os alimentos é um composto solúvel em água, o que dificulta a absorção e é rapidamente removido do corpo pelos rins. Para concluir, é recomendado fornecer benfotiamina a estes doentes, tal como para os que sofrem da diabetes. A benfotiamina é um derivado sintético da tiamina, gorduras solúveis, que eventualmente se torna uma forma ativa da VB1 (difosfato de tiamina) que participa nos sistemas enzimáticos dos mecanismos metabólicos nos tecidos. É importante referir que para atingir a biodisponibilidade adequada nos tecidos requer a aplicação de elevadas concentrações (51).

Um fator de DCV na SOP é o nível elevado de Hcy no plasma. Além disso, em mulheres com SOP, o nível de Hcy está inversamente correlacionado com o nível de proteína transportadora, a globulina ligadora de hormonas sexuais (SHBG), com doenças do aparelho circulatório e infertilidade. Para reduzir o nível de Hcy, é fornecido o trio VB6, VB9 e VB12. Neste trio, destaca-se o ácido fólico uma vez que esta vitamina tem uma maior influência na normalização do nível de Hcy (22,23).

Concluindo, é necessário incluir antioxidantes na dieta de mulheres com SOP. Uma redução adequada e equilibrada do aporte calórico e com baixo IG suplementa o nível de vitaminas hidrossolúveis. No entanto, também é recomendado incluir suplementação adicional com tiamina (na forma de benfotiamina), niacinamida e folatos, pois aumentam a sensibilidade periférica à insulina, sendo um ótimo coadjuvante no tratamento (54).

2.3.2. Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica do trato GI e é caracterizada por um curso da doença remitente-recorrente. A incidência está a aumentar globalmente, em particular nas últimas décadas e especialmente em regiões que adotam um estilo de vida ocidental (55). A DC é acompanhada por um elevado número de doentes e afeta a sua qualidade de vida. Uma interação complexa entre fatores hereditários e ambientais, o microbioma intestinal e a resposta do sistema imunitário do hospedeiro são causadores da patogénese desta doença (56). Assim, a DC tem etiologia multifatorial, sendo caracterizada por eventos inflamatórios intestinais recorrentes. A redução desses eventos inflamatórios é um importante marco terapêutico, uma vez que melhora a qualidade de vida destes doentes. A redução dos eventos inflamatórios no intestino pode ser realizada pela suplementação da dieta com componentes alimentares anti-inflamatórios (57).

A riboflavina é uma vitamina hidrossolúvel com potencial anti-inflamatório que desempenha um papel fundamental em várias vias metabólicas, incluindo o metabolismo energético. Vários estudos demonstraram que a riboflavina exerce efeitos anti-

inflamatórios e antioxidantes em modelos animais com a DC (58,59). Por exemplo, a administração de riboflavina pura ou de bactérias produtoras de riboflavina melhora a colite induzida quimicamente em ratinhos (58). Da mesma forma, outros estudos experimentais em animais demonstraram efeitos anti-inflamatórios da riboflavina, como diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (60).

Atualmente, não se sabe se a riboflavina alivia a inflamação e o stress oxidativo diretamente pelo sistema imunológico do doente, ou indiretamente, através da alteração da composição do microbioma intestinal. Este último parece de particular interesse, uma vez que o microbioma intestinal de doentes com DC é caracterizado por uma diversidade de microbiota reduzida em comparação com os indivíduos saudáveis. Um dos efeitos mais proeminentes é a redução na abundância da bactéria comensal *Faecalibacterium prausnitzii* (61). Esta espécie bacteriana possui propriedades anti-inflamatórias e sintetiza ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs), particularmente butirato (62). Num estudo piloto em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que num período de duas semanas de suplementação com riboflavina resultou um aumento da abundância fecal de *F. prausnitzii* (59).

Foi feito um estudo prospetivo de intervenção clínica em doentes com DC para esclarecer melhor o efeito da riboflavina em vários parâmetros da doença. Como a atividade da doença pode afetar a taxa de sucesso das intervenções da riboflavina, foi avaliado o efeito desta suplementação em doentes com níveis baixos ou altos de calprotectina fecal, separadamente. A suplementação de riboflavina em doentes com DC mostrará efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, resultando numa redução dos níveis de CF, PCR e citocinas pró-inflamatórias, tal como a IL-2 e uma melhoria do estado redox sistémico, doença e qualidade de vida (QoL) (62).

Por último, estudos clínicos demonstram que a suplementação da dieta com riboflavina em doentes com DC, durante três semanas, resulta em efeitos anti-inflamatórios e, também, na redução do stress oxidativo sistémico e sintomas clínicos (62).

2.3.3. Tuberculose

A tuberculose (TB) é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Esta infeção transmite-se de pessoa para pessoa pela via aérea e, por isso, apenas são contagiosas as pessoas com TB pulmonar ou laríngea. Esta doença continua a ser um dos maiores problemas mundiais de saúde pública. Ainda hoje morrem mais pessoas com TB do que por qualquer outra doença infecciosa curável. Tal como já foi referido, as vitaminas

têm um papel importante nas funções vitais devido aos seus efeitos antioxidantes, pró-oxidantes, anti-inflamatórios e às funções metabólicas. Têm também um papel importante, tanto na infecção latente por TB (ILTB) como na doença ativa, qualquer que seja a idade dos doentes (63,64).

2.3.3.1. Vitamina B1

A VB1 promove a polarização de macrófagos em fenótipos ativados com forte atividade microbicida e um aumento da expressão do TNF e da IL-6, pelo menos em parte, que promove a sinalização do fator nuclear- κ B. Consequentemente, vai modular o recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma (RAPP). Esta vitamina também aumenta a atividade mitocondrial e o metabolismo lipídico, enquanto o RAPP integra uma sinalização metabólica e inflamatória controlada pela VB1 (65).

Descobriu-se que os macrófagos de ratinhos infetados com MTB tratados com VB1 têm níveis de expressão aumentados de CD86 e MHC-II, que são características de macrófagos ativados. Os níveis de TNF- α , IL-6 e nitrato foram maiores nos pulmões de animais tratados com VB1. Além disso, a tiamina, no estado ativo, ou seja, TDP, é necessária para as enzimas do metabolismo de aminoácidos e hidratos de carbono. O MTB carece de mecanismos de resgate de tiamina, o que torna os mecanismos de síntese da tiamina alvos terapêuticos atraentes (65).

2.3.3.2. Vitamina B2

A VB2 é indispensável para as flavoenzimas e estas participam numa variedade de reações redox, catalisam a oxidação e a hidroxilação. De facto, FMN ligado pela riboflavina a análogos sintéticos de riboflavina pode reprimir a expressão destes genes adjacentes e levar à inibição do crescimento de MTB. Isso pode ser dependente da biossíntese endógena de riboflavina, uma vez que MTB não possui um transportador desta vitamina. A VB2 parece participar na resposta precoce a infeções por MTB e, posteriormente, ativar células T inatas (66).

2.3.3.3. Vitamina B5

A VB5 tem influência nas vias de sinalização inflamatória em macrófagos infetados com MTB. A VB5 aumentou a fosforilação do fator nuclear- κ B (NF- κ B), proteína quinase B (PKB), também conhecida como Akt, e p38, enquanto suprime a fosforilação precoce de ERK. Os níveis de proteína TNF- α e IL-6 foram significativamente maiores nos macrófagos derivados de uma medula tratados com esta vitamina. Concluindo, após a infeção por micobactérias, tem principalmente um efeito pró-inflamatório nos macrófagos (67).

2.3.3.4. Vitamina B6

A VB6 é bem conhecida pelas suas propriedades antioxidantes, que incluem a capacidade de eliminar ROS (68). Uma PLP sintase heteromérica composta por Pdx1 e Pdx2 foi encontrada para produzir PLP, a forma ativa da VB6, em MTB. Quando ocorre a eliminação do cofator durante o crescimento exponencial ou fase estacionária, é comprovada a necessidade de síntese de VB6 para o crescimento do agente patogénico e sobrevivência em cultura. Portanto, a suplementação de piridoxina durante a terapia com isoniazida (INH) é necessária para prevenir o desenvolvimento de neuropatia periférica (69).

2.3.3.5. Vitamina B12

O MTB é um dos poucos microrganismos que possuem a capacidade de sintetizar VB12. O MTB regula as suas funções metabólicas centrais de acordo com a disponibilidade de VB12, através da sua aquisição pela via endógena ou por captação do meio ambiente (70). A concentração desta vitamina no sangue pode ser um biomarcador na identificação de tuberculose ativa com e sem infeção pelo HIV, de acordo com um estudo recente. A deteção do nível de concentração desses micronutrientes em doentes não infetados pelo HIV pode ser usada como biomarcador de monitorização da resposta ao tratamento da TB (71). Além disso, a insuficiência de VB12 também tem sido associada à neuropatia em doentes com tuberculose ileal (intestinal), sendo fundamental a suplementação nestas situações (42).

2.3.3.6. Vitamina C

A VC é um micronutriente essencial com propriedades antioxidantes e pró-oxidantes, que está envolvida numa ampla gama de funções celulares e fisiológicas vitais (72). A desnutrição e a deficiência de VC em doentes com TB relacionam-se com um alto risco de desenvolver a doença e também de desenvolver complicações graves (73). Esta vitamina esteriliza culturas de MTB suscetível e resistente a fármacos através da indução da reação de *Fenton*. Esta capacidade resulta num aumento da concentração de iões ferrosos, levando à produção de ROS, alterações lipídicas, desequilíbrio redox e danos no DNA (74). No entanto, a combinação de um inibidor de VC e micotiol, ou outro composto pró-oxidante, pode levar a uma morte celular mais rápida do MTB do que a maioria dos antibióticos usados (75). A VC também tem um efeito na biossíntese de lípidos. A redução do teor de fosfolípidios, observada no MTB quando é tratado com esta vitamina, pode afetar a estrutura da parede celular micobacteriana e, como resultado, o MTB (74). Além disso, acredita-se que a VC reduz o nível de guanosina 5'-difosfato 3'-difosfato (ppGpp), uma

molécula que se acredita estar envolvida na regulação do crescimento e na resposta ao stress no MTB (76). Esta vitamina tem a vantagem de potenciar a ação da pirazinamida (PZA), um fármaco de primeira linha no tratamento da TB. Isto acontece devido à sua atividade esterilizante contra bacilos persistentes não metabolizantes ou de metabolização lenta que são resistentes a outros medicamentos. Consequentemente, vai combater organismos dormentes e inibir o desenvolvimento de bacilos tolerantes e resistentes à rifampicina (77). Por fim, a adição de VC ao tratamento da TB pode melhorar a resistência dos doentes à infeção (69).

No anexo IV, está resumido o impacto das vitaminas do complexo B e C na infeção por *M. tuberculosis*.

3. Interações medicamentosas

3.1. Inibidores da bomba de protões

A principal ação dos inibidores da bomba de protões (IBPs) é reduzir a produção de ácido gástrico. Consequentemente, o uso deste tipo de medicamentos pode originar uma diminuição na absorção de micronutrientes, nomeadamente dos que dependem de baixos valores de pH para a sua captação pelas células intestinais (78).

3.1.1. Vitamina B12

O ácido gástrico é necessário para remover a VB12 da proteína dietética, para que, desta forma, ocorra a absorção intestinal. A VB12 livre em alimentos fortificados e suplementos alimentares não requer ácido gástrico e proteólise para libertá-la da ligação proteica (78).

Existe uma relação entre o uso de IBP e os níveis de VB12 nos adultos, a qual foi comprovada em estudos de coorte prospetivo e caso-controlo através da medição dos níveis séricos desta vitamina em idosos. Foi determinado que o uso de IBP, durante pelo menos 12 meses, estava associado a um maior risco de deficiência de VB12. Essa relação persistiu, mesmo quando ajustado para o uso de multivitamínicos ou suplementação com VB12 sozinha (78).

Os fatores de risco podem levar a que certos indivíduos sejam mais suscetíveis à deficiência desta vitamina com a utilização destes medicamentos. Alguns estudos indicam que o omeprazol diminui a secreção ácida e inibe a absorção intestinal da VB12 ligada a proteínas, especialmente em fumadores e durante a infeção concomitante pela *H. pylori*. A idade é um potencial fator de risco para a deficiência de VB12 com o uso de IBP. Os estudos que mostraram um maior risco de deficiência desta vitamina (medido pelos níveis

séricos de VB12) com o uso de IBP a longo prazo foram realizados em adultos com idades superiores a 60 anos. Dado que os idosos já são suscetíveis à deficiência desta vitamina, essa pode ser uma interação nutriente-medicamento preocupante para essa população. Polimorfismos genéticos que inibem a enzima microsomal citocromo P450, que metaboliza o omeprazol, também demonstraram afetar diferencialmente a VB12 sérica em alguns doentes. Especificamente aqueles com uma mutação heterozigótica dessa enzima, e que metabolizam o omeprazol mais lentamente, apresentaram um pH gástrico mais alto e níveis séricos de VB12 significativamente mais baixos, após um ano de uso de omeprazol, em relação aos doentes sem a mutação (78).

