



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

BIANCA RAQUEL TEIXEIRA DE JESUS

***MICRONUTRIENTES NA PREVENÇÃO DA
DOENÇA NO IDOSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

FEVEREIRO/2015

Micronutrientes na Prevenção da Doença no Idoso

Artigo de Revisão

Bianca Raquel Teixeira de Jesus ¹; Manuel Teixeira Marques Veríssimo ^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autora: Bianca Raquel Teixeira de Jesus

Endereço de correio eletrónico: bianca_rtj@hotmail.com

Índice

Lista de siglas	5
Resumo.....	6
Abstract	8
Materiais e Métodos	10
1-Introdução	11
2- O Envelhecimento e a nutrição	13
2.1 - Desnutrição no Idoso.....	15
3- Micronutrientes	19
3.1- Vitaminas	21
3.2- Minerais.....	29
4- Micronutrientes e o Cancro.....	35
4.1- Vitamina A e Cancro do pulmão.....	36
4.2- Vitamina B e Cancro da mama	37
5- Micronutrientes e as Doenças Cardiovasculares.....	39
5.1- Micronutrientes na prevenção das doenças cardiovasculares	39
5.1.1- Vitamina A	40
5.1.2- Vitaminas do complexo B	40
5.1.3- Vitamina C.....	42
5.1.4- Vitamina E.....	43

5.1.5- Vitamina D	43
5.1.6- Cálcio.....	47
5.2- Antioxidantes e a Dieta Mediterrânea.....	49
6- Micronutrientes e o Declínio Cognitivo	51
6.1- Micronutrientes e <i>stress</i> oxidativo	52
6.2- Micronutrientes como antioxidantes cerebrais.....	53
6.2.1- Zinco	54
6.2.2- Selênio	55
6.2.3- Ferro.....	56
6.2.4- Vitaminas do complexo B	56
6.2.5- Vitamina C.....	58
6.2.6- Vitamina E.....	59
7- Conclusão.....	61
8- Agradecimentos	65
9- Referências.....	66

Lista de siglas

AD: doença de Alzheimer

AVC: acidente vascular cerebral

DCV: doenças cardiovasculares

DGS: Direção Geral da Saúde

DNA: ácido desoxirribonucleico

EM: enfarte do miocárdio

ER : recetores de estrogénios

HDL: lipoproteínas de alta densidade

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

MMSE: Mini-Mental State Examination

NMDA: N-metil-D-aspartato

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

PR: recetores de progesterona

RAR: recetor do ácido retinóico

RC: randomizados e controlados

ROS: espécies reativas de oxigénio

RXR: recetor retinoide X

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

SeP: selenoproteína P

UI: unidades internacionais

UNESCO: United Nations Educational Scientific and Cultural Organization

25(OH)D: 25-hidroxicolecalciferol

Resumo

O envelhecimento progressivo da população é um fenómeno mundial. Cerca de 80% da população idosa tem uma ou mais doenças crónicas e o declínio cognitivo é um fenómeno frequente que aumenta ao longo da idade.

Vários estudos demonstraram a relação dos micronutrientes com estas problemáticas, nomeadamente, na sua patogénese, evolução, tratamento e prevenção.

Esta revisão teve como objetivos, identificar alguns micronutrientes e prováveis mecanismos de ação envolvidos na prevenção do cancro, das doenças cardiovasculares e do declínio cognitivo e avaliar a existência de benefícios da suplementação destes micronutrientes na dieta do idoso.

Propôs-se que em relação ao cancro, a vitamina A atue como supressor tumoral, podendo estar relacionada com um maior risco de cancro do pulmão e do estômago. Quanto ao ácido fólico e às vitaminas B6 e B12 sugeriu-se apresentarem um potencial carcinogénico e os resultados da relação entre a sua suplementação e o risco de cancro da mama não foram conclusivos para o ácido fólico e não foram estatisticamente significativos para as vitaminas B6 e B12.

Os resultados dos estudos relativos ao efeito da suplementação das vitaminas A, B, C e D nas doenças cardiovasculares foram inconclusivos e não houve consenso quanto à relação entre as vitaminas A, B e C e o risco de surgimento destas doenças. Relativamente à suplementação com cálcio, os resultados foram inconclusivos, quanto ao seu potencial preventivo nas doenças cardiovasculares, no entanto, a ingestão de baixas doses foi sugerida como sendo benéfica no controlo na PAS e PAD.

Estudos sugeriram que os níveis plasmáticos de zinco estejam relacionados com a melhoria da função cognitiva, propondo um possível envolvimento na patogênese da AD. Estudos recentes indicaram que níveis diminuídos de selênio podem estar relacionados com uma maior mortalidade e declínio da função cognitiva. Estudos indicaram o papel do ferro no processo neurodegenerativo e sugeriram que o aumento do ferro livre cerebral poderá ser responsável pela degradação neuronal. Estudos estabeleceram uma relação entre os níveis baixos de ácido fólico com o declínio cognitivo, não tendo esta evidência sido verificada para as vitaminas B6 e B12. Verificaram ainda que a suplementação com ácido fólico exerce influência na performance cognitiva, contudo com vitamina B12 esta influência não existe. Estudos referiram que as vitaminas C e E apresentam atividade neuromoduladora e que quando os níveis plasmáticos se encontram diminuídos estão associados a um maior risco de declínio cognitivo.

Palavras-chave: micronutrientes, prevenção primária, prevenção secundária, cancro, doenças cardiovasculares,, declínio cognitivo, micronutrientes (ação farmacológica) suplementos dietéticos, idoso, idoso com 80 ou mais anos

Abstract

The progressive aging of the population is a global phenomenon. About 80% of the elderly population has one or more chronic diseases and the cognitive decline is a common phenomenon which increases with age.

Several studies have shown the relationship of micronutrients with these issues, particularly, in its pathogenesis, evolution, treatment and prevention.

This revision aimed to identify some micronutrients and probable action mechanisms involved in preventing cancer, cardiovascular diseases, cognitive decline and evaluate the existence of supplementation benefits of these micronutrients on the elderly's diet.

It was proposed that in relation to cancer the vitamin A acts as a tumor suppressor and may be associated with an increased risk of lung and stomach cancer. As for the folic acid and the vitamins B6 and B12 it was suggested to present themselves as having a carcinogenic potential and the results between the relationship of the folic acid and its supplementation and the risk of breast cancer have been inconclusive and it weren't statistically significant for the vitamins B6 and B12.

The outcomes of the supplementation effect of vitamins A, B, C and D in cardiovascular diseases were inconclusive, and there was not consensus on the relationship between the vitamins A, B and C and the risk of emergence of these diseases. In relation to the calcium supplementation, the results were inconclusive regarding its preventive potential in cardiovascular diseases, however, the ingestion of low-doses was suggested as being beneficial in monitoring the systolic and diastolic blood pressure.

Studies have suggested that the zinc plasma levels are related to the improvement of cognitive function, suggesting a possible role in the pathogenesis of the Alzheimer's disease. Recent studies indicate that low selenium levels can be associated with higher mortality and

decline in the cognitive function. Studies have indicated the role of iron in neurodegenerative process and suggested that the increase in the free iron brain may be responsible for the neuronal degradation. Studies have established a link between the low levels of folic acid with the cognitive decline and this evidence has not been verified for the B6 and B12 vitamins. They have also verified that the supplementation with folic acid influences the cognitive performance, although with the B12 vitamin this influence does not exist. Studies have indicated that the vitamins C and E show neuromodelator activity when the plasma levels are low they are associated to a higher risk of cognitive decline.

Keywords: micronutrientes; primary prevention; secondary prevention; neoplasms; cardiovascular diseases; mild cognitive impairment; micronutrients [Pharmacological Action]; dietary supplements; aged; aged, 80 and over

Materiais e Métodos

A pesquisa para a revisão literária foi realizada mediante a consulta de um conjunto de vários artigos de revisão e artigos científicos publicados entre 2009 e 2015, recorrendo às bases de dados da Pubmed, B-on e Cochrane, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “*micronutrients*”, “*micronutrients [pharmacological action]*”, “*/therapeutic use*”, “*/therapy*”, “*dietary supplements*”, “*Treatment Outcome*”, “*Aged*”, “*Aged, 80 and over*”, “*micronutrients AND cardiovascular disease*”, “*micronutrients AND cognitive decline*” “*micronutrients AND cognitive function*” e “*micronutrients AND cancer*”.

Foram consultados artigos com informação epidemiológica relativa às situações patológicas mais comuns no idoso, seguindo-se a seleção de estudos sobre alguns micronutrientes com interação com estas patologias e de outros referentes à sua suplementação.

Foram também consultadas outras fontes de informação tais como: o livro “*Krause’s Food & Nutrition Therapy*”, para obtenção de conteúdos sobre as características e generalidades dos micronutrientes; uma norma da Direção Geral da Saúde (DGS): “*Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas*” para obtenção de informação adicional sobre o défice cognitivo; o programa nacional para as doenças oncológicas: “*Portugal Doenças Oncológicas em Números – 2013*” e o relatório sobre a saúde da população portuguesa com 65 ou mais anos de idade: “*Portugal Idade Maior em Números – 2014*”, para a obtenção de dados estatísticos relativos à prevalência do cancro e ao envelhecimento demográfico na população portuguesa.

1-Introdução

A população mundial está a envelhecer progressivamente, consequência do aumento da percentagem de indivíduos na faixa etária geriátrica. A longevidade conduz ao aumento da prevalência das doenças cardiovasculares (DCV), neoplásicas e neurodegenerativas e acarreta consequências decorrentes da coexistência de múltiplas doenças crónicas que afetam significativamente a qualidade de vida do idoso e aumentam a necessidade aos cuidados de saúde. (1,2,3)

A nutrição é essencial na promoção de saúde, independentemente da faixa etária e é um elemento chave no envelhecimento saudável. (3,4,5,6,7) Uma alimentação não adequada é um problema comum que pode afetar o estado funcional e físico dos idosos. O risco de malnutrição aumenta com a idade, como tal, a nutrição e a suplementação nutricional na população geriátrica são assuntos deveras importantes que merecem a devida atenção. (3,4)

Os micronutrientes são componentes essenciais da dieta alimentar e são elementos fundamentais na prevenção da doença. Apresentam um conjunto de funções essenciais na regulação da homeostasia do organismo, são elementos chave nas vias metabólicas, e a sua ausência pode comprometer o estado de saúde do indivíduo. (8)

Os défices nutricionais são comuns na população em geral e podem ocorrer devido a um consumo insuficiente de alimentos, a perdas orgânicas ou a um aumento das necessidades fisiológicas de determinados nutrientes superior ao que uma dieta equilibrada fornece. (9) Os idosos pertencem a um dos grupos etários mais suscetíveis os défices nutricionais podendo, por isso, beneficiar com a suplementação de micronutrientes.

A suplementação de vitaminas e de sais minerais é comumente usado como forma de promoção de saúde e prevenção de doenças crónicas (10) tendo-se assistido, atualmente, a um

aumento do consumo de suplementos vitamínicos por parte desta população (11), embora grupos de especialistas defendam que uma dieta variada e balanceada é suficiente como fonte de aporte dos micronutrientes essenciais. (9) Permanecem ainda algumas questões sobre a necessidade em recorrer aos suplementos vitamínicos e se as suas doses estão adaptadas ao indivíduo, tendo em conta a idade, a dieta diária e as comorbilidades.(11)

Esta revisão tem como objetivos, identificar alguns micronutrientes e os prováveis mecanismos de ação envolvidos na prevenção das DCV e do declínio cognitivo e avaliar a existência de benefícios da suplementação destes micronutrientes na dieta do idoso.

