

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

O PAPEL DOS MICRONUTRIENTES

Maria Leonor Gomes Martins

Dissertação
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

O PAPEL DOS MICRONUTRIENTES

Maria Leonor Gomes Martins

Dissertação
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2022

O papel dos micronutrientes

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, Outubro de 2022

(Maria Leonor Gomes Martins)

Copyright © Maria Leonor Gomes Martins

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedico esta dissertação à farmacêutica da minha vida

- a minha avó Mercedes Maria Fernandes de Barros

Agradecimentos

Quero agradecer à Universidade do Algarve e a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização do meu percurso académico.

À Prof. Dra. Maria da Graça Costa Miguel por ter acreditado em mim e por me ter acompanhado durante a realização deste último trabalho.

À minha amiga Matilde e à sua família por todo o apoio e por me fazerem sentir sempre em casa. Às minhas amigas e melhores colegas de casa, Catarina e Manuela, por tomarem conta de mim como se fosse a vossa irmã mais nova. E, em especial, à Marília por estar sempre comigo em todos os momentos, bons e menos bons, pelo apoio incondicional, por alinhar sempre em tudo comigo e ser a melhor amiga da vida.

Agradeço ainda, ao meu namorado, Pedro, por me aturar incansavelmente, mas, sobretudo, por ter o dom de me acalmar em todas as situações.

Aos meus avós e aos meus pais por me apoiarem e acreditarem em mim ao longo deste percurso, assim como me darem a oportunidade de poder estudar a 600 Km de casa com todas as condições necessárias. À minha irmã, por ter sido uma valente por “aturar” toda a gente lá em casa sem mim e ser a melhor irmã do mundo. Ao meu bisavô Jaime por todas as chamadas diárias de preocupação comigo que, nos últimos anos não o pode fazer, mas sei que continuou a olhar por mim.

Por último, quero agradecer à minha avó Mercedes por estar sempre preocupada comigo, por me fazer acreditar em mim e por, principalmente, ser um exemplo como farmacêutica e mulher.

Resumo

Os micronutrientes são vitaminas e minerais essenciais necessários em pequenas quantidades para a manutenção do estado de saúde do corpo humano. As vitaminas são moléculas orgânicas, que podem ser classificadas em hidrossolúveis ou lipossolúveis, enquanto os minerais essenciais, ou oligoelementos, são substâncias inorgânicas.

Este tipo de nutrientes apesar de serem indispensáveis ao organismo, não são, na sua maioria, por ele produzidos. Assim, os micronutrientes têm de ser ingeridos a partir de uma alimentação equilibrada e diversificada e, em casos de necessidade, sob a forma de suplementos alimentares ou através da fortificação de alimentos.

Os micronutrientes têm um papel fundamental na prevenção e no tratamento de doenças, e quando em deficiência no corpo humano podem levar a problemas de saúde.

A deficiência em micronutrientes é considerada um problema de saúde pública, uma vez que abrange cerca de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. Apesar do problema estar presente em todas as partes do globo, os países em desenvolvimento são os mais afetados, devido há maior falta de alimentos, não existindo por isso diversidade na alimentação, e uma maior incidência de patologias como infecções, inflamações e doenças crônicas, que comprometem ainda mais estes indivíduos.

As deficiências em micronutrientes têm impacto na morbidade e mortalidade, aumentando a probabilidade de deficiência física ou ao nível do desenvolvimento cognitivo, sendo os grupos de pessoas com maior risco de desenvolver este tipo de deficiências crianças e mulheres em idade reprodutiva.

Em contraste, o consumo excessivo de micronutrientes pode também causar problemas de toxicidade, provocando lesões, patologias e, por vezes, levando à morte. Desta forma, é importante estabelecer doses adequadas para cada indivíduo.

Termos Chave: Deficiência, doença, micronutrientes, minerais essenciais, toxicidade, vitaminas.

Abstract

Micronutrients are essential vitamins and minerals required in small quantities for the maintenance of the human body's state of health. Vitamins are organic molecules, which can be classified as hydrosoluble or liposoluble, whereas essential minerals, or trace elements, are inorganic substances.

These types of nutrients, despite being indispensable to the body, are not, for the most part, produced by it. Therefore, micronutrients must be ingested from a balanced and diversified diet and, if necessary, in the form of food supplements or through food fortification.

Micronutrients play a key role in both prevention and treatment of diseases, when in deficiency in the human body they can lead to health problems.

Micronutrient deficiency is a public health problem as it affects about 2 billion people worldwide. Although the problem is present in all parts of the globe, developing countries are the most affected, due to a greater lack of food, lack of diversity in the diet, and a higher incidence of pathologies such as infections, inflammations, and chronic diseases, which compromise these individuals even more.

Micronutrient deficiencies have an impact on morbidity and mortality, increasing the likelihood of a physical or cognitive development disability, being children and women of reproductive age the groups with the greatest risk of developing these types of deficiencies.

In contrast, excessive micronutrient consumption can also cause toxicity problems, leading to injuries, pathologies, and sometimes death. As such, it is important to establish appropriate doses for each individual.

Keywords: Deficiency, disease, essential minerals, micronutrients, toxicity, vitamins.

Índice Geral

Agradecimentos	VI
Resumo	VII
Abstract.....	VIII
Índice Geral	IX
Índice de Figuras	XI
Índice de Tabelas	XII
Lista de Abreviaturas.....	XIII
1. Introdução.....	1
2. Vitaminas	3
2.1. <i>Vitaminas lipossolúveis</i>	3
2.1.1. Vitamina A	4
2.1.2. Vitamina D	6
2.1.3. Vitamina E	8
2.1.4. Vitamina K.....	9
2.2. <i>Vitaminas hidrossolúveis</i>	10
2.2.1. Vitamina C.....	10
2.2.2. Tiamina ou Vitamina B ₁	13
2.2.3. Riboflavina ou Vitamina B ₂	15
2.2.4. Niacina ou Vitamina B ₃	16
2.2.5. Ácido pantoténico ou Vitamina B ₅	17
2.2.6. Piridoxina ou Vitamina B ₆	17
2.2.7. Biotina ou Vitamina B ₇	19
2.2.8. Folato ou Vitamina B ₉	20
2.2.9. Cobalamina ou Vitamina B ₁₂	22
3. Minerais essenciais.....	24
3.1. Selénio	25
3.2. Zinco.....	27

3.3. Ferro.....	30
3.4. Iodo.....	33
4. Suplementação com micronutrientes	37
4.1. <i>Na gravidez</i>	37
4.2. <i>No idoso</i>	41
4.3. <i>Em doenças cardiovasculares</i>	43
4.4. <i>Na diabetes</i>	44
4.5. <i>Em crianças</i>	45
4.6. <i>Em atletas</i>	47
5. Conclusão	49
6. Referências Bibliográficas	50

Índice de Figuras

Figura 3.1 Gráfico dose-resposta para minerais essenciais. (Adaptado de Zoroddu, et al., (2019) (80)).....	24
Figura 3.2 Número de mortes devido a anemia por deficiência de ferro, em Portugal (Retirado de WHO MORTALITY DATABASE (2018) (99))	32

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 Critérios para avaliar a gravidade da anemia em saúde pública (9)	31
Tabela 3.2 Critérios epidemiológicos para avaliar a ingestão de iodo (109).....	35
Tabela 4.1 Esquema de suplementação de vitamina A para bebês e crianças entre os 6 e 59 meses recomendado pela OMS (23).....	46
Tabela 4.2 Esquema da suplementação de ferro recomendado pela OMS (170)	47

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ATP – Adenosina trifosfato

AVED – Ataxia com Deficiência isolada de Vitamina E

AWGP – Anemia Working Group Portugal

CoA – Coenzima A

CSPPT – *Chinese Stroke Primary Prevention*

DCV – Doenças cardiovasculares

DFE – *Dietary folate equivalente*

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DGS – Direção Geral de Saúde

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

EUA – Estados Unidos da América

EURRECA – *EUROpean micronutrient RECommendations Aligned*

GPx – Glutathione peroxidase

HbA1c – Hemoglobina glicada

IBP – Inibidores da bomba de prótons

INR – *International Normalized Ratio*

IU – *International Units*

IV – Intravenoso

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

NAD – Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*

OTC – *over-the-counter*

RAE - *Retinol Activity Equivalents*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

TSH – Hormona estimulante da tiroide

UVB – Ultravioleta B

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VLDL – Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

1. Introdução

A alimentação deve ser equilibrada e variada de modo a satisfazer todas as necessidades do organismo (1). Uma alimentação saudável deve por isso conter alimentos que abrangem os diferentes tipos de nutrientes, isto é, os macro- e os micronutrientes (2).

Os macronutrientes englobam os hidratos de carbono, as proteínas e os lípidos, que são necessários para o fornecimento de energia que é importante nos processos celulares (2). Por sua vez, os micronutrientes representam as vitaminas e os minerais essenciais, estes últimos também denominados de oligoelementos. Dentro das vitaminas, estas podem ser classificadas em lipossolúveis e hidrossolúveis (3).

Segundo a *EUROpean micronutrient RECommendations Aligned* (EURRECA), os micronutrientes mais importantes são: o ácido fólico, a vitamina B₂, a vitamina B₁₂, a vitamina D, o iodo, o ferro, o selénio e o zinco (4). Estes têm diversas funções no corpo humano, como regular atividades enzimáticas, processos de oxidação-redução e a expressão genética (5). Ainda assim, é ao nível do metabolismo energético que os micronutrientes são mais importantes (6).

Desta forma, é importante assegurar o consumo de micronutrientes através da alimentação, que depende de vários fatores, tais como diferenças entre indivíduos, certas doenças, fármacos ou condições especiais (exemplo: gravidez, amamentação, crescimento, idosos, atletas e pessoas com comportamentos aditivos), que podem originar deficiências ou maiores necessidades destes nutrientes, e poderão assim, posteriormente, conduzir a uma necessidade de suplementação alimentar ou consumo de alimentos fortificados (1,3,6,7).

A deficiência em micronutrientes pode comprometer o sistema imunológico, causando problemas de saúde como infeções virais e bacterianas e, em formas menos graves de deficiência, levar a problemas de fadiga, mal-estar geral e falta de memória (6,8).

Atualmente, a deficiência em micronutrientes é considerada um problema de saúde pública, uma vez que abrange aproximadamente 2 biliões de pessoas em todo o mundo (8,9). Apesar do problema estar presente em todas as regiões do planeta, os países em desenvolvimento são os mais afetados, devido à menor diversidade alimentar e doenças crónicas que levam a uma menor absorção dos alimentos (10,11). Sendo as crianças e mulheres em idade reprodutiva os grupos que apresentam maior risco (9). O problema de deficiência em micronutrientes tem,

consequentemente, impacto na morbidade, aumentando a probabilidade de deficiências quer físicas quer ao nível do desenvolvimento cognitivo (11). Por outro lado, as deficiências em micronutrientes nos países desenvolvidos devem-se também a um consumo insuficiente devido a dietas para perda de peso, alimentação insuficiente e/ou desequilibrada, distúrbios alimentares (como por exemplo: anorexia, bulimia, obesidade, etc.), exercício físico intenso e/ou problemas psicológicos (5,6).

Nos países desenvolvidos os micronutrientes são rotineiramente utilizados na prevenção e tratamento de variadas doenças como, por exemplo, na insuficiência renal, osteoporose, e síndrome de abstinência alcoólica (6). Neste sentido, o mercado da suplementação de micronutrientes tem crescido nos últimos anos nestes países, havendo um maior acesso à informação e, consequentemente, um aumento do autocuidado da população (12). No entanto, os problemas com micronutrientes não se limitam apenas às deficiências, abrangendo também consumos excessivos/abusivos, originando problemas de toxicidade. As vitaminas lipossolúveis e os oligoelementos apresentam um potencial risco de toxicidade. O consumo excessivo de vitaminas hidrossolúveis, poderá não ser tão problemático uma vez que estas são facilmente excretadas pela urina, (3).

Neste contexto, o farmacêutico comunitário, como profissional de saúde com estreita relação de confiança ao doente, tem um papel importante no aconselhamento personalizado em relação a suplementos vitamínicos e minerais uma vez que está numa posição que lhe permite ter o conhecimento quer dos fármacos utilizados pelos doentes, quer das suas patologias, assim como das suas necessidades. Para além disto, o farmacêutico poderá ainda detetar reações adversas entre fármacos e micronutrientes, assim como ajudar a prevenir certas patologias e melhorar o estado de saúde geral dos indivíduos (12–14).

2. Vitaminas

Atualmente, a palavra vitamina é utilizada para denominar moléculas que pertencem ao grupo dos micronutrientes e que satisfazem os seguintes critérios (15):

- 1) Compostos orgânicos, que diferem dos lípidos, dos hidratos de carbono e das proteínas;
- 2) Compostos naturalmente presentes nos alimentos, por norma em pequenas quantidades;
- 3) Não serem sintetizadas pelo organismo em quantidades que satisfaçam as necessidades fisiológicas;
- 4) Pequenas quantidades são necessárias para manter a função fisiológica normal.

No entanto, quando o termo vitamina foi sugerido pelo químico Casimir Funk em 1912, este pretendia descrever fatores nutricionais que, quando ausentes, originavam “transtornos de deficiência”. Desta forma, os fatores nutricionais passaram a designar-se vitaminas, devido à combinação da palavra vida em latim (*vita*) e amina (substância azotada); uma vez que o químico acreditava que as vitaminas eram maioritariamente constituídas por aminas e essenciais à vida (16).

Assim sendo, estas moléculas importantes para o normal funcionamento do corpo humano, desempenham várias funções ao nível da expressão genética e do metabolismo. Ao nível do metabolismo, as vitaminas podem ser categorizadas como: estabilizadores de membrana, doadores e recetores de eletrões e de prótons (H^+), hormonas e coenzimas (15).

Geralmente, as vitaminas são classificadas quanto à sua solubilidade, como lipossolúveis ou hidrossolúveis (3).

2.1. Vitaminas lipossolúveis

As vitaminas lipossolúveis são as vitaminas A, D, E e K. Contudo, cada uma destas vitaminas é dividida em outros grupos conforme a sua estrutura molecular (17).

Regra geral, as vitaminas lipossolúveis são absorvidas no intestino, por difusão passiva na presença de outras moléculas lipídicas. Seguidamente, estas são transportadas para a circulação a partir de proteínas transportadoras ou lipoproteínas e, depois, armazenadas no fígado ou noutro tecido adiposo (17). Por fim, estas moléculas são excretadas pela circulação entero-hepática com as fezes (15).

Ao nível de interações com fármacos, a absorção destas vitaminas é diminuída por medicamentos que interfiram com a absorção de lípidos (como por exemplo, o orlistato) e outros medicamentos como a colestiramina e o colestipol (13,18).

2.1.1. Vitamina A

A vitamina A é considerada uma vitamina antioxidante, que pode ser dividida em dois grupos, os retinoides e os carotenóides. Os retinoides (retinol, retinal e ácido retinóico) são compostos pré-formados encontrados em produtos de origem animal. Por outro lado, os carotenóides (β -caroteno e criptoxantina) são obtidos de fontes vegetais e que são posteriormente convertidas em vitamina A, sendo, por isso, denominados de provitaminas A (15,17). Esta vitamina tem ação antioxidante e realiza funções ao nível da visão, pele, crescimento humano, função imunológica e regulação da expressão genética (19).

A deficiência de vitamina A é causada por condições de má absorção, mas principalmente devido à desnutrição ou alimentação desequilibrada. Esta deficiência pode originar (20,21):

- Cegueira noturna (primeiro sinal de deficiência de vitamina A), causada pelo facto de a rodopsina deixar de se regenerar. Para que esta regeneração aconteça é necessário que a opsina se combine com 11-*cis*-retinal (aldeído da vitamina A);
- Xeroftalmia, que acontece numa fase evolutiva da deficiência;
- Cegueira, último estado da deficiência.

A deficiência pode também originar problemas dermatológicos, como a frinodermia e interferir com o metabolismo do ferro, fazendo com que haja deficiência deste elemento e, consequentemente, originar quadros de anemia (22).