Além disso, certas escolhas alimentares podem influenciar o risco de deficiência. Evidências sugerem que os efeitos do omeprazol nos níveis da VB12 são devidos exclusivamente à secreção anormal do ácido gástrico e não a fatores intrínsecos. Portanto, beber sumo de frutas ácidas concomitantemente com VB12 pode melhorar a absorção nos doentes que utilizam IBP, conforme demonstrado num pequeno estudo de absorção em idosos hipoclorídricos que faziam esta medicação. Para concluir, observou-se que o uso de IBP diminui a absorção de VB12 ligada a proteínas e pode em alguns indivíduos levar à sua deficiência (78).

3.1.2. Vitamina C

A VC está em grandes concentrações no suco gástrico após a sua ingestão, onde é encontrada predominantemente na sua forma antioxidante biologicamente ativa, o ácido ascórbico (AA). Além de atuar como antioxidante, o AA no suco gástrico funciona para eliminar nitritos potencialmente cancerígenos da saliva (79,80). Nesse processo, o AA é convertido na sua forma inativa, o ácido dehidroascórbico (DHAA), que não pode ser absorvido no intestino. No entanto, pode ser convertido novamente em AA através de um processo dependente do pH para reabsorção. O tratamento com 40 mg/d de omeprazol por quatro semanas em voluntários, com e sem infecção por *H. pylori*, reduziu significativamente a quantidade de AA para as concentrações totais de VC no suco gástrico de todos os voluntários. Para além disso, aumentou o pH gástrico. A interação entre o tratamento com omeprazol e VC foi mais pronunciada em doentes com infecção por *H. pylori*, pois esses indivíduos também apresentaram reduções significativas nas concentrações totais da vitamina no suco gástrico (80).

Alguns estudos demonstraram que o uso de IBP também pode estar relacionado com a diminuição dos níveis séricos de VC em doentes com infecção por *H. pylori*. Num estudo observacional, os doentes com infecção por *H. pylori* tinham níveis plasmáticos de VC que eram pelo menos 30% menores de que os doentes negativos para *H. pylori*. No entanto, a ingestão de VC em doentes infetados também foi menor do que em voluntários

não infetados. Por outro lado, outros estudos de intervenção de curto prazo (quatro semanas) encontraram níveis reduzidos de VC circulante em doentes infetados por *H. pylori* que tomam omeprazol independentemente da ingestão alimentar (78).

Dada a evidência de que o omeprazol aumenta a proporção de DHAA para a VC total no trato GI, níveis mais baixos desta vitamina circulante com o uso de IBP em doentes infetados por *H. pylori* podem ser devidos à diminuição da biodisponibilidade intestinal desta vitamina (78).

3.2. Diuréticos

3.2.1. Vitamina B1

Estudos em humanos demonstraram que doses agudas de diuréticos da ansa aumentam a perda urinária de tiamina. Nesses estudos, as taxas de excreção de tiamina foram correlacionadas com a taxa de fluxo da urina, indicando que a perda de tiamina foi devido à diurese aumentada e sustentada, e não foi específica a um diurético em particular. Estudos que investigaram os níveis de tiamina em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, que tomam qualquer tipo de diurético ou especificamente furosemida, mostraram consistentemente que a prevalência de deficiência bioquímica de tiamina é significativamente maior em comparação com os controlos separados pela idade. Além disso, a prevalência da deficiência bioquímica de tiamina aumentou com o aumento da dose de furosemida (78).

O efeito dos diuréticos sobre a tiamina é de particular preocupação nos idosos, que correm um maior risco de deficiência de tiamina devido à baixa ingestão alimentar dessa vitamina. Um estudo prospetivo focado exclusivamente em adultos mais velhos (idade média de 70 anos) demonstrou uma diminuição nos níveis de tiamina, durante os internamentos hospitalares, correlacionada significativamente com a dosagem cumulativa de furosemida, ajustada pela duração, indicando que essa população está em maior risco de deficiência (78). No entanto, o aumento do risco de deficiência não se limita a doentes hospitalizados (81).

3.2.2. Folato

Alguns estudos demonstraram que os baixos níveis séricos de folato e anemia megaloblástica manifestaram-se em doentes que tomavam o diurético poupador de potássio (triantereno) e também hidroclorotiazida. A administração de ácido fólico a um doente que ficou gravemente doente devido a essa condição mostrou uma melhoria significativa. Estruturalmente, o triantereno é semelhante ao ácido fólico e estudos *in vitro*

indicam que altas doses desse diurético inibem a DHFR nos leucócitos, uma enzima essencial no metabolismo do folato para a síntese de nucleótidos. As concentrações de triantereno necessárias para inibir essa enzima e causar anemia megaloblástica podem ocorrer em indivíduos com função hepática reduzida, como no caso da cirrose alcoólica. No entanto, é improvável que adultos saudáveis que metabolizam rapidamente esse medicamento estejam em risco. Além disso, um pequeno estudo com doentes hipertensos encontrou uma diminuição dos níveis de folato com o uso de hidroclorotiazida, após seis semanas (78).

Estes resultados sugerem que os outros diuréticos que não o triantereno, nomeadamente as tiazidas, podem influenciar negativamente o estado do folato, mesmo na sua idade de fortificação. No entanto, o significado clínico desta associação fármaco-nutriente é desconhecido (78).

3.3. Bloqueadores dos canais de cálcio

3.3.1. Folato

A hiperplasia gengival pode manifestar-se em resposta ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), principalmente em homens. Embora seja provável que este efeito pertença a esta classe de medicamentos, o maior número de casos foi documentado com o uso de nifedipina (82). Um estudo caso-controlo na Holanda mostrou que o uso atual de BCCs duplicou o risco de hiperplasia gengival do tipo dose-dependente. A associação entre o uso de um BCC e hiperplasia gengival foi confirmada noutros estudos que investigaram a incidência dessa doença em utilizadores de amlodipina e nifedipina, quando comparados com os controlos (83).

Além da presença da placa dentária e higiene bucal deficiente, um fator importante que contribui para o desenvolvimento de hiperplasia gengival é a absorção deficiente de folato pelos fibroblastos gengivais. A suplementação de ácido fólico demonstrou diminuir a incidência, reduzir a gravidade ou retardar o início da hiperplasia gengival (84).

No entanto, esses estudos foram realizados em crianças e adultos epiléticos que desenvolveram hiperplasia gengival devido a medicamentos anticonvulsivantes. Enquanto isso, os doentes que tomam BCCs devem ser aconselhados sobre como ingerir a quantidade recomendada de folato (78).

3.4. Metformina

3.4.1. Vitamina B12

Estudos realizados em populações adultas com Diabetes Mellitus tipo 2 nos EUA, Coreia, Holanda e Brasil relataram consistentemente níveis séricos ou plasmáticos mais baixos de VB12 nos doentes que tomam metformina, quando comparados a controlos saudáveis ou doentes com DM2 que não tomam metformina (85,86). Em comparação com o tratamento com metformina e insulina, a combinação de metformina e sulfonilureia foi associada a menores níveis séricos de VB12 e a uma maior prevalência da sua deficiência. Além disso, na maioria destes estudos, a associação entre o uso de VB12 circulante e metformina foi dependente da duração e da dose (86).

A medição dos níveis séricos de VB12 circulantes e de um biomarcador funcional, como o MMA, é preferível a qualquer um deles sozinho, mas apenas alguns estudos incluíram esses biomarcadores complementares do nível de VB12 (87). Estudos transversais e prospetivos que mediram MMA e Hcy, além dos níveis de VB12 séricos, relataram níveis elevados de ambos, bem como os de VB12 mais baixo em doentes com DM2. Noutro estudo, nenhuma diferença no MMA foi observada em doentes com DM2 expostos à metformina por um período superior a 1 ano, quando comparados aos não utilizadores, embora a VB12 sérica tenha sido menor e Hcy ligeiramente maior no grupo metformina. Um estudo adicional descobriu que os níveis de Hcy não diferiram significativamente entre os doentes com DM2, que utilizam metformina, em comparação com os controlos, apesar da diferença nos níveis séricos da vitamina entre os grupos. Os níveis de Hcy foram positivamente correlacionados com a dose e a duração do tratamento (78).

Os níveis séricos de folato também diminuíram em 7% com o uso de metformina, levantando a preocupação de que a Hcy elevada em resposta à metformina pode ser atribuída à diminuição do nível de folato e não apenas à diminuição do nível de VB12 (78).

Numa revisão sistemática de seis ensaios clínicos randomizados, incluindo os dois descritos anteriormente, o uso de metformina reduziu significativamente a VB12 sérica em doentes com DM2 de maneira dose-dependente (78).

O uso de metformina pode reduzir a absorção intestinal de VB12 na dieta. Outros estudos observaram sintomas clínicos de deficiência da vitamina com o uso prolongado de metformina, incluindo anemia megaloblástica e neuropatia periférica (88). O processo de absorção do fator intrínseco da VB12 é dependente de cálcio e a metformina é conhecida por afetar a ação da membrana dependente de cálcio. Para examinar essa relação, um estudo de suplementação de cálcio foi realizado em doentes com DM2 que estavam a

utilizar metformina nos três meses anteriores. A suplementação com 1,2 g/d de cálcio, durante um mês, mostrou reverter a má absorção de VB12 induzida pela metformina, demonstrada pelo aumento dos níveis séricos de VB12 e holoTCB quando comparados aos controlos (78).

Em resumo, o uso de metformina pode afetar negativamente o nível da VB12, dependendo da duração e da dose, por meio da absorção intestinal afetada. Indivíduos com tendência de deficiência desta vitamina, incluindo idosos e vegetarianos, podem estar com maior risco durante a terapia medicamentosa. Embora sejam necessários mais estudos que incluam marcadores funcionais do nível da VB12, as evidências atuais são suficientes para recomendar a avaliação periódica desta vitamina em doentes que utilizam metformina. Além disso, o uso concomitante de um multivitamínico com metformina parece proteger contra a deficiência de VB12 (89).

3.5. Contracetivos orais

3.5.1. Vitamina B6

O metabolismo do triptofano, uma medida indireta do nível de VB6, é anormal em utilizadores de contracetivos orais (CO) em comparação com controlos e pode ser corrigido com doses suplementares desta vitamina. No entanto, os estrogénios podem influenciar o metabolismo do triptofano, independentemente do nível de VB6. Assim, outros marcadores, como PLP, ácido 4-piridoxico urinário (4-PA), VB6 urinário e a atividade da aminotransferase ou transaminase eritrocitária, devem ser usados ao estudar a interação potencial entre COs e VB6. Observou-se que os utilizadores de CO apresentaram PLP em quantidades significativamente menores no plasma, em jejum e sem jejum, em comparação com os que não o utilizam. No entanto, nem todos os estudos foram responsáveis pela ingestão dietética de VB6, o que pode influenciar os níveis de PLP (78).

Os potenciais efeitos do uso de CO sobre o nível de VB6 também foram avaliados em estudos controlados de alimentação de depleção-repleção. Nesses estudos, os utilizadores e não utilizadores de CO foram alimentados com uma dieta deficiente em VB6, num ciclo menstrual. De seguida, receberam uma dieta completa com 0,8–16,6 mg/d de PN noutra ciclo. Um conjunto abrangente de marcadores foi usado para avaliar o nível de VB6, semanalmente. Entre esses marcadores, apenas os metabolitos do triptofano diferiram significativamente entre ambos. Durante o período de depleção e repleção, o declínio em todos os parâmetros foi semelhante entre os grupos; 1,8 mg de PN foi igualmente eficaz para aumentar os parâmetros do estado VB6 em ambos os grupos. Assim, os requisitos de VB6 não foram maiores em utilizadores de CO, o que foi confirmado num estudo separado (78).

Em resumo, os resultados são variáveis quanto à relação entre o uso de CO e as necessidades de VB6. Dependendo do biomarcador usado na medição do nível de VB6, o uso de CO pode impactar negativamente os níveis de VB6; portanto, a suplementação generalizada não é recomendada atualmente. No entanto, estudos de intervenção com suplementação de VB6 relataram melhorias nos sintomas clínicos da deficiência desta vitamina e menos efeitos colaterais em utilizadores de CO que podem ser deficientes nesta vitamina (78).

3.5.2. Vitamina B12

Vários estudos relataram consistentemente que os níveis séricos de VB12 são mais baixos em utilizadores de CO em comparação com os que não utilizam, mas não foram observadas diferenças em Hcy e MMA. A diminuição observada nos níveis de VB12 sérica e a falta de diferença em Hcy e MMA entre as utilizadoras de CO podem indicar uma redistribuição de VB12 em vez de uma depleção. Dada a influência dos COs nos níveis de proteínas circulantes, é possível que eles alterem as proteínas circulantes de ligação a esta vitamina, ou seja, as TCB. Um estudo determinou que a TCB1 sérica, em que circula o soro de VB12, mas não o entrega aos tecidos, foi menor em utilizadoras de CO em comparação com as que não o utilizam, indicando uma menor capacidade de ligação da vitamina no soro em vez de uma deficiência (78).

Concluindo, embora haja evidências consistentes de que o uso de CO está relacionado a níveis séricos mais baixos de VB12, não está claro se isso é realmente indicativo de uma deficiência bioquímica. Para populações já com risco de deficiência de VB12, como vegetarianos, não está claro como uma possível alteração na capacidade de ligação da VB12 sérica devido ao uso de CO pode afetá-los (78).