Esta revisão tem como objetivos, identificar alguns micronutrientes e prováveis mecanismos de ação envolvidos na prevenção do cancro, das DCV e do declínio cognitivo e avaliar a existência de benefícios da suplementação destes micronutrientes na dieta do idoso.

2- O Envelhecimento e a Nutrição

A população mundial está a envelhecer progressivamente e de acordo com o relatório “Portugal Maior”, publicado pela DGS, referente à população com 65 e mais anos de idade, o envelhecimento demográfico é uma tendência a longo prazo que teve início há várias décadas, em Portugal e na Europa (figura 1).(12) É uma consequência do aumento da percentagem de indivíduos na faixa etária geriátrica mundial ao longo do tempo, à custa de múltiplos fatores, nomeadamente, a redução das taxas de fertilidade e de mortalidade e o aumento da esperança média de vida, este último assumindo uma importância mais significativa.

No entanto, à custa de uma maior longevidade, assiste-se a um aumento da prevalência de determinadas patologias, especialmente das denominadas doenças silenciosas, tais como: DCV, demência e cancro.(2,7)

Estima-se que 80% da população idosa tenha uma ou mais doenças crónicas, pelo que a coexistência desta multiplicidade de patologias como sejam: diabetes, DCV, demência e /ou cancro, são acompanhadas de “efeitos colaterais” que no indivíduo idoso afetam de forma significativa a sua qualidade de vida, aumentando assim a necessidade de recorrer aos cuidados de saúde. (2,7)

Neste sentido, o processo de envelhecimento conduz a consequências acentuadas na estrutura etária da população que por sua vez determinam alterações nas necessidades sociais e na atividade económica e política, no sentido de responder a esta nova realidade social.(12)

A prevenção de doenças crónicas e a redução das suas respetivas complicações constitui uma estratégia essencial na promoção e manutenção da saúde e de facto a prevenção primária e secundária destas doenças provou ser uma medida eficaz.(7)

O estado de saúde é influenciado por múltiplos fatores, dos quais a nutrição assume um papel fundamental, uma vez que o organismo, através das trocas de energia e de nutrientes com o meio ambiente, permite a manutenção da homeostasia e do bom funcionamento corporal.(3) Existem vários estudos epidemiológicos que sugerem a existência de uma relação robusta entre o estado de saúde e o estado nutricional, independente da idade, apoiando assim a importância da nutrição na promoção de saúde, não só nas faixas etárias mais jovens, mas também na geriátrica.(3,5,7)

Tendo em conta a problemática do envelhecimento populacional associado ao declínio da qualidade de vida, devido a um maior predomínio da prevalência de doenças crónicas e respetivas consequências, devem ser feitos esforços no sentido de criar medidas intervencionais e programas de promoção de saúde e de prevenção primária e secundária de doenças para população em geral, com objetivo de melhorar o estado de saúde quer dos idosos quer das faixas etárias mais jovens, promovendo assim um envelhecimento mais saudável, mais funcional e, principalmente, com maior qualidade de vida.

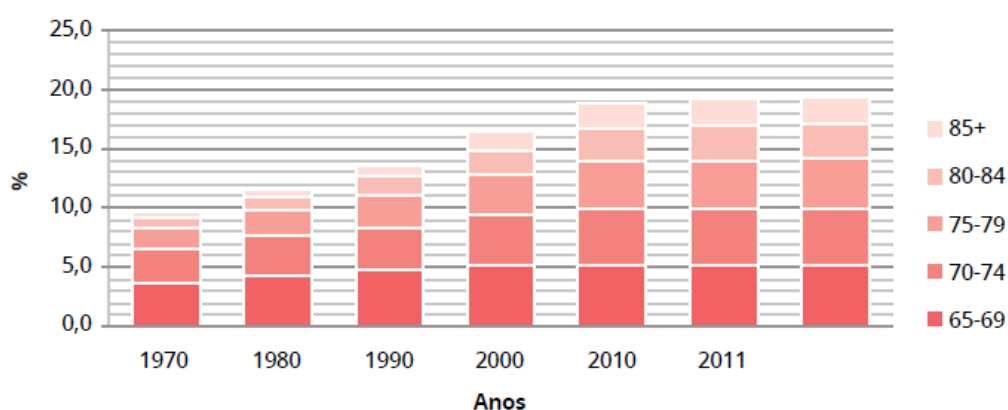


Figura 1: Distribuição da população residente (%), por grupo etário, em Portugal Continental (1970-2012)
 Fonte: Relatório da Direção Geral da Saúde “Portugal Idade Maior em Números” 2014

2.1 - Desnutrição no Idoso

A idade e as patologias intimamente relacionadas podem resultar numa infinidade de alterações fisiológicas e sociais que afetam o consumo dos alimentos. Uma alimentação não adequada é um problema comum que afeta o estado funcional e físico dos idosos.(4,7)

O impacto do envelhecimento no organismo exerce influência nas necessidades nutricionais dos idosos. As reduções na massa muscular, na densidade óssea, na função imunológica, e na absorção e metabolismo dos nutrientes, podem tornar difícil para os idosos atender às exigências nutricionais, especialmente pelo fato das suas necessidades energéticas serem reduzidas. Fatores como perda da massa magra, aumento de cerca de 50 % da massa gorda para ambos os gêneros (tecido sem atividade metabólica significativa), diminuição da taxa metabólica basal em 2% por década, menor atividade física dos idosos relativamente à população mais jovem, são responsáveis pelo menor gasto energético e conseqüentemente menor necessidade energética diária dos idosos.(3)

As alterações na constituição corporal bem como as alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento podem influenciar diretamente as exigências de nutrientes. Apesar dos idosos apresentarem uma metabólica basal diminuída, as necessidades relativas aos micronutrientes, de uma forma geral, para a maioria das vitaminas e minerais não sofrem redução e se existirem são muito ligeiras. (2,3)

A nutrição constitui um elemento chave para um envelhecimento saudável com qualidade de vida e acredita-se que os insultos no estado de saúde resultam de interações complexas entre fatores genéticos, ambientais, culturais e hábitos pessoais. (7)

Os hábitos alimentares nos idosos são determinados não só por preferências adquiridas ao longo da vida, mas também por alterações psicológicas, fatores financeiros e grau de incapacidade.

Dadas estas especificidades deve ser dada especial atenção aos requisitos especiais da nutrição dos idosos. (3)

A malnutrição constitui um facto altamente relevante com consequências, quer clínicas quer socioeconómicas e o seu risco aumenta com a idade. (4) É uma condição muito frequente em grupos mais frágeis da população, pessoas com baixos rendimentos e idosos, especialmente quando estão institucionalizados. Relativamente aos idosos, o facto da eficácia da deteção e reação ao estímulo da fome estar diminuído, faz deles um grupo particularmente vulnerável a uma situação de desnutrição. Uma alimentação deficitária resulta no aparecimento de múltiplos défices nutricionais que provocam efeitos adversos na constituição e no funcionamento orgânico, tais como: compromisso da função muscular, redução da massa óssea, disfunção imunológica (maior risco de infeções), diminuição da função cognitiva, anemia, dificuldade na cicatrização de feridas, entre outros. Desta forma a malnutrição constitui uma das principais causas de morbilidade e de mortalidade da população geriátrica.(6)

Existem vários parâmetros clínicos, funcionais, sociais e económicos, que individualmente ou associados, podem influenciar o estado nutricional o idoso (figura 2) podendo assim estar na base da origem da desnutrição (6,7,13):

- Alterações fisiológicas relacionadas com a idade,
- Diminuição do apetite,
- Saciedade precoce,
- Alterações do tubo digestivo, tais como: alterações da dentição, atrofia das papilas gustativas, diminuição peristaltismo esofágico, atrofia da mucosa gástrica, hipocloridria gástrica e diminuição da capacidade de absorção intestinal, que conseqüentemente conduzem à redução da ingestão de alimentos,

opção por dietas monótonas e seletivas e diminuição da absorção e biodisponibilidade dos micronutrientes,

- Fatores patológicos
 - Presença de patologia, nomeadamente, doenças crónicas que muitas vezes conduzem à polimedicação (antiácidos, diuréticos, antibióticos).
Estes dois fatores podem também afetar absorção e biodisponibilidade dos micronutrientes,
- Fatores psicológicos
 - Depressão e a solidão,
- Problemas socioeconómicos:
 - Poucos recursos económicos, falta de apoio de terceiros e isolamento social,
- Fatores Culturais
 - Religião, hábitos tradicionais, e alcoolismo.

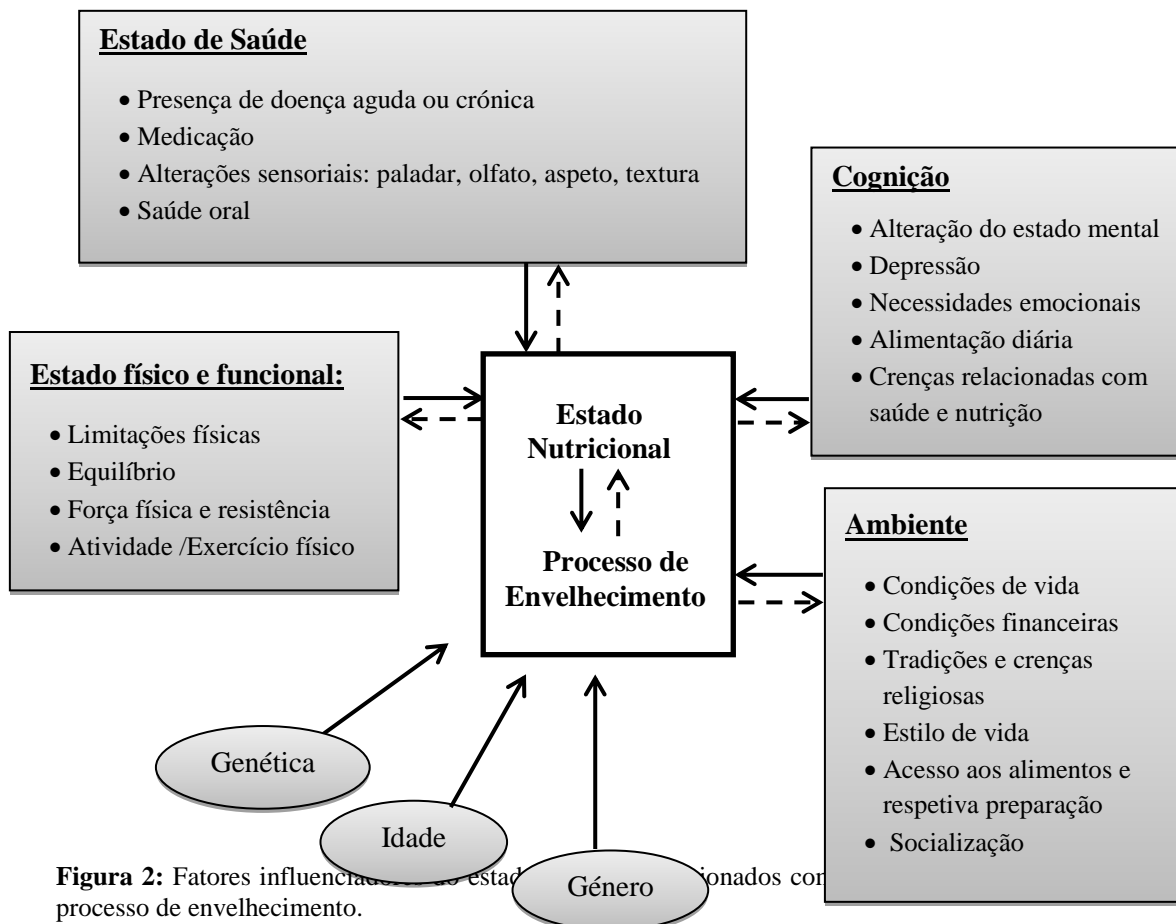


Figura 2: Fatores influenciadores do estado nutricional e do processo de envelhecimento.