Segundo a OMS, a deficiência de vitamina A é considerado um grave problema de saúde pública, abrangendo cerca de 19 milhões de grávidas e 190 milhões de crianças em idade pré-escolar em todo o mundo. Para além disto, a referida deficiência tem impacto na mortalidade de crianças com idade inferior a 5 anos, resultando em 6% e 8% das mortes na África e Sudeste da Ásia, respetivamente, sendo estas mesmas as regiões mais afetadas a nível mundial (23). Esta deficiência também tem impacto na morbidade, visto ser considerada a principal causa de cegueira evitável em crianças, atingindo, segundo a OMS, cerca de 250 a 500 milhões de crianças (24). Assim, considera-se que os principais grupos de risco são grávidas, crianças, mulheres a amamentar e pessoas com doenças do trato gastrointestinal (18).

A suplementação com vitamina A demonstrou diminuir a incidência de diarreia grave e a mortalidade por sarampo (9).

Nos países desenvolvidos, a deficiência de vitamina A é rara, contudo está associada a outras doenças como: cirrose hepática, pancreatite crónica, fibrose, síndrome do intestino curto e alcoolismo (18,25).

É importante salientar, que no papiro de Ebers já estavam descritos sintomas, assim como um tratamento para a cegueira noturna que incluía a aplicação de fígado de boi assado nos olhos, visto ser no fígado onde se armazena maior quantidade de vitamina A (17).

No entanto, não só o défice de vitamina A constitui um perigo para a saúde humana, como o seu consumo excessivo também o é, denominando-se de hipervitaminose A. Em casos de toxicidade aguda, os sinais e sintomas associados são: dores fortes de cabeça, náuseas, vertigens, visão turva, dores musculares, falta de coordenação, queda de cabelo e descamação da pele (25). E, em casos de toxicidade crónica, os sintomas de hipervitaminose A incluem: pele seca, dermatite, inflamação na cavidade oral, dores musculares, fadiga, depressão, dores de cabeça, doença mental e anormalidades nos testes hepáticos (25).

A hipercarotenemia consiste numa alteração da coloração da pele originada pelo consumo excessivo de alimentos ricos em caroteno (cenoura, abóbora, laranja), atribuindo uma pigmentação alaranjada à pele. Nesta situação, os carotenóides não são convertidos em retinol, pois os níveis de vitamina A estão dentro dos valores desejados (15,25).

Deste modo, existem doses diárias recomendadas, expressas em *Retinol Activity Equivalents* (RAE) para adultos do sexo feminino, de 700 RAE¹, ao passo que para adultos do sexo masculino, as doses diárias recomendadas sobem para 900 RAE (15).

As fontes alimentares ricas em vitamina A são o feijão-frade, manteiga, meloa, cenoura, queijo, gema do ovo, óleos de fígado de peixe, legumes de folhas verdes, fígado, manga, leite, pimentos vermelhos, batata-doce, etc (17).

Os retinoides podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento de doenças como a leucemia promielocítica aguda, retinite pigmentosa e doenças de pele (acne, psoríase) (17,26,27). No entanto, existem outros produtos de saúde cuja formulação contém vitamina A, como colírios e pomadas oftálmicas para o tratamento dos olhos secos e produtos tópicos para

¹ 1 RAE = 1µg de retinol = 12µg de β-caroteno (proveniente da alimentação) = 3.33 IU (International Units) da atividade da vitamina A

a diminuição das rugas e manchas. (17). Existe ainda a fórmula farmacêutica em cápsulas indicada no tratamento da deficiência de vitamina A em situações que se manifestem os seguintes sintomas: xerofthalmia, querotomalácia, alteração da visão noturna, secura e hiperqueratose da pele, diminuição da resistência a infecções; ou na prevenção de deficiência de vitamina A em casos de risco associadas a doenças gastrointestinais (28).

Quanto a interações com medicamentos, os corticosteroides podem diminuir a ação da vitamina A, a varfarina pode aumentar o seu efeito hipoprotrombinémico e a isotretinoína aumenta a sua toxicidade (18).

2.1.2. Vitamina D

A vitamina D ou calciferol apresenta duas formas principais ativas, a vitamina D₂ (ergocalciferol), que pode ser encontrada em alimentos de origem vegetal e a vitamina D₃ (colecalfiferol), que é encontrada em alimentos de origem animal (19).

Esta vitamina desempenha funções ao nível do desenvolvimento ósseo, produção de osteoclastos, resposta imunológica, no entanto, a sua principal função é ao nível da homeostasia do cálcio e do fósforo (17).

A deficiência de vitamina D tem consequências na mineralização do esqueleto. Nas crianças atrasa o crescimento e causa raquitismo (deformações ósseas e alterações nas articulações costocodrais, que são reversíveis após a correção da deficiência) (9). Em adultos pode causar osteomalacia devido à falta de cálcio e fósforo, originando sintomas como fraqueza muscular e dor (29,30). A osteomalacia leva a quadros de osteoporose, uma vez que há perda de tecido ósseo, fazendo com que o osso se torne mais frágil e poroso (9).

Para além dos problemas de saúde mencionados, o défice de vitamina D está associado a outras doenças como a esquizofrenia, depressão, doenças pulmonares, alguns tipos de cancro, doenças autoimunes, doenças infecciosas e doenças cardiovasculares (29,30).

Os motivos pelos quais podem acontecer situações de deficiência de vitamina D são (23):

- Insuficiente síntese de vitamina D através da pele, devido a uma exposição insuficiente à radiação solar que podem dever-se a diversos fatores como latitude, a estação do ano ter dias com pouca luminosidade, uso de protetor solar, pigmento da pele ou envelhecimento;

- Diminuição da biodisponibilidade por mal absorção, uma vez que certas doenças e fármacos reduzem a absorção de gorduras como é o caso da fibrose cística, doença celíaca, doença de Whipple, doença de Crohn e medicamentos para o colesterol elevado ou obesidade;
- Aumento do catabolismo por medicamentos anticonvulsivantes, glucocorticoides, para tratamento da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e imunossupressores;
- Diminuição da síntese de 25-hidroxivitamina D devido a falha renal;
- Aumento da perda de urina com 25-hidroxivitamina D devido à síndrome nefrótica;
- Diminuição da síntese de 1,25-dihidroxivitamina D por causa de doença crónica renal;
- Distúrbios hereditários e adquiridos, ao nível do metabolismo e da capacidade de resposta desta vitamina.

Estima-se que cerca de 1 bilião de pessoas em todo o mundo tenha deficiência ou insuficiência de vitamina D, dos quais os principais grupos de risco são grávidas, crianças, pessoas de pele escura e pessoas de regiões com pouca luz solar. As pessoas de pele escura são das mais afetadas com deficiência de vitamina D, pois a sua pele é rica em melanina e esta absorve a radiação ultravioleta B (UVB), diminuindo a capacidade da pele de sintetizar vitamina D. Em regiões com elevada exposição solar também existem situações de deficiência de vitamina D, pois há uma tendência para a pele destas pessoas ser escura, protegerem-se mais da radiação solar com protetor solar e roupas e, em casos de calor intenso resguardam-se no interior das casas (19,29,31).

A maioria da população necessita, apenas, de uma breve exposição solar para atingir os objetivos diários de síntese de vitamina D (15). No entanto, também podem ser consumidos produtos lácteos, ovos, cogumelos, salmão e truta para satisfazer as necessidades diárias de vitamina D (17). A dose diária recomendada de ingestão de vitamina D é entre 600 e 800 IU (*International Units*) para adultos saudáveis (21).

Por outro lado, a toxicidade de vitamina D é algo extremamente raro, contudo foram observadas situações de hipercalcemia a partir de doses diárias superiores a 50.000 IU (29).

Esta vitamina pode ser utilizada como suplemento alimentar ou medicamento para a profilaxia e tratamento da deficiência de vitamina D, profilaxia do raquitismo e osteomalacia em crianças e adultos, profilaxia do raquitismo em recém-nascidos prematuros, profilaxia de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com risco reconhecido, profilaxia de deficiência em vitamina D em crianças e adultos com malabsorção, tratamento do raquitismo e osteomalacia em crianças

e adultos, tratamento do hipoparatiroidismo e pseudo-hipoparatiroidismo em adultos ou medicamento adjuvante na terapêutica da osteoporose. Normalmente, o tratamento para a osteoporose pode incluir vitamina D, pois esta promove a absorção do cálcio (32).

Os medicamentos que interagem com a vitamina D para além daqueles mencionados anteriormente são (18):

- Antiepiléticos (podem aumentar o metabolismo da vitamina D);
- Glucocorticóides (inibem a absorção do cálcio dependente da vitamina D);
- Inibidores da protease e efavirenz (podem levar a situações de deficiência de vitamina D).

2.1.3. Vitamina E

A vitamina E é considerada um importante antioxidante lipídico, visto que elimina radicais livres, protegendo os fosfolípidos insaturados da membrana de sofrerem degradação oxidativa (15). Contudo, esta vitamina realiza outras funções que precisam de ser estudadas mais intensamente como ao nível do sistema imunológico, sistema reprodutivo, sistema nervoso, expressão genética e previne a agregação plaquetária (17,18).

Esta vitamina pode ser dividida em 2 grupos: tocoferóis (α, β, γ e δ) e tocotrienóis (α, β, γ e δ) (19). No entanto, o α -tocoferol é o que apresenta maior interesse, pois é a forma predominante no plasma (17).

A deficiência desta vitamina é rara, mesmo assim pode ser observada em casos de desnutrição grave, doentes com má absorção de lípidos e doenças genéticas (21). Nestes casos, os sintomas associados são do foro neurológico e/ou muscular e, normalmente, com suplementação de vitamina E, os mesmos melhoram ao fim de alguns meses (21,32). Na doença AVED (ataxia com deficiência isolada de vitamina E), o gene da proteína de transferência de α -tocoferol apresenta uma mutação, fazendo com que o α -tocoferol não se ligue à VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa) e, conseqüentemente, não haja regulação da concentração de vitamina E no plasma (33).

A toxicidade por vitamina E também é rara. No entanto, pessoas com défice de vitamina K ou que tomam anticoagulantes não devem tomar suplementos com vitamina E, visto que a suplementação com vitamina E (670 mg de RRR- α -tocoferol por dia, durante 12 semanas) demonstrou diminuir a γ -carboxilação da protrombina, fator de coagulação dependente de

vitamina K, diminuindo a capacidade de coagulação e, conseqüentemente, aumentando o risco de hemorragia (21,34).

A quantidade diária recomendada para um adulto é 15 mg e poderá ser encontrada em óleos vegetais e frutos secos (15).

Em Portugal, existe um medicamento não sujeito a receita médica em cápsulas contendo 150 mg de acetato de α -tocoferol como substância ativa, que apresenta como indicações terapêuticas: prevenir e tratar estados de deficiências de vitamina E e reduzir o risco de enfarte do miocárdio (35).

2.1.4. Vitamina K

A vitamina K apresenta duas formas na natureza, a vitamina K1 (filoquinona) e a vitamina K2 (menoquinona) e, uma outra forma, mas sintética, a vitamina K3 (menadiona) (15). A filoquinona está presente em todas as plantas que realizam fotossíntese, como o espinafre, a couve e legumes de folhas verdes em geral, mas também em óleos vegetais (36). A menoquinona é sintetizada por bactérias e encontrada em fontes animais como a carne, leite e queijo (19).

A vitamina K é fundamental na cascata da coagulação, visto que é necessária na ativação dos fatores de coagulação (19). Contudo, também apresenta um papel no desenvolvimento ósseo devido, principalmente, à osteocalcina (proteína óssea sem colagénio mais estudada). A osteocalcina depende de vitamina K e é produzida maioritariamente nos osteoblastos, que depois é secretada para a matriz óssea por vesículas. Como apresenta afinidade para os iões de cálcio liga-se a iões de hidroxapatita, regulando o tamanho da hidroxapatita. Também alinha os cristais de apatite às fibras de colagénio, aumentando desta forma a resistência óssea e protegendo contra fraturas ósseas (15,37).

A deficiência desta vitamina à semelhança das outras lipossolúveis tem como principais causas doenças que geram má absorção de gorduras e desnutrição, mas também a toma de anticoagulantes e antibióticos (21). As conseqüências desta deficiência englobam aumento do risco de hemorragia, mau desenvolvimento ósseo, osteoporose e maior incidência de doenças cardiovasculares (21). Esta deficiência é comum em recém-nascidos pelo facto da concentração de vitamina K no leite materno ser reduzida e terem pouco armazenamento desta vitamina no seu organismo (19,37). Por estes motivos, a OMS recomenda que após a primeira hora de vida,

os recém-nascidos devem receber uma injeção intramuscular com 1 mg de vitamina K de forma a prevenir eventos hemorrágicos (38).

Ao nível da toxicidade, a vitamina K1 e K2 não são consideradas tóxicas. Apesar de quando administrada por via intravenosa, a vitamina K1 poder gerar reações anafilactoides (21,37). Relativamente à vitamina K3 e aos seus derivados estes são extremamente tóxicos, uma vez que aumentam a captação de oxigénio no fígado e, por sua vez, a peroxidação lipídica, originando danos celulares, podendo levar à morte. Desta forma, a vitamina K3 foi retirada do mercado, pois constituía um perigo para a saúde, principalmente, em crianças, pois originava problemas como icterícia, hiperbilirrubinemia e anemia hemolítica (21,37).

A dose diária recomendada de vitamina K para um adulto é cerca de 90 a 120 µg/dia, variando entre género (15). E o mesmo é recomendado para indivíduos que façam medicação com anticoagulantes, o objetivo é manter a ingestão de alimentos dentro do normal e evitarem oscilações nos valores desta vitamina (39).

A vitamina K pode ser utilizada como antídoto da varfarina em casos onde o INR (*International Normalized Ratio*) ultrapasse os valores terapêuticos (18). Em Portugal, estão comercializadas soluções injetáveis contendo fitomenadiona (vitamina K1 sintética) com indicações terapêuticas para a profilaxia e tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido e, em dose superior (5 a 10 mg), para o tratamento de hemorragias ou em casos de risco de hemorragia resultante de hipoprotrombinemia grave, independentemente da origem (40,41).

2.2. Vitaminas hidrossolúveis

As vitaminas hidrossolúveis correspondem à vitamina C e ao complexo vitamínico B (tiamina ou vitamina B₁, riboflavina ou vitamina B₂, niacina ou vitamina B₃, ácido pantoténico ou vitamina B₅, piridoxina ou vitamina B₆, biotina ou vitamina B₇ ou H, ácido fólico ou vitamina B₉ e cobalamina ou vitamina B₁₂). Estas vitaminas apesar de pertencerem ao mesmo grupo têm poucas características em comum quanto à estrutura e função (42).

2.2.1. Vitamina C

A vitamina C possui uma forma reduzida e outra oxidada, o ácido ascórbico (AA) e o ácido desidroascórbico (DHAA), respetivamente (42).

Esta vitamina atua como cofator na síntese de colagénio (importante para os tendões, ligamentos, cartilagem, vasos sanguíneos, pele, gengivas, dentes), L-carnitina e catecolamina e no metabolismo da tirosina. Para além disto, elimina radicais livres e ajuda na manutenção das formas reduzidas dos iões metálicos (42). Ao nível do sistema nervoso central tem uma ação protetora, realizando amidação de péptidos, formação de mielina, potenciação sináptica e protege contra a toxicidade de glutamato (43).

A vitamina C tem ainda um importante papel na função imunológica ao nível (44):

- Barreira epitelial: Aumenta a síntese de colagénio; protege contra danos induzidos por espécies reativas de oxigénio; melhora a diferenciação de queratinócitos e a síntese de lípidos; aumenta a proliferação e migração de fibroblastos; acelera a cicatrização de feridas;
- Fagócitos: Atua como antioxidante; aumenta a quimiotaxia, a fagocitose, a produção de espécies reativas de oxigénio e a morte microbiana; facilita a apoptose e eliminação dos neutrófilos dos locais de infeção por macrófagos, diminuindo a necrose e o possível dano nos tecidos;
- Linfócitos B e T: Aumenta a diferenciação e proliferação; aumenta os níveis de anticorpos;
- Mediadores inflamatórios: Modula a produção de citocinas e diminui os níveis de histamina.

Desta forma, quando há deficiência de vitamina C, a imunidade fica comprometida e há maior suscetibilidade a infeções (44).