3.5.3. Folato

Além dos vários estudos sobre a deficiência de folato e anemia megaloblástica em utilizadoras de CO admitidos no hospital, uma análise transversal a mulheres que tomam os COs, durante dois meses a cinco anos, revelou níveis séricos médios de folato significativamente mais baixos, em comparação com os controlos para igual período de utilização. Outros estudos descobriram que a absorção de poliglutamatos de folato, mas não de monoglutamato, é menor em utilizadores de CO. O seu uso pode estar relacionado ao aumento do metabolismo e excreção urinária de folato (90).

Uma meta-análise recente, que incluiu casos-controlos, estudos de coorte e ensaios clínicos de 1970 a 2013, concluiu que o uso de CO está, de facto, associado a níveis mais baixos de folato no sangue (91).

Em resumo, a evidência científica coletiva, no momento, é muito inconsistente para apoiar a conclusão de que o uso de CO causa deficiência de folato. No entanto, manter o nível normal de folato é fundamental nas mulheres em idade fértil, independentemente do uso de CO (78).

3.5.4. Vitamina C

Enquanto alguns estudos indicam que os níveis circulantes de VC são menores em utilizadores de CO, em comparação com os que não utilizam, outros indicam pouca ameaça para indivíduos que vivem um estilo de vida saudável e consomem uma dieta adequada em VC (78).

No anexo X encontra-se, resumidamente, as interações de alguns grupos de fármacos e as vitaminas hidrossolúveis.

4. Casos de estudo

4.1. Suplementação em vitamina B12

4.1.1. Nota introdutória

A VB12 (cobalamina) é um micronutriente que desempenha um papel essencial na divisão celular e no metabolismo. Esta vitamina é absorvida no intestino delgado, onde o complexo do seu FI se liga a um recetor chamado cubilina (92).

A fonte desta vitamina é exógena e predominantemente de origem animal. Muitos alimentos são fontes de VB12, como resultado da simbiose bacteriana. Atualmente, considera-se que a dose diária recomendada pode ser insuficiente para garantir a estabilidade genómica e que, para obter um nível plasmático de 400 pg/ml, que seria o mais adequado, seria necessário um consumo diário de 7 µg/dia (93). Consequentemente, existe uma grande utilização de suplementos à base desta vitamina para evitar deficiências, pois acarreta doenças graves (92).

A hipercobalaminemia (hipervitaminose B12 ou níveis séricos elevados de VB12- figura 6) é uma anomalia frequente e subestimada. Clinicamente, pode ser paradoxalmente acompanhada por sinais de deficiência, refletindo uma deficiência funcional ligada a anormalidades qualitativas que estão relacionadas a defeitos na captação tecidual e na ação desta vitamina (94).

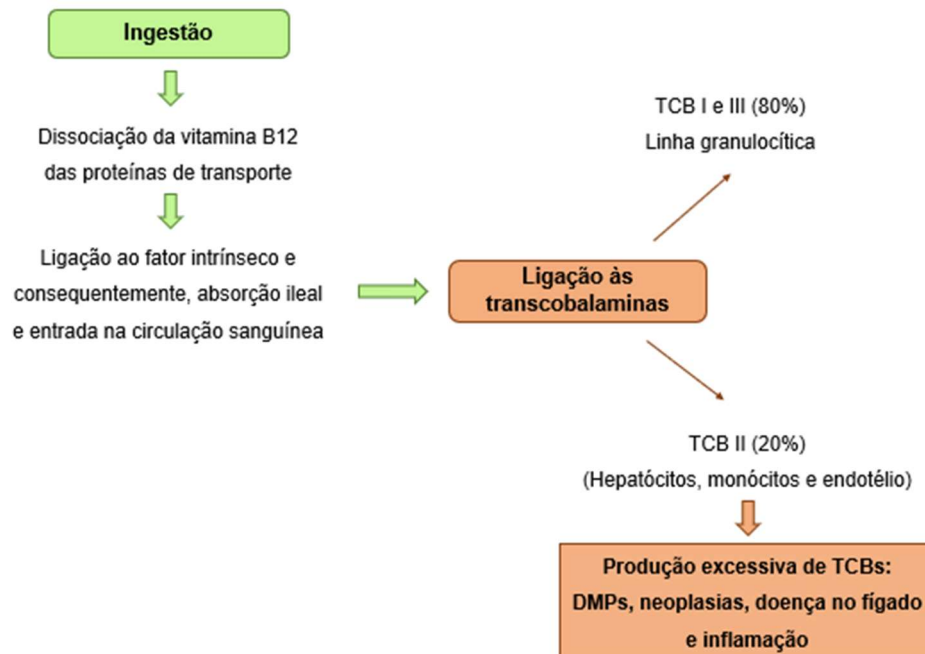


Figura 6. Mecanismo que desencadeia hipercobalaminemia (93)

O perfil etiológico da cobalamina sérica elevada engloba, predominantemente, entidades de doença grave em relação às quais o diagnóstico precoce é fundamental para o prognóstico. Estas entidades são essencialmente constituídas por neoplasias sólidas, doenças hematológicas malignas e doenças hepáticas e renais. O ensaio de VB12 como marcador de diagnóstico precoce dessas doenças tem vindo a revelar-se importante. Embora baixos níveis séricos de cobalamina não impliquem necessariamente uma deficiência, um nível sérico anormalmente alto de cobalamina é um sinal de alerta que exige a exclusão de várias patologias subjacentes graves. A deficiência funcional de cobalamina pode ocorrer em qualquer nível sérico (95).

A VB12 sérica elevada é definida por uma taxa acima de 950 pg/ml (701pmol/l) que corresponde, pelos padrões biológicos, ao limite superior da normalidade biológica na ausência de qualquer sinal e/ou anomalia clínica (92).

4.1.2. Neoplasias sólidas

A relação entre hipervitaminose VB12 e neoplasias sólidas foi demonstrada com a determinação dos níveis de VB12 e os seus transportadores, numa população de 139 doentes com cancro. O hepatocarcinoma e tumores secundários do fígado, mama, cólon, estômago e pâncreas foram os mais encontrados. Em 50% dos doentes com hepatocarcinoma, foi demonstrada uma grande correlação entre o tamanho do tumor e a hipervitaminose (92). Para além disso, um estudo longitudinal durante um período de 12 anos, confirmou a relação significativa entre a presença de cancro e hipervitaminose de VB12 (96).

Nos tumores sólidos, considera-se que os níveis elevados de cobalamina resultam de um excesso de síntese pelo tumor ou esses níveis são secundários, devido ao aumento de cobalofilina na resposta à hiperleucocitose (63).

Nos tumores hepáticos, o mecanismo primário envolvido na génese da cobalamina sérica elevada é a diminuição da depuração hepática do complexo HC-cobalamina e o aumento dos níveis plasmáticos de TCB como resultado da degradação excessiva dos hepatócitos (97).

Níveis elevados de cobalamina também têm sido descritos como um potencial marcador de tumores com mau prognóstico (96).

Um estudo prospetivo avaliou o prognóstico de doentes com tumores e hipervitaminose de VB12, concluindo-se que a presença desta última estava associada a um prognóstico desfavorável, com sobrevida média de aproximadamente um mês. Além disso, as metástases foram mais frequentes nesse subgrupo (92).

A análise da curva de sobrevida demonstrou aumento das taxas de mortalidade com níveis de cobalamina superiores a 900 pg/mL. Com base nesses resultados, alguns consideram que os níveis de VB12 devem ser incluídos no processo de tomada de decisão no tratamento do cancro, principalmente em doentes com doença grave ou com doenças crónicas (92).

4.1.3. Doenças hematológicas malignas

A relação entre hipervitaminose de VB12 e doenças hematológicas tem sido relatada na literatura, principalmente em doenças mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas e leucemias agudas. Níveis elevados de cobalamina têm sido considerados como marcador analítico em doenças mieloproliferativas, como leucemia mieloide crónica, poliglobulia primária, trombocitose essencial e mielofibrose (97).

As doenças linfoproliferativas raramente estão associadas à hipervitaminose de VB12, exceto no mieloma múltiplo (MM), onde tanto a deficiência quanto a hipervitaminose são descritas (92). Nesse sentido, o MM parece estar mais relacionado à deficiência de VB12 do que à hipervitaminose, conforme os resultados de um grande estudo realizado em 2004. Foi demonstrado que as altas concentrações de VB12 descritas em doentes com síndromes linfoproliferativas autoimunes eram resultado do aumento da expressão linfocitária de HC (95).

A hipervitaminose VB12 também foi descrita na síndrome hipereosinofílica primária (Tabela 3). Quando se verifica um nível desta vitamina acima de 1275 pg/ml, o mesmo está significativamente associado a distúrbios hematológicos, o que implica que o médico não deve negligenciar uma etiologia dessa natureza ao investigar níveis de VB12 de magnitude semelhante (92).

Tabela 3. Relação entre distúrbios hematológicos e níveis elevados de cobalamina sérica (92)

Distúrbio hematológico	Razão para o aumento de cobalamina sérica
Leucemia mieloide crónica	Produção granulocítica de cobalofilina.
Policitemia Vera	Libertação granulocítica de cobalofilina.
Mielofibrose primaria	Elevação dos níveis de apo-HC e apo-TCB II.
Síndrome hipereosinofílico primário	Produção de cobalofilina (eosinófilos e neutrófilos).

Foram detetados oito casos de gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), dos quais sete eram novos diagnósticos, porém, essa relação entre MGUS e os níveis séricos elevados de cobalamina não foi relatada na literatura. A hipótese de que a hipervitaminose de VB12 seja um marcador de alerta, nessas situações, merece estudos adicionais (92).

4.1.4. Doença hepática aguda e crónica

O papel desempenhado pelo fígado no metabolismo da cobalamina aumenta a probabilidade de que as doenças hepáticas agudas e crónicas, independentemente da sua

etiologia, sejam situações fornecedoras de cobalamina sérica elevada (97). Este facto leva à diferenciação entre doença hepática aguda e crónica e hepatocarcinoma (92).

Nos casos de doença hepática aguda, tem sido descrita uma prevalência de hipervitaminose de VB12 em torno dos 25-40%. O consumo de álcool também tem sido associado a níveis elevados de cobalamina, mesmo na ausência de doença hepática evidente. No caso da hepatite alcoólica aguda, foi demonstrada uma relação entre níveis séricos de cobalamina superiores a 800 pg/ml, gravidade e mortalidade por esta entidade (92).

Na cirrose hepática, a cobalamina sérica elevada pode ser encontrada cinco vezes acima do limite superior. Nesse contexto, acredita-se que o grau de cobalamina elevada esteja correlacionado com a gravidade da cirrose. Na cirrose, a diminuição da captação tecidual e celular hepática de VB12 e do complexo HC-cobalamina são os principais mecanismos envolvidos e têm sido tipificados por estudos de biópsia realizados em doentes cirróticos (97).

Um estudo demonstrou que a cobalamina é um marcador de gravidade e de mortalidade dentro de três meses, em doentes com doença hepática crónica aguda e com níveis acima de 1200 pg/ml (98). Num estudo realizado no departamento de medicina interna, verificou-se que em 31% dos doentes com hipervitaminose de VB12, a mesma estava relacionada a processos hepáticos não neoplásicos: 80% doença hepática crónica e 25% cirrose (92).

Noutro estudo, também se verificou uma relação com OR de 4,33 na cirrose, diminuição do tecido hepático e captação celular de cobalamina e do complexo HC-cobalamina. Isso chama a atenção, novamente, para o facto de que o aumento da VB12 no plasma pode estar associado a um declínio funcional concomitante, reproduzindo as mesmas consequências clínicas de uma deficiência vitamínica genuína (97).

Capítulo IV. Suplementação em vitamina C versus COVID-19

1. Pandemia por COVID-19

Em 2019 começou a pandemia da doença provocada pelo coronavírus (COVID-19) que se espalhou pelo mundo muito rapidamente. Mais de 100 milhões de casos de COVID-19 foram relatados em todo o mundo o que causou uma crise de saúde global (99). A COVID-19 é uma nova doença infecciosa emergente causada pelo SARS-CoV-2 caracterizada como pneumonia atípica. O SARS-CoV-2, um membro da família *coronaviridae*, tem três características problemáticas. Primeiro, infeta com uma carga viral relativamente menor em comparação com outros vírus, o que o torna muito contagioso. Em segundo lugar, o SARS-CoV-2 sofre mutações rapidamente, o que pode tornar as vacinas de emergência menos eficazes contra novas estirpes, as quais se caracterizam por manifestar sintomas mais graves e serem ainda mais contagiosas do que a estirpe original. Por último, este vírus causa uma resposta inflamatória perigosa que gera numerosos radicais livres e moléculas inflamatórias que podem ser altamente citotóxicas e prejudiciais (100). As manifestações típicas da COVID-19 incluem febre, dor de garganta, fadiga, tosse e dispneia combinadas com exposição recente (99).

Estas e outras razões devem despertar o interesse para continuar a tentar encontrar tratamentos que possam ativar defesas sistêmicas de forma eficiente, a fim de gerar melhores resultados clínicos em doentes em estado crítico com COVID-19.