Adaptado de: Bernstein et al. "Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Food and Nutrition for Older Adults: Promoting Health and Wellness".

3- Micronutrientes

Os micronutrientes são constituídos por substâncias orgânicas (vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis) e inorgânicas (minerais).

Os micronutrientes são essenciais a nível do metabolismo e da fisiologia humana, nomeadamente na manutenção na homeostasia e funcionamento do organismo e na promoção e manutenção de saúde e na prevenção de doença. Apresentam uma variedade de funções incluindo estruturais, enzimáticas, equilíbrio de fluídos, função celular e neurotransmissão. Como tal são elementos indispensáveis da dieta.(8)

As vitaminas e os minerais estão presentes nos alimentos sob forma de macronutrientes, que sofrem digestão e posteriormente são absorvidos na mucosa do intestino delgado, a nível da bordadura de escova. A biodisponibilidade destes micronutrientes é afetada por inúmeros fatores tais como: mecanismo de transporte, presença de outros nutrientes específicos, por exemplo ácidos ou bases e presença de oxalatos. (14)

A maioria das vitaminas não sofre modificações desde a sua absorção no intestino delgado, realizada por difusão passiva, até chegar à corrente sanguínea, através de vários mecanismos diferentes de transporte individual de vitaminas. Os fármacos, por exemplo, podem partilhar os mesmos mecanismos usados pelas vitaminas, podendo assim competir pelo mecanismo e interferir com a biodisponibilidade das vitaminas.

O processo de absorção dos minerais é mais complexo, especialmente a absorção de minerais catiónicos, tal como o selénio. Neste caso a absorção é feita por quelação, em que um mineral liga-se a um ligante, geralmente um ácido ou um aminoácido, ficando desta forma capaz de ser absorvido para a mucosa intestinal.

O trato gastrointestinal constitui um local onde ocorrem importantes interações entre os minerais, as quais podem prejudicar ou eventualmente promover a absorção de outros, como por exemplo, a presença de grandes quantidades de ferro ou de zinco podem reduzir a absorção do cobre e por sua vez a presença de cobre pode reduzir a absorção de ferro e molibdênio. É provável que estas interações traduzam a sobreposição dos mecanismos de absorção entre os minerais.

Os minerais são transportados pela corrente sanguínea ligados proteínas transportadoras. Esta ligação pode ser específica (por exemplo a transferrina, que se liga ao ferro) ou inespecífica (por exemplo a albumina, que se liga a várias substâncias). Uma fração de cada mineral também é transportada no soro sob forma de complexos com aminoácidos ou com péptidos.

As proteínas de transporte específicas, geralmente, não ficam completamente saturadas e esta capacidade de reserva pode atuar como um fator protetor contra uma exposição excessiva. A toxicidade por minerais normalmente ocorre somente depois de os níveis existentes de um determinado micronutriente superarem o limite de saturação das proteínas existentes. A figura 2 esquematiza sumariamente o processo de digestão dos micronutrientes.

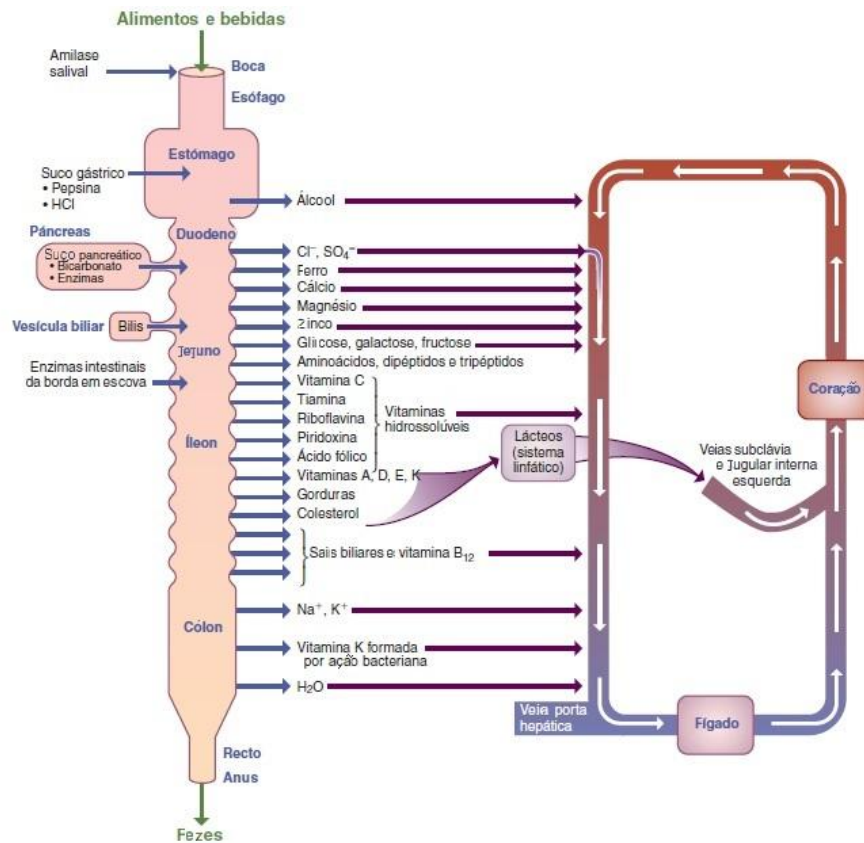


Figura 3. Locais de secreção e absorção dos micronutrientes no trato gastro intestinal
Adaptado de: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food & Nutrition Therapy. 12th ed.

3.1- Vitaminas

O termo “vitamina” foi criado para denominar um grupo de micronutrientes essenciais que satisfazem os seguintes critérios:

1. Compostos orgânicos diferentes dos lípidos, hidratos de carbono e das proteínas,
2. Componentes alimentantes naturais, normalmente presentes em pequenas quantidades,

3. Não são sintetizados pelo organismo em quantidades adequadas às necessidades fisiológicas,
4. São fundamentais, geralmente em pequenas quantidades, para a função fisiológica normal, isto é, a manutenção, crescimento, desenvolvimento, e reprodução,
5. A sua eventual falta ou insuficiência provoca uma síndrome de deficiência específica.

As vitaminas apresentam um conjunto vasto de funções, incluindo ação a nível da expressão genética, no entanto em termos de funções metabólicas elas classicamente foram separadas em quatro categorias, embora entre elas tenham poucos aspetos químicos em comum, são estas:

1. Estabilizadores de membrana,
2. Doadores e recetores de hidrogeniões (H^+) e de eletrões,
3. Hormonas,
4. Coenzimas.

Em níveis subclínicos ou inferiores aos níveis ótimos, as vitaminas podem contribuir para surgimento de doenças que normalmente não estão associados com o *status* da vitamina.

As vitaminas podem ser também classificadas com base na sua solubilidade, em vitaminas lipossolúveis (A, D, E, e K) e as vitaminas hidrossolúveis (ácido ascórbico, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina, ácido pantoténico, ácido fólico e cobalamina). As vitaminas lipossolúveis são absorvidas passivamente para os vasos linfáticos e são transportadas juntamente com os lípidos. Tendem a ser encontradas nas porções lipídicas da célula, tais como membranas e gotículas lipídicas. A sua eliminação é geralmente é feita através das fezes pela circulação enteropática. As vitaminas hidrossolúveis são absorvidas por

mecanismos passivos e ativos, têm transportadores específicos, não são armazenadas em quantidades apreciáveis no organismo e são excretados pela urina.(14)

Ao conjunto das várias formas das vitaminas, incluindo todos os isômeros e análogos ativos, denomina-se por vitâmeros.

No quadro 1 apresenta de forma sucinta as informações e características mais relevantes relativamente às várias vitaminas.

Vitaminas	Vitámeros	Metabolismo	Função fisiológica	Fontes	Doses diárias recomendadas (adultos)
A	Retinol Retinal Ácido retinóico	<ul style="list-style-type: none"> - Absorção dependente do teor de gordura da dieta - Proteínas de transporte: RBP - Proteínas de ligação intracelular: CRBP - Armazenada no fígado (constitui 50 % a 80% da vitamina presente no organismo) - Excreção pela bÍlis e fezes 	<ul style="list-style-type: none"> - Pigmentos visuais (opsina) - Síntese lacrimal - Função imunológica - Diferenciação celular (ação hormonal) - Regulação genética - Desenvolvimento ósseo - Reprodução 	<p><u>Vitamina A</u> Alimentos de origem animal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fígado, leite e ovos - Bacalhau e óleo de fígado de bacalhau <p><u>Carotenóides</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Legumes e frutas com folha verde escura e cores amarelo a laranja - Cores escuras estão associadas a maiores níveis de carotenóides 	<p>700-900 mcg/dia de retinol,</p> <p>dependente do género</p>
D	Colcalciferol-D3 Ergucalciferol-D2 (plantas)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Calcitriol</u> [1,25(OH)₂D₃] é a forma metabólica ativa (função hormonal) - Sintetizada na pele (exposta à luz solar) a partir do 7-dehidrocolesterol - Ativada por duas hidroxilações sequenciais, uma hepática e outra renal - Absorção dependente do teor de gordura da dieta - Proteínas de transporte: DBP, transcalfiferina - Pequena quantidade é armazenada no fígado 	<ul style="list-style-type: none"> - Homeostasia do cálcio e fósforo - Envolvimento no metabolismo ósseo - Essencial na formação dos ossos e dos dentes - Regulação da expressão genética (maioria dos genes não estão envolvidos no metabolismo mineral) - Diferenciação, proliferação e desenvolvimento celular de vários tecidos (ainda pouco estudado): pele, músculo, pâncreas, nervos, glândula parótida e sistema imunológico 	<p>Produtos de origem animal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande quantidade: óleo de fígado de peixe - Pequenas quantidades: leite materno e de vaca, manteiga, natas, gema de ovo e fígado 	<p>5-15 mcg/ dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>