A deficiência grave de vitamina C, também denominada de escorbuto, é rara. Contudo, também podem ocorrer deficiências ligeiras desta vitamina, que são mais frequentes (9). Esta deficiência pode ser provocada por situações que causam inflamação e stress oxidativo, como por exemplo, sépsis, traumas, paragem cardíaca, cirurgias e queimaduras (21). Pessoas com certas condições clínicas (cirurgias bariátricas, problemas de má absorção, alcoolismo, desnutrição, diálise, tabagismo, diabetes, insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)) são mais propensas a desenvolver esta deficiência (21). Inicialmente, os sintomas associados são fadiga, irritabilidade, mialgias e, quando numa fase mais evoluída, dificuldade na cicatrização de feridas e outros problemas de pele, hemorragias, sangramento gengival, anemia, dor muscular e nas articulações, diversos problemas dentários e pode levar à morte (21,43).

Apesar da vitamina C ser bem tolerada pelo organismo em altas doses, o mesmo não é aconselhável. Em casos pontuais de uma ingestão de 5 a 10 g de vitamina C, os sintomas são diarreia e distensão abdominal (45). No entanto, pessoas a receber grandes doses, num longo período, poderão desenvolver cálculos renais e nefropatia devido ao aumento da excreção de oxalato, pois a vitamina C é parcialmente metabolizada em oxalato (21). Uma forma de minimizar esta situação é ingerir líquidos, cerca de 1,5 a 2 L por dia (46).

Esta vitamina não é sintetizada pelos seres humanos, desta forma tem de ser ingerida a partir da alimentação. Os alimentos onde se pode encontrar abrangem os citrinos, morango, brócolo e outros vegetais verdes. A dose diária recomendada para adultos saudáveis varia entre 90 e 100 mg, respetivamente. No entanto, mulheres a amamentar e grávidas têm necessidades maiores (21,43).

A suplementação ou tratamento com vitamina C pode ser utilizada em deficiências desta vitamina e como acidificante urinário. Porém, a administração de vitamina C em pessoas com talassemia, deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD), doença falciforme, anemia sideroblástica e hemocromatose deve ser realizada com precaução, utilizando-se doses baixas eficazes, pois a vitamina C interfere com o metabolismo do ferro, podendo aumentar a absorção de ferro não heme ou funcionando como quelante quando há sobrecarga de ferro (também acontece em sobrecarga de cobre), agravando estas doenças (21,46–48).

A administração de altas doses de ácido ascórbico em doentes com deficiência em G-6-PD gera quadros de hemólise, assim como recém-nascidos de mães que ingerem altas doses de ácido ascórbico podem gerar quadros de escorbuto induzido por efeito *rebound* (45).

Relativamente a interações medicamentosas (13,46,47,49):

- A vitamina C aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com deferoxamina, potenciando assim a toxicidade do ferro. Desta forma, a terapêutica intravenosa (IV) com ácido ascórbico apenas pode ocorrer 1 mês depois da terapêutica IV com desferroxamina;
- Doses elevadas de vitamina C podem aumentar a concentração plasmática de contraceptivos orais, pois diminui a depuração hepática;
- O ácido ascórbico diminui o tempo de protrombina, diminuindo a eficácia da terapêutica dos anticoagulantes;

- A dexametasona, a metilprednisolona e a prednisolona aumentam a excreção urinária de vitamina C, levando a uma diminuição das concentrações plasmáticas de vitamina C;
- O ácido acetilsalicílico diminui a absorção de vitamina C e a sua concentração a nível gástrico, também aumenta a excreção renal de vitamina C e pode provocar lesões no estômago.

Em doses elevadas, o ácido ascórbico pode diminuir o pH da urina, aumentando a reabsorção de medicamentos ácidos e reduzindo a reabsorção de medicamentos alcalinos (46).

A vitamina C está presente em vários produtos para a pele. No entanto, são utilizados derivados da vitamina C, uma vez que esta oxida quando em contacto com o ar, tornando-se extremamente instável. Os produtos tópicos com esta vitamina são despigmentantes (aclaram as manchas na pele), anti-inflamatórios, fotoprotetores e aumentam a síntese de colagénio (50).

A nível de medicamentos com ácido ascórbico, em Portugal são comercializados na forma de cápsulas, comprimidos efervescentes, soluções injetáveis, gotas orais e granulados e têm as seguintes indicações terapêuticas: prevenção e tratamento de estados clínicos de carência de vitamina C que não podem ser corrigidos através da alimentação e metemoglobinemia (como alternativa terapêutica) (46,51–53).

2.2.2. Tiamina ou Vitamina B₁

A vitamina B₁ também conhecida como tiamina foi a primeira vitamina hidrossolúvel a ser descrita. Esta desempenha um papel importante no metabolismo energético e no metabolismo de hidratos de carbono, atuando como cofator em enzimas envolvidas na produção de energia (ATP-adenosina trifosfato), síntese de moléculas celulares essenciais, síntese de neurotransmissores e controlo do stress oxidativo (21). Para além destas funções, também é importante no sistema nervoso e ajuda a normalizar o apetite (43).

A ingestão diária recomendada de tiamina é cerca de 1,1 e 1,2 mg para adultos saudáveis, variando entre faixas etárias e necessidades específicas, como gravidez e amamentação. As fontes alimentares ricas desta vitamina são: carne bovina e de porco, fígado, nozes e sementes (43). Quando há um baixo consumo destes alimentos e, contrariamente, um elevado consumo de arroz e cereais refinados, obtemos um fator de risco para a deficiência de vitamina B₁. Paralelamente, alimentos com anti-tiamina (exemplo, peixe cru) é um fator de risco adicional,

assim como o alcoolismo e a deficiência de folato, uma vez que estes últimos diminuem a absorção de tiamina (9,21).

A deficiência de vitamina B₁ na forma subclínica, isto é, sem manifestações detetáveis é considerado um problema de saúde pública em algumas regiões do planeta e as principais causas variam entre países em desenvolvimento e desenvolvidos (9). Nos países desenvolvidos esta deficiência é causada normalmente pelo alcoolismo, enquanto nos países em desenvolvimento a causa é geralmente derivada da malnutrição. No entanto, a deficiência em tiamina também pode advir de outras doenças (diabetes mellitus, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, doença renal, SIDA, cancro, insuficiência cardíaca congestiva) ou toma crónica de medicamentos (diuréticos) (42).

A deficiência de vitamina B₁ pode ser classificada em (9,54):

- Síndrome de Wernicke-Korsakov: Caracterizado por problemas neurológicos (perda de memória a curto prazo, confusão mental, desorientação temporal e espacial e mudanças de humor), comum em alcoólicos e pessoas com deficiência genética na transcetolase, uma enzima que depende da tiamina;
- Beribéri húmido (edematoso): Envolve o sistema cardiovascular e é caracterizado por taquicardia, dispneia e edema nas extremidades inferiores devido à insuficiência cardíaca (pode ser fatal);
- Beribéri seco: Envolve o sistema nervoso e é caracterizado por polineuropatia periférica e fraqueza nos membros inferiores;
- Beribéri Shoshin/infantil: Associado a crianças e é caracterizado por insuficiência cardíaca, afonia, acidose e aumento dos níveis de lactato.

A partir da suplementação podem ser revertidos os sintomas de deficiência de vitamina B₁ (9).

Relativamente à toxicidade da tiamina, não são conhecidos efeitos tóxicos, apenas com o aumento da dose se verificou um aumento da excreção urinária (21).

Em Portugal, a tiamina (ou sulbutiamina ou benfotiamina, formas sintéticas da tiamina) é comercializada em comprimidos e soluções injetáveis com indicações terapêuticas para o tratamento dos estados de astenia de causa identificada e profilaxia da deficiência de vitamina B₁ quando não é possível compensá-la através da alimentação (55,56).

2.2.3. Riboflavina ou Vitamina B₂

A vitamina B₂ ou riboflavina é um precursor de nucleótidos, como por exemplo, o mononucleotídeo de flavina e o dinucleotídeo de flavina adenina (9). Estes nucleótidos atuam como cofatores em reações metabólicas redox, produzindo energia a partir de hidratos de carbono, gorduras, proteínas e corpos cetônicos, ou coenzimas no metabolismo de aminoácidos e gordura (43).

A deficiência de vitamina B₂ normalmente está associada a outras deficiências do complexo B, uma vez que a vitamina B₂ está envolvida no metabolismo da niacina, piridoxina, cobalamina e folato e muito raramente é encontrada isolada.

Os principais grupos de risco desta deficiência são (9,21):

- Pessoas com problemas de má absorção;
- Baixa ingestão de produtos de origem animal;
- Alcoolismo;
- Disfunção da tiroide;
- Diabetes;
- Doença renal;
- Grávidas;
- Mulheres a amamentar;
- Pós-cirúrgico;
- Trauma;
- Queimaduras;
- Fraturas;
- Iodosos;
- Pacientes medicados com psicotrópicos, antidepressivos, tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas iniciais são inespecíficos e podem corresponder a fraqueza, fadiga, dor na boca, manifestações oculares (9). Com o avanço da deficiência surgem outros sintomas como dermatite seborreica, quilose, glossite, estomatite angular, disfunção cerebral, aplasia da medula e anemia. Este quadro de anemia resulta da redução da capacidade de absorção e utilização do ferro para a síntese de hemoglobina (21).

Em termos de toxicidade, esta vitamina não apresenta efeitos tóxicos para o organismo, apenas torna a urina com uma tonalidade amarela-alaranjada (43).

A dose diária recomendada é 1,3 mg para homens e 1,1 mg para mulheres, variando conforme a faixa etária e condições especiais. Os alimentos ricos em riboflavina são carne, produtos lácteos, legumes de folhas verdes, fígado, ovos e peixes gordos (21).

Em Portugal, a vitamina B₂ é comercializada como um suplemento alimentar em associação com outras vitaminas do complexo B e outras substâncias.

2.2.4. Niacina ou Vitamina B₃

A niacina também pode ser denominada por ácido nicotínico, vitamina B₃ e nicotinamida. Esta vitamina é convertida em nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), uma coenzima que está presente na maioria das células, participando na respiração celular, síntese de ácidos nucleicos, ácidos gordos e colesterol, reparação do ADN (ácido desoxirribonucleico) e produção de hormonas esteroides (43).

A vitamina B₃ é sintetizada no fígado a partir do triptofano (60 mg de triptofano dão origem a 1 mg de niacina) (9). No entanto, é recomendado a ingestão diária de, aproximadamente, 16 mg por dia para homens e 14 mg por dia para mulheres (estes valores variam dependendo da faixa etária e condições específicas, gravidez e amamentação). Os alimentos ricos em vitamina B₃ incluem carne, peixes gordos, cereais e vegetais de folhas verdes (21).

A deficiência grave de vitamina B₃ tem como consequência a pelagra. A pelagra é uma doença caracterizada por diarreia, demência e dermatite e, quando não tratada pode levar à morte. Esta doença está associada a dietas ricas em cereais, que apresentam baixa biodisponibilidade de niacina e/ou triptofano ou a casos de desnutrição. Contudo, também é visível em situações de alcoolismo, problemas de má absorção, tumores, quimioterapia e doença de Hartnup (9,21).

A vitamina B₃ quando ingerida em doses superiores a 30 mg por dia poderão ser visíveis sinais de rubor. Já em doses superiores a 3 g por dia os seus efeitos podem ser mais graves como hepatotoxicidade, que poderá levar à falência de órgãos e necessidade de transplante de fígado (21).

A niacina em elevadas doses pode atuar como um antilipidémico (42). Desta forma, o uso concomitante desta vitamina com estatinas não é aconselhado devido ao aumento da toxicidade de ambos, resultante de um sinergismo farmacodinâmico, aumentando também a probabilidade de rabdomiólise (57).

Atualmente em Portugal não estão disponíveis medicamentos com ácido nicotínico.

2.2.5. Ácido pantoténico ou Vitamina B₅

O ácido pantoténico ou vitamina B₅ é um precursor da coenzima A (CoA), importante na produção de energia e em vários processos metabólicos. A maioria do ácido pantoténico ingerido pelos seres humanos é obtida a partir dos derivados (ex.: CoA fosfopanteteína) que são posteriormente convertidos em ácido pantoténico por enzimas pancreáticas (21).

A deficiência desta vitamina é rara, pois está presente em vários alimentos, sendo visível apenas em casos de desnutrição grave. Em casos em que tal aconteça a produção de energia fica comprometida, originando manifestações clínicas similares às das outras vitaminas do complexo B como fadiga, depressão, fraqueza, insónia, apatia, sintomas gastrointestinais, sensação de queimadura e paralisia dos pés (15).

A nível de toxicidade, apenas foram descritos sintomas, diarreia leve e angústia, a partir de doses superiores a 10 mg por dia (43).

A dose diária recomendada de vitamina B₅ é cerca de 5 mg por dia para adultos, aumentando para mulheres grávidas e a amamentar, podendo ser atingido a partir de vísceras, carne, cogumelos, abacate, nozes, sementes e produtos lácteos (21).

O dexpanthenol, análogo alcoólico estável do ácido pantoténico, é utilizado em vários produtos tópicos por ter características que promovem a hidratação (reduz a perda de água e mantém a suavidade e elasticidade da pele) (58). Em Portugal está comercializado na forma de pomada e creme com indicações terapêuticas para a pele seca, áspera ou escamada; promoção da cicatrização e epitelização de feridas ligeiras, pele irritada e eritema da fralda; cuidados dos seios no período de aleitamento e tratamento de lesões dos mamilos. O dexpanthenol aparece muitas vezes associado a descongestionantes nasais em soluções para pulverização nasal de forma a promover a cicatrização de lesões na mucosa nasal (59,60).

2.2.6. Piridoxina ou Vitamina B₆

O nome vitamina B₆ refere-se a uma família, onde os seis compostos principais são: piridoxina-5-fosfatase, piridoxal-5-fosfatase, piridoxamina-5-fosfatase, piridoxal, piridoxamina e, a mais

conhecida, a piridoxina. Esta vitamina está presente na carne, peixe, grão-de-bico, grãos integrais, nozes, batatas e bananas e a sua dose diária recomendada é entre 1,3 e 1,7 mg (21,43).

A vitamina B₆ tem como principal função atuar como cofator no metabolismo de aminoácidos. Contudo, executa mais funções ao nível da glicogénese, descarboxilação de aminoácidos em neurotransmissores, síntese de hemoglobina e expressão genética (43).

A deficiência de vitamina B₆ é rara, no entanto é mais frequente quando associada a outras deficiências vitamínicas do complexo B (9). As principais causas desta deficiência consistem em desnutrição, problemas de má absorção e alcoolismo e os principais grupos de risco incluem (21):

- Alcoólicos;
- Pessoas em diálise;
- Idosos;
- Pós-operatório;
- Infecções (VIH, hepatite);
- Grávidas;
- Pessoas a fazerem medicação com isoniazida, cicloserina e penicilamina.

Os antibióticos para o tratamento da tuberculose (isoniazida e cicloserina) inativam a piridoxal-5-fosfatase, promovendo o desenvolvimento de deficiência de vitamina B₆. Uma forma de prevenir esta deficiência é suplementar estes doentes com vitamina B₆ em doses superiores a 50 mg por dia (13).

A penicilamina diminui os níveis de piridoxina (vitamina B₆) por um mecanismo de interação inespecífico (61).

A deficiência desta vitamina leva a quadros de depressão, encefalopatia, diminuição da resposta imunológica, dermatite seborreica, anemia microcítica e convulsões epiléticas dependentes de piridoxina (21,43).

Em relação a toxicidade de vitamina B₆, não foram registadas reações adversas a partir do consumo elevado de alimentos com esta vitamina, mas a administração de elevadas doses a longo prazo origina neuropatias periféricas graves (43,62).

A piridoxina é utilizada, em comprimidos e soluções injetáveis, na profilaxia e tratamento de deficiências de vitamina B₆ induzida por medicamentos ou não; diagnóstico e tratamento de

epilepsia e convulsões piridoxina-dependentes; adjuvante no tratamento de intoxicação por álcool e no alcoolismo; tratamento de distúrbios hereditários relativos ao metabolismo de aminoácidos (homocisteinúria ou hiperoxalúria primária); e no tratamento da anemia sideroblástica. No entanto, elevadas doses de piridoxina durante longos períodos de tempo pode levar a neuropatias periféricas graves, sendo por isso necessário monitorizar as doses ao longo dos tratamentos (62,63).