2. Vitamina C nos múltiplos estágios fisiopatológicos da doença

2.1. Mecanismos antivirais

Tal como já foi referido anteriormente, a VC é um nutriente essencial para o corpo com várias propriedades benéficas que auxiliam no bom funcionamento do sistema imunológico, sendo de grande interesse a sua capacidade antiviral. Esta vitamina possui mecanismos diretos e indiretos que podem exercer essas propriedades antivirais. Foi demonstrado que esta pode inativar *in vitro* uma ampla gama de vírus. A inativação do vírus mostrou ser dependente do oxigénio e concluiu-se ser mediada pela oxidação dos ácidos nucleicos virais. Existe a possibilidade de que o ascorbato possa danificar a capsíde viral e até mesmo inibir a replicação viral quando é fornecido em grandes doses (101).

Por outro lado, um mecanismo indireto foi comprovado por vários estudos em que a VC exerce uma poderosa atividade antiviral, como, por exemplo, num estudo clínico de 178 doentes infetados pelo vírus Epstein Barr (EBV). Nestes doentes, tratados com altas doses de VC pela via IV, verificou-se uma correlação inversa entre o antígeno da capsíde viral (CAV), IgM e a VC no plasma. Consequentemente, os doentes com níveis mais elevados de VC apresentaram níveis mais baixos de antigénios no estado agudo da doença (102).

Foi demonstrado que *in vitro*, a VC pode promover a produção de proteínas antivirais, como o interferão. Consequentemente, na presença de AA e GSH é produzido interferão. Estas proteínas desempenham um papel na defesa imunológica e interferem na replicação viral ao ligarem-se à superfície celular. Além disso, também foi analisado o modelo de múltiplos efeitos da suplementação oral de altas doses de VC, no estágio inicial do vírus influenza A (H3N2) em ratinhos. Concluiu-se que o AA poderia exercer atividade antiviral aumentando a produção de interferon- α/β (103).

2.2. Ação no stress oxidativo

O stress oxidativo é um desequilíbrio de moléculas antioxidantes e espécies de radicais livres no organismo, o qual pode causar lesões no DNA, membranas e proteínas, o que pode resultar em complicações e doenças (104). Esses radicais livres também são chamados de ROS. Exibir baixas concentrações de ROS e a sua homeostase adequada é benéfico para o organismo, pois são necessárias no sistema imunológico para combater agentes patogénicos, como os vírus. No entanto, em altas concentrações, essas moléculas reativas são tóxicas e podem exercer efeitos muito prejudiciais. Observou-se que, quando há uma infeção viral, os vírus podem induzir, por múltiplas vias, stress oxidativo severo. Os vírus são frequentemente associados ao stress oxidativo que pode resultar em desequilíbrios redox e, consequentemente, levar a lesões nas células. Em relação aos coronavírus e SARS-CoV-2, o aumento dos níveis do stress oxidativo em doentes infetados parece ter um efeito prejudicial nas células e nos órgãos (105).

O stress oxidativo gerado pelos radicais livres pode afetar o equilíbrio dissulfeto-tiol, sendo este crucial para a entrada e fusão viral na célula hospedeira. A oxidação de tióis a dissulfetos, através de um mecanismo de stress oxidativo, pode melhorar a afinidade das proteínas SARS-CoV-2 pelo recetor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e, consequentemente, aumentar a gravidade da infeção por COVID-19 (106). A tabela 4 resume a importância da angiotensina nesta infeção. Este é um dos efeitos nocivos do excesso de radicais livres no organismo. A idade avançada é um fator de risco na morbidade e mortalidade por COVID-19. Os sistemas de declínio de GSH relacionados com a idade e o pior controlo do tiol no equilíbrio do dissulfeto alteram o equilíbrio redox de

todos os tecidos. Através da utilização de um sistema computacional especializado na simulação da dinâmica molecular e nos cálculos da energia de ligação, foi possível determinar que a afinidade de ligação surge significativamente prejudicada, quando todas as ligações dissulfeto das proteínas ECA2 e SARS-CoV-2 são reduzidas a grupos tióis. Se for esse o caso, fornecer ao corpo precursores e cofatores de glutatona, bem como doadores de elétrons como a VC que regenera a GSH reduzida, resultaria na diminuição da entrada do vírus, na redução da carga viral e, conseqüentemente, na redução da gravidade da infecção por COVID-19 (107,108). A tabela 4 demonstra as várias hipóteses que relacionam a pressão arterial média com a Angiotensina II na COVID-19.

Tabela 4. Angiotensina II na COVID-19 (108)

Informações que apoiam o uso da angiotensina II na COVID-19	
<p>O aumento da ECA2 aumenta a infetividade da SARS;</p> <p>A expressão diminuída da ECA2 diminui a infetividade da SARS;</p> <p>SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 para entrar em células como SARS-CoV-1;</p> <p>Doentes que utilizam inibidores da ECA aumentaram a expressão da ECA2;</p> <p>A angiotensina II exógena diminui a expressão da ECA2;</p> <p>Doentes com hipertensão têm alto risco de infecção grave por COVID e morte.</p>	<p>Hipótese:</p> <p>A angiotensina II exógena via redução da expressão de ACE2 na vasculatura e no coração pode diminuir a propagação viral e, assim, melhorar os resultados.</p>

Existe uma relação entre o stress oxidativo na COVID-19 e a amplificação e perpetuação da tempestade de citocinas, coagulopatia, hipóxia celular e disfunção mitocondrial, que sugerem um possível papel terapêutico de antioxidantes e outros agentes na sua redução. Um estudo em doentes com COVID-19, em que foram avaliados os níveis de antioxidantes e marcadores do stress oxidativo concluiu que os doentes infetados tinham níveis significativamente mais baixos de antioxidantes. Além disso, confirmou-se que doentes graves com COVID-19 correm um maior risco de desenvolver stress oxidativo (109).

Uma vez que os doentes com COVID-19 apresentam geralmente níveis mais baixos de VC devido ao stress fisiológico da infeção viral, a reposição dessa vitamina nas quantidades ideais deve ser considerada (110). Embora o baixo nível de VC esteja associado a uma infeção grave, ainda não se sabe se os doentes com níveis baixos de VC (pré-infeção) correm maior risco de desenvolver uma infeção grave ou se as infeções graves fazem com que as pessoas percam VC mais rapidamente. Embora ambos sejam prováveis, mais estudos são necessários para auxiliar na promoção de medidas preventivas e da saúde (101).

2.3. Inibição da tempestade de citocinas

A gravidade da infeção pelo SARS-CoV-2 também está relacionada com a tempestade de citocinas (TC) que pode ocorrer em muitos tecidos. Nos pulmões e em particular nos alvéolos, a infeção pode provocar uma resposta *pró-inflamatória* que leva a pneumonia, síndrome respiratória aguda (SDRA), lesão alveolar difusa (LAD), falência de múltiplos órgãos e outras complicações. Estudos em Wuhan, na China, mostraram que os doentes com sintomas graves de COVID-19 apresentavam níveis mais altos de IL-6 e outras citocinas inflamatórias nas amostras de sangue (111). É normal que o organismo aumente a resposta imunitária secundária (humoral) após uma exposição de alta carga viral. Posteriormente, provoca a libertação dessas citocinas inflamatórias que atacam proteínas estranhas como as apresentadas pelo SARS-CoV-2. No entanto, espera-se que o próprio corpo diminua gradualmente a resposta imunitária. Em doentes com COVID-19, a resposta imunitária não parece diminuir, causando efeitos prejudiciais e fatais em muitos órgãos. Devido a isso, o papel da TC observada no COVID-19 é do interesse da comunidade médico-científica como um potencial alvo para o combate às complicações do SARS-CoV-2, que podem levar à morte. Para além disso, o alvéolo é uma estrutura que é muito afetado pela TC. O desenvolvimento e a progressão da SDRA observados na COVID-19 estão intimamente relacionados com a TC inflamatórias (112). Para concluir, a supressão da TC é de particular interesse, porque pode prevenir complicações adicionais, como LAD e SDRA, e pode diminuir muito as possibilidades de mortalidade dos doentes com COVID-19, uma vez que estão altamente correlacionados (101).

A VC pode inibir a TC em doentes com COVID-19, com base nas suas propriedades antioxidantes. A principal preocupação da TC é a resposta inflamatória que esta produz, e, uma das principais funções desta vitamina, além de sua grande capacidade antioxidante, é exercer propriedades anti-inflamatórias. Já foi observado em modelos humanos que altas doses de VC podem diminuir vários parâmetros inflamatórios como a libertação e atividade de citocinas inflamatórias. Descobriu-se, por exemplo, que quando uma alta dose de VC pela via IV foi administrada em doentes com COVID-19 no estado crítico, os seus níveis

de IL-6 foram menores do que o grupo placebo. Para além disso, há evidências de que esta vitamina inibe uma variedade de citocinas, como, por exemplo, o fator de transformação do crescimento β (TGF- β) (101).

A intensa resposta pró-inflamatória, após a infeção pelo SARS-CoV-2, pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome de libertação de citocinas que pode levar à SDRA, levando a uma alta taxa de mortalidade em idosos e nas populações de risco. Esta vitamina pode levar a uma resposta imunitária mediada por linfócitos T auxiliares pró-inflamatórios (Th17) que surgem em doenças autoimunes. Portanto, a VC é promissora para prevenir e tratar a própria TC (101).

2.4. Redução das lesões alveolares e complicações pulmonares

Uma área que o SARS-CoV-2 provavelmente invade é o tecido pulmonar e, precisamente por isso, foi observada uma correlação entre o vírus e a lesão alveolar (LA). É muito comum que os doentes infetados desenvolvam SDRA, que está associada a uma grande inflamação e a lesões na barreira alvéolo-capilar. Para além disso, os doentes infetados com COVID-19 sofrem complicações adicionais que resultam numa lesão alveolar permanente. Quando um doente infetado desenvolve complicações, como SDRA e LAD, há maior probabilidade de mortalidade e o prognóstico pode piorar (101).

A SDRA é uma das principais causas de alta mortalidade em doentes com COVID-19. Este facto é consistente com os baixos níveis plasmáticos de VC relatados em doentes críticos e em muitas outras condições. Os doentes que se encontram em choque séptico têm níveis de VC significativamente mais baixos em comparação com os doentes não sépticos, provavelmente devido à maior resposta inflamatória. Os níveis baixos de VC também são observados em doentes com infeções, doentes com trauma, doentes com cancro e doentes com diabetes. Os doentes com essas complicações apresentam baixos níveis plasmáticos de VC e beneficiam de altas quantidades desta vitamina para compensar eficientemente a utilização excessiva do sistema imunológico, devido ao aumento do stress fisiológico. Portanto, a suplementação de VC pela via IV pode ser benéfica para ajudar a manter níveis ótimos de proteção nesses doentes e, conseqüentemente, manter a homeostasia celular (101).

2.5. Supressão de trombose e prevenção de lesões nos tecidos vasculares

Atualmente, sabe-se que o SARS-CoV-2 pode predispor doentes infectados a doenças trombóticas o que, por sua vez, leva a uma alteração na cascata de coagulação e a um pior prognóstico (113,114). As complicações trombóticas também podem contribuir significativamente para a mortalidade. Além disso, a doença COVID-19 pode ter um estado pró-trombótico e pode ser observada em vários órgãos como pulmões, baço e intestino. Esta complicação perigosa deve-se ao desempenho excessivo do sistema imunológico ao tentar combater o vírus que gera quantidades significativas de substâncias coagulantes no sangue. A inflamação e a coagulação estão inter-relacionadas, quando falamos de SARS-CoV-2, tal como a figura 7 demonstra (115).

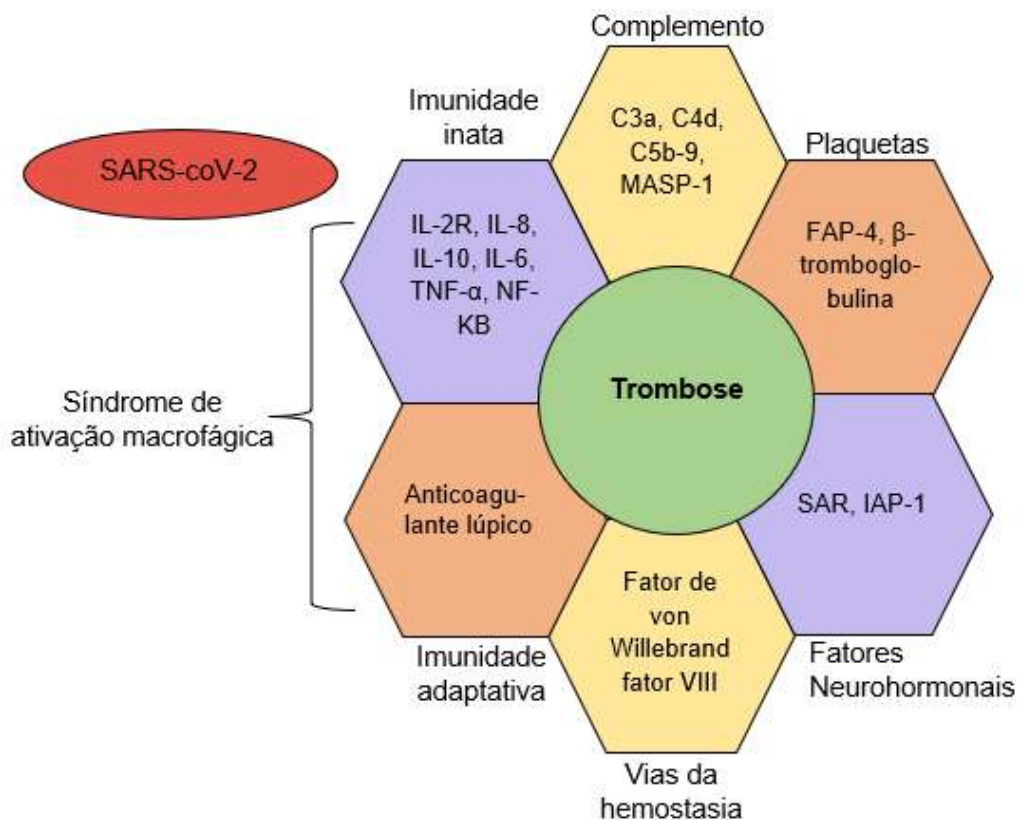


Figura 7. Componentes da coagulopatia na COVID-19 (115)

Uma das formas típicas de tratar essas complicações trombóticas em doentes com COVID-19 são os anticoagulantes. No entanto, esses medicamentos nem sempre previnem a coagulação em doentes infectados e há poucos estudos que comprovem a sua credibilidade. Apesar de a administração de medicação anticoagulante nos doentes com COVID-19, estes continuam a ter complicações trombóticas (116). Essa coagulopatia

descrita na COVID-19 é caracterizada por um aumento dos fatores pró-coagulantes, como fibrinogénio e D-dímeros (tabela 5), que têm sido associados a uma maior mortalidade (101).