E	<p>α-tocoferol γ-tocoferol Tocotrienol</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Absorção dependente do teor de gordura da dieta - Incorporada nas VLDLs - Proteínas de ligação intracelular: TBP - Excreção pelas fezes e pequena parte pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante (importante) - Proteção das lipoproteínas da oxidação (tocoferóis) - Prevenção da oxidação de ácidos gordos livres, vitamina A no intestino delgado - Proteção dos eritrócitos da hemólise - Papel na síntese de prostaglandinas - Papel na manutenção dos tecidos - Regulação da sinalização celular e da expressão genética (ainda em estudo) 	<p>Produtos vegetais: (melhores fontes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Óleos vegetais - Vegetais de folha verde (espargos, nabiças) - Nozes, amendoins, avelãs, amêndoas - Abacate <p>Produtos animais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leite gordo - Gema de ovo - Sardinha 	<p>15 mg/dia</p>
K	<p>Filoquinonas (K1) Menaquinonas (K2) Menadiona (K3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pode ser sintetizada pelas bactérias do trato intestinal - Absorção dependente do teor de gordura da dieta - Proteínas de transporte: VLDL, LDL - Excreção: K1 pelas fezes; K2 pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Coagulação sanguínea - Envolvido no metabolismo do cálcio - Envolvimento no metabolismo ósseo - Regulação enzimática 	<ul style="list-style-type: none"> - Vísceras de animais (fígado) - Óleo vegetal - Vegetais de folha verde 	<p>90 -120 mcg/dia</p> <p>dependente do género</p>
C	<p>Ácido ascórbico Ácido dehidroascórbico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Forma oxidada é melhor absorvida - Eficácia da absorção entérica é maior para níveis de ingestão mais baixos - Circula na corrente sanguínea na forma de ácido ascórbico - Eliminação pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Agente antioxidante - Participa na biossíntese do colagénio - Participa nas reações, redox, na hidroxilação de esteróides sintetizados nas supra-renais - Participa na síntese de serotonina e norepinefrina - Redução do Fe³⁺ para Fe²⁺ - Função imunológica - Elemento fundamental na recuperação 	<ul style="list-style-type: none"> - Frutas (ex: citrinos, tomate, melão, kiwi) - Vegetais - Vísceras de animais 	<p>15 a 120 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>

			da forma reduzida da vitamina E, recuperando a função antioxidativa.		
B1	Tiamina	<ul style="list-style-type: none"> - Ativada por fosforilação - Consumo de álcool e o déficit em ácido fólico interferem com o processo de transporte da vitamina - Transporte na corrente sanguínea pelos eritrócitos - Sem local de armazenamento - Excretada pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzima de desidrogenases, essencial no metabolismo do piruvato e de outros cetoácidos - Coenzima na descarboxilação de α-cetoácidos - Envolvida no metabolismo HC - Coenzima na via das pentoses e no metabolismo energético - Função neuronal 	<ul style="list-style-type: none"> - Fígado de porco - Vísceras de animais - Leguminosas - Grãos integrais (fonte mais importante) - Cereais enriquecidos - Gérmen de trigo - Pão - Batata 	<p>0,2- 1,4 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do gênero</p>
B2	Riboflavina	<ul style="list-style-type: none"> - Absorção é mediada por ATP por transportadores ativos - Transporte na corrente sanguínea ligada à albumina - Armazenada em pequenas quantidades no fígado e nos rins, que não suprem as necessidades do organismo - Convertida em coenzima por processo de fosforilação dependente de ATP (regulado por HT, ACTH e aldosterona) - Excretada pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Envolvida no metabolismo de HC e aminoácidos - Agente antioxidante - Participa em reações de metilação - Coenzima em reações redox de ácidos gordos e TCA (como FAD e FMN) - FMN é necessário para a conversão de piridoxina em piridoxal fosfato (forma ativa) - FAD participa na biossíntese de Niacina a partir do triptofano 	<ul style="list-style-type: none"> - Leite e produtos lácteos - Carne - Ovos - Vegetais de folhas verdes - Cereais enriquecidos - Pão 	<p>0,3- 1,6 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do gênero</p>
Niacina	Ácido nicotínico Nicotinamida	<ul style="list-style-type: none"> - Componente do NAD e NADPH - Pode ser sintetizada a partir do triptofano (não é suficiente para suprir as necessidades orgânicas) - A síntese é dependente de vitamina B6 e Riboflavina 	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzima de várias desidrogenases, enzimas envolvidas no metabolismo dos HC, ácidos gordos e aminoácidos - Envolvimento no mecanismo de reparação do DNA e na estabilidade genética - Participa na síntese de serotonina 	<ul style="list-style-type: none"> - Peixe - Vísceras de animais (fígado) - Carnes vermelhas - Carnes brancas - Ovos - Leite 	<p>2-18 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do gênero</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Ações dependentes de: <ul style="list-style-type: none"> • NAD: respiração celular • NADPH: vias de biossíntese 	<ul style="list-style-type: none"> - Grãos - Amendoins - Vegetais 	
Ácido pantoténico	Ácido pantoténico (Ac.P)	<ul style="list-style-type: none"> - Parte integral da CoA - Absorção requer hidrólise de fosfatopanteína e conversão em Ac.P - Transporte: eritrócitos - Convertida a nível intercelular em CoA - Excreção urinária (principal) - Pequena parte oxidada e excretada pelos pulmões como CO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - Formação de acetil CoA - Participação TCA - Coenzima no metabolismo de ácidos gordos e colesterol, na acetilação de amins, aminoácidos e álcoois 	<ul style="list-style-type: none"> - Carnes - Gema de ovo - Leite desnatado - Cogumelos - Abacate - Brócolos - Batata-doce - Arroz 	<p>1,7- 7 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>
B6	Piridoxol (PN) Piridoxal (PL) Piridoxamina (PM)	<ul style="list-style-type: none"> - Forma de coenzima metabolicamente ativa: piridroxal fosfato (PLP) - PLP é a forma predominante na corrente sanguínea - Proteína de transporte: albumina - Músculo é o maior local de armazenamento - Eliminada pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzima no metabolismo de aminoácidos, glicogénio, esfingolípidos, esteróides, grupo heme - Essencial na síntese e no metabolismo de neurotransmissores como serotonina, norepinefrina, GABA - Possivelmente sintetizado pelas bactérias intestinais 	<p>Todos os alimentos de origem vegetal e animal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ovos, vísceras de animais e salmão - Grãos integrais, legumes e nozes 	<p>0,1-2,0 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>
Biotina	Biotina	<ul style="list-style-type: none"> - Absorvida por difusão passiva - Transportada livremente no plasma - Eliminação pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzimas nos processos de carboxilação - Componente essencial de várias enzimas 	<ul style="list-style-type: none"> - Amendoins, amêndoas - Ovos - Iogurte, leite desnatado - Batata-doce - Banana, melancia, tomate e morangos 	<p>30 mg /dia</p>
Folato	Ácido fólico Pteroilmono-glutamato	<ul style="list-style-type: none"> - Existente nos alimentos como poliglutamato - Absorção por transporte ativo e requer 	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzimas no metabolismo de hidratos de carbono simples e em reações de síntese no metabolismo de 	<ul style="list-style-type: none"> - Carne bovina - Leite - Gema de ovo 	<p>65-600 mg/dia</p>

		hidrólise em monoglutamato - Proteína de transporte: albumina - Inter-relação com vitamina B12 - Armazenada em quantidades que suprem as necessidades durante 4 meses	aminoácidos e nucleótidos - Essencial na síntese e na maturação dos eritrócitos e leucócitos	- Farelo de trigo, aveia - Pão integral - Leguminosas - Vegetais de folha verde (espinafre, espargos e brócolos)	dependente da idade e do género
B12	Cobalamina	- Facto intrínseco é essencial para sua absorção - Proteínas de transporte: transcobalaminas (TC) e haptocorrina - Armazenada em grandes quantias sobretudo no fígado (supre as necessidades durante 2-4 anos) - Circulação entero-hepática contribui para o armazenamento - Eliminação pela bÍlis e urina	- Coenzimas no metabolismo dos fragmentos de propionato, aminoácidos e HC simples	- Vísceras - Carnes vermelhas - Peixe - Leite - Ovos - Ostras, ameijoas	0,4- 2,8 mg/dia dependente da idade e do género

Quadro 1: Vitaminas e suas características

Legenda: ACTH: adrenocorticotrofina, CoA: coenzima A; CRBP: cellular retinol-binding protein; DBP: vitamin D- binding protein; mcg: microgramas; FAD: flavin adenine dinucleotide; Fe³⁺: ferro férrico; Fe²⁺: ferro ferroso; FMN: flavin adenine mononucleotide, GABA: ácido gama-aminobutírico; HC: hidratos de carbono; HT: hormonas tiroideias; NAD: nucleótido de nicotinamida e adenina ; NADPH: fosfato de nucleótido de nicotinamida e adenina; RBP: retinol-binding protein; TBP: tocopherol-binding protein; TCA: Ciclo de Krebs;

3.2- Minerais

Os minerais são reconhecidos como elementos essenciais para o bom funcionamento do organismo. Dividem-se em macrominerais (necessidades ≥ 100 mg/ dia), microminerais ou elementos traço (necessidades ≤ 15 mg/ dia) e elementos ultra-traço cujas necessidades são menores do que as estabelecidas para os elementos traço.

Os minerais representam 4 a 5% do peso corporal, dos quais, cerca de 50% de cálcio, 25% de fósforo, existente sob forma de fosfatos, e os restantes 25% são representados por cinco macrominerais essenciais (magnésio, sódio, potássio, cloro e enxofre) e onze microminerais (ferro, zinco, iodo, selênio, manganês, flureto, molibdênio, cobre, crômio, cobalto e boro).

Relativamente aos elementos ultra-traço, permanecem ainda por estabelecer as quantidades necessárias para o ser humano. Este grupo é constituído por arsénio, alumínio, estanho, níquel, vanádio e sílica.

Os minerais podem existir como componentes orgânicos ou sob forma iónica pela qual são, geralmente, absorvidos.

O quadro 2 apresenta os minerais existentes no organismo em quantidades mais significativas, o cálcio e o fósforo e alguns dos que existem em menores quantidades. Destes, o quadro apenas contém os mais relevantes de acordo com a temática abordada no artigo.

Minerais	Características	Função	Fontes	Doses diárias recomendadas
Cálcio	<ul style="list-style-type: none"> - Mineral mais abundante no organismo - 99% localizado nos ossos e nos dentes, o restante está no sangue, nos fluidos extracelulares e a nível intracelular, onde regula funções metabólicas importantes - Absorção mais eficaz em meio ácido e é maior na presença de ácido clorídrico (o mesmo ocorre com os suplementos de cálcio) e de lactose. Apenas 30% do cálcio ingerido é absorvido - Metabolismo regulado por PTH (principal), vitamina D, calcitonina, estrogénios, corticosteróides e hormonas tiroideias - Biodisponibilidade é influenciada por vários fatores: estados de maior exigência, eficácia de síntese de vitamina D, acidez gástrica (diminuição da secreção do ácido gástrico reduz absorção de cálcio) e medicação - Níveis plasmáticos são mantidos num intervalo estreito ente 8,8 a 10,8 mg/dl - Excreção pela urina e pelas fezes 	<ul style="list-style-type: none"> - Participa no metabolismo ósseo - Formação e manutenção dentária - Participa no processo de contração muscular e no metabolismo celular - Influência sobre: <ul style="list-style-type: none"> • Permeabilidade da membrana celular • Neurotransmissão • Função hormonal • Libertação ou ativação intracelular e extracelular de enzimas • Coagulação sanguínea 	<ul style="list-style-type: none"> - Leite de vaca e derivados (maiores fontes) - Vegetais de folha verde escura (brócolos, couve lombarda) - Soja - Salmão - Mariscos - Amêndoas 	<p>1000-1200 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>
Fósforo	<ul style="list-style-type: none"> - Segundo mineral mais abundante no organismo - 85% presente nos ossos e nos dentes sob forma de cristais e 15% encontra-se na forma metabolicamente ativa em todas as células do corpo e no fluido extracelular - 50% do fósforo inorgânico presente no soro como iões livres, H_2PO_4^- e $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ - Níveis são regulados pela PTH - Hipofosfatémia (<2,5 mg/dl) é frequente nos idosos - Absorção é feita no estado inorgânico, a sua eficácia 	<ul style="list-style-type: none"> - Elemento constituinte de: <ul style="list-style-type: none"> - nucleótidos: DNA, RNA, ATP - fosfolípidos - Participa reações de fosforilação e desfosforilação que conduzem à ativação ou inativação de enzimas - Combina-se com iões de cálcio originando cristais hidroxiapatite, constituinte mineral essencial na composição óssea e dentária 	<ul style="list-style-type: none"> - Carne vermelha - Carne de peru - Peixe - Ovos - Leite e derivados - Nozes - Leguminosas - Cereais e grãos 	<p>700 mg/dia</p>