A vitamina B₆ antagoniza o efeito de alguns medicamentos, como por exemplo a levodopa. Esta vitamina aumenta o metabolismo da levodopa, diminuindo a quantidade de fármaco que entra no sistema nervoso central, tendo por isso menor efeito terapêutico na doença de Parkinson. Desta forma, os doentes a realizarem terapêuticas com levodopa não devem tomar suplementos nem medicamentos contendo vitamina B₆ (64).

Um outro caso onde a vitamina B₆ diminui o efeito terapêutico são nos fármacos anticonvulsivantes (exemplo: fenobarbital e fenitoína). Esta vitamina quando em doses superiores a 200 mg por dia, aumenta o metabolismo da fenitoína, diminuindo, consequentemente, o seu efeito terapêutico (65).

2.2.7. Biotina ou Vitamina B₇

A biotina, vitamina B₇ ou vitamina H está presente em todas as células do organismo. Esta vitamina atua como coenzima para carboxilases, participando no metabolismo de ácidos gordos, glicose e aminoácidos, na regulação genética e, ainda afetando as funções das células T e células *natural killer* (21).

A deficiência de biotina é caracterizada por alopecia, conjuntivite, dermatite, unhas quebradiças e distúrbios neurológicos. O grupo de risco desta deficiência engloba pessoas com deficiência de biotinidase (doença neurocutânea hereditária autossômica recessiva, onde as atividades das carboxilases ficam comprometidas), uso prolongado de antibióticos, alcoolismo, nutrição parentérica prolongada, mulheres grávidas e a amamentar, consumo de grandes quantidades de clara de ovo crua, denutrição, tabagismo e problemas gastrointestinais (42,66).

Quanto a problemas de toxicidade, não foram registados quaisquer efeitos nocivos a longo prazo mesmo em doses superiores a 60 mg por dia (67).

A dose diária recomendada de vitamina B₇ é cerca de 40 mg para um adulto saudável e 45 mg para mulheres a amamentar e pode ser encontrada nos produtos lácteos, vísceras, gema de ovo e vegetais (21).

Os suplementos com biotina apesar de serem vulgarmente vendidos para o crescimento e fortalecimento do cabelo e unhas e saúde da pele, necessitam de mais estudos para comprovar a sua eficácia (68).

2.2.8. Folato ou Vitamina B₉

A vitamina B₉ ou folato é uma vitamina hidrossolúvel que está naturalmente presente nos alimentos, enquanto a forma mais conhecida e utilizada, o ácido fólico, é a forma sintética do folato (69). Este último tem maior biodisponibilidade, sendo por este motivo utilizado em suplementos, fortificação de alimentos e tratamento de deficiência de vitamina B₉ (70).

Estes compostos atuam como coenzimas no metabolismo de hidratos de carbono simples, assim como nas reações de síntese da timidina e purina e no metabolismo de aminoácidos (71).

A deficiência de vitamina B₉ é comum e as causas advêm de uma ingestão diária insuficiente, problemas de má absorção, aumento das necessidades (ex. gravidez, amamentação), medicamentos, defeitos congénitos ou secundariamente a uma deficiência de vitamina B₁₂ (21,71).

Os medicamentos que podem levar à deficiência de vitamina B₉ são (13):

- Sulfasalazina (diminui a absorção da vitamina B₉);
- Metotrexato (antagonista da vitamina B₉);
- Sulfametoxazol + trimetoprim (inibem a diidrofolato redutase);
- Fenitoína (aumenta o metabolismo da vitamina B₉ e diminui a sua absorção. Quando se inicia uma terapêutica com fenitoína, é necessário suplementar com doses iguais ou superiores a 1mg por dia de ácido fólico).

As consequências desta deficiência traduzem-se em anemia megaloblástica, anemia macrocítica, defeitos no tubo neural do feto, atraso no crescimento, doenças cardiovasculares e função cognitiva prejudicada. Uma outra consequência desta deficiência é o aumento do desenvolvimento de certos tipos de cancro, nomeadamente, colorretal e no pâncreas (24,72). Tal acontece, visto que o ácido fólico é necessário para a síntese de ADN e, em situações de

deficiência desta vitamina, há um aumento de mutações no ADN, como em genes supressores de tumores ou em proto-oncogenes, promovendo o desenvolvimento de tumores (72).

A dosagem de ácido fólico necessária para prevenir ou reverter a sua deficiência depende do estado clínico do doente, em caso de (70):

- Anemia megaloblástica: 5 mg/dia durante 4 meses (na gravidez o tratamento é até ao final da mesma); pessoas com problemas de má absorção, a dose pode ir até 15 mg/dia durante 4 meses;
- Estados hemolíticos crónicos e diálise renal: Em profilaxia e dependendo da dieta e da taxa de hemólise, a dose pode variar entre 5 mg diários a semanais;
- Gravidez: Em profilaxia, a dose varia entre 200 e 500 µg/dia.

Relativamente à toxicidade de ácido fólico, esta também tem efeitos nocivos no organismo humano, nomeadamente, hepatotoxicidade; aumento da incidência de cancro; resistência à insulina e ocultação da deficiência de vitamina B₁₂ (21). O aumento da incidência de cancro é explicado pelo facto de elevada ingestão de ácido fólico fazer com que a síntese de ADN aumente, assim como a replicação dentro das células, produzindo uma resposta ineficaz das células *natural killer* às células cancerígenas (72). Em alguns estudos a resistência à insulina induzida por elevadas doses de ácido fólico foi demonstrada através de níveis baixos de adiponectina, uma vez que esta hormona protege contra o desenvolvimento de diabetes tipo II (72).

A dose diária recomendada é de 330 mg de DFE (*Dietary folate equivalent*) e para mulheres grávidas e a amamentar a dose recomendada é o dobro. Este valor pode ser atingido diariamente pela maioria da população através de vegetais de folhas verdes, leguminosas, frutas, ovos e nozes (21,69).

O ácido fólico é comercializado em Portugal na forma de comprimidos e tem como indicações terapêuticas (73):

- Tratamento da anemia megaloblástica por deficiência em folatos devido a malnutrição, síndromes de má absorção, aumento da sua utilização em situações de gravidez e estados hemolíticos crónicos;
- Profilaxia da deficiência de folato induzida por medicamentos;
- Prevenção de defeitos do tubo neural do feto para mulheres que planeiam engravidar e conhecidas por ser de risco.

2.2.9. Cobalamina ou Vitamina B₁₂

A vitamina B₁₂ é o nome dado ao grupo das cobalaminas. Esta é considerada uma vitamina hidrossolúvel biossintetizada apenas por microrganismos, principalmente anaeróbios, e arqueobactérias na presença de cobalto. Os seres humanos conseguem sintetizar esta vitamina, no entanto, não a conseguem absorver devido ao facto de ser produzida no cólon e absorvida no intestino delgado (74). Desta forma, os seres humanos têm de ingerir esta vitamina a partir da alimentação (carne, peixe, ovos e os produtos lácteos). A dose diária recomendada para um adulto é 2,4 mg/dia (21).

Esta vitamina é importante, uma vez que interfere no metabolismo mitocondrial, resposta imunológica, preservação da integridade do DNA e da bainha de mielina, síntese de neurotransmissores, formação das células sanguíneas e outras funções neurológicas (21).

A deficiência de vitamina B₁₂ abrange cerca de 10 a 26% da população europeia, tendo como principais grupos de risco (21,75):

- Pessoas com baixa ingestão de vitamina B₁₂ (alcoolismo, vegetarianos, veganos, idosos);
- Anemia perniciosa e síndrome de Sjögren;
- Má absorção de vitamina B₁₂ associada a gastrite crónica, gastrite atrófica ou a *Helicobacter pylori*;
- Contracetivos orais, terapia hormonal de substituição e gravidez;
- Deficiência de transcobalamina II
- Interações medicamentosas (metformina)

Vários estudos reportam que o tratamento da diabetes com metformina, aumenta o risco de deficiência de vitamina B₁₂, visto que a metformina faz com que a vitamina B₁₂ não seja bem absorvida porque há inibição da endocitose mediada pelo recetor dependente de cálcio do complexo Fator Intrínseco-B₁₂ (13,76,77).

A deficiência desta vitamina prejudica a utilização do folato, eleva níveis de homocisteína plasmática, causa fraqueza, fadiga, perda de memória e, quando grave, pode resultar em quadros de anemia megaloblástica e desmielinização do sistema nervoso central, levando a vários distúrbios neurológicos (76). Em crianças pode ter consequências graves no desenvolvimento

(9). Por outro lado, não são conhecidos casos de toxicidade de vitamina B₁₂, nem existem valores de referência para tal (21).

O composto mais utilizado em tratamentos, suplementação e fortificação de alimentos é a cianocobalamina. Em Portugal, as formas farmacêuticas disponíveis são comprimidos e soluções injetáveis, estas últimas muito utilizadas em ambiente hospitalar. É utilizada na prevenção e tratamento de estados de deficiência de vitamina B₁₂, anemia perniciosa, pós-gastrectomia, ressecção do íleo, deficiências nutricionais, mal absorção congénita da cobalamina, deficiência congénita do fator intrínseco, deficiência em transcobalamina II, metilamonilacidúrias, crianças nascidas de mães deficientes em cobalamina e testes de absorção da cobalamina. Contudo, esta está contra-indicado em tumores malignos devido ao seu efeito no crescimento dos tecidos com taxas de multiplicação celular elevadas (78,79).

3. Minerais essenciais

Os minerais são elementos inorgânicos que podem ser classificados como tóxicos, potencialmente essenciais (vanádio, níquel, arsênio, bromo e estanho) ou essenciais. Relativamente aos minerais essenciais, os fundamentais para o normal funcionamento do corpo humano, estes podem ser divididos em (80,81):

- Macrominerais (sódio, potássio, magnésio, cálcio, cloro, fósforo e enxofre);
- Microminerais ou elementos traço ou oligoelementos (crómio, ferro, cobre, manganês, zinco, selênio, cobalto, molibdénio, flúor, silício e iodo), que estão presentes no organismo em quantidades inferiores a 0,01%.

Para que os minerais tenham a classificação de minerais essenciais têm de estar presente em todos os tecidos do corpo humano, em casos de ausência total no organismo causam lesões irreversíveis e prejudicam gravemente as funções vitais e, a partir da suplementação podem ser restauradas as funções fisiológicas (80).

No entanto, apesar destes minerais serem fundamentais para a manutenção do estado de saúde, a sua deficiência e toxicidade têm sido associadas ao aparecimento de doenças autoimunes, metabólicas, neurodegenerativas e certos tipos de cancro, podendo em casos mais graves provocar a morte (**Figura 3.1**) (80,81).

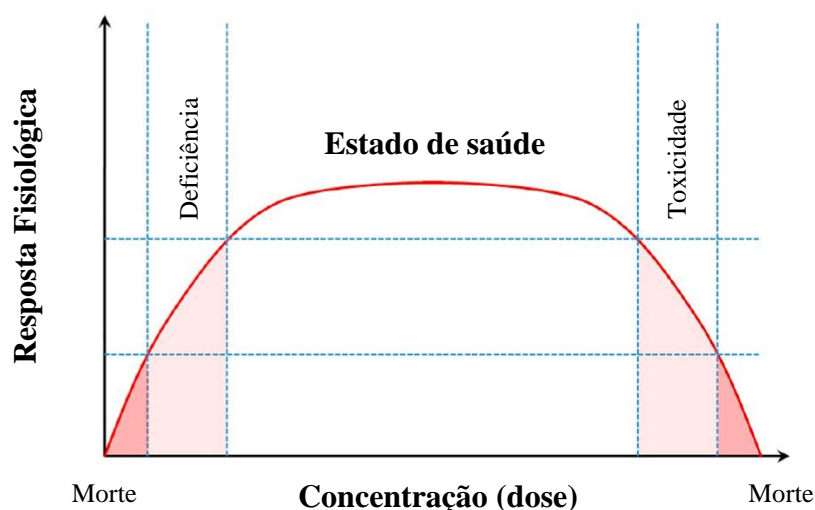


Figura 3.1 Gráfico dose-resposta para minerais essenciais. (Adaptado de Zoroddu, et al., (2019) (80))

Neste trabalho vão ser discutidos apenas 4 dos minerais essenciais, nomeadamente, o selénio, o zinco, o ferro e o iodo, uma vez que segundo a EURRECA, estes são os minerais essenciais mais importantes tendo por base a evidência científica, a relevância para a saúde pública e a heterogeneidade das recomendações (4).

3.1. Selénio

O selénio apresenta duas formas orgânicas (selenometionina e selenocisteína) e as formas inorgânicas (selenito, seleneto, selenato e o elemento selénio) (82).

A forma como o selénio atua no organismo é a partir de selenoproteínas, proteínas contendo um aminoácido de selenocisteína. Estas selenoproteínas estão presentes em todos os órgãos e tecidos do corpo humano e executam várias funções importantes para a saúde (82,83):

- Glutathione peroxidase (GPx): Enzimas antioxidantes;
- Selenoproteína da cápsula mitocondrial: Protege os espermatozóides em desenvolvimento da destruição oxidativa e polimeriza uma proteína estrutural para a estabilidade/motilidade do esperma adulto;
- GPx dos núcleos do espermatozóide: Necessária à maturação do esperma e fertilidade masculina;
- Iodotironina deiodinases: Produção e regulação da hormona tiróidea ativa (triiodotironina) e da tiroxina
- Tioredoxina redutases: Redução dos nucleótidos na síntese do ADN, regeneração dos sistemas antioxidantes, manutenção do estado redox intracelular, crítico para a viabilidade e proliferação da célula e regulação da expressão genética;
- Selenofosfato sintetase: Síntese de selenofosfato, precursor da selenocisteína, essencial à síntese de selenoproteínas;
- Selenoproteína P: Protege as células endoteliais da deterioração por peroxinitrito, função antioxidante e de transporte;
- Selenoproteína W: Presente no metabolismo do esqueleto e músculo cardíaco, antioxidante nas células cancerígenas do pulmão, protege o mioblasto em desenvolvimento e é ligante de cálcio;
- 15 kDa selenoproteína: Parece proteger as células da próstata do desenvolvimento de carcinomas e envelhecimento de proteínas

- Selenoproteína espermátide ligada ao ADN: Protege os espermatozóides em desenvolvimento;
- Selenoproteína N: Promove o desenvolvimento muscular adequado, proliferação celular, sinalização redox e homeostasia do cálcio;
- Selenoproteína S: Elimina proteínas malformadas do retículo endoplasmático rugoso e regula a inflamação;
- Selenoproteína K: Parece ter ação antioxidante e no desenvolvimento;
- Selenoproteína H: Regulação genética da síntese de glutathione, fator de transcrição e aumento da viabilidade celular,
- Selenoproteína R: Antioxidante, metabolismo da metionina e reparação de proteínas;
- Selenoproteína M: Enovelamento de proteínas e antioxidante.

Assim, para que o organismo obtenha a quantidade de selênio necessária para executar todas as funções mencionadas, deve ser ingerido por dia entre 50 a 70 µg (dose recomendada) a partir de cereais e produtos de origem animal (ovos, peixe, carne, leite) (21,84).

Quando existe deficiência em selênio, o sistema imunológico fica comprometido, aumentando a incidência e a virulência das infecções virais. Isto acontece porque as selenoproteínas apresentam altos níveis de expressão de linfócitos T e macrófagos, necessários para induzir a apoptose de células infectadas (8).

Se esta deficiência for grave (concentração de selênio < 20 µg/L) pode ter como consequência a doença de Keshan ou doença de Kashin-Beck (21). A doença de Keshan é uma cardiopatia e, portanto, associada a manifestações clínicas como insuficiência cardíaca, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e aumento do coração. A doença de Kashin-Beck é uma osteoartropatia degenerativa caracterizada por atrasar o crescimento, rigidez matinal, dor artrítica e problemas nas articulações (85). Estas doenças são endêmicas em várias regiões da China, visto que os solos apresentam baixas concentrações de selênio. Desta forma é necessária a fertilização dos solos com selênio ou fortificação do sal para aumentar a concentração de selênio nos alimentos (9). Na maioria dos casos, as doenças de Keshan e Kashin-Beck aparecem concomitantemente com a deficiência de iodo, uma vez que níveis baixos de selênio fazem com que haja menos selenoproteína iodotironina deiodinases e, conseqüentemente, diminuição da síntese de iodo (86).