Tabela 5. Biomarcadores de inflamação e coagulopatia de interesse na COVID-19 (115)

Inflamação	Coagulopatia
IL-2R	Tempo de protrombina
IL-6	Tempo de tromboplastina parcial ativada
IL-8	D-dímero
IL-10	Inibidor do ativador de plasminogénio-1
TNF-α	Contagem de plaquetas
Ferritina	Fibrinogénio
TGF-β	Produtos de degradação da fibrina
ESR	Fator de von Willebrand
PCR	Fator VIII

Outra estrutura que parece danificada pelo vírus são as células endoteliais encontradas nos vasos sanguíneos. Existem estudos que demonstram que partículas do SARS-CoV-2 e células inflamatórias são detetadas em células endoteliais dos doentes infetados (117). Isso pode estar diretamente relacionado com as complicações trombóticas, uma vez que os vasos sanguíneos necessitam de células endoteliais saudáveis para inibir a formação de coágulos. Na presença de um vírus, ele pode provocar a fagocitose de proteínas importantes das células como as células endoteliais, causando uma perda da integridade vascular, cessando importantes reações anticoagulantes e, conseqüentemente, levar a complicações graves (101).

Uma das muitas propriedades da VC é que ela exerce uma ação antitrombótica, podendo ser benéfico aos doentes com COVID-19 receberem esta vitamina pela via IV, para prevenir ou diminuir complicações trombóticas. Para além disso, um estudo concluiu que o fornecimento de VC, durante os estadios iniciais da doença, previne a coagulopatia e a formação de microtrombos, sendo estas complicações comuns da COVID-19 (118). Outra pesquisa importante a destacar é a VC pela via IV e a avaliação dos níveis de D-dímeros. O teste do D-dímero é um teste de sangue usado para detetar a presença de coágulos sanguíneos. Os médicos solicitam constantemente esse teste, pois está provado ser o melhor marcador de diagnóstico laboratorial para anormalidades hemostáticas associadas à COVID-19 e está diretamente relacionado com a mortalidade (119). Recentemente, realizou-se um estudo de 17 doentes com COVID-19 que receberam VC pela via IV (120). Os resultados mostraram que não só esta vitamina diminuiu a taxa de

mortalidade, mas também alguns marcadores inflamatórios. Os níveis de D-dímeros também diminuíram (101).

O colagénio é uma molécula que desempenha um papel importante na saúde do sistema vascular. Esta proteína fortalece e protege a integridade dos vasos sanguíneos. Cada vaso sanguíneo possui uma camada de células endoteliais que contêm e precisam dele para funcionar adequadamente. A síntese de polipéptidos de colagénio, hidroxilações pós-traducionais e as ações das duas hidroxilases são reguladas, independentemente, pela VC. Esta vitamina também aumenta a síntese e deposição de colagénio tipo IV na membrana basal, estimulando a proliferação endotelial, promovendo a adesão, inibindo a apoptose, eliminando espécies de radicais e poupando óxido nítrico (NO) derivado de células endoteliais, para ajudar a modular o fluxo sanguíneo. Uma vez que a infecção moderada a grave por SARS-CoV2 produz um alto nível de stress oxidativo em muitos tecidos cria-se uma maior necessidade de VC. No entanto, para a síntese ideal de colagénio, a via oral pode ser suficiente (101).

As células endoteliais funcionais têm a capacidade de exercer propriedades antitrombóticas e também possuem a capacidade de degradar coágulos, prevenindo a trombose. Portanto, ter vasos sanguíneos funcionais saudáveis pode contribuir para prevenir complicações trombóticas em doentes com COVID-19, tendo a VC um papel muito importante a este nível (101).

2.6. Ação nos eritrócitos e metabolismo do ferro

O COVID-19 captura o ferro e gera ROS para danificar o sistema imunológico humano. O SARS-CoV-2 também pode afetar os eritrócitos e a hemoglobina e, conseqüentemente, múltiplas proteínas podem afetar a via da hemoglobina e causar a dissociação do ferro. Em resumo, o vírus inibiu o sistema imunológico através da produção excessiva de ROS (121). As proteínas do SARS-CoV-2 podem interagir com a hemoglobina e causar a desnaturação da molécula. Essas alterações podem inibir a capacidade das hemácias de transportar oxigénio, levando à hipóxia (101).

A desnaturação da hemoglobina acompanhada da desregulação do metabolismo do ferro favorece as seguintes vias patológicas: hipoxemia e hipóxia sistémica, redução do NO, ativação da coagulação, ferroptose com stress oxidativo, peroxidação lipídica, degeneração mitocondrial e apoptose (122). Essa alteração da hemoglobina pode contribuir para a síndrome multifacetada de privação de oxigénio observada em muitos doentes com COVID-19 (123).

Dada a dinâmica da hemoglobina durante a infecção por SARS-CoV-2, é importante mencionar que a VC está implicada na homeostase do ferro. Esta vitamina estimula o

sequestro e a remoção de ferro do plasma e trabalha com o sistema da haptoglobina para limitar a extensão da lesão após a infecção. O metabolismo do ferro é modulado pelo ascorbato, estimulando a síntese de ferritina, inibindo a degradação da ferritina lisossomal e diminuindo o efluxo de ferro celular (101).

Concluindo, a VC melhora a condição de doentes em estado crítico com COVID-19 pelos seus benéficos efeitos fisiológicos, que incluem atenuação da peroxidação lipídica, redução da permeabilidade vascular, diminuição da disfunção microvascular, preservação da função endotelial e fluxo microcirculatório, melhoria da síntese vasopressora endógena e aumento da sensibilidade vasopressora e estabilidade hemodinâmica, o que leva à redução da lesão e disfunção orgânica que pode salvar vidas entre os doentes críticos (101).

2.7. Função protetora quando a infecção se manifesta em vários órgãos

Sabe-se que o tecido pulmonar é o alvo inicial e primário da invasão pelo vírus SARS-CoV-2, no entanto é comum invadir outros órgãos. As pessoas infetadas com COVID-19 geralmente exibem manifestações multiorgânicas, por exemplo, foram relatados casos de doentes que apresentavam lesão renal, sintomas gastrointestinais, problemas cardiovasculares, problemas hepáticos e outras complicações (124). Consequentemente, a COVID-19 pode ser considerada uma doença sistémica (125).

O sistema renal parece ser uma das áreas mais afetadas pelo SARS-CoV-2. A VC tem sido observada para fornecer benefícios potenciais contra o desenvolvimento da doença renal. Por exemplo, esta vitamina pode ajudar no controlo da anemia em doentes com doença renal crónica e pode ter efeitos renoprotetores, pois melhora os níveis de ureia e da catalase (126).

O cérebro consome uma grande quantidade de glicose e oxigénio, o que indica um metabolismo rápido com aumento do stress oxidativo. Portanto, o ascorbato é abundante no tecido cerebral, o qual se acumula nas células do PC e depois passa pelo LCR para o cérebro. Mais especificamente, o ascorbato entra no SNC através do SVCT2 no lado basal do PC e, provavelmente, também através do GLUT1. As concentrações de ascorbato no estado estacionário do cérebro são altas e, além disso, também tem uma retenção excecional de VC nos seus tecidos, durante os estados de deficiência (101).

Em relação ao SN, o SARS-CoV-2 pode ter a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e causar múltiplas sintomatologias em doentes infetados. A VC pode desempenhar um papel nas diferentes manifestações do SN, uma vez que o ascorbato ajuda na reparação neuronal e na mielinização. Para concluir, esta vitamina é um

importante antioxidante no SNC, uma vez que elimina moléculas de ROS, causando a supressão do stress oxidativo no SN (101).

Por outro lado, deduz-se que uma das possibilidades de manifestações neurológicas em doentes com COVID-19 se deve à resposta imunitária excessiva e à TC (124). Portanto, parece que a supressão ou inibição da TC poderia ajudar na prevenção de complicações neuronais, para além de manifestações de múltiplos órgãos em doentes com COVID-19. Como mencionado anteriormente, isso poderia ser feito fornecendo altas doses de VC pela via IV (101).

3. Eficiência e segurança da terapia com vitamina C em doentes com COVID-19

Existem várias maneiras de administrar a VC, nomeadamente por via oral ou IV, embora conduzam a efeitos fisiológicos diferentes. Demonstrou-se que os níveis sanguíneos desta vitamina, nos doentes, eram muito mais elevados através da administração de VC pela via IV do que pela administração oral. Como esta vitamina pela via IV é 100% biodisponível, ela tem a capacidade de reabastecer os tecidos com mais eficiência e rapidez. A VC oral em doses únicas de 200 mg é completa e a $C_{máx}$ é atingida aos 60 minutos. No entanto, em condições normais, num indivíduo saudável, a biodisponibilidade é reduzida, o que significa que, por exemplo, apenas cerca de 33% de uma dose de 1250 mg ou 412,5 mg será absorvida ao usar uma formulação regular de VC (127). A biodisponibilidade diminuída das doses orais maiores é causada pela saturação dos mecanismos de absorção (128). A dose oral deve ser absorvida pelo intestino delgado, enquanto a VC pela via IV está mais prontamente disponível, sendo este o método mais potente para atingir concentrações sanguíneas mais elevadas. Outro aspeto importante a destacar é que o efeito desta vitamina dependerá da frequência de aplicação e da quantidade administrada. Vários relatórios que fornecem doses mais altas de VC pela via IV numa faixa de 30 a 150 g mostraram efeitos benéficos em doentes com cancro. Para além de todos os benefícios que o AA em altas doses pela via IV exerce, é importante referir que esta vitamina é muito segura e não é tóxica. Recentemente, foi publicado um estudo em que se utilizam altas doses de VC pela via IV em doentes com COVID-19 e os resultados mostraram várias melhorias. Mas, o mais importante é que não houve nenhum efeito adverso (101,129).

Embora não haja consenso sobre como classificar as doses em termos de magnitude, faz-se referência à VC pela via IV no contexto de um efeito farmacológico. Portanto, considera-se uma dose diária total IV baixa como 6 -12 g, dose diária total IV moderada de 13 a 24 g e dose diária total IV de dose alta superior a 25 g diariamente (101).

Em conclusão, altas doses de VC pela via IV fornecerão melhores efeitos fisiológicos, levando a melhores resultados clínicos devido a concentrações mais altas, sendo seguras e não tóxicas.

Capítulo V. Conclusões e perspectivas futuras

A descoberta das vitaminas foi uma grande conquista científica na compreensão da saúde e da doença. No entanto, devemos salientar que, as vitaminas continuam a evoluir desde o início da sua descoberta até à atualidade.

As vitaminas são utilizadas pelo organismo humano em diversos mecanismos importantes, nomeadamente, na síntese de enzimas, na libertação de hormonas e neurotransmissores, no metabolismo, na produção de energia e na atividade antioxidante. Relativamente às vitaminas hidrossolúveis, ao contrário das vitaminas lipossolúveis, têm de ser ingeridas regularmente de modo a evitar a sua deficiência e consequentemente, as síndromes causadas por essa mesma carência.

Cada vez surgem mais dados que apontam para o aumento da comercialização da suplementação alimentar em todo o mundo, inclusive em Portugal. Consequentemente, a legislação relativa à suplementação alimentar deve ser novamente analisada e mais articulada para haver melhores condições de comercialização, com um elevado nível de qualidade e segurança, capazes de aumentar a confiança dos consumidores a nível global.

Na tentativa de complementar, e até mesmo de corrigir, uma alimentação deficiente em determinados nutrientes, recorre-se cada vez mais aos suplementos alimentares, nomeadamente, os das vitaminas. No entanto, eles também são utilizados como coadjuvantes terapêuticos. Independentemente da sua utilização, esta deve ser realizada de forma criteriosa e responsável, salvaguardando a saúde do consumidor e/ou doente.

Um dos aspetos mais importantes para combater o SARS-CoV-2 é ter um sistema imunológico a funcionar de forma adequada e eficiente. Logo, doses elevadas de vitamina C podem ser uma boa opção como coadjuvante da terapia para o COVID-19.