	<p>varia entre 60 a 70% nos adultos e a sua rapidez é maior do que a verificada para o cálcio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilidade depende da forma em que o fosfato se encontra e do pH - Eliminado pela urina (maior parte) e pelas fezes 			
Magnésio	<ul style="list-style-type: none"> - Segundo catião intracelular mais abundante - Localização: 60% no osso (dos quais 70% não são mobilizáveis), 26% nos músculos, e o restante a nível dos tecidos moles e fluidos corporais - Absorção por mecanismos de transporte facilitado ou difusão simples. A eficácia da absorção varia entre os 35 a 45% e depende da quantidade existente no organismo e da ingerida na dieta - Níveis plasmáticos normais encontram-se dentro do intervalo entre 1,5 a 2,1 mEq/L (0,75 a 1,1 mmol/L) - Não existe uma hormona que regule os níveis de magnésio plasmático - A sua homeostasia é mantida pelo equilíbrio entre a absorção intestinal e a excreção renal - Os rins controlam o equilíbrio de magnésio através da conservação deste de forma eficiente, especialmente quando a ingestão é baixa 	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilizar a estrutura do ATP em reações enzimáticas dependentes de ATP - Importante na formação de cAMP - Cofator de mais de 300 enzimas envolvidas no metabolismo de nutrientes e na síntese de muitos produtos metabólicos - Papel na atividade e transmissão neuromuscular atuando em conjunto com o cálcio, de forma antagónica (exemplo: na contração muscular o cálcio atua como fator estimulador e o magnésio como fator relaxante) - O rácio de cálcio e magnésio no sangue determina a reatividade das células do músculo liso, incluindo as do músculo liso vascular 	<ul style="list-style-type: none"> - Nozes - Leguminosas - Cereais moídos - Vegetais verde escuros - Leite e derivados - Peixe, carne - Frutos: bananas, laranjas, maçãs - Tofu 	<p>310-400 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>
Zinco	<ul style="list-style-type: none"> - Ião intracelular que na sua maioria está ligado a proteínas - Existe em grandes concentrações no cérebro, no fígado no pâncreas, nos rins, nos ossos e nos músculos - Absorção e excreção são controladas por mecanismos ainda pouco compreendidos - Absorção é afetada pelos níveis de zinco na dieta, fitatos, cobre, cálcio e ácido fólico 	<ul style="list-style-type: none"> - Funciona associado a muitas enzimas - Participação em reações de síntese ou de degradação de vários metabolitos: HC, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos - Função estrutural como componente de várias proteínas - Sinalização intracelular a nível das 	<ul style="list-style-type: none"> - Carnes vermelhas - Carne de peru - Leite 	<p>8-11 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - A glicose, lactose e o vinho tinto aumentam a absorção de zinco - Proteína transportadora: albumina (principal), transferrina, e α_2-macroglobina - Perante uma situação de lesão ou estado inflamatório os níveis de zinco plasmático flutuam, sofrendo uma queda de 50% em fases agudas de uma lesão devido a um provável sequestro hepático - Excreção, maioritária, pelas fezes 	<ul style="list-style-type: none"> células cerebrais - Estabilização estrutural de proteínas e ácidos nucleicos - Função imunitária - Expressão genética 		
Ferro	<ul style="list-style-type: none"> - Elemento essencial - O seu défice é dos mais comuns a nível mundial - Existe em duas formas químicas: <ul style="list-style-type: none"> • Fe heme (Fe funcional): Hemoglobina, mioglobina e enzimas • Fe não heme: Ferritina (Fe ligado à apoferritina), hemossiderina e transferrina <p>Estas formas sofrem diferentes processos de absorção</p> <ul style="list-style-type: none"> - A eficácia da absorção varia entre 5 a 15%, podendo atingir os 50% nos indivíduos com anemia por défice de Fe e pode ser determinada por certos nutrientes: vitamina C, proteínas animais, aminoácidos que contêm enxofre, açúcares e leite humano (promotores). As secreções gástricas aumentam a absorção do ferro heme - A solubilidade e a biodisponibilidade são influenciadas pelo grau de acidez gástrica - Diariamente 90% do ferro é recuperado e reutilizado - Formas de armazenamento: ferritina e hemossiderina - Proteína de transporte: transferrina - Excreção através do suor, da bÍlis, das fezes e da 	<ul style="list-style-type: none"> - Participação em reações redox. - Pode interagir com O₂ originando ROS - Está envolvido e é determinante na funcionalidade dos eritrócitos (hemoglobina), mioglobina e em enzimas com ou sem grupo heme - Componente ativo dos citocromos, envolvidos nos processos de respiração celular, na síntese de energia (ATP) e no metabolismo de substâncias químicas endógenas e exógenas - Envolvimento na função imunitária e performance cognitiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Vísceras de animais (fígado, rins, coração) - Marisco - Carnes brancas - Gema de ovo - Leite e derivados - Feijões secos - Vegetais - Frutos secos - Grãos integrais 	<p>8-18 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>

	exfoliação normal do cabelo e da pele			
Cobre	<ul style="list-style-type: none"> - Constituinte sanguíneo - Presente em maiores concentrações no fígado, cérebro, coração e rins - Músculo estriado contém quase 40% do cobre presente no organismo - A ingestão elevada de vitamina C reduz os níveis de cobre sanguíneo, podendo influenciar a ação da ceruloplasmina na síntese de eritrócitos - Absorção eficaz varia entre 25 a 60% - Biodisponibilidade é afetada pelas fibras e fitatos - 90% do cobre plasmático é convertido em ceruloplasmina e o restante permanece ligado à albumina, transcupreína, outras proteínas, aminoácidos livres e histidina - Proteína de transporte: albumina - Locais de armazenamento: ligação com a albumina (temporário) e fígado (ligada à metalotioneína) - Pode ser mais ou menos reabsorvido ou eliminado de acordo com as necessidades do organismo - Excretado pela bÍlis (principalmente). Outras vias minor de eliminação: urina, suor, menstruação 	<ul style="list-style-type: none"> - Constituinte de várias enzimas participando em várias reações metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> • Síntese de colagénio • Respiração celular • Síntese de melanina e catecolaminas - Na ceruloplasmina intervém na oxidação do ferro - Antioxidante 	<ul style="list-style-type: none"> - Marisco - Vísceras de animais (fígado e rim) - Febra - Chocolate - Frutos secos - Grãos de cereais - Leguminosas secas 	<p>0,2-1,3 mg/dia</p> <p>dependente da idade e do género</p>
Molibdénio	<ul style="list-style-type: none"> - Presente em pequenas quantidades no organismo - Absorção interrelacionada com a de outros minerais como o cobre e o sulfato - A sua homeostasia é assegurada pelos processos de absorção e excreção - Excretado pela urina (principalmente) e pela bÍlis 	<ul style="list-style-type: none"> - É essencial ao funcionamento de várias enzimas envolvidas em reações redox : <ul style="list-style-type: none"> • Xantina oxidase • Aldeído oxidase • Sulfito oxidase 	<ul style="list-style-type: none"> - Leguminosas - Grãos de cereais integrais - Leite e derivados - Vegetais de folha verde 	<p>43-45 µg/ dia</p>

Selénio	<ul style="list-style-type: none"> - Envolvimento no metabolismo dos lípidos - Manutenção da glutathione peroxidase - Cooperar com vitamina E como agente antioxidante - O seu status é obtido pelo doseamento de selénio ou de glutathione peroxidase no plasma, nas plaquetas, nos eritrócitos ou no sangue total - O doseamento de selénio nos eritrócitos é um indicador da ingestão a longo prazo - Absorção é mais eficaz em situação de défice - Proteína transportadora: albumina e α_2-globulina - Excreção pela urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante - Regulação imunitária - Proteção do estado redox da vitamina C e de outras moléculas - Modelador do metabolismo das hormonas tiroideias 	<ul style="list-style-type: none"> - Nozes do Brasil - Marisco - Vísceras de animais (fígado e rim) - Carnes vermelhas - Carne de peru 	55 μ g/dia
---------	---	--	---	----------------

Quadro 2: Minerais e suas características

Legenda: ATP: adenosina trifosfato; cAMP: adenosina monofosfato cíclico; DNA: ácido desoxirribonucleico; Fe: Ferro; K⁺: potássio; mEq: miliequivalentes; O₂: oxigénio; PTH: paratormona; RNA: ácido ribonucleico; ROS : espécies reactivas de oxigénio

4- Micronutrientes e o Cancro

O cancro é uma das doenças do futuro (e do presente) que para além duma perspetiva clínica multidisciplinar, necessita de uma abordagem política e social concertada, que se estende para além dos muros das estruturas de saúde. De acordo com o Programa Nacional para as doenças oncológicas, de 2013, as previsões para a próxima década, realizadas pela International Agency for Research on Cancer (IARC), para União Europeia, tendo como base apenas o envelhecimento da população, determina um aumento dos novos casos de cancro em 13,7%. As previsões para Portugal são semelhantes e apontam para um acréscimo de 12,6%. (15)

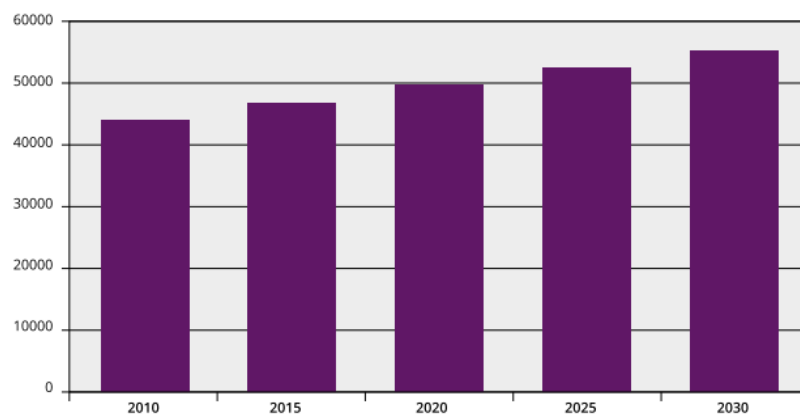


Figura4: Previsão da evolução da incidência de cancro em Portugal (2010 a 2030)
Fonte: Programa Nacional para as Doenças Oncológicas: “Portugal Doenças Oncológicas em Números”, 2013.