A tireoide é o local do corpo humano com maior quantidade de selênio, tendo este uma ação antioxidante e metabólica da hormona tiroideia. Em vários estudos foi reportado que em áreas

com maior deficiência deste oligoelemento há maior prevalência de doenças da tireoide. Por outro lado, foi relatado que a suplementação de selênio reduziu os níveis de autoanticorpos em pessoas com tireoidite de Hashimoto, uma doença inflamatória autoimune crônica da tireoide (84).

Quer o excesso como a deficiência de selênio, aumentam a mortalidade e o risco de desenvolver diabetes tipo II e cancro da próstata. O consumo excessivo de selênio tem outras consequências para o organismo como selenose (toxicidade por selênio, ingestão diária de 200 µg/dia por longos períodos de tempo), alopecia, problemas dermatológicos e aumento do risco de desenvolvimento de cancro da pele (87,88).

Desta forma, níveis adequados de selênio têm estado associados a uma maior capacidade de resposta do sistema imunitário, diminuição da progressão da doença em doentes com HIV, aumento da fertilidade masculina e diminuição das doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (86).

O selênio pode ser encontrado em suplementos alimentares para o fortalecimento do sistema imunitário e tratamento da caspa, dermatite seborreica e outras doenças de pele (82).

3.2. Zinco

O zinco é o segundo micromineral com maior representatividade no corpo humano. Este oligoelemento é essencial para a vida humana, uma vez que participa em variados processos fundamentais (32,89):

- Síntese de hidratos de carbono, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos;
- Metabolismo de outros micronutrientes;
- Manutenção da integridade das células e, conseqüentemente, dos órgãos;
- Regulação da expressão genética;
- Fator catalítico em enzimas (desidrogenases, transferases, hidrolases, liases, isomerasas e ligases).
- Metabolismo da glicose;
- Síntese de insulina;
- Cicatrização de feridas;
- Sistema imunológico.

Desta forma, o zinco deve ser ingerido diariamente através de carnes magras, marisco, nozes, leite e feijão, uma vez que o corpo não o consegue armazenar (89). As doses diárias recomendadas de ingestão de zinco diferem conforme as diferentes organizações que as propõem. Contudo, segundo a OMS, as mulheres devem ingerir entre 3 e 9,8 mg e os homens entre 4,2 e 14 mg por dia (21).

A absorção do zinco é influenciada por fitatos, fibras e lenhinas, em fontes de origem vegetal e, no caso do leite de vaca, a biodisponibilidade também diminui devido ao cálcio e à caseína (24).

Este oligoelemento desempenha um papel fulcral no sistema imunológico. Na imunidade adaptativa, a timulina não peptídica é dependente do zinco para estimular o desenvolvimento dos linfócitos T. Na imunidade inata, o zinco regula a produção de citocinas e a libertação de espécies reativas de oxigénio. Assim, em casos de deficiência de zinco, a imunidade Th1 diminui, promovendo reações inflamatórias e, conseqüentemente, aumentando a secreção de interleucina 1 β e supressão das células pró-inflamatórias Th17. Em casos de quelação dos iões de zinco, os neutrófilos ficam inibidos, não realizando as suas funções (quimiotaxia, fagocitose, desgranulação, secreção de citocinas, etc) (5).

A deficiência de zinco afeta 17,3% da população mundial, registando-se em África e Ásia percentagens mais elevadas (24). Os principais grupos de risco são grávidas, mulheres a amamentar, bebés, crianças e adolescentes, visto serem os grupos com maior necessidade de zinco (89).

Para além do aumento das necessidades, existem outras causas que podem levar a quadros de deficiência de zinco como insuficiente ingestão de alimentos com zinco, transtornos alimentares, alimentação vegetariana ou vegana, problemas de má absorção e elevada excreção (21).

Os casos graves de deficiência de zinco estão associados a pessoas com acrodermatite enteropática (doença genética), nutrição parentérica sem zinco, alcoolismo e após tratamentos com penicilina. As manifestações clínicas englobam alopecia, hipogonadismo no homem, perda de peso, erupção cutânea, atraso no crescimento, má cicatrização, diarreia, comprometimento do sistema imunológico e perda do palato e olfato. Apesar desta situação estar bem caracterizada, os quadros de deficiência ligeira de zinco são difíceis de serem reconhecidos (90).

A toxicidade de zinco depende da via (cutânea, oral ou inalatória) e dose (entre 1 e 2 g), podendo ser aguda ou crónica. Quando a toxicidade é aguda os sintomas associados são náuseas, vômitos (por vezes com sangue), perda de apetite, diarreia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, necrose hepática e dores de cabeça (89). O tratamento desta é realizado com antieméticos, inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H₂ e ingestão de líquidos. Quando a toxicidade é crónica leva a quadros de anemia sideroblástica, granulocitopenia, síndrome mielodisplasia e efeitos neurológicos. Neste caso, é feito um tratamento com sulfato de cobre (21).

No mercado português existem medicamentos, suplementos alimentares e outros produtos de saúde com zinco na sua formulação.

A nível de medicamentos existem cápsulas contendo acetato de zinco para o tratamento da doença de Wilson, onde tiram partido das funções do zinco como oligoelemento (91). No entanto, para além destas cápsulas, existem ainda outros produtos de saúde onde se retira partido de outras propriedades do zinco como produtos de higiene oral (soluções para gargarejar para o tratamento de gengivites e estomatites não graves e no alívio da odontalgia) e problemas dermatológicos (pomadas, cremes e suspensões cutâneas para o tratamento da dermatite das fraldas, queimaduras do primeiro grau e cicatrização de feridas superficiais ou para o tratamento e controlo da dermatite seborreica) (92–94). Existem ainda outros produtos com zinco, mas em associação com outras substâncias ativas (95).

A suplementação com zinco tem como intuito reduzir as infeções agudas do trato respiratório, previne a mortalidade relacionada com a pneumonia e melhora o apetite (96).

Relativamente a interações de medicamento-micronutriente (13):

- As cefalosporinas diminuem a absorção do zinco;
- O zinco diminui a absorção das tetraciclina;
- Os anti-hipertensores inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas do recetor da angiotensina aumentam a excreção renal de zinco;
- O etambutol aumenta a excreção renal de zinco;
- Os bisfosfonatos em conjunto com o zinco diminuem a absorção de ambos.

3.3. Ferro

O ferro é o elemento com maior representatividade no organismo humano. A maioria do ferro é encontrado na mioglobina e na hemoglobina (aproximadamente 80%) e o restante está armazenado na forma de ferritina e hemossiderina ou envolvido em processos enzimáticos ou no plasma ligado à transferrina (80).

A sua principal função é transportar o oxigênio dos pulmões para os outros tecidos sob a forma de hemoglobina (9). Contudo, também realiza funções na síntese de ADN, no metabolismo energético e na transferência de elétrons (1,14).

O ferro apresenta duas formas: ferro heme, presente em produtos de origem animal como carne, peixe, fígado e marisco, e ferro não heme, presente em vegetais, nozes e feijões. No entanto, o ferro heme apresenta maior biodisponibilidade que o ferro não heme (24).

Relativamente às doses diárias recomendadas, estas variam entre 8 e 18 mg conforme a faixa etária e o sexo (21).

A deficiência de ferro é considerada um problema de saúde pública e o distúrbio nutricional mais comum em todo o mundo, afetando cerca de 25% da população mundial, sendo os países em desenvolvimento os mais afetados (África, Ásia e América do sul) (97).

Os grupos que apresentam maior risco de desenvolver deficiência em ferro são mulheres em idade fértil, grávidas, mulheres a amamentar, crianças, adolescentes, pessoas em diálise e indivíduos que realizaram cirurgias recentes. Regra geral, as mulheres e as crianças são as mais afetadas com este problema, uma vez que têm necessidades maiores de ferro, mais concretamente, devido ao crescimento, menstruação e, eritropoiese e crescimento fetal (21,24).

A deficiência de ferro leva a quadros de anemia (baixa concentração de hemoglobina no sangue), prejudica a função cognitiva, o crescimento e aumenta a mortalidade sobretudo materna e infantil (9). Esta deficiência também apresenta consequências a nível económico, inibindo o indivíduo nas suas atividades laborais, pois diminui a produtividade, causa fadiga mental, cansaço, irritação, perda de concentração, tonturas e dores de cabeça, levando, por vezes, ao diagnóstico errado de depressão e, posteriormente, tratada incorretamente com antidepressivos (21,98).

As causas principais que levam a quadros de deficiência são (9):

- Problemas de má absorção devido à ingestão de fitatos ou outros compostos fenólicos, visto que estes inibem a absorção de ferro;
- Infecções parasitárias que causem perdas de sangue (ancilostomíase, esquistossomose, ascaris);
- Ingestão insuficiente de ferro;
- Ingestão insuficiente de vitamina C, uma vez que a vitamina C aumenta a absorção de ferro.

Um outro problema são os inibidores da bomba de prótons que interagem com o ferro, aumentando o pH do ácido gástrico. Isto faz com que a solubilidade e a absorção do ferro férrico diminuam (14).

A OMS estimou uma prevalência de anemia de 15% para Portugal. No entanto, os dados contrariam os da AWGP (Anemia Working Group Portugal), que estimou uma prevalência de anemia de 20,6% em Portugal, valor que é superior aos dos outros países desenvolvidos (apresentam uma média de 9%) (97,98). Desta forma, Portugal depara-se com uma problemática moderada de saúde pública (prevalência >20%) (**Tabela 3.1**), de acordo com os critérios da OMS para avaliar a gravidade desta situação (9).

Tabela 3.1 Critérios para avaliar a gravidade da anemia em saúde pública (9)

Gravidade do problema de saúde pública	Prevalência da anemia (% da população)
Nenhum	≤ 4.9
Leve	5 a 19.9
Moderado	20-39.9
Grave	≥40

No ano de 2018 foram confirmados 155 óbitos devido a anemia por deficiência de ferro (**Figura 3.2**), a maioria destes tinham idade igual ou superior a 75 anos de idade (99). Neste sentido é importante sensibilizar a população portuguesa para este problema de saúde, visto que a maioria o desconhece, assim como os rastreios, o diagnóstico e o tratamento dos casos existentes de anemia em Portugal, para que estes resultados diminuam e, assim, se aumente a qualidade de vida da população em geral (97).

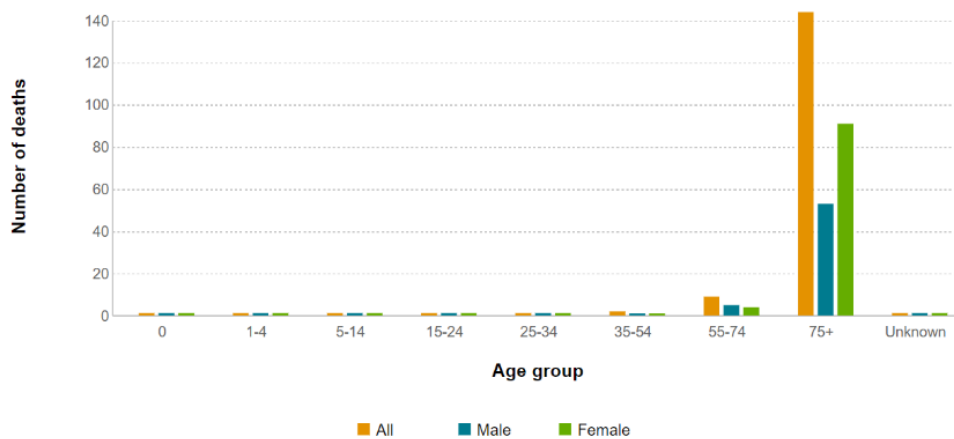


Figura 3.2 Número de mortes devido a anemia por deficiência de ferro, em Portugal (Retirado de WHO MORTALITY DATABASE (2018) (99))

As deficiências de ferro devem ser confirmadas com um hemograma, reticulócitos e parâmetros do metabolismo do ferro na ausência de doença crónica ou hemoglobinopatia e só depois da confirmação se deve iniciar o tratamento. O tratamento deve ser realizado, preferencialmente, por via oral com doses fracionadas, perfazendo uma dose entre 100 e 200mg por dia de ferro. As reações adversas desta terapêutica, como náuseas, obstipação e diarreia são rotineiramente relatadas (21,100).

Em Portugal, estão comercializadas soluções orais, comprimidos para mastigar, comprimidos de libertação prolongada e soluções injetáveis ou para perfusão para o tratamento e/ou prevenção de estados deficientes de ferro. O tratamento por injeção ou perfusão intravenosa com carboximaltose férrica deve ser realizado apenas em casos nos quais o tratamento oral foi ineficaz ou não pode ser utilizado (101).

Por outro lado, o ferro também pode ser tóxico quando em excesso no organismo, estando associado a situações como (102):

- Hemocromatose hereditária ou adquirida: Sobrecarga de ferro devido a uma deficiência de hepcidina (proteína reguladora do ferro);

- Talassemia;
- Acumulação de ferro devido a transfusões de sangue frequentes.

As manifestações da toxicidade de ferro englobam fadiga crônica, dor nas articulações e diabetes (21).

Numa fase mais avançada de toxicidade, pode levar à falência de órgãos como o fígado e o pâncreas, mas também problemas hepáticos, hipogonadismo, hipopituitarismo, problemas cardíacos e aumento da pigmentação na pele devido ao excesso de ferro que se acumula nos vários órgãos (102).

Nestes casos de sobrecarga de ferro, o tratamento pode ser realizado com (21,103–106):

- Flebotomia: Remoção de 200 a 400 mL de sangue, em casos que não haja quadro de anemia. Este tratamento requer monitorização dos níveis de ferritina sérica, podendo os intervalos entre cada tratamento variarem de indivíduo para indivíduo ou ser necessário apenas uma flebotomia;
- Alterações na dieta: Alimentação rica em fitatos e outros compostos fenólicos (legumes, cereais, chá, café, milho-zaburro e outras variedades de milho);
- Quelantes do ferro: Desferroxamina (também é útil no tratamento do envenenamento agudo por ferro e diagnóstico de sobrecarga de ferro), deferriprona e deferasirox.

3.4. Iodo

O iodo está presente no corpo humano na forma de iodeto em pequenas quantidades, principalmente, na tiroide. Este elemento é necessário na regulação da glândula da tiroide e para a síntese de hormonas tiroideias, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Estas hormonas são importantes no crescimento, desenvolvimento e regulação de processos metabólicos (21,107).

O iodo está presente em alimentos como algas e peixes do mar. Os vegetais e os cereais também poderão ser uma boa fonte de iodo, mas dependem da concentração de iodo presente nos solos (107).

A deficiência de iodo é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, afetando principalmente grávidas e crianças. Este problema está presente em 23 países, tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento, no entanto, o Sudeste Asiático, a América do Sul e

a África Central são as regiões mais afetadas. Em 2013, a OMS estimou que 35% da população mundial tinha uma ingestão insuficiente de iodo (21,108,109).

A principal causa de deficiência de iodo é a baixa ingestão de alimentos com este mineral, levando ao hipotireoidismo e outros problemas de saúde denominados coletivamente por distúrbios da deficiência de iodo (108). Estes distúrbios da deficiência de iodo afetam de forma diferente consoante a faixa etária, no entanto, o bócio, a suscetibilidade aumentada à radiação nuclear e em casos graves de deficiência, o hipotireoidismo são comuns a todas (110).

O bócio, sinal visível da deficiência de iodo, consiste numa hiperplasia e aumento da vascularização da tiróide, resultado do aumento da hormona estimulante da tiroide (TSH), de forma a compensar os níveis baixos de hormonas tiroideas. O seu diagnóstico e avaliação são feitos por apalpação.

Quando esta deficiência ocorre durante a gravidez tem consequências gravíssimas na saúde do feto acontecendo situações de nados-mortos, aborto espontâneo, mortalidade perinatal e anomalias congénitas, como por exemplo, o cretinismo. O cretinismo é uma doença mental grave e irreversível caracterizada por surdimutismo, défice intelectual, espasticidade e, às vezes, hipotireoidismo. Com o avançar da idade e sem tratamento da deficiência de iodo existem consequências no desenvolvimento e atrasos mentais (3,107,109,111).