O farmacêutico enquanto primeiro ponto de acesso aos cuidados de saúde primários, reveste-se de extrema importância no aconselhamento do tipo de suplemento mais adequado para o utente. Contudo, é necessário apostar definitivamente na sua capacitação, bem como de outros profissionais de saúde, para conduzir o utente pelas diversas opções de suplementos que existem, de modo a salvaguardar o interesse máximo deste.

Logo, o futuro passa pela capacitação dos profissionais, para que seja possível a educação para a saúde dos utentes, permitindo cada vez mais a sua autonomia. Deste modo, será possível melhorar significativamente a seleção do tipo de suplementação mais adequada para as diversas situações.

Bibliografia

1. Nicolov M, Cocora M, Buda V, Danciu C, Duse AO, Watz C, et al. medicina Hydrosoluble and Liposoluble Vitamins: New Perspectives through ADMET Analysis. 2021.
2. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications. 2017 Dec 11;14 (12).
3. Khaneghah AM, Hashemi SMB, Es I, Gholamhosseinpour A, Loizzo MR, Giardinieri A, et al. Water-soluble vitamins. Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds. 2019 Jan 1;241–66.
4. Semba RD. The Discovery of the Vitamins. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82(5):310.
5. Karger S, Semba ER, Kraemer MK. International Union of Nutritional Sciences (IUNS) Federation of European Nutrition Societies (FENS) IUNS An Official Journal of The Discovery of Vitamins 100th Anniversary Special Issue. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3):181–270.
6. Learning From the History of Vitamins - The New York Times.
7. Nicolov M, Cocora M, Buda V, Danciu C, Duse AO, Watz C, et al. Hydrosoluble and liposoluble vitamins: New perspectives through admet analysis. *Medicina (Lithuania).* 2021;57(11).
8. Reddy P, Jialal I. *Biochemistry, Fat Soluble Vitamins*, 2018.
9. Wiley KD, Gupta M. *Vitamin B1 Thiamine Deficiency*, 2021.
10. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neuroscience and Therapeutics.* 2020 Jan 1;26(1):5–13.
11. Colinas M, Fitzpatrick TB. Coenzymes and the primary and specialized metabolism interface, 2022 Apr 1;66.
12. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1498(1).

13. Cornell L, Arita K. Water Soluble Vitamins: B1, B2, B3, and B6. In: Geriatric Gastroenterology. 2021.
14. Terrence S, Shaylika C. Vitamin B5 (Pantothenic Acid), 2022.
15. Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann Nutr Metab.* 2012 Nov; 61(3):246–53.
16. Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B 9) status. *J Clin Pathol.* 2018; 71:949–56.
17. Jean-Claude G, Isabelle AG. [Vitamin B9], 2013.
18. Lopes SC, Gadelha DD, Carvalho MD de, Fernandes VO, Montenegro Junior RM. Vitamin B12 deficiency: metabolic effects, clinical evaluation, and treatment. *Revista de Medicina da UFC.* 2019;59 (2).
19. Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. *StatPearls.* 2021 Mar 7.
20. Vitamin C. Linus Pauling Institute. Oregon State University.
21. Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. *StatPearls.* 2021 Mar 7.
22. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120:891–914.
23. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Tabela da Composição de Alimentos. 2021.
24. Jacobson MK, Jacobson EL. Vitamin B3 in Health and Disease: Toward the Second Century of Discovery. *Methods in Molecular Biology.* 2018; 1813:3–8.
25. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in Health and Disease. 2021.
26. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2012 May 1;733(1–2):21–33.
27. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in Disease Prevention and cure: An Overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2013 Oct 1;28(4):314.
28. Zhen AX, Piao MJ, Kang KA, Fernando PDSM, Kang HK, Koh YS, et al. Niacinamide protects skin cells from oxidative stress induced by particulate matter. *Biomolecules and Therapeutics.* 2019;27(6).

29. Rasti G, Simonet NG, Vaquero A. Niacin. Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition. 2019 Jan 1;287–93.
30. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. Nature Reviews Disease Primers 2017 3:1. 2017 Jun 29;3(1):1–20.
31. DGAV. Suplementos Alimentares.
32. Parlamento europeu e do conselho. REGULAMENTO (CE) N.o 178/2002 de 28 de janeiro. 2002.
33. Conselho de ministros. Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. Portugal; 2015.
34. Comissão. Regulamento (CE) n.º 1170/2009, de 30 de novembro. 2009.
35. Parlamento Europeu e Conselho. Regulamento (UE) n.º 1169/2011, de 25 de outubro. 2011.
36. Conselho de ministros. Decreto-lei 26/2016, de 9 de junho. 2016.
37. DGAV. Procedimento de Notificação de Suplementos Alimentares.
38. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The Influence of Micronutrients on Cognitive Function and Performance. The Journal of International Medical Research. 2007; 35:1–19.
39. Petróczi A, Naughton DP. Supplement use in sport: is there a potentially dangerous incongruence between rationale and practice? 2007.
40. Garthe I, Maughan RJ. Athletes and Supplements: Prevalence and Perspectives. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 2018 Mar 1;28(2):126–38.
41. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. Clinical Endocrinology. 2018 Dec 1;89(6):683–99.
42. Kim JJ, Kim D, Yim JY, Kang JH, Han KH, Kim SM, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Jun 1;45(11):1403–12.
43. Esmailzadeh S, Gholinezhad-Chari M, Ghadimi R. The Effect of Metformin Treatment on the Serum Levels of Homocysteine, Folic Acid, and Vitamin B12 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. J Hum Reprod Sci. 2017 Apr 1;10(2):95–101.

44. Olofinnade AT, Onaolapo AY, Stefanucci A, Mollica A, Olowe OA, Onaolapo OJ. Cucumeropsis mannii reverses high-fat diet induced metabolic derangement and oxidative stress. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2021 Jan 1;13(1):54–76.
45. Szczuko M, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J. A Properly Balanced Reduction Diet and/or Supplementation Solve the Problem with the Deficiency of These Vitamins Soluble in Water in Patients with PCOS. *Nutrients*. 2021 Mar 1;13(3):1–10.
46. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):440–6.
47. Wanders D, Graff EC, White BD, Judd RL. Niacin increases adiponectin and decreases adipose tissue inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One*. 2013 Aug 13;8(8).
48. Lyubarova R, Albers JJ, Marcovina SM, Yao Y, McBride R, Topliceanu A, et al. Effects of Extended-Release Niacin on Quartile Lp-PLA 2 Levels and Clinical Outcomes in Statin-treated Patients with Established Cardiovascular Disease and Low Baseline Levels of HDL-Cholesterol: Post Hoc Analysis of the AIM HIGH Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019 Nov 1;24(6):534–41.
49. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino JI, Takeuchi M. The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review. *Nutrients*. 2019 Feb 1;11(2).
50. Jones ML, Buhimschi IA, Zhao G, Bartholomew A, Smith-Timms J, Rood KM, et al. Acute Glucose Load, Inflammation, Oxidative Stress, Nonenzymatic Glycation, and Screening for Gestational Diabetes. *Reprod Sci*. 2019.
51. Xie F, Cheng Z, Li S, Liu X, Guo X, Yu P, et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(6):688–95.
52. Eshak ES, Arafa AE. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Oct 1;28(10):965–72.
53. Schiuma N, Costantino A, Bartolotti T, Dattilo M, Bini V, Aglietti MC, et al. Micronutrients in support to the one carbon cycle for the modulation of blood fasting homocysteine in PCOS women. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jun 1;43(6):779–86.

54. Bahmani F, Karamali M, Shakeri H, Asemi Z. The effects of folate supplementation on inflammatory factors and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):582–7.
55. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–99.
56. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn’s disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):156–67.
57. van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. *Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved*. 2017.
58. Levit R, Savoy De Giori G, de Moreno De Leblanc A, Leblanc JG. Effect of riboflavin-producing bacteria against chemically induced colitis in mice. 2017.
59. Steinert RE, Sadaghian Sadabad M, Harmsen HJM, Weber P. The prebiotic concept and human health: a changing landscape with riboflavin as a novel prebiotic candidate? *Eur J Clin Nutr*. 2016 Dec 1;70(12):1348–53.
60. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GME, Melo ISF, Brito AMS, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund’s adjuvant. *Pharmacol Rep*. 2017 Oct 1;69(5):1036–43.
61. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, et al. A microbial signature for Crohn’s disease.
62. von Martels JZH, Bourgonje AR, Klaassen MAY, Alkhalifah HAA, Sadaghian Sadabad M, Vich Vila A, et al. Riboflavin Supplementation in Patients with Crohn’s Disease [the RISE-UP study]. *J Crohns Colitis*. 2020 Jun 19;14(5):595–607.
63. Velayutham M, Nikolaidis MG, Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, et al. Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases. 2018.
64. Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 29;2016(6).

65. Hu S, He W, Du X, Huang Y, Fu Y, Yang Y, et al. Vitamin B1 Helps to Limit Mycobacterium tuberculosis Growth via Regulating Innate Immunity in a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Manner. *Front Immunol.* 2018 Aug 16;9 (AUG).
66. Harale B, Kidwai S, Ojha D, Singh M, Chouhan DK, Singh R, et al. Synthesis and evaluation of antimycobacterial activity of riboflavin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021 Sep 15;48.
67. He W, Hu S, Du X, Wen Q, Zhong XP, Zhou X, et al. Vitamin B5 Reduces Bacterial Growth via Regulating Innate Immunity and Adaptive Immunity in Mice Infected with Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol.* 2018 Feb 26;9 (FEB).
68. Matxain JM, Padro D, Ristilä M, Strid Å, Eriksson LA. Evidence of high $^{\bullet}\text{OH}$ radical quenching efficiency by vitamin B6. *J Phys Chem B.* 2009 Jul 23;113(29):9629–32.
69. Patti G, Pellegrino C, Ricciardi A, Novara R, Cotugno S, Papagni R, et al. Potential Role of Vitamins A, B, C, D and E in TB Treatment and Prevention: A Narrative Review. *Antibiotics* 2021, Vol 10, Page 1354. 2021 Nov 5;10(11):1354.
70. Gopinath K, Moosa A, Mizrahi V, Warner DF. Vitamin B (12) metabolism in Mycobacterium tuberculosis. *Future Microbiol.* 2013 Nov;8(11):1405–18.
71. Gebremicael G, Alemayehu M, Sileshi M, Geto Z, Gebreegziabxier A, Tefera H, et al. The serum concentration of vitamin B 12 as a biomarker of therapeutic response in tuberculosis patients with and without human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Int J Gen Med.* 2019; 12:353–61.
72. Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2009;157(7):1097–110.
73. Xiong K, Wang J, Zhang J, Hao H, Wang Q, Cai J, et al. Association of Dietary Micronutrient Intake with Pulmonary Tuberculosis Treatment Failure Rate: ACohort Study. *Nutrients.* 2020 Sep 1;12(9):1–11.
74. Vilchèze C, Hartman T, Weinrick B, Jacobs WR. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction. *Nat Commun.* 2013;4.
75. Newton GL, Buchmeier N, la Clair JJ, Fahey RC. Evaluation of NTF1836 as an inhibitor of the mycothiol biosynthetic enzyme MshC in growing and non-

- replicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem*. 2011 Jul 1;19(13):3956–64.
76. Syal K, Bhardwaj N, Chatterji D. Vitamin C targets (p)ppGpp synthesis leading to stalling of long-term survival and biofilm formation in *Mycobacterium smegmatis*. *FEMS Microbiol Lett*. 2017 Jan ;364(1).
77. Sikri K, Duggal P, Kumar C, Batra SD, Vashist A, Bhaskar A, et al. Multifaceted remodeling by vitamin C boosts sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* subpopulations to combination treatment by anti-tubercular drugs. *Redox Biol*. 2018 May 1; 15:452–66.
78. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL, Mayer J. pharmaceuticals Evidence of Drug-Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. 2018.
79. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action. 2016.
80. McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104 Suppl 2(SUPPL. 2).
81. McCabe-Sellers BJ, Sharkey JR, Browne BA. Diuretic medication therapy use and low thiamin intake in homebound older adults. *J Nutr Elder*. 2005 Feb 23;24(4):57–71.
82. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014 Jan;28(1):10–4.
83. Tejnani A, Mani A, Sodhi NK, Mehta A, Gourkhede S, Thorat V, et al. Incidence of amlodipine-induced gingival overgrowth in the rural population of Loni. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(2):226–8.
84. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology*. 2011 Apr 12;76(15):1338.
85. Beulens JWJ, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AMJ, Rutten GEHM. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015 Feb 1;52(1):47–53.
86. Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, da Cruz Filho RA, Cardoso GP, Taboada GF, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2016 Nov 1;134(6):473–9.

87. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul 1;94(1).
88. Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med.* 2013 Oct;59(4):253–7.
89. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 18;166(8):572–8.
90. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(5):185–202.
91. Wilson SMC, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr Rev.* 2011 Oct;69(10):572–83.
92. Zulfiqar AA, Andres E, Villalba NL. [Hypervitaminosis B12. Our experience and a review]. *Medicina (B Aires).* 2019 Sep 1;79(5):391–6.
93. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2007;21(3):113–30.
94. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin b12 in clinical practice. *QJM.* 2013 Jun;106(6):505–15.
95. Bowen RAR, Dowdell KC, Dale JK, Drake SK, Fleisher TA, Hortin GL, et al. Elevated vitamin B₁₂ levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes. *Clin Biochem.* 2012 Apr;45(6):490–2.
96. Arendt JFB, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Dec 4;105(23):1799–805.
97. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM.* 2013 Jun;106(6):505–15.