O cancro é um problema de saúde pública cujos níveis de mortalidade têm aumentado todos os anos. Os cientistas têm tentado desenvolver numerosas estratégias para prevenir e tratar o cancro. As terapias anti-tumorais tais como: cirurgia, quimioterapia e radioterapia foram evoluindo ao longo dos anos, contudo torna-se necessário desenvolver abordagens inovadoras para um tratamento mais eficiente. (16)

Os dez tumores malignos mais frequentes em Portugal são o do estômago, do cólon, do reto, do pulmão, traqueia e brônquios, da mama feminina, do colo do útero, do corpo do útero, da próstata, da bexiga e o linfoma Não Hodgkin. (15)

O recurso às vitaminas é uma estratégia promissora na prevenção e no tratamento do cancro, de tal modo, que nos últimos anos, o seu potencial quimiopreventivo tem sido alvo de análise e estudo.(16)

4.1- Vitamina A e Cancro do pulmão

O cancro do pulmão é o cancro que mais mortalidade determina em todo o mundo. Em Portugal, o cancro do pulmão continua a ser a principal causa de morte por cancro, no sexo masculino. Ao longo dos últimos 50 anos até à década de 90, a mortalidade por cancro do pulmão cresceu de forma persistente. Contudo, nos últimos anos, verificou-se alguma desaceleração no sexo masculino. As mulheres com cancro do pulmão representam unicamente 20% do número do total de casos de cancro do pulmão em Portugal, porém nos últimos anos, observou-se uma tendência crescente. (17)

Os retinóides possuem um efeito anti-proliferativo a nível celular através de uma via de sinalização de interrupção do processo de crescimento, da promoção da diferenciação e da indução da apoptose. A maioria das atividades dos retinoides é mediada por recetores nucleares: o recetor do ácido retinóico (RAR) e o recetor retinoide X (RXR), cada um com os subtipos α , β e γ . Estes atuam como fatores de transcrição regulados por ligandos que modulam os padrões de expressão genética, pensa-se que ativam vias que conduzem à paragem na fase G1 do ciclo celular, contudo não está completamente elucidado os mecanismos pelos quais operam.(16,18)

A progressão tumoral tem sido associada à diminuição da expressão RAR- β . Tal evidência levou a que se propusesse que RAR- β possa atuar diretamente como um supressor tumoral.(16,18)

Uma meta análise indica que a suplementação com β -carotenos não só aumenta o risco de vir a desenvolver cancro do pulmão, bem como cancro gástrico. (19) Em Fritz et al. foram analisados 248 estudos sobre o tratamento e a prevenção primária e secundária do cancro do pulmão após suplementação. Os autores referem que embora alguns dos estudos analisados tenham demonstraram benefícios consideráveis, não encontraram uma relação estatisticamente significativa da eficácia do uso de retinóides como meio de prevenção ou de tratamento do cancro do pulmão.(18) Jeon et al. também apuram a evidência anterior, acrescentando não existir também efeito significativo a nível incidência ou mortalidade deste cancro. (20)

4.2- Vitamina B e Cancro da mama

O cancro da mama é o cancro mais comum na mulher a nível mundial. A sua etiologia é complexa e envolve vários fatores entre os quais: genéticos, eventos ocorridos durante o período de idade fértil, hormonoterapia e dieta.(21) Relativamente à dieta, mais concretamente aos micronutrientes tais como as vitaminas do complexo B (principalmente B6, ácido fólico e B12), estas estão envolvidas na síntese, reparação e metilação do DNA, como tal podem constituir um fator de risco para o cancro da mama.(22)

As vitaminas do complexo B são cofatores essenciais na via do folato, uma rede de vias metabólicas complexas que envolve as interações entre várias vitaminas do complexo B com a homocisteína e com a metionina. Qualquer disrupção nesta via pode interferir com a

síntese, a replicação e a reparação do DNA e a regulação da expressão genética, através dos processos de metilação, e conseqüentemente pode conduzir à carcinogénese. (16,21,22)

Zhang et al. encontraram uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de vitamina B6 e ácido fólico na dieta com o risco de cancro da mama em todos os subtipos de recetores hormonais tumorais, nomeadamente os recetores de Estrogénio (ER) e os de Progesterona (PR), que constituem os marcadores mais estudados do tecido mamário.(23) Stevens et al. sugerem a mesma associação apenas para ácido fólico (24) e Shrubsole et al. sugerem que o risco de cancro da mama associado ao ácido fólico é baixo.

Shrubsole et al. e Batlle et al. também verificaram que a ingestão de níveis elevados de ácido fólico em mulheres pré-menopausicas está associada a um risco, embora pequeno, para o desenvolvimento de cancro mamário ER⁻/PR⁻. (21,25)

Alguns estudos não verificaram relação entre a ingestão de vitaminas B6 (24,25) e B12 (23,24) e o risco de cancro da mama.

Por fim em Batlle et al. os resultados obtidos não apoiam a associação inversa entre os níveis de ácido fólico ingerido na dieta ou outras vitaminas B e o risco de cancro da mama.(21)

Relativamente à suplementação, Vollset et al. não verificaram efeitos significativos da suplementação de ácido fólico no cancro da mama (26), contudo em Marutiet et al. não se verificou essa evidência, antes pelo contrário, sugerem que pode constituir um fator protetor particularmente com os cancros ER⁻. Marutiet et al. também referem não existir uma relação estatisticamente significativa entre a ingestão de suplementos de vitamina B6 e B12 e o risco de cancro da mama.(27)

5- Micronutrientes e as Doenças Cardiovasculares

As DCV são a principal causa de morte em muitos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento.(28) De acordo com o relatório “Portugal Maior”, publicado pela DGS, as DCV constituem uma das principais causas de morte em Portugal, sendo a principal causa de morte no grupo etário dos 65 aos 74 anos.(12)

Vários estudos mostraram o papel da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na gênese da aterosclerose. Esta evidência permitiu colocar a hipótese dos antioxidantes serem úteis na proteção e no tratamento de um número de DCV.(28) Suposição esta que conduziu ao recurso dos suplementos vitamínicos, como uma das formas frequentemente usadas, na atualidade, na prevenção das DCV, embora não haja evidências claras sobre os riscos ou benefícios. (10,29)

5.1- Micronutrientes na prevenção das doenças cardiovasculares

Dados observacionais apoiam a sabedoria popular que estabelece uma relação entre dietas ricas em frutas e vegetais e a melhoria do estado de saúde. Atualmente conhecem-se alguns dos papéis desempenhados pelas vitaminas e sais minerais nas DCV e sabe-se que apresentam influência benéfica.(28,29) Resta saber se com o recurso à suplementação é possível reproduzir esses mesmos benefícios ou até potenciá-los com vista à promoção da saúde, prevenção de doença, melhoria da qualidade de vida dos idosos e promoção de um envelhecimento mais saudável.

Vários estudos epidemiológicos e populacionais reportaram que o efeito antioxidante das vitaminas A, C e E pode ser benéfico na redução do risco para DCV, embora não existam muitos estudos que suportem esta evidência.(28,29)

5.1.1- Vitamina A

Evidências recentes apontam para um possível papel da vitamina A, mais propriamente dos β -carotenos, na prevenção da oxidação das LDL e conseqüentemente na prevenção da doença cardíaca. Também sugerem a existência de propriedades antioxidantes da vitamina A e a presença de uma função alternativa num modelo mais complexo de aterosclerose, em que a vitamina A e os carotenóides retardariam o processo de aterogênese, através da modulação dos níveis de citocinas e da alteração do metabolismo lipídico. (29)

Num conjunto de estudos randomizados e controlados (RC), não foram encontradas evidências de que a suplementação com vitamina A diminuísse a ocorrência de eventos cardiovasculares major e além disto sugerem uma relação dos β -carotenos com o aumento do risco de doença coronária fatal, em indivíduo sem história prévia de enfarte agudo do miocárdio (EAM).(29)

5.1.2- Vitaminas do complexo B

As vitaminas do complexo B, nomeadamente a vitamina B6, B12 e o ácido fólico atuam como cofatores ou substratos na via metabólica a homocisteína.(4,5,30,31) Défices nestas vitaminas, atualmente, é reconhecido como uma causa de níveis plasmáticos elevados

de homocisteína, (4,5) tendo este fato sido observado também no estudo Framingham Heart.(5)

A homocisteína é uma molécula com grande potencial de gerar *stress* oxidativo nas células endoteliais e estudos prévios sugerem a existência de uma relação entre os níveis plasmáticos elevados de homocisteína e as DVC, sendo a hiperhomocisteinemia, atualmente, reconhecida como um fator de risco vascular independente do seu efeito tóxico direto na parede dos vasos. (9,29)

Tendo em conta a relação das vitaminas do complexo B com a homocisteína e destas com as DCV, foram realizados estudos com o objetivo de averiguar se a suplementação com vitaminas do complexo B permitia reduzir os níveis de homocisteína e se havia redução do risco de DCV dependente ou não deste efeito.

Num estudo recente, randomizado e duplamente cego, que envolveu 12064 indivíduos do sexo masculino sobreviventes de um enfarte do miocárdio, com o objetivo de avaliar os efeitos da redução dos níveis da homocisteína, a nível vascular e não vascular, por meio da suplementação diária com 2 mg de ácido fólico e 1 mg de vitamina B12 versus placebo, durante um período de 7 anos, verificou-se uma redução significativa nos níveis de homocisteína plasmática, não tendo sido encontradas diferenças na incidência de enfarte do miocárdio (EM), de acidente vascular cerebral (AVC) e na necessidade de revascularização. (32) Outro estudo randomizado, “Women’s Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study”, efetuado para avaliar se a suplementação combinada de ácido fólico com vitamina B6 e B12 permitia reduzir o risco de DCV em mulheres com alto risco e em mulheres sem risco. 5442 mulheres receberam diariamente um suplemento multivitamínico composto por 2.5 mg de ácido fólico, 50 mg de vitamina B6 e 1 mg vitamina B12, durante 7.3 anos. Concluiu-se que esta combinação multivitamínica não reduziu o risco DCV em ambos os grupos. (33)

Numa revisão de 11 artigos da Cochrane também não se verificou a diminuição da incidência de EM com a ingestão de suplementos vitamínicos.(34) Ainda noutro estudo, “Vitamins to Prevent Stroke”, a suplementação diária com vitaminas do complexo B, nomeadamente, B6 e B12, durante 3,4 anos não reduziu a incidência de AVC, EM e de morte atribuível a causas vasculares. (35) Outra meta-análise envolvendo 19 estudos RC cuja suplementação foi realizada com vitaminas B6, B12 e ácido fólico, observou-se uma redução do risco de AVC, em 12%, e concluiu-se que a suplementação permite a redução dos níveis de homocistinémia, no entanto esta redução não causou alterações na incidência de DCV, doença coronária, EM e morte por DCV.(36)

A diminuição do risco de AVC em 7%, também foi verificada numa meta análise de 26 estudos RC com objetivo de conhecer quais os efeitos da suplementação com ácido fólico.(37)

5.1.3- Vitamina C

A vitamina C, tal como a vitamina A, parece influenciar a patogénese da aterosclerose embora o faça por outros meios, incluindo a remodelação vascular, a função endotelial e a peroxidação lipídica. (29)

Em estudos prévios, na última década, foi proposto que a suplementação isolada com vitamina C diminuiria a incidência de DCV, contudo estudos atuais são contraditórios. (29) No estudo “WACS”, verificou-se que a suplementação com vitamina C não reduziu o risco de DCV.(38) Esta evidência é consistente com uma meta-análise de 7 estudos relativos à suplementação com vitamina C. (39)

Ainda no estudo “WACS”, verificou-se que a vitamina C quando combinada com a vitamina E conduz a uma diminuição na incidência de AVC isquêmico (38), no entanto num estudo observacional, “Physicians’ Health Study”, não se verificou alterações na incidência de AVC com o uso desta combinação. (40)

5.1.4- Vitamina E

A vitamina E, à semelhança da vitamina C foi-lhe reconhecida a influência na oxidação das lipoproteínas na aterogénese e postula-se que atue na inibição da síntese de células espumosas, na função plaquetária e na eliminação de radicais livres, este último verificado em estudos *in vitro*. Estas evidências despertaram o interesse da investigação sobre possíveis efeitos protetores da vitamina E nas doenças cardíacas. (29) Numa meta análise de 15 estudos RC não foram encontrados efeitos da suplementação com vitamina E, vitamina C e β -carotenos, conhecidos pelas suas propriedades antioxidantes, sobre a incidência de EM, doença coronária, angina e insuficiência cardíaca, AVC, morte por DCV e necessidade de revascularização. (41) Outra meta análise de 9 estudos RC sugere que a suplementação com vitamina E poderá estar associada ao aumento significativo do risco de AVC hemorrágico (22%) e à diminuição do risco do AVC isquémico.(42)

5.1.5- Vitamina D

Desde os anos 60, a maioria dos estudos publicados referiram a existência de uma relação entre a vitamina D e a doença cardíaca. Nos anos 70 foram realizados estudos com

objetivo de explorar a ligação entre a ingestão de concentrações elevadas de vitamina D e a hipercalcemia e o aumento do risco de DCV. Atualmente surgiram estudos observacionais que estabeleceram ligação entre níveis plasmáticos diminuídos de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] e aumento da incidência de DCV. (43,44,45).