Os quadros de hipertireoidismo também poderão acontecer em pessoas com deficiência de iodo quando aumentam a sua ingestão. Nestas situações existem normalmente bócios nodulares associados, que depois de tratada a deficiência desaparecem (107). O tratamento e a prevenção da deficiência de iodo passam pela fortificação do sal e suplementação com iodo. A fortificação do sal pode ser realizada com iodo na forma de iodeto de potássio ou iodato de potássio, sendo este último a forma mais recomendada nos países tropicais e com baixo teor de sal porque tem maior estabilidade na presença de impurezas. Atualmente, aproximadamente, 71% da população mundial tem acesso ao sal iodado (111,112).

A suplementação com óleo iodado é realizada onde a fortificação do sal não é suficiente para controlar a deficiência em iodo ou pelo menos não o suficiente a curto prazo. Esta suplementação com óleo iodado poder ser administrado por via oral ou intramuscular (111).

Por outro lado, o excesso de iodo representa um problema de saúde em 14 países. As causas mais comuns para o excesso de iodo estão relacionadas com o uso de agentes de contraste iodados, desinfetantes tópicos e terapêuticas crónicas com amiodarona, que podem culminar

em quadros de hipertiroidismo em populações com deficiência de iodo crônica. O hipertiroidismo é induzido pelo iodo quando o consumo aumenta rapidamente em adultos mais velhos e, sobretudo, naqueles já com bócio nodular pré-existente. A sua sintomatologia está associada a perda de peso, taquicardia e fraqueza muscular. Em casos de intoxicação aguda, os sintomas são maioritariamente gastrointestinais (irritação gastrointestinal, vômitos, náuseas, dor abdominal), mas também podem surgir doenças cardiovasculares, paladar metálico, lesões acneiformes na pele, cianose e mesmo levar ao coma (21,107,111,113).

Um indicador bioquímico utilizado para avaliar a ingestão de iodo em populações é a concentração média de iodo urinário. Na **tabela 3.2**, estão representados os valores que classificam uma população quanto à sua ingestão de iodo. Importante realçar que apesar de grávidas e mulheres a amamentar terem as mesmas necessidades de iodo, estas últimas têm maior excreção de iodo pelo leite materno (109).

Tabela 3.2 Critérios epidemiológicos para avaliar a ingestão de iodo (109)

Grupo	Iodo urinário médio (µg/l)	Estado de iodo
Crianças com idade superior a 6 anos e adultos	<20	Deficiência grave
	20-49	Deficiência moderada
	50-99	Deficiência ligeira
	100-199	Adequado
	200-299	Acima do recomendado (pode apresentar riscos para a saúde)
	≥300	Excessivo (consequências graves para a saúde)
Grávidas	<150	Deficiência
	150-249	Adequado
	250-499	Acima do recomendado
	≥500	Excessivo
Mulheres a amamentar e crianças com idade inferior a 2 anos	<100	Deficiência
	≥100	Adequado

Em Portugal, estão comercializados medicamentos onde a substância ativa é o iodo para fazer face às deficiências de iodo e problemas relacionados, mas também existem outros medicamentos e produtos de saúde para outros fins (114–120):

- Iodeto de tibeônio (solução para gargarejar e solução para pulverização bucal): Tratamento de inflamações e infeções da orofaringe;
- Iodopovidona (pomada, espuma e solução cutânea, espuma e solução vaginal, solução para gargarejar): Ação antisséptica
- Iodixanol (solução injetável): Utilizado em meio hospitalar como agente de contraste;
- Ésteres de ácidos gordos iodados (solução injetável): Utilizado em linfografia; na visualização, localização e vetorização por quimioembolização trans-arterial; e na prevenção das perturbações ligadas às carências de iodo;
- Iobenguano (^{131}I) (solução injetável): Utilizado em radioterapia de tecido tumoral capaz de captar meta-iodobenzilguanidina/iobenguano;
- Iodeto (^{131}I) de sódio (cápsula, solução injetável): Tratamento da doença de Graves, bócio multinodular tóxico ou nódulos autónomos; tratamento do cancro papilar e folicular da tiroide;
- Iodeto de potássio (comprimido): Suplemento para corrigir deficiências nutritivas e prevenir defeitos do tubo neural e transtornos neurológicos no feto.

4. Suplementação com micronutrientes

Os suplementos alimentares, segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º118/2015, são “*géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, 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 que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida*” (121).

A nível europeu, os suplementos alimentares são regulamentados pela Comissão Europeia, esta última assistida por duas entidades (122,123):

- Comité Permanente da Cadeia Alimentar e da Saúde Animal, que elabora medidas relativas a alimentos;
- Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), aconselha cientificamente e de forma independente os riscos associados a alimentos.

Em Portugal, a autoridade competente que regula os suplementos alimentares é a DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária) e a autoridade que fiscaliza e promove o cumprimento da legislação é a ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica).

O mercado dos suplementos alimentares tem crescido nos últimos anos, tendo o NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) estimando que cerca de 52% da população dos Estados Unidos da América (EUA) utilizou um suplemento alimentar nos 30 dias anteriores ao questionário realizado. Os suplementos alimentares mais utilizados pela população são os suplementos multivitamínicos e minerais, abrangendo um terço da população dos EUA (13).

Em Portugal foi realizado um estudo sobre suplementos alimentares. Neste estudo mais de metade dos inquiridos respondeu que tomavam suplementação, sendo na sua maioria mulheres e/ou pessoas com níveis de escolaridade elevados (124).

4.1. Na gravidez

Durante a gravidez, é importante que a mulher leve a cabo uma alimentação rica e variada, porque, especialmente no primeiro trimestre, há desenvolvimento e diferenciação dos vários

órgãos. Contudo, o ideal é que a mulher tenha uma alimentação e estilo de vida saudáveis desde antes da concepção, de maneira a que a concepção seja um processo mais simples e rápido (7).

A grávida necessita de aumentar a ingestão de energia, proteínas e micronutrientes durante a gestação, pois há um aumento das necessidades devido ao desenvolvimento do feto, mas também por causa da saúde materna (125).

No entanto, estas necessidades não devem cair no excesso, pois tanto as deficiências como os excessos podem levar a problemas no crescimento e desenvolvimento do feto, complicações durante a gravidez e alterações aquando do desenvolvimento da criança (7). Se a mulher antes da gravidez estiver com deficiências nutricionais, poderá dar origem a problemas na gestação (7).

A OMS recomenda a todas as grávidas fazerem suplementação com ácido fólico e ferro. Em casos particulares poderá recomendar a adição de outros micronutrientes (126).

A suplementação com **ácido fólico** é importante na prevenção de defeitos do tubo neural. Desta forma, a dose recomendada é 400 µg por dia até ao final do primeiro trimestre de gravidez. Em casos com maior risco, como por exemplo quando há histórico pessoal ou familiar de malformações congénitas, mulheres com doenças ou sob terapêuticas que possam diminuir a biodisponibilidade do ácido fólico, o recomendado é uma dose superior a 5 mg por dia (127).

Quando possível, o cenário ideal é iniciar a toma de ácido fólico pelo menos 2 meses antes da interrupção do método contraceptivo e prolongado até ao final das primeiras 12 semanas de gravidez. Este período é importante uma vez que há uma rápida divisão celular no feto, a grávida aumenta a sua filtração glomerular e a formação do tubo neural termina no fim do primeiro mês de gestação (127). No entanto, apenas 30% das mulheres em todo o mundo começam a suplementação antes da concepção (24).

A elevada ingestão de ácido fólico também não é oportuna, pois pode disfarçar a carência de vitamina B₁₂, tendo como consequências o desenvolvimento de tumores, alterações epigenéticas por hipermetilação do ADN e aumento do risco de aborto (128).

Em alguns países que têm alimentos fortificados com ácido fólico, existem preocupações relativamente à alta exposição ao ácido fólico pelas crianças, homens e idosos (24).

A deficiência de **ferro** é bastante comum na grávida, originando quadros de anemia a 40% das grávidas em todo o mundo. Esta deficiência pode levar ao desenvolvimento de quadros de

anemia, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso à nascença e problemas cognitivos e comportamentais durante a infância. Desta forma, a suplementação com ferro é fundamental durante a gravidez, para a saúde quer da mãe quer do filho (125,129).

A suplementação com ferro é recomendada na segunda metade da gravidez. Nos casos em que a mulher tenha historial de anemia ou deficiência de ferro, a suplementação deve começar desde o início da gravidez. Relativamente à dose recomendada, esta normalmente varia entre 30 e 60 mg de ferro por dia e deve ser sempre personalizada de acordo com os valores analíticos. Em populações onde a anemia é um grave problema de saúde pública, a OMS recomenda que as grávidas ingiram 60 mg de ferro elementar por dia. Caso seja diagnosticado à grávida anemia a dose diária deve corresponder a 120 mg até os seus valores de hemoglobina ficarem normais (7,125,130).

Nos casos em que a grávida receba uma elevada dose de ferro, aumenta a probabilidade de um parto prematuro, diabetes e restrição de crescimento intrauterino (129).

Segundo a OMS, a suplementação com **zinco** durante a gravidez poderá ter poucos ou nenhuns efeitos relativamente à pré-eclâmpsia e à inflamação materna, assim como no feto também apresenta poucos ou nenhuns efeitos quanto ao peso à nascença, nascimento prematuro, nados-mortos, mortalidade neonatal e perinatal, anomalias congénitas e infeções neonatais (128,131).

No entanto, estima-se que cerca de 82% das grávidas ingerem quantidades inferiores às recomendadas, levando a problemas na embriogénese, no crescimento fetal e, posteriormente, também no crescimento durante a infância. Um outro fator que pode contribuir para o défice de zinco é a suplementação com ferro, pois o ferro impede a absorção de zinco (7,129,131). Desta forma, recomenda-se que a grávida ingira uma dose diária de 11 mg (24).

A suplementação **retinol/ vitamina A** com uma dose de 5.000 IU por dia poderá ser aconselhado a grávidas com deficiência de vitamina A e em risco de pré-eclâmpsia. Já em regiões onde a deficiência de vitamina A é um grave problema de saúde pública, as doses recomendadas são 10.000 IU diariamente ou 25.000 IU semanalmente. Não devem ser administradas doses superiores de vitamina A porque é considerada teratogénica, especialmente, entre o 15º dia e o 60º dia a seguir à conceção (7,130).

Esta suplementação tem-se vindo a demonstrar como benéfica em filhos de mulheres infetadas com VIH, pois aumentou o seu peso à nascença e o seu crescimento (129).

O **iodo** é importante para a maturação do sistema nervoso central do feto e no seu desenvolvimento. Por isso, as grávidas, como grupo de risco para o desenvolvimento de deficiência de iodo, devem aumentar a ingestão diária de iodo, principalmente, até às 20 primeiras semanas porque o feto não consegue sintetizar hormonas tiroideias (127,132).

Em casos de deficiência de iodo na gravidez as consequências são geralmente do foro cognitivo e comportamental, assim como vimos no capítulo relativo aos microminerais. No primeiro e segundo trimestre, a suplementação com iodo demonstrou ser eficaz na prevenção de danos cerebrais no feto. Por outro lado, quando administrada no último trimestre ou após o nascimento não são visíveis melhorias no estado neurológico (3,111).

Em Portugal, a suplementação com iodo é frequente, pois a ingestão de iodo a partir da alimentação demonstra ser insuficiente. Num estudo, foi apresentado que 83% das grávidas de Portugal continental tinham insuficiência de iodo de acordo com as recomendações da OMS (132).

Neste sentido, a DGS recomenda a suplementação com iodeto de potássio em mulheres no período pré-concepcional, grávidas e em aleitamento exclusivo. As doses variam entre 150 e 200 µg por dia, devendo sempre serem prescritas pelo médico devido a possíveis contra-indicações, como problemas da tiroide (7,132).

A evidência aponta que a **vitamina D** poderá ajudar na prevenção de várias situações como (133):

- Diabetes gestacional;
- Pré-eclâmpsia;
- Risco de hemorragia pós-parto;
- Baixo peso à nascença.

Apesar disto, a OMS apenas recomenda a suplementação de vitamina D (dose = 5µg por dia) a grávidas com suspeita desta deficiência vitamínica. Esta deficiência está associada a baixo peso à nascença e aumenta o risco do feto desenvolver outras patologias (atopia, diabetes *mellitus* tipo I, crescimento ósseo fetal prejudicado), neste sentido são necessários mais estudos relativos à vitamina D durante a gestação (7,128,134).

A **vitamina B₆** durante a gravidez tem sido utilizada para reduzir as náuseas. No entanto, estudos indicam que a suplementação oral com esta vitamina também pode ser benéfica na prevenção de cáries na grávida (135,136).

Vários estudos demonstram que a suplementação com múltiplos micronutrientes tem um efeito positivo na gravidez, pois reduzem o número de recém-nascidos com baixo peso à nascença. Este tipo de suplementação possivelmente também leva uma redução de bebês pequenos para a idade gestacional, assim como no número de nascimentos prematuros. Tal acontece devido à melhoria do estado nutricional da grávida e, conseqüentemente, melhoria do estado de saúde do recém-nascido (137,138).

4.2.No idoso

O aumento da esperança média de vida levou, conseqüentemente, a um aumento das doenças crónicas na população idosa. No entanto, muitas destas doenças poderiam ser prevenidas com uma ingestão adequada de nutrientes, visto que uma ingestão inadequada pode originar quadros de deficiências em micronutrientes (139).

As deficiências em micronutrientes são mais comuns nos idosos do que nas outras faixas etárias devido a vários motivos (140,141):

- Reduzida ingestão de alimentos e/ou pouca variedade dos mesmos. Estas situações podem advir por problemas na mastigação (como por exemplo, saúde dentária e gengival prejudicada e diminuição da produção de saliva), problemas na deglutição, perda/diminuição do palato ou olfato, motivos económicos, problemas mentais, limitações na mobilidade, visão reduzida e isolamento;
- Presença de doenças crónicas;
- Polimedicação origina em muitos casos perda do apetite e há maior probabilidade de os medicamentos interferirem no metabolismo dos micronutrientes;
- A absorção e o metabolismo de vários micronutrientes podem ser prejudicados devido à má absorção, disfunção renal, incapacidade de produzir ácido gástrico ou imobilidade gástrica.

As deficiências em micronutrientes mais comuns nesta faixa etária são as deficiências vitamínicas do complexo B, vitamina C, vitamina D, zinco e ferro (142).

Neste sentido, a suplementação com micronutrientes poderá ser vantajosa para pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, visto que a partir da alimentação as doses diárias recomendadas não são facilmente atingidas. No entanto, a recomendação de certos suplementos, não é aconselhável devido a resultados controversos de vários autores (143,144).

A suplementação com **complexo vitamínico B** tem efeito neuroprotetor e previne o comprometimento cognitivo (139,145,146):

- A tiamina (vitamina B₁) na forma de trifosfato de tiamina atua na transmissão nervosa, pois é libertada com a acetilcolina, aumentando os seus efeitos inibidores da colinesterase. Tais efeitos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, porque inicialmente há uma deficiência de acetilcolina;
- A vitamina B₃ está envolvida na síntese de serotonina, que influencia o humor;
- A deficiência conjunta de vitamina B₆, ácido fólico e vitamina B₁₂ está associada a elevadas concentrações de homocisteína, fator de risco para doença de Alzheimer e demência vascular;
- A suplementação combinada de ácido fólico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ em vários estudos demonstra diminuir o comprometimento cognitivo/atrofia cerebral, em idosos com comprometimento cognitivo leve. Neste sentido, existe um medicamento comercializado em Portugal constituído apenas por vitaminas do complexo B (B₁, B₆ e B₁₂) vulgarmente utilizado nos idosos. Este medicamento está disponível em comprimidos revestidos e solução injetável e é utilizado no tratamento adjuvante da neurite e nevralgia (neuropatias) ou na profilaxia e tratamento de deficiências de vitamina B₁, B₆ e/ou B₁₂.