98. Dou JF, Xu WY, Ye B, Zhang Y, Mao WL. Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure. *Clin Chim Acta*. 2012 Nov 20;413(23–24):1809–12.
99. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, El-Awady R. Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021 Nov 1;143.
100. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki · Eleni, Fotiou D, Migkou · Magdalini, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 21:167–79.
101. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D, Rodriguez JR, Borges RM, Marcial-Vega V, et al. The Effects of Vitamin C on the Multiple Pathophysiological Stages of COVID-19. *Life (Basel)*. 2021 Dec 3;11(12):1341.
102. Mikirova NA, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014 May 3; 20:725.
103. Kim Y. Anti-viral Effects of Vitamin C Against Influenza A virus (H3N2) Infection. Vol. 13, *IMMUNE NETWORK*. 2013.
104. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. *Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health*. 2017.
105. Hoang X, Shaw G, Fang W, Han B. Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020 Dec 1; 23:256–62.
106. Suhail S, Zajac J, Fossum · Carl, Lowater H, Mccracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *The Protein Journal*. 1234; 39:644–56.
107. Hati S, Bhattacharyya S. Impact of Thiol–Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. 2020.
108. Busse LW, Chow JH, McCurdy MT, Khanna AK. COVID-19 and the RAAS-a potential role for angiotensin II? *Crit Care*. 2020 Apr 7;24(1).
109. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical Hypotheses*. 2020 Oct 1;143.

110. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020 Dec 1;12(12):1–17.
111. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
112. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ *Journal of Infection*. 2020 Jun 1;80(6):607–13.
113. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. 2020.
114. López Castro J. COVID-19 and thrombosis: Beyond a casual association. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020 Jul;155(1):44.
115. Hanff TC, Amir J, Mohareb M, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. 2020.
116. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46:1089–98.
117. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *The European Respiratory Journal*. 2020 Jul 1;56(1).
118. Tyml K. antioxidants Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. 2017.
119. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020 Nov 1;14(6):2245–9.
120. Hiedra R, Bryan Lo K, Elbashesheh M, Gul F, Matthew Wright R, Albano J, et al. Expert Review of Anti-infective Therapy The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series, Expert Review of Anti-infective Therapy The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. 2020; 18:1259–61.

121. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system.
122. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020 May 28;10(2):1271.
123. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. ORIGINAL ARTICLE Basic and Translational Allergy Immunology Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. 2020.
124. Gavriatopoulou M, Korompoki · Eleni, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine.* 2020; 20:493–506.
125. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection.
126. Kalantar-Zadeh K, Moore LW. Impact of Nutrition and Diet on COVID-19 Infection and Implications for Kidney Health and Kidney Disease Management. *Journal of Renal Nutrition.* 2020 May 1;30(3):179–81.
127. Davis JL, Paris HL, Beals JW, Binns SE, Giordano GR, Scalzo RL, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect Against Ischemia-Reperfusion Injury.
128. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients.* 2019 Oct 1;11(10).
129. Gao D, Xu M, Wang G, Lv J, Guo Y, Guo Y, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging.* 2021 Mar 15;13(5):7020–34.
130. Larry E. Johnson. Ingestão diária recomendada de vitaminas. 2020.

Anexos

Anexo I. Os alimentos em que se encontram as vitaminas hidrossolúveis e as respetivas quantidades (23)

Vitamina	Grupo alimentar	Alimento	Valor por 100g de parte edível
B1	Ingredientes principais isolados, aditivos, aromas, fermentos e auxiliares tecnológicos	Fermento seco de padeiro	2,3 mg
	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Sementes de girassol	1,6 mg
		Soja	1,2 mg
		Amendoim	0,9 mg
		Feijão manteiga	0,61 mg
		Ervilhas	0,88 mg
	Carne e produtos cárneos	Presunto	0,7 mg
		Lombo de porco	0,7 mg
		Fígado de galinha	0,5 mg
	Cereais e produtos à base de cereais	Farelo de trigo	0,9 mg
Cereal de pequeno-almoço de trigo integral tipo "Weetabix"		0,7 mg	
B2	Ingredientes principais isolados, aditivos, aromas, fermentos e auxiliares tecnológicos	Fermento seco de padeiro	4,7 mg
	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Manjeriço seco	1,2 mg
		Amêndoa	0,75 mg
	Carne e produtos cárneos	Fígado de porco	3,3 mg
		Rim de porco	2,8 mg
		Coração de porco	0,97 mg
	Cereais e produtos à base de cereais	Cereal de pequeno-almoço de trigo integral tipo "Weetabix"	1 mg
		Bolacha de água e sal	0,81 mg
		Gérmen de trigo	0,61 mg
	Ovos e ovoprodutos	Ovo de codorniz	0,79 mg
		Gema de ovo	0,65 mg
	Leite e produtos lácteos	Leite magro	1,8 mg
Queijo fresco de cabra		1,63 mg	

Anexo I. Continuação

Vitamina	Grupo alimentar	Alimento	Valor por 100g de parte edível
B3	Ingredientes principais isolados, aditivos, aromas, fermentos e auxiliares tecnológicos	Caseína	18,33 mg
		Fécula de batata	5,9 mg
	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Amendoim	20 mg
		Sementes de mostarda	16,4 mg
		Sementes de linhaça	14,57 mg
		Pinhão	8,9 mg
		Oregão seco	7,14 mg
		Açafrão da Índia	6,2 mg
	Carne e produtos cárneos	Fígado de porco	20 mg
		Paio do lombo	11 mg
		Almondegas de vaca	6,61 mg
		Bacon	6 mg
		Alheira	3,7 mg
	Cereais e produtos à base de cereais	Farelo de trigo	33,1 mg
		Cereal de pequeno-almoço à base de farelo de trigo (tipo "All-Bran")	16 mg
		Gérmen de trigo	11,47 mg
		Farinha de trigo integral	7,4 mg
		Arroz integral	6 mg
	Leite e produtos lácteos	Queijo da ilha	8 mg
	Peixes, mariscos, anfíbios, répteis e invertebrados	Atum fresco	15 mg
		Berbigão	12 mg
		Carapau	8,7 mg
		Ameijoia	8,2 mg
		Salmão	6,6 mg
	Frutos e produtos derivados de frutos	Ananás	5,36 mg
		Abacate	1,3 mg
		Ameixa	1,2 mg
Produtos hortícolas e derivados	Salsa fresca	7,9 mg	
	Alho em pó	4,5 mg	
	Alcachofra	1,3 mg	

Anexo I. Continuação

Vitamina	Grupo alimentar	Alimento	Valor por 100g de parte edível
B5	Ingredientes principais isolados, aditivos, aromas, fermentos e auxiliares tecnológicos	Proteína texturizada de soja	680 mg
		Caseína	18,33 mg
		Fermento seco de padeiro	6,7 mg
	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Soja	10 mg
		Cardamomo	8,5 mg
		Sementes de abóbora	7,1 mg
		Pinhão	6,2 mg
		Amendoim	5,5 mg
		Favas	4,1 mg
	Carne e produtos cárneos	Fígado de porco	5,6 mg
		Almondegas de vaca e porco	4,2 mg
		Alheira	1,4 mg
	Cereais e produtos à base de cereais	Gérmem de trigo	5,7 mg
		Farelo de trigo	3,5 mg
		Esparguete	2,5 mg
	Leite e produtos lácteos	Leite magro em pó	8,2 mg
		Queijo da ilha	7,4 mg
	Peixes, mariscos, anfíbios, répteis e invertebrados	Ameijoia aberta ao natural	5 mg
Atum		4,6 mg	
Abrótea		3,2 mg	
Produtos hortícolas e derivados	Alho em pó	3,8 mg	
B6	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Colorau	3,4 mg
		Manjericão	1,34 mg
		Caril em pó	1,15 mg
	Carne e produtos cárneos	Fígado de vaca	0,9 mg
	Cereais e produtos à base de cereais	Flocos de milho tipo "Corn Flakes"	1,8 mg
		Gérmem de trigo	1,42 mg
Farelo de trigo		1,4 mg	
B7	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Ervilhas	70 µm
		Noz	37 µm
		Feijão	18 µm

Anexo I. Continuação

Vitamina	Grupo alimentar	Alimento	Valor por 100g de parte edível
B7	Carne e produtos cárneos	Fígado	41 µm
	Cereais e produtos à base de cereais	Arroz	66 µm
		Aveia	24 µm
	Ovos e ovoprodutos	Gema de ovo	30 µm
	Peixes, mariscos, anfíbios, répteis e invertebrados	Salmão	5,9 µm
	Frutos e produtos derivados de frutos	Banana	118 µm
B9	Ingredientes principais isolados, aditivos, aromas, fermentos e auxiliares tecnológicos	Fermento fresco	810 µm
		Fermento seco	2500 µm
	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Feijão frade	630 µm
		Feijão branco	300 µm
		Orégãos	237 µm
		Grão-de-bico	180 µm
		Caril em pó	154 µm
		Manjerição	110 µm
		Tremoço	110 µm
	Amendoim	110 µm	
	Carne e produtos cárneos	Fígado de galinha	995 µm
		Almôndegas de porco	30 µm
	Cereais e produtos à base de cereais	Farelo de trigo	190 µm
		Gémen de trigo	190 µm
		Bulgur	27 µm
		Arroz	19 µm
	Ovos e ovoprodutos	Ovo	58,3 µm
	Leite e produtos lácteos	Queijo da ilha	45 µm
	Peixes, mariscos, anfíbios, répteis e invertebrados	Mexilhão	37 µm
		Bacalhau	10 µm
		Camarão	9 µm
	Produtos hortícolas e derivados	Agrião	200 µm
Espargos		180 µm	
Salsa		170 µm	
Rebentos de soja		166 µm	

Anexo I. Continuação

Vitamina	Grupo alimentar	Alimento	Valor por 100g de parte edível
B9	Produtos hortícolas e derivados	Couve-Lombarda	150 µm
		Couve de bruxelas	140 µm
		Beterraba	110 µm
	Frutos e produtos derivados de frutos	Kiwi	42 µm
		Banana	35 µm
		Laranja	31 µm
	Raízes amiláceas ou tubérculos e seus produtos, plantas sacarinas	Amora	25 µm
		Batata	35 µm
B12	Carne e produtos cárneos	Batata-doce	17 µm
		Fígado de vaca	110 µm
		Coelho	9 µm
	Peixes, mariscos, anfíbios, répteis e invertebrados	Baço de porco	6 µm
		Berbigão aberto ao natural	74 µm
		Ameijoia aberta ao natural	67 µm
		Ovas de pescada	56,4 µm
		Mexilhão	19 µm
C	Leguminosas, frutos de casca rija, sementes oleaginosas e especiarias	Ostra	14 µm
		Anchovas	11 µm
		Cravinho	81 mg
		Alecrim	29 mg
		Canela moída	28 mg
		Manjericão	26 mg
	Carne e produtos cárneos	Favas	23 mg
		Caril em pó	11,4 mg
		Baço de porco	31,3 mg
	Produtos hortícolas e derivados	Fígado de galinha	28 mg
		Almôndegas de porco	12,6 mg
		Malagueta vermelha	225 mg
		Salsa	220 mg
Rábano		136 mg	
Couve Bruxelas		115 mg	
Pimento		90 mg	
Agrião	77 mg		

Anexo I. Continuação

Vitamina	Grupo alimentar	Alimento	Valor por 100g de parte edível
C		Couve-flor	73 mg
		Couve-lombarda	67 mg
		Coentros	63 mg
		Brócolos	41 mg
	Frutos e produtos derivados de frutos	Kiwi	72 mg
		Laranja	57 mg
		Limão	55 mg
		Morango	47 mg
	Raízes amiláceas ou tubérculos e seus produtos, plantas sacarinas	Batata	14 mg
		Batata-doce	25 g

Anexo II. Ingestão diária recomendada de vitaminas hidrossolúveis (130)

V	Idade												Gt	Am
	Lactentes		Crianças (anos)		Homens (anos)				Mulheres (anos)					
	0-6	6-12	1-3	4-8	9-13	14-18	19-70	>70	9-13	14-18	19-70	<70		
VB1 (g)	0,2	0,3	0,5	0,6	0,9	1,2			0,9	1,0	1,1		1,4	1,4
VB2 (g)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9	1,3			0,9	1,0	1,1		1,4	1,6
VB3 (g)	2	4	6	8	12	16			12	14			18	17
VB5 (g)	1,7	1,8	2	3	4		5		4		5		6	7
VB6 (g)	0,1	0,3	0,5	0,6	1	1,3		1,7	1	1,2	1,3	1,5	1,9	2
VB7 (g)	5	6	8	12	20	25	30		20	25	30		30	35
VB9 (μ)	65	80	150	200	300	400			300	400			600	500
VB12 (μ)	0,9	0,5	0,9	1,2	1,8	2,4			1,8	2,4			2,6	2,8
VC (g)	40	50	15	25	45	75	90		45	65	75		85	120

Gt - Gestantes

Am - Amamentação

Anexo III. Suplementos alimentares mais vendidos, janeiro 2021 – Dezembro 2021

Suplemento alimentar	Composição	Função
Centrum mulher 50+	Óleo de peixe rico em ácidos gordos ómega-3, dos quais ácido docosaexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA); Extrato de Ginkgo Biloba, fosfatidilserina, Vitamina E, ácido fólico e VB12.	Promove o normal funcionamento do cérebro, ajuda na otimização da irrigação sanguínea e a oxigenação dos tecidos cerebrais e contribui para promover o bem-estar emocional. Também, promove o normal funcionamento do metabolismo celular (neurónios e células neurosensoriais) e ajuda a promover o normal funcionamento do cérebro, aumenta a capacidade de concentração e da memória .
Redoxon Zn	Ácido ascórbico (VC) e zinco	A VC fortalece o sistema imunitário e o zinco contribui na produção de anticorpos.
Absorvit smart neuro	<i>Rhodiola rosea e Bacopa monniera</i> . Contém ainda 5-HTP, fosfolípidos, aminoácidos, minerais e VB1, VB2, VB5, VB6, VB7 e VB12.	A VB5 contribui para um desempenho mental normal. As VB2, B5, B6 e B12 contribuem ainda para a redução do cansaço e da fadiga. Por fim, as VB1, B6, B12 e biotina contribuem para o normal funcionamento do sistema nervoso e da função psicológica.
Centrum homem 50+	Vitamina D, vitamina B12, vitamina A, VB6, magnésio e vitamina E	Permitem uma melhor saúde cardíaca, do cérebro, dos olhos e da função muscular.
Vitace	VC, zinco e equinácea	Contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário.