Os mecanismos propostos subjacentes à relação existente entre a vitamina D e as DCV ainda não estão completamente compreendidos, no entanto sabe-se que alguns deles incluem a modelação do óxido nítrico, o sistema renina- angiotensina – aldosterona (SRAA), a função do músculo liso vascular e a função imunitária. Estes mecanismos podem ser categorizados como diretos versus indiretos e genéticos versus não genéticos.(29,44) O quadro 3 apresenta os efeitos da vitamina D nos parâmetros do sistema cardiovascular.

Parâmetros	Mecanismos
Tensão arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição SRAA • Diminuição do tónus e do número das VSMC • Melhor controlo do balanço Na⁺/K⁺ • Melhoria da função renal • Diminuição da inflamação da parede vascular secundária à inibição das citocinas
Metabolismo glicose	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da sensibilidade à insulina • Promove o metabolismo da glicose • Ação anti-inflamatória
Níveis lipídicos	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da síntese e a absorção intestinal de lípidos • Promove a lipólise • Melhora o metabolismo lipídico • Diminuição dos níveis de colesterol pela regulação da síntese de colesterol dos ácidos biliares por interação com o gene do Cyp7α1
Eventos cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Redução VC por: <ul style="list-style-type: none"> - Diminuição PTH - Aumento da expressão Kloth • Aumento da VC por: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento o cálcio plasmático • Diminuição da agregação plaquetar • Diminuição da trombogenicidade e melhoria da fibrinólise • Supressão da apoptose dos cardiomiócitos • Provoca hipertrofia do ventrículo esquerdo pela <i>up-regulation</i> do FGF-23

Quadro 3: Efeito da vitamina D nos parâmetros do sistema cardiovascular

Legenda : FGF-23: Fibroblastic Growth Factor 23; K⁺: potássio; Na⁺: sódio PTH: Paratormona ; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; VC: calcificação vascular; VSMC: células musculares lisas vasculares.

Adaptado de: D.Challoumas et al. "Effects of combined vitamin D - Calcium supplements on the cardiovascular system: Should we be cautious?"

Existem vários estudos que apoiam a relação entre os níveis diminuídos de vitamina D e o surgimento de DCV. Num estudo com ratos *knockout* para o recetor de vitamina D, demonstrou-se a existência do aumento dos marcadores de DCV, nomeadamente, a hipertensão, a hipertrofia ventricular esquerda e a proteinúria. Os autores propõem como uma das principais hipóteses envolvidas, a regulação negativa da vitamina D sobre o SRAA.(46). Em Brøndum-Jacobsen et al. testou-se a hipótese de que níveis baixos de 25(OH)D estariam associados ao aumento do risco de doença cardíaca isquémica, EM e morte precoce na

população em geral e observaram um aumento progressivo do risco de doença cardíaca isquêmica, EM e morte precoce proporcional à diminuição progressiva dos níveis de 25(OH)D. (44) No entanto, existem estudos que sugerem que em determinadas doses, a vitamina D tem um papel benéfico nas DCV, é o exemplo de uma revisão realizada com o objetivo de determinar os níveis ideais de 25(OH) D para obter efeitos benéficos e determinar a quantidade de vitamina D que é necessária ingerir para alcançar os níveis ideais de 25(OH)D. Nesta revisão Bischoff-Ferrari et al. concluíram que concentrações plasmáticas de 25(OH)D entre 75 a 100 nmol/l, atingidas com suplementação de níveis de vitamina D entre os 1800 a 4000 UI (unidades internacionais) por dia mostraram maior eficácia na prevenção das DCV, cancro colo-rectal e mortalidade em geral. (47)

Contrariamente, uma meta-análise envolvendo 51 estudos randomizados demonstrou não haver benefício na suplementação de vitamina D, tendo este facto sido verificado num subgrupo de indivíduos com défices de vitamina D, em alguns dos estudos incluídos na meta análise. (48)

O efeito secundário mais importante da suplementação com vitamina D é a hipercalcémia e relativamente a esta problemática Bischoff-Ferrari et al. referem que não terem sido encontradas evidências que sugeriram a existência de riscos associados quer aos níveis de vitamina D recomendados pelos autores, quer aos níveis de 25(OH)D alcançados com essa ingestão . Além disso verificaram que a hipercalcémia era mais frequentemente em indivíduos com ingestão de quantidades de vitamina D superior a 100 000 UI ou superiores a 240 nmol/l de 25(OH)D, que, segundo os autores, constituem níveis deveras superiores em relação os níveis mínimos necessários para obter benefício. (47)

5.1.6- Cálcio

O cálcio ao longo dos anos tem recebido grande ênfase dado os seus benefícios a nível do metabolismo ósseo, razão pela qual a sua suplementação se tornou recorrente na prática clínica, como opção terapêutica para a prevenção e o tratamento da osteoporose, especialmente na população idosa. No entanto novas evidências sugerem a existência de efeitos da suplementação do cálcio no sistema cardiovascular, surgindo assim questões relativamente à segurança da ingestão de suplementos de cálcio. (49,50,51,52) Os mecanismos pelos quais o cálcio poderá exercer a sua ação no sistema cardiovascular estão listados no quadro 4. (51)

Parâmetro	Mecanismo de ação
Tensão arterial	<ul style="list-style-type: none">• Diminui a tensão arterial ao inibir a vitamina D e a PTH• Efeito natriurético• Efeito no SRAA (possível <i>down-regulation</i>)• Efeitos estabilizadores de membrana e de relaxamento vascular• Redução dos níveis de cálcio intracelular nas VSMC pela redução dos níveis de 1,25 (OH)₂D₃
Metabolismo da glicose	<ul style="list-style-type: none">• Melhora a regulação do cálcio intracelular aumentando a sensibilidade e a libertação de insulina
Nível de lípidos plasmáticos	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta a lipólise e inibe a lipogénese pela redução dos níveis de cálcio intracelular• Estimulação da oxidação dos lípidos e da apoptose de adipócitos• Reduz a absorção de lípidos secundária à formação de complexos insolúveis de cálcio com ácidos gordos, que por sua vez são excretados pelas fezes• Diminui os níveis de colesterol aumentando a excreção de sais biliares
Eventos cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none">• Acelera a calcificação vascular e valvular através:<ul style="list-style-type: none">- Redução do fosfato plasmático- Ligação aos recetores sensíveis a cálcio presentes nas plaquetas (implicadas em eventos vasculares) e VSMCs (levando à mineralização)

Têm sido realizados novos estudos para melhor esclarecimento quanto ao efeito benéfico da suplementação de cálcio e às vantagens da suplementação com cálcio. Num estudo RC foi avaliado o efeito da suplementação de cálcio, na dose diária de 600 mg ou 1200 mg versus placebo, na alteração de parâmetros relacionados com o sistema cardiovascular, nomeadamente, a proporção entre HDL e LDL, as alterações nos níveis de colesterol total, triglicéridos e nos valores de pressão sanguínea. Nos resultados obtidos não foram encontrados efeitos significativos da suplementação nos níveis plasmáticos de lípidos. Os autores sugerem que a ingestão de baixas doses de cálcio pode ser benéfica no controlo da tensão arterial, no entanto acrescentam que o valor terapêutico do cálcio na gestão hipertensão é provável que seja pequeno e insuficiente para justificar o seu uso rotineiro em doentes hipertensos que apresentam níveis de cálcio dentro dos valores normais. No entanto, a suplementação seletiva em pessoas com baixa ingestão dietética poderá ser considerada.(53) Pfeifer et al. mostraram que a curto prazo a ingestão de 1.2 g/dia de cálcio diário reduziu significativamente a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) comparativamente ao valor de base, sendo esta redução mais notória na PAS quando à suplementação de cálcio é associada vitamina D (na PAD há redução mas não é estatisticamente significativa). Também sugerem uma associação inversa entre a densidade mineral óssea e o AVC e mortalidade cardiovascular. (54) D. Challoumas et al., num artigo revisão sobre os efeitos da ingestão de cálcio em mulheres pós-menopáusicas referem que os

Quadro 4: Efeito do cálcio nos parâmetros do sistema cardiovascular

Legenda: VSMC: células musculares lisas vasculares; $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$: Calcitriol; PTH: Paratormona; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

Adaptado de: D.Challoumas et al. "Effects of combined vitamin D - Calcium supplements on the

dados da literatura consultada são contraditórios e controversos, no entanto sugerem que níveis elevados de cálcio provenientes da dieta ou pela suplementação podem aumentar o risco de DCV apesar dos seus efeitos benéficos em alguns dos fatores de risco envolvidos nas DCV tais como: níveis plasmáticos de HDL e LDL, relação HDL/LDL e redução da pressão arterial.(49)

Numa meta-análise de 11 estudos RC duplamente cegos, foi avaliado a existência de uma relação entre a suplementação de cálcio e o risco de eventos cardiovasculares. Foi reunida uma amostra de 20070 indivíduos, dos quais 83% eram do género feminino, com uma média de idades de 72 anos, que receberam um suplemento de cálcio diário, numa dose igual ou superior a 500 mg, durante um período mínimo de 1 ano, tendo sido seguidos em média, durante 3,6 anos. Verificou-se o aumento da incidência de EM e de AVC. (52) Num outro estudo feito por Xiao et al., demonstrou que a suplementação com cálcio não está associada à alteração do risco de morte por DCV, doença cerebrovascular e de doença cardíaca.(50)

5.2- Antioxidantes e a Dieta Mediterrânica

A falta de recomendações relativamente à suplementação levou a aposta-se na introdução ou no reforço da dieta com as fontes naturais de substâncias antioxidantes como por exemplo: a vitamina C e E e o selénio, entre outros, capazes de proteger contra o dano oxidativo.(28)