A suplementação com **vitamina D/colecalciferol** também se demonstra importante com o avançar do envelhecimento, pois a pele vai perdendo a capacidade de sintetizar esta vitamina, originando situações de deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D tem consequências no sistema musculoesquelético, osteomalacia, fraqueza muscular e aumenta o risco de sarcopenia (perda de massa muscular). Neste sentido o uso de suplementos à base de calecalciferol a partir dos 60 anos poderá ajudar na manutenção da saúde óssea, prevenção da osteoporose e redução a mortalidade (147).

A suplementação com **micronutrientes antioxidantes** (vitaminas C e E, zinco e selénio) tem sido relatada como benéfica, pois com o envelhecimento, o stress oxidativo aumenta, aumentando assim possíveis danos na estrutura do ADN. Desta forma, a utilização de

suplementos com micronutrientes antioxidantes ajudam na prevenção de doenças como cancro, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e diabetes, diminuindo a mortalidade (148).

Contudo, a suplementação alimentar pode trazer desvantagens, pois ao aumentar o número de medicamentos diários no idoso, contribui para um maior risco de falha terapêutica assim como para um aumento da probabilidade de reações adversas. Desta forma, os profissionais de saúde, em particular, os farmacêuticos como têm maior proximidade com o doente, devem aconselhar os suplementos alimentares de forma personalizada e recomendar o seu uso adequado para que haja maximização dos benefícios e minimização dos riscos associados (149).

4.3. Em doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo mundo, representando cerca de 32% das mortes (150). Neste sentido, a suplementação à base de micronutrientes poderá constituir uma resposta na prevenção de DCV, pois os micronutrientes podem atuar como anti-inflamatórios e antioxidantes, combatendo assim o *stress* oxidativo e a inflamação gerados pelos fatores de risco destas doenças (obesidade, tabagismo, sedentarismo, alcoolismo, etc.). No entanto, as evidências quer dos riscos quer dos benefícios da suplementação com micronutrientes na prevenção de doenças cardiovasculares ainda não são claros (151).

A suplementação com micronutrientes antioxidantes (**vitamina E, C, β -caroteno e selênio**) apresenta alguma evidência na diminuição do desenvolvimento de DCV, pois estes antioxidantes inibem a oxidação do LDL (lipoproteína de baixa densidade) e diminuem os danos dos radicais livres, fatores intermediários na patogénese da aterosclerose (152).

A homocisteína e o complexo vitamínico B são muitas vezes relacionados, pois verificou-se em inúmeros estudos que elevados níveis de homocisteína representam um maior risco de DCV. No entanto, na maioria dos estudos realizados, a diminuição nos níveis de homocisteína, utilizando vitaminas do complexo B, não se traduziram em benefícios a nível cardiovascular (153–155).

A suplementação de **vitamina B₁** poderá ajudar na prevenção e tratamento da insuficiência cardíaca. Tal pode ser explicado porque o coração ao não receber ATP devido à falta de vitamina B₁ leva, conseqüentemente, à insuficiência cardíaca. O contrário também é verificado,

ou seja, em casos de insuficiência cardíaca, a excreção urinária aumenta devido ao uso de terapêuticas com diuréticos de ansa e má absorção da vitamina B₁. Outras deficiências de vitaminas do complexo B, nomeadamente, **B₁₂**, **B₆** e **a B₂** são visíveis na maioria dos doentes com insuficiência cardíaca (156).

Num ensaio clínico randomizado realizado pela CSPPT (*Chinese Stroke Primary Prevention*) em adultos hipertensos sem histórico de AVC, uma terapia combinada com enalapril e **ácido fólico** demonstrou diminuir o risco de AVC em 21%, comparativamente, a uma terapia única com enalapril (157).

Um exemplo de combinações de micronutrientes benéficos na saúde cardiovascular é a associação de **selênio** com **vitamina E**, pois demonstram inibir a toxicidade dos metais pesados, fator de risco para a aterosclerose, AVC e hipertensão (158).

Apesar de alguns micronutrientes poderem ter algum efeito benéfico nas DCV, os vários estudos relativamente ao uso de suplementação na redução do risco cardiovascular são controversos. Desta forma, suplementos com micronutrientes não devem ser aconselhados para esse fim (152).

4.4. Na diabetes

A diabetes afeta cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo, podendo o seu aparecimento e progressão estarem associados à deficiência em micronutrientes, pois estas deficiências originam *stress* oxidativo que poderá levar à resistência à insulina ou a diabetes. Desta forma, a suplementação com micronutrientes pode constituir uma mais-valia na prevenção e tratamento da diabetes (159,160).

A suplementação com **zinco**, de entre todos os micronutrientes, é a que apresenta maior evidência na prevenção e tratamento da diabetes tipo 2, pois melhorou nestes doentes os níveis de glicemia em jejum e HbA1c (hemoglobina glicada) e, em indivíduos pré-diabéticos, reduziu a progressão da doença assim como melhorou a glicemia em jejum, os resultados do teste de tolerância à glicose, resistência à insulina e o perfil lipídico.

Além destes resultados, outros efeitos positivos relacionados à diabetes foram comprovados (161):

- Controlo da nefropatia diabética;

- Diminuição do stress oxidativo;
- Controlo do perfil lipídico, reduzindo o risco cardiovascular;
- Proteção contra a neuropatia diabética;
- Diminuição das alterações metabólicas;
- Regressão/ atraso da catarata diabética;
- Melhoria da saúde e integridade do intestino delgado;
- Aumento da absorção de outros micronutrientes.

No entanto, a suplementação com zinco em diabéticos tipo 1 apresentou resultados controversos e, ainda houve casos onde esta suplementação em doses elevadas constituiu um risco acrescido para estes doentes, pois aumentou os valores de HbA1c. Assim sendo, são necessários mais estudos para clarificar os benefícios e os riscos da suplementação de zinco na diabetes tipo 1 (162).

A suplementação com **vitamina D** tem alguma evidência no tratamento e prevenção da diabetes tipo 2. Uma meta-análise demonstrou reduzir a resistência à insulina em diabéticos tipo 2, no entanto não foram visíveis efeitos positivos (163). Noutra meta-análise realizada em indivíduos pré-diabéticos, os resultados demonstraram que a suplementação de vitamina D reduziu o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 em indivíduos não obesos (164). No entanto, são necessários mais estudos pois estes são na sua maioria estudos observacionais e não abrangem subgrupos.

A suplementação com **vitamina B₁₂** poderá ser vantajosa em pessoas a realizar terapêutica com metformina, visto que este antidiabético oral leva a uma diminuição dos níveis de vitamina B₁₂ em cerca de 30% destas pessoas (165).

Outros suplementos com micronutrientes, principalmente, os **antioxidantes** também poderão ter benefício na prevenção da diabetes, uma vez que diminuem o stress oxidativo e, conseqüentemente, reduzem a resistência à insulina. Porém, são necessários mais estudos, pois os resultados ainda não são claros.

4.5. Em crianças

As crianças são um dos grupos de risco no desenvolvimento de deficiências em micronutrientes. Desta forma, torna-se importante utilizar métodos para prevenir estas deficiências. Os métodos mais utilizados são: a fortificação de alimentos e a suplementação alimentar. No entanto, a

fortificação de alimentos poderá ser insuficiente em alguns casos, visto que as crianças consomem menos quantidade de alimentos e, conseqüentemente, menos quantidade de micronutrientes. Assim, nesta faixa etária, a suplementação alimentar poderá constituir uma mais-valia (166).

Numa meta-análise foi constatado que a suplementação com vitamina A, zinco, ferro ou combinação de micronutrientes apresentam benefícios na saúde infantil (166).

A OMS recomenda a suplementação com **vitamina A** em bebês e crianças entre os 6 e 59 meses (**Tabela 4.1**), de zonas onde a deficiência desta vitamina constitui um problema de saúde pública. Ou seja, em zonas em que a prevalência de cegueira noturna seja igual ou superior a 1% em crianças entre os 24 e 59 meses ou a prevalência da deficiência de vitamina A seja igual ou superior a 20% em bebês e crianças entre os 6 e 59 meses. A suplementação com vitamina A, prevenindo a deficiência desta vitamina, reduz o risco de xerofthalmia, cegueira noturna e quadros de diarreia. Desta forma, há diminuição da morbidade e mortalidade infantil (23).

Tabela 4.1 Esquema de suplementação de vitamina A para bebês e crianças entre os 6 e 59 meses recomendado pela OMS (23)

Grupo alvo	Bebês (6 e 11 meses)	Crianças (12 e 59 meses)
Dose	100 000 IU de vitamina A	200 000 IU de vitamina A
Frequência	1x	2 a 3x por ano
Via de administração	Oral (solução de vitamina A à base de óleo incorporada em cápsulas)	
Possíveis efeitos adversos	Bebês mais novos: abertura da fontanela Bebês mais velhos: náuseas, vômitos e/ou dor de cabeça	

A suplementação com **zinco** em crianças com mais de 6 meses é benéfica em zonas de elevada prevalência de deficiência de zinco ou desnutrição, como tratamento adjuvante da diarreia. Este tratamento é realizado em doses entre 10 e 20 mg, de forma a restaurar a integridade intestinal, promover a produção de anticorpos e linfócitos, reduzindo a gravidade e duração da diarreia (167).

Outros benefícios da suplementação com zinco em crianças foram demonstrados (131,168,169):

- Diminuição do risco de desenvolvimento de pneumonia;

- Aumento do crescimento;
- Redução do baixo peso;
- Diminuição da mortalidade por todas as causas.

A OMS recomenda a suplementação com **ferro** em bebês e crianças (**Tabela 4.2**) que vivem em regiões em que a prevalência de anemia em bebês e crianças é igual ou superior a 40% e em áreas endêmicas de malária, mas conjuntamente com outras medidas de saúde pública para a prevenção, diagnóstico e tratamento da malária (170).

Tabela 4.2 Esquema da suplementação de ferro recomendado pela OMS (170)

População alvo	Bebês e crianças entre 6 e 23 meses	Crianças entre 24 e 59 meses	Crianças entre 5 e 12 anos
Dose	10-12.5 mg de ferro elementar	30 mg de ferro elementar	30-60 de ferro elementar
Forma	Gotas ou xaropes	Gotas, xaropes ou comprimidos	Comprimidos ou cápsulas
Frequência	Diariamente		
Duração	3 meses consecutivos num ano		

Nesta revisão abordou-se principalmente as deficiências em micronutrientes em crianças de países em desenvolvimento, contudo mesmo nos países desenvolvidos poderão ser visíveis estas deficiências em crianças devido a vários fatores (doenças que afetam a absorção de nutrientes ou com a ingestão de alimentos). Nestes casos poderão ser utilizados suplementos alimentares de forma a colmatar carências nutricionais. No entanto, as crianças sem risco de desenvolver deficiências em micronutrientes, estes devem ser preferencialmente obtidos através da alimentação.

4.6. Em atletas

A suplementação é comum entre atletas, sejam eles amadores ou profissionais, de forma a melhorarem o seu desempenho, função imunológica e/ou recuperarem do exercício físico (171).

O exercício físico leva à produção de espécies reativas de oxigênio, produção de ácido láctico, aumento da produção de adrenalina e catecolaminas e resposta inflamatória causando fadiga, lesões musculares e comprometendo o desempenho do atleta. Por este motivo, a suplementação com micronutrientes **antioxidantes** (vitamina C e E) pode ajudar a prevenir ou diminuir o *stress* oxidativo provocado pelo exercício físico (1).

Uma meta-análise relativamente à suplementação de **vitamina C** relatou que havia redução no *stress* oxidativo e na resposta inflamatória, podendo desta forma ajudar na recuperação após o exercício físico intenso, principalmente durante competições ou início da prática desportiva (172). Outra meta-análise realizada mas focada na suplementação de **vitamina E** (500 UI/dia) permitiu concluir haver uma redução das lesões musculares provocadas pelo exercício físico e proteger contra o *stress* oxidativo (173).

No entanto, existem estudos que relatam que este tipo de suplementos pode prejudicar a biogénese mitocondrial muscular, a hipertrofia muscular e o desempenho do atleta, sendo por este motivo necessários mais estudos (174).

A suplementação com **vitamina D** em atletas apenas apresenta evidência quando em situações de défice de vitamina D, uma vez que esta situação aumenta o risco de fratura comprometendo o desempenho físico. Os atletas mais suscetíveis a desenvolverem deficiência de vitamina D são os que praticam desportos de inverno e em recintos fechados. Nestes atletas, a suplementação de vitamina D apresenta benefícios na força e/ou na potência muscular. Quanto ao desempenho físico relacionado com a suplementação de vitamina D são necessários mais estudos para avaliar o seu benefício (1,175).

5. Conclusão

Os micronutrientes apresentam uma enorme importância para a saúde humana, ajudando na prevenção e tratamento de doenças, nomeadamente metabólicas e neurodegenerativas.

Porém, ainda existe uma elevada prevalência de deficiências em micronutrientes, como em ferro, vitamina A e iodo, que constituem graves problemas de saúde pública, principalmente, nos países em desenvolvimento. No entanto, estas deficiências estão cada vez mais presentes nos países desenvolvidos devido à falta de um estilo de vida e alimentação saudáveis.

Desta forma, é importante que os profissionais de saúde estejam conscientes da problemática da deficiência em micronutrientes, tendo conhecimento sobre os mesmos, pois para além dos benefícios, os micronutrientes também podem acarretar riscos para a saúde, dependendo da posologia, comorbilidades e medicamentos utilizados concomitantemente. Por este motivo é necessário o aconselhamento personalizado a cada doente.

O farmacêutico é o profissional de saúde adequado para informar e aconselhar micronutrientes, pois tem maior proximidade ao doente, conhece as suas comorbilidades e tem acesso ao seu histórico de medicação, suplementos alimentares e OTCs (*over-the-counter*) e ainda está constantemente em contacto com o doente podendo reconhecer possíveis interações entre medicamentos e micronutrientes. (13).

6. Referências Bibliográficas

1. Beck KL, von Hurst PR, O'Brien WJ, Badenhorst CE. Micronutrients and athletic performance: A review. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2021;158(October):112618. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112618>
2. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(2):1–15.
3. Martindale. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-six. Sweetman SC, BPharm, FRPharmS, editors. Vol. 53, Pharmaceutical Press. 2009. 1689–1699 p.
4. Claessens M, Contor L, Dhonukshe-Rutten R, De Groot LC, Fairweather-Tait SJ, Gurinovic M, et al. EURRECA-Principles and Future for Deriving Micronutrient Recommendations. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(10):1135–46.
5. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2019;19(8):1100–15.
6. Cornish S, Mehl-Madrona L. The role of vitamins and minerals in psychiatry. *Integr Med Insights*. 2008;(3):33–42.
7. Santander Ballestín S, Giménez Campos MI, Ballestín Ballestín J, Luesma Bartolomé MJ. Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. *Nutrients*. 2021;13(9):1–30.
8. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr*. 2015;6(1):73–82.
9. World Health Organization, Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Guidelines on food fortification with micronutrients. *UnscnOrg* [Internet]. 2006;341. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9241594012>
10. Micronutrients [Internet]. [cited 2022 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/health-topics/micronutrients#tab=tab_1
11. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta ZA. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):289.
12. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: A review. *Am Pharm*. 1994;34(9):26–35.
13. Prescott JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. *J Pharm Technol*. 2018;34(5):216–30.
14. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(2):257–75. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1522613>

15. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond J. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13th ed. 2012.
16. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Tagarelli A, Quattrone A. Casimir Funk: His discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(2):85–8.
17. Stevens SL. Fat-Soluble Vitamins. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2021;56(1):33–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.003>
18. Wells, Barbara; DiPiro, Joseph; Schwinghammer, Terry; DiPiro C. *MANUAL DE FARMACOTERAPIA*. 9.^a. 2016. 976 p.
19. Tan Y, McClements DJ. Improving the bioavailability of oil-soluble vitamins by optimizing food matrix effects: A review. *Food Chem* [Internet]. 348:129148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129148>
20. Chen C, Kono M, Koutalos Y. Photooxidation mediated by 11- cis and all- trans retinal in single isolated mouse rod photoreceptors. *Photochem Photobiol Sci.* 2020;19(10):1300–7.
21. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1357–424.
22. Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(4):271–81.
23. OMS. Diretriz: Suplementação de vitamina A em bebês e crianças de 6-59 meses de vida. Genebra, Organização Mundial da Saúde, 2013.
24. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 2):22–33.
25. Aşkın Ö, Uzunçakmak TKÜ, Altunkalem N, Tüzün Y. Vitamin deficiencies/hypervitaminosis and the skin. *Clin Dermatol* [Internet]. 2021;39(5):847–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.010>
26. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(2):111–21.
27. Russell RM. The vitamin A spectrum: From deficiency to toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):878–84.
28. Sidefarma - Sociedade Industrial de Expansão Farmacêutica SA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, A-Vite. Infarmed. 2011;
29. Cheetham CH, Freaney R, Mckenna MJ, Nashef L, Lamb E, Compston JE. Vitamin D deficiency. *Bmj.* 1999;318(7193):1284.
30. Kim H, Giovannucci E. Vitamin d status and cancer incidence, survival, and mortality. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020. p. 39–52.
31. Holick MF. Sunlight, UV radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Sunlight Do We Need? In: Reichrath J, editor. *Sunlight, UV radiation, Vitamin D and Skin Cancer.* 3rd ed. 2020. p. 19–36.
32. World Health Organization. (2005). Vitamin and mineral requirements in human