Anexo III. Continuação

Suplemento alimentar	Composição	Função
Bioactivo Vit D	Vitamina D	Manutenção do sistema ósseo, normal funcionamento muscular e para o normal funcionamento do sistema imunitário.
Viterra clássico	Vitamina A, VC, cobre, tiamina, riboflavina e niacina	Contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário e normal metabolismo de síntese de energia.
Acutil 60	Óleo de peixe rico em ácidos gordos ómega-3, dos quais ácido docosaexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA); Extracto de Ginkgo Biloba, fosfatidilserina, vitamina E, ácido fólico e VB12.	Promove o normal funcionamento do cérebro, ajuda na otimização da irrigação sanguínea e a oxigenação dos tecidos cerebrais e contribui para promover o bem-estar emocional. Também, promove o normal funcionamento do metabolismo celular (neurónios e células neurosensoriais) e ajuda a promover o normal funcionamento do cérebro, aumenta a capacidade de concentração e da memória .
Boulactis Plus	FOS (Fruto-oligossacáridos), probióticos, VB1, B2 e B6	Simbiótico: combinação de bactérias habitantes do intestino humano que melhoram o estado geral do organismo e fibras alimentares que permitem a sua sobrevivência e proliferação; VB1, B2 e B6 que contribuem para o normal metabolismo produtor de energia. A VB2 contribui para a manutenção e integridade da mucosa intestinal e, consequentemente, para a manutenção de uma flora intestinal normal.

Anexo III. Continuação

Suplemento alimentar	Composição	Função
Moviplus Artro	Glucosamina, Condroitina e Harpagófito , Condroitina, em conjunto com Metilsulfonilmetano (MSM), Ácido Hialurónico, Manganês e Vitamina C	Permite fortalecer o sistema locomotor, assegurando a saúde articular e o normal funcionamento das cartilagens, contribuindo para uma normal mobilidade e flexibilidade das articulações e tendões.
Biorga Ecophane	Hidrolisados de proteínas de trigo e de sésamo, VB6, VB7 e zinco	Atua na formação da queratina; Contribui para a síntese normal da cisteína; Por fim, também ajuda na manutenção de cabelos e unhas normais e a proteger contra o stress oxidativo (sol, poluição, fadiga...)
Preservision cáps	Carotenoides, VC, vitamina E, Zn e os ómega-3	Oxidação e degeneração das células responsáveis pelo sistema visual
Aspigrip Vit. C	Vitamina C	Contribui para prevenir e tratar sintomas gripais, resfriados e ajuda a reforçar o sistema imunitário
Roter Immun	VC, vitamina D, Zn, equinacea, selénio, resveratrol e açafrão.	Ajuda a fortalecer o sistema imunitário, a manter as vias respiratórias saudáveis e contribui para a proteção das células contra a oxidação indesejável.
Viterra Magnésio Plus	Magnésio, VB2, VB6 e VB12	Redução do cansaço e fadiga, normal funcionamento muscular e do SN.
Magnesium B	Magnésio e VB2, B3, B5, B6, B9, B12 e C	Reduzir o cansaço e a fadiga; Manter o desempenho mental normal e melhorar a função psicológica. Para além disso, estabiliza o funcionamento do sistema nervoso; Fortalecer o funcionamento muscular

Anexo III. Continuação

Suplemento alimentar	Composição	Função
Optimus	Sulfato de Glucosamina, sulfato de Condroitina, manganês, vitamina E e VB6	Atua nos principais mecanismos envolvidos na degeneração da cartilagem, contribuindo para a saúde articular.
Natalben Supra	Ácido fólico (VB9), VB12, iodo, ferro, Ácidos gordos Ômega-3 e vitamina D	O ácido fólico atua desde o início da gestação, pelo que se recomenda um suplemento com esta vitamina durante a gravidez. O iodo é necessário para o correto desenvolvimento do feto. Ácidos gordos Ômega-3 são nutrientes essenciais para o organismo e apenas obtidos através da dieta. O DHA contribui para o desenvolvimento cerebral, visual e ocular do bebê. Níveis adequados de vitamina D na mãe durante a gravidez, para que ocorra uma correta absorção de cálcio. A vitamina D é necessária para o crescimento e para o desenvolvimento normal dos ossos nas crianças.
GestaCare Gestação	Ácido Fólico, a VB12, a VB6, a Vitamina D, o Ômega-3 (o DHA) e outros minerais, oligoelementos e extratos, indispensáveis, como o Ferro, o Magnésio, o Iodo e o Gengibre	Visa eliminar o risco de deficiência de micronutrientes que são essenciais ao bom desenvolvimento fetal, prevenção de desenvolvimento de defeitos congénitos, bom desfecho obstétrico e saúde materna.
MentalAction 50+	Ferro, Zn, VB1, VB3, VB5, VB6, VB7, VB12, VC e magnésio	É um estimulante cerebral desenvolvido especificamente para pessoas com mais de 50 anos que procuram manter uma vida ativa com manutenção das capacidades do cérebro e da memória.

Anexo III. Continuação

Suplemento alimentar	Composição	Função
Primus	Mistura de óleo de peixe rico em ácidos gordos ómega-3 (DHA e EPA), vitamina E, magnésio e ácido fólico	<p>Contribuem para o normal funcionamento do coração e para a manutenção de uma normal função cerebral;</p> <p>Proteção das células contra as oxidações indesejáveis;</p> <p>Contribui para a redução do cansaço e da fadiga e para o normal funcionamento do SN;</p> <p>Por fim, contribui para a síntese normal dos aminoácidos, para o normal metabolismo da homocisteína e para uma normal função psicológica.</p>
MentalAction Adulto	Ferro, Zn, VB1, VB3, VB5, VB6, VB7, VB12 e VC	É um estimulante cerebral desenvolvido especificamente para adultos que procuram energia associada ao desempenho mental e cognitivo.
Neuralex	Ácidos gordos ómega-3 (DHA e EPA), VB6, VB9 e VB12	Ajuda na manutenção do funcionamento normal do cérebro.
Magnetril D	VB6, cálcio, potássio e vitamina D	Tem como principal função a redução dos sintomas de cansaço e fadiga.

Anexo IV. Impacto das Vitaminas do complexo B e C na infecção por *M. tuberculosis*

(69)

Vitamina	Fisiopatologia	Papel na terapêutica
B1	Promove a polarização de macrófagos em fenótipos classicamente ativados com forte atividade microbicida e expressão aumentada do TNF- α e IL-6, pelo menos em parte, promovendo a sinalização do fator nuclear- κ B.	Melhora a resposta imunitária protetora para reduzir a sobrevivência de MTB dentro de macrófagos e VB1 in vivo.
B2	É indispensável para flavoenzimas, cofatores em reações redox.	Melhora a resposta das células T inatas na infecção precoce por MTB.
B5	VB5 aumenta a fosforilação do fator nuclear- κ B (NF- κ B), proteína quinase B (PKB), também conhecida como Akt, e p38, enquanto suprime a fosforilação precoce de ERK. Os níveis de proteína TNF- e IL-6 foram significativamente maiores nos BMDMs tratados com VB5.	Depuração de macrófagos de micobactérias intracelulares.
B6	Propriedades antioxidantes	Eliminar as ROS
B7	<i>M. tuberculosis</i> requer VB7 (biotina). Atua como cofator na acilCoA carboxilase e piruvato carboxilase, duas enzimas importantes envolvidas na produção de ácidos gordos e na anaplerose. O <i>M. tuberculosis</i> requer produção de novo de biotina, pois não tem transportadores de biotina, como demonstrado por pesquisas genéticas.	Cofator na acilCoA carboxilase e piruvato carboxilase, enzimas envolvidas na produção de ácidos gordos e anaplerose.
B12	A proteína de ligação ao ATP do MTB participa na produção de VB12.	O <i>M. tuberculosis</i> regula as suas funções metabólicas centrais, de acordo com a disponibilidade de VB12, seja pela sua aquisição via endógena ou pela captação do ambiente.

Anexo IV. Continuação

Vitamina	Fisiopatologia	Papel na terapêutica
C	<p>A VC induziu a reação de <i>Fenton</i> em ambiente aeróbico, levando à produção de EROs, alteração lipídica, desequilíbrio redox e lesão no DNA em colmeias MTB.</p> <p>O tratamento combinado com VC e inibidores do micotiol pode levar a uma morte mais rápida das células MTB. VC afeta a biossíntese de lípidos em MTB e induz uma redução no conteúdo de fosfolípidios. A adaptação transcricional, paragem do crescimento e desenvolvimento de fenótipo de dormência é desencadeado por VC.</p>	<p>Altas concentrações de culturas de MTB esterilizadas por VC, MDR e extensivamente resistentes a medicamentos, previnem o surgimento da persistência dos medicamentos. A reação de <i>Fenton</i> é o principal mecanismo de ação da VC contra o MTB. A VC potencializa a ação viricida da PZA. Adição de dose de VC ao tratamento com INH-RIF pode reduzir o aparecimento de mutantes resistentes a INH e RIF.</p>

Anexo V. Possíveis interações entre a medicação e as vitaminas hidrossolúveis (78)

Fármaco	Vitaminas	Mecanismo de ação
Aspirina	VC	Doses elevadas de aspirina podem não só aumentar a excreção urinária da VC, como também a sua absorção no intestino delgado. A VC pode proteger contra lesões induzidas por aspirina na mucosa gástrica, possivelmente através da inibição da expressão de iNOS.
Carbamazepina	Biotina	A carbamazepina pode inibir competitivamente a absorção intestinal de biotina, inibir a sua reabsorção renal, bem como acelerar o seu catabolismo.
Clorpromazina	Riboflavina	A clorpromazina inibe a incorporação de riboflavina em FAD e FMN, bem como aumenta a sua excreção urinária no contexto de ingestão dietética inadequada.
Doxorrubicina	Riboflavina	A doxorrubicina pode inibir a incorporação da riboflavina na coenzima ativa, FAD, devido a semelhanças estruturais.
5-fluorouracilo	Tiamina	O uso de 5-fluorouracilo pode levar à deficiência de tiamina, pois o fármaco inibe a fosforilação da tiamina em tiamina difosfato/tiamina pirofosfato, um cofator enzimático necessário no metabolismo da glicose e aminoácidos.
	Niacina	O uso de 5-fluorouracilo aumenta a dependência da niacina dietética, interferindo na via triptofano-quinurenina-niacina que converte o triptofano em dinucleotido de nicotinamida adenina (NAD).

Anexo V. Continuação

Fármaco	Vitaminas	Mecanismo de ação
Fenitoína	Tiamina	Concentrações sanguíneas mais baixas de tiamina foram relatadas naqueles que tomaram fenitoína para o tratamento de epilepsia.
	VB6	Doses extremamente altas de piridoxina (≥ 80 mg/dia) têm sido associadas à diminuição das concentrações de fenitoína em doentes que tomam múltiplos anticonvulsionantes para a epilepsia.
	Folato	A fenitoína inibe a absorção intestinal de folato e reduz os seus níveis séricos. A suplementação com altas doses de ácido fólico pode levar à diminuição das concentrações séricas de fenitoína.
Isoniazida	Niacina	Interação indireta, pois o fármaco afeta as enzimas dependentes da VB6. Esta vitamina é um cofator da quinureninase na via triptofano-quinurenina que converte o triptofano em nicotinamida adenina dinucleotido (NAD). A quinureninase pode levar à deficiência de niacina.
	VB6	A isoniazida pode causar deficiência funcional da VB6, o que pode levar à neuropatia periférica, por formar um complexo inativo, ligado covalentemente com o piridoxal 5'-fosfato (PLP). O fármaco também demonstrou inibir enzimas dependentes de PLP selecionadas.
Varfarina	VC	Alguns estudos indicam que grandes doses orais podem inibir a ação da varfarina.