- nutrition, 2nd ed. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>. Available from: www.who.org
33. Iwasa K, Shima K, Komai K, Nishida Y, Yokota T, Yamada M. Retinitis pigmentosa and macular degeneration in a patient with ataxia with isolated vitamin e deficiency with a novel c.717 del C mutation in the TTPA gene. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014;345(1–2):228–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.001>
 34. Booth SL, Golly I, Satchek JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, et al. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):143–8.
 35. Tecnofar - Indústria Técnica Farmacêutica S. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, VE 150. Infarmed. 2019;
 36. Booth SL. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res*. 2012;56:1–6.
 37. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, et al. Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 2022;80(4):677–98.
 38. WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/MCA/17.07). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 39. Holmes M V., Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev* [Internet]. 2012;26(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.07.002>
 40. GmbH CA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Kanakion Mm. Infarmed [Internet]. 2022; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 41. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Kanakion Mn Pediátrico. Infarmed [Internet]. 2018; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 42. Said HM. Water-soluble vitamins. *World Rev Nutr Diet*. 2015;111:30–7.
 43. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins [Internet]. 1st ed. Vol. 120, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 891–914 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0>
 44. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
 45. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, et al. Vitamin c—sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients*. 2021;13(2):615.
 46. PLS Pharma - Produtos Farmacêuticos L. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Ácido Ascórbico PLS IP. Infarmed [Internet]. 2022; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 47. 11. Nutrição / 11.3. Vitaminas e sais minerais / 11.3.1. Vitaminas / 11.3.1.2. Vitaminas hidrossolúveis / Vitamina C / Ácido ascórbico [Internet]. [cited 2022 Sep 7]. Available

from:

<https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=%E1cido+ascorbi&x=0&y=0&rb1=0>

48. Timoshnikov VA, Kobzeva T V., Polyakov NE, Kontoghiorghes GJ. Redox interactions of vitamin c and iron: Inhibition of the pro-oxidant activity by deferiprone. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3967.
49. Medscape. Drug Interaction Checker, vitamin C + deferoxamine [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
50. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol* [Internet]. 2009;27(5):469–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.05.010>
51. Medinfar Consumer Health - Produtos Farmacêuticos L. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, C'NERGIL. Infarmed [Internet]. 2020; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
52. P&G Health Germany GmbH. NOME DO MEDICAMENTO, Cebiolon. Infarmed [Internet]. 2020; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
53. Johnson & Johnson L. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Cecrisina. Infarmed [Internet]. 2016; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
54. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of Thiamin in Health and Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(4):558–64.
55. Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal SA. Resumo das características do medicamento, Benfotiamina. Infarmed [Internet]. 2018; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
56. Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas L. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Arcalion. Infarmed [Internet]. 2021; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
57. niacin (Rx, OTC) [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/vitamin-b3-niacor-niacin-344422#3>
58. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):427–33.
59. KRKA d.d. N mesto. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Septanazal. Infarmed [Internet]. 2016; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
60. Johnson & Johnson L. Resumo Das Características Do Medicamento, Nasex. Infarmed [Internet]. 2021; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
61. Medscape. Drug Interaction Checker, vitamin B6 + penicillamine [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
62. Labesfal - Laboratórios Almiro SA. Resumo das Características do Medicamento,

- Piridoxina Labesfal. Infarmed [Internet]. 2005;1–6. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
63. Teofarma S r. l. Resumo das Características do Medicamento, Benadon. Infarmed [Internet]. 2011; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 64. Medscape. Drug Interaction Checker, pyridoxine + levodopa [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 65. Medscape. Drug Interaction Checker, pyridoxine + phenytoin [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 66. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 May 4;11:127-133.
 67. Pinchen H, Finglas P. Water-soluble vitamins. *Encycl Food Chem*. 2018;305–11.
 68. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2019;9(1):51–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0278-6>
 69. Sijilmassi O. Folic acid deficiency and vision: a review. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1573–80.
 70. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496–513.
 71. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J*. 2011;437(3):357–72.
 72. Patel KR, Sobczyńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(2):159–63.
 73. Kosanke RM. RESUMO DAS CARATERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, folicil. Bialport - Prod Farm SA [Internet]. 2018; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 74. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev*. 2015;73(2):106–15.
 75. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2015;15(2):145–50.
 76. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* [Internet]. 2016;42(5):316–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>
 77. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Van Der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181.
 78. Laboratório Medifar - Produtos Farmacêuticos SA. NOME DO MEDICAMENTO, Cianocobalamina Medifar. Infarmed [Internet]. 2019; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

79. Generis Farmacêutica SA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Permadoze Oral. Infarmed [Internet]. 2022; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
80. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem.* 2019;195:120–9.
81. Cannas D, Loi E, Serra M, Firinu D, Valera P, Zavattari P. Relevance of essential trace elements in nutrition and drinking water for human health and autoimmune disease risk. *Nutrients.* 2020;12(7):2074.
82. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* 2013;18(3):3292–311.
83. Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc.* 2002;61(2):203–15.
84. Hu W, Zhao C, Hu H, Yin S. Food sources of selenium and its relationship with chronic diseases. *Nutrients.* 2021;13(5):1739.
85. Yang L, Zhao G hui, Yu F fang, Zhang R qiang, Guo X. Selenium and Iodine Levels in Subjects with Kashin-Beck Disease: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2016;170(1):43–54.
86. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 2015;7(3):1494–537.
87. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones.* 2020;19(1):9–14.
88. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019 Sep 4;11(9):2101.
89. Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(5):579–84.
90. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2012;26(2–3):66–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.04.004>
91. Diseases RR. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Wilzin. Infarmed [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wilzin-epar-product-information_pt.pdf
92. Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos SA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICA DO MEDICAMENTO, ZP Dermil. Infarmed. 2021;
93. Medinfar Consumer Health - Produtos Farmacêuticos L. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Halibut. Infarmed. 2018;
94. Codilab - Industria e Comércio de Produtos Farmacêuticos SA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Oratol. Infarmed. 2008;
95. Infarmed. Infomed [Internet]. [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

96. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Heal.* 2021;6(1):e003176.
97. Marques F, Fonseca C, Nunes AR, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Contextualizando a elevada prevalência de anemia na população portuguesa: percepção, caracterização e preditores: um sub-estudo do EMPIRE. *Med Interna (Bucur).* 2016;23(4):26–38.
98. Working A, Embora M, Ferrop A. I- Prevalência da Anemia II- Implicações.
99. Deaths by sex and age group for a selected country or area and year [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/iron-deficiency-anaemia>
100. 4. Sangue / 4.1. Antianémicos / Anemias por déficit de ferro / 4.1.1. Compostos de ferro [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=ferro&x=0&y=0&rb1=0>
101. Vifor France. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Ferinject 50 mg ferro/ml solução injetável ou para perfusão. Infarmed. 2015;
102. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
103. Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos SA. Resumo das Características do Medicamento - Desferal 500 mg pó para solução injetável. Infarmed. 2014;
104. Accord Healthcare SL. Resumo das Características do Medicamento - deferasirox. Infarmed.
105. Chiesi Farmaceutici S p. A. Resumo das Características do Medicamento - Ferriprox. Infarmed.
106. Zubair A. Therapeutic phlebotomy. *Clin Liver Dis.* 2014;4(5):102–6.
107. WHO. GUIDELINE: Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. *Who Guidel.* 2014;1–43.
108. World Health Organization. (2004). Iodine status worldwide : WHO Global Database on Iodine Deficiency / editors: Bruno de Benoist ... [et al.].
109. World Health Organization. Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations. Geneva, Switz World Heal Organ. 2013;1–5.
110. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):286–95.
111. Zimmermann MB. Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. *J Trace Elem Med Biol.* 2008;22(2):81–92.
112. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr.* 2012;142(4):744–50.
113. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.*

- 2018;14(5):301–16.
114. Bialport - Produtos Farmacêuticos SA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, YODAFAR. Infarmed [Internet]. 2019; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 115. Curium Netherlands B.V. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Iodeto de Sódio (I131) Cápsulas T. Infarmed [Internet]. 2022; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 116. GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Meta-Iodobenzilguanidina-[¹³¹I]. Infarmed [Internet]. 2020; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 117. Guerbet. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Lipiodol Ultra Fluído. Infarmed [Internet]. 2019; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 118. Satis-Radioisótopos e Protecções Contra Sobretensões Eléctricas L. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Visipaque. Infarmed [Internet]. 2022; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 119. BGP Products UL. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Betadine 40 mg/ml espuma cutânea. Infarmed [Internet]. 2022; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 120. Jaba Recordati SA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, Maxius. Infarmed [Internet]. 2022;1–6. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 121. Ministério da agricultura e do mar. Decreto-Lei nº101/2005 de 23 de Junho. Diário da República. 2015;1º série(N.º120):1346–71.
 122. European Union. Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Available from: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/efsa_pt?fbclid=IwAR3aC3OE5TVQYH9DFHS5-TYsqyuoLhQGp_N02RjUx5cx6MAod1Dth74RFbk
 123. Parlamento Europeu e do Conselho. Regulamento (CE) N.º 178/2002 - Determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos géneros alimentícios. J Of da União Eur [Internet]. 2019;50:1–54. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002R0178:20080325:PT:PDF>
 124. DECO PROTESTE. No último ano, 41% dos portugueses consumiram suplementos alimentares [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 6]. Available from: <https://www.deco.proteste.pt/saude/doencas/noticias/ultimo-ano-41-portugueses-consumiram-suplementos-alimentares>
 125. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

126. World Health Organization. WHO Recommendation on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience: Summary. *Lancet*. 2018;387(10017):1–10.
127. Almeida C, Costa F, Graça P, Menezes B, Mota E, Oliveira D, et al. Programa nacional para a vigilância da gravidez de baixo risco. *Direção Geral da Saúde*. 2015. 23–96 p.
128. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Alimentação E Nutrição Na Gravidez [Internet]. 2021. Available from: www.dgs.pt
129. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012;164(2):127–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.020>
130. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016;
131. World Health Organization. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy. 2021;<https://news.ge/anakliis-porti-aris-qveynis-momava>.
132. (DGS) DG da S. Orientação: Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. *Direção Geral de Saúde*. 2013;1–6.
133. Owens NJ. Vitamin D supplementation for women during pregnancy: Summary of a Cochrane review. *Explore*. 2020;16(1):73–4.
134. World Health Organization. (2020). WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: nutritional interventions update: vitamin D supplements during pregnancy. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333562>.
135. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3(6):CD000179.
136. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(13):1392–401.
137. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD00407.
138. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3):CD004905.
139. Kaur D, Rasane P, Singh J, Kaur S, Kumar V, Mahato DK, et al. Nutritional Interventions for Elderly and Considerations for the Development of Geriatric Foods. *Curr Aging Sci*. 2019;12(1):15–27.
140. Norman K, HaB U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults - Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*. 2021;13(8):2764.
141. Marian M, Sacks G. Invited Review: Micronutrients and older adults. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(2):179–95.
142. Bruins MJ, Van Dael P, Eggersdorfer M. The role of nutrients in reducing the risk for

- noncommunicable diseases during aging. *Nutrients*. 2019;11(1):85.
143. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging [Internet]*. 2019;36(5):419–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00649-w>
 144. Montgomery SC, Streit SM, Beebe ML, Maxwell IV PJ. Micronutrient needs of the elderly. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(4):435–44.
 145. Ferry M, Roussel AM. Micronutrient status and cognitive decline in ageing. *Eur Geriatr Med [Internet]*. 2011;2(1):15–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2010.11.014>
 146. P&G Health Germany GmbH. RCM NEUROBION [Internet]. INFOMED. 2021. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 147. Kupisz-Urbańska M, Płudowski P, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin d deficiency in older patients—problems of sarcopenia, drug interactions, management in deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1247.
 148. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Karwowski BT. Nutrition can help DNA repair in the case of aging. *Nutrients*. 2020;12(11):3364.
 149. Bernstein M, Munoz N, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Food and Nutrition for Older Adults: Promoting Health and Wellness. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(8):1255–77.
 150. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Vol. 2019, Who. 2021 [cited 2022 Oct 4]. p. 5. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
 151. US Preventive Services Task ForceMangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2022;327(23):2326–33.
 152. Ingles DP, Cruz Rodriguez JB, Garcia H. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(4):22.
 153. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: A randomized trial. *Jama*. 2008;299(17):2027–36.
 154. Joel B M, Baron JA. Effects of folic acid plus vitamin B12 vs placebo in myocardial infarction survivors. *Jama*. 2010;304(16):1783.
 155. Desai CK, Huang J, Lokhandwala A, Fernandez A, Riaz I Bin, Alpert JS. The role of vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular disease events. *Clin Cardiol*. 2014;37(9):576–81.
 156. Cvetinovic N, Loncar G, Isakovic AM, Haehling S von, Doehner W, Lainscak M, et al. Micronutrient depletion in heart failure: Common, clinically relevant and treatable. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5627.
 157. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of folic acid

- therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(13):1325–35.
158. Mohammadifard N, Humphries KH, Gotay C, Mena-Sánchez G, Salas-Salvadó J, Esmailzadeh A, et al. Trace minerals intake: Risks and benefits for cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019;59(8):1334–46. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1406332>
 159. World Health Organization. Diabetes [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
 160. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients.* 2020;12(6):1864.
 161. Barman S, Srinivasan K. Diabetes and zinc dyshomeostasis: Can zinc supplementation mitigate diabetic complications? *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022;62(4):1046–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1833178>
 162. Tamura Y. The role of zinc homeostasis in the prevention of diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(11):1109–22.
 163. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(3).
 164. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(7).
 165. Bello CT, Capitão RM, Duarte JS, Azinheira J, Vasconcelos C. Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Port.* 2017;30(10):719–26.
 166. Tam E, C. Keats E, Rind F, K. Das J, A. Bhutta Z. Micronutrient Supplementation and Fortification among Children Under-Five in Low- and. *Nutrients.* 2020;12(2):289.
 167. Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD00543.
 168. Liu E, Pimpin L, Shulkin M, Kranz S, Duggan CP, Mozaffarian D, et al. Effect of zinc supplementation on growth outcomes in children under 5 years of age. *Nutrients.* 2018;10(3):377.
 169. Rouhani P, Rezaei Kelishadi M, Saneei P. Effect of zinc supplementation on mortality in under 5-year children: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr* [Internet]. 2022;61(1):37–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02604-1>
 170. WHO 2016. Guideline Daily Iron. Dly Iron Supplimentation infants Child. 2016;44.
 171. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS, Austin KG, Farina EK, Lieberman HR. Prevalence of Dietary Supplement Use by Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med.* 2016;46(1):103–23.
 172. Righi NC, Schuch FB, De Nardi AT, Pippi CM, de Almeida Righi G, Puntel GO, et al. Effects of vitamin C on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise: meta-analyses of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*

[Internet]. 2020;59(7):2827–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02215-2>

173. Kim M, Eo H, Lim JG, Lim H, Lim Y. Can Low-Dose of Dietary Vitamin E Supplementation Reduce Exercise-Induced Muscle Damage and Oxidative Stress? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(8):1599.
174. Higgins MR, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin e and c supplementation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8452.
175. de la Puente Yagüe M, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ CCM. Role of vitamin d in athletes and their performance: current concepts and new trends. *Nutrients*. 2020;12(2):579.