A dieta mediterrânica faz parte das recomendações atuais e é considerada, desde 2013, como património mundial e imaterial da humanidade pela *United Nations Educational Scientific and Cultural Organization* (UNESCO) como herança cultural intangível de vários países da região mediterrânica, incluindo países como por exemplo: Portugal, Espanha,

Grécia, Croácia e Itália. Esta é baseada na dieta padrão destes países e é caracterizada pelo elevado consumo de azeite de oliveira, leguminosas, vegetais, frutas e de cereais não refinados; consumo moderado de peixe, laticínios, vinho e baixo consumo de carne. Os benefícios das dietas tipo mediterrânica na diminuição do risco das DCV, a sua relação indireta com a pressão arterial sistólica e diastólica e a sua associação a um declínio cognitivo mais lento, têm vindo a ser alvo de vários estudos e isso condicionou o despertar do interesse na dieta mediterrânica, como ferramenta protetora das DCV. (7,28)

As recomendações dietéticas atuais para redução do risco das DCV recomendam um padrão alimentar variado, em que seja favorecida a ingestão de peixe e carnes brancas e magras, alimentos com baixo teor de gorduras e de alimentos ricos em fibras, nomeadamente frutas, vegetais, leguminosas e cereais integrais, em detrimento do consumo de alimentos com colesterol, gorduras trans e saturadas. Esta medida não só permite a redução do risco DCV como também é um meio de combate à desnutrição e ao défice vitamínico.(28)

6- Micronutrientes e o Declínio Cognitivo

De acordo com a DGS o declínio cognitivo é um fenómeno com elevada prevalência mundial e as expectativas futuras são de um aumento progressivo do número de casos.(55) As funções cognitivas tendem a diminuir com a idade.(56) A sua manifestação clínica é complexa envolvendo sintomatologia de natureza cognitiva, funcional e neuropsiquiátrica, originando um elevado impacto nos familiares e cuidadores. O seu diagnóstico e abordagem clínica deverão assim ter um carácter multidimensional e multidisciplinar.(55)

As funções cognitivas tais como memória, linguagem, perceção, funções executivas e organização espacial tendem a diminuir com o avançar da idade. (5)

Os micronutrientes são indispensáveis para uma função cerebral normal. (5,30) Estudos sugerem que um plano alimentar adequado terá um efeito protetor contra o declínio da função cognitiva e a demência, e realçam determinados micronutrientes que assumem particular interesse para o cérebro. Na ausência de tratamentos eficazes, a intervenção nutricional pode contribuir de forma significativa para a otimização do funcionamento cognitivo durante o tempo de vida (57)

6.1- Micronutrientes e *stress* oxidativo

O *stress* oxidativo, comumente conhecido como o resultado do desequilíbrio entre as vias produtoras de espécies reativas de oxigênio (ROS) e os sistemas de defesa antioxidante biológicos, aumenta com a idade e é um importante fator de risco para o declínio cognitivo associado à idade. Além disso é considerado com um fator importante na patogênese doença de Alzheimer (AD). Estas considerações levaram ao aumento do interesse investigação relativa ao papel dos antioxidantes na prevenção ou retardamento do início do declínio cognitivo.(57)

A disfunção mitocondrial é a principal causa do *stress* oxidativo relacionado com o envelhecimento e é agravada pela inadequada ingestão de nutrientes antioxidantes, pela diminuição das defesas antioxidantes, pela sobrecarga de ferro e pela resistência à insulina, que por sua vez são situações frequentemente encontradas em pessoas idosas. (5)

O excesso de *stress* oxidativo tem como consequência o surgimento de várias doenças crônicas, nomeadamente as cardiovasculares, neurodegenerativas e diabetes, encontradas usualmente na população idosa. Cada vez mais existe evidências que suportam o papel conjunto do *stress* oxidativo com o estado inflamatório no declínio cognitivo e nas patologias neurodegenerativas e psiquiátricas. (30)

O cérebro é particularmente vulnerável ao *stress* oxidativo devido à exigência elevada de oxigênio, à sua capacidade de armazenamento de ferro e ao seu teor elevado de ácidos gordos polinsaturados.(5)(30) Consequentemente, uma vez que o cérebro é um alvo de *stress* oxidativo, pode ser colocada a hipótese de que a manutenção e / ou o restabelecimento do estado nutricional adequado de micronutrientes antioxidantes poderá ter um papel na prevenção do declínio cognitivo induzido por radicais livres. (5)

Estudos alertam para a relação entre os défices em micronutrientes, *stress* oxidativo e o declínio cognitivo e sugerem que nutrientes como vitaminas, microminerais ou elementos traço podem diminuir o risco de declínio cognitivo e têm descrito várias possibilidades de mecanismos do efeito protetor dos micronutrientes, como sejam, ação antioxidante, proteção vascular e influência nos neurotransmissores.(5)

6.2- Micronutrientes como antioxidantes cerebrais

Os antioxidantes são conhecidos pelos seus benéficos na patogénese da disfunção cognitiva e na doença de Alzheimer (AD). Podem ser de natureza enzimática (exemplo: glutathione) ou não enzimática (exemplo: micronutrientes) e têm capacidade de proteger o cérebro ao prevenir, inibir ou reparar os danos provocados pelo *stress* oxidativo através da inibição da síntese de ROS, redução dos iões hidroperóxidos e sequestro de iões metálicos.(5,7)

Os micronutrientes em relação ao *stress* oxidativo podem atuar como antioxidantes ou cofatores, nomeadamente o zinco, o selénio e as vitamina C e E. (5) Desta forma a existência de défices destes micronutrientes no idoso podem exacerbar processos patológicos que conduzem à deterioração cognitiva e /ou AD, pelo que a sua suplementação pode ter efeito significativo na prevenção do declínio cognitivo e demência em adultos mais velhos. (7)

Têm sido realizados estudos no sentido de avaliar as funções, os principais órgãos alvo, os mecanismos de ação e os potenciais benefícios dos diversos micronutrientes. Foram encontrados micronutrientes com particular ação a nível cerebral, os quais são referidos nos subcapítulos seguintes.

6.2.1- Zinco

É um mineral essencial, encontrado em grandes concentrações no cérebro e está associado à estrutura e funcionamento cerebral. Markiewicz-Żukowska et al. sugerem que os níveis de zinco estão correlacionados com a saúde mental dos idosos. (58) Pode atuar como neuromodelador ou neurotransmissor, participa no metabolismo dos ácidos nucleicos e na síntese de tubulina cerebral e tem ainda uma função importante no desenvolvimento neurológico, no crescimento celular e na transmissão axonal e sináptica. Sabe-se que o zinco, no cérebro, está ligado a uma metaloproteína, a nível dos neurónios e das células da glia. Nos neurónios glutamatérgicos, o zinco está presente nas vesículas pré-sinápticas, modulando a neurotransmissão, permanecendo em discussão o mecanismo de ação do zinco nestas células.

Existem áreas cerebrais mais sensíveis aos défices de zinco, nomeadamente o hipocampo, que perante uma situação de défice de zinco pode conduzir à disfunção cognitiva e aos distúrbios de aprendizagem, memória, atenção e pensamento.(5)

Alguns estudos epidemiológicos focaram-se na correlação entre as quantidades de zinco ingeridas e as presentes no organismo e a função cognitiva no idoso. Ortega et al. encontraram uma correlação positiva entre a ingestão de zinco e os resultados do Mini-Mental State Examination (MMSE) e do Pfeiffer's Mental Status Questionnaire em 260 indivíduos com idades compreendidas entre os 65 e 90 anos.(59) Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação do zinco na função cognitiva de 387 indivíduos com idades entre 55-87 anos verificaram, após 3 meses de suplementação com 15 ou 30 mg de zinco, um efeito benéfico a nível da memória espacial.(60)

Estudos sugerem o envolvimento do zinco na patogénese da AD. (5,61,62) Watt et al. sugerem que o zinco é fundamental no processamento não amiloidogénico da proteína percussora da amiloide e na degradação enzimática do peptídeo β -amilóide, porque constitui

um requisito essencial para atividade catalítica de metaloproteases, enzimas envolvidas no processamento da proteína percussora da amiloide e do peptídeo β -amilóide. O zinco liga – se ao peptídeo β -amilóide modulando sua neurotoxicidade. Referem ainda ser necessário mais investigação para clarificar qual a influência do zinco sobre os mecanismos moleculares e celulares, quer em situações normais, quer patológicas.(61)

6.2.2- Selênio

É um elemento essencial para o bom funcionamento da glutathiona peroxidase cerebral e da selenoproteína P (SeP). A SeP é uma proteína plasmática que tem como funções o transporte de selênio e a ação antioxidante a nível cerebral. Também poderá apresentar um papel protetor nos astrócitos, responsáveis pela remoção das ROS no cérebro. (5) O selênio apresenta atividade antioxidativa, podendo ser um elemento importante no combate ao *stress* oxidativo e a outros fatores nocivos na AD, doença de Huntington e de Parkinson.(63)

Os níveis de selênio diminuem com a idade e os défices podem contribuir para o declínio cognitivo no envelhecimento. Estudos recentes indicam que níveis plasmáticos diminuídos de selênio, na população idosa, podem estar relacionados com uma maior mortalidade, declínio da função cognitiva. Smorgon et al. encontraram a relação positiva entre a função cognitiva e os níveis plasmáticos de selênio. (64) Mais recentemente Gao et al. sugeriram que níveis baixos de selênio ao longo da vida estariam associados a menor função cognitiva. (65) Pillai et al. sugerem que o selênio e as selenoproteínas têm potencial para reduzir a progressão da doença em várias patologias neurodegenerativas e que o selênio pode ter um papel na prevenção da AD.(63)

6.2.3- Ferro

O ferro é essencial para manutenção da função do sistema nervoso central e é um cofator essencial na síntese de neurotransmissores e no processo de mielinização. Portanto, alterações da disponibilidade de ferro podem influenciar não só a homeostasia de ferro no cérebro, mas também a função motora e cognitiva. Por outro lado o ferro constitui uma fonte potente de ROS e conseqüentemente um fator adicional na gênese de *stress* oxidativo, que por sua vez constitui um fator de risco para o declínio cognitivo, tal como referido anteriormente.(5,59)

Em várias doenças neurodegenerativas, incluindo a AD, ocorre a acumulação de ferro, propondo-se assim a hipótese do envolvimento do ferro no processo neurodegenerativo. A maioria dos estudos salienta a importância da homeostasia do ferro no cérebro para o seu normal funcionamento. No entanto, o aumento seletivo de ferro livre cerebral pode ser, em parte, responsável pela degradação neuronal verificada na doença de Parkinson e na AD.(5,59,66)

6.2.4- Vitaminas do complexo B

As vitaminas do complexo B estão envolvidas na neuroproteção e prevenção do declínio cognitivo através do seu papel na síntese de neurotransmissores e participação na reação de metilação e do metabolismo da homocisteína / metionina. (5,30,31)

A Tiamina desempenha um papel essencial na transmissão nervosa e é libertada conjuntamente com acetilcolina potenciando a sua ação, possivelmente por inibição das colinesterases.(5)

A vitamina B6, B12 e o ácido fólico atuam como cofatores ou substratos das enzimas na via metabólica da homocisteína (4,5,30,31) e participam na síntese de dopamina, noradrenalina, serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA), estando fortemente envolvidas nas funções cerebrais. (5,30,31) Défices nestas vitaminas são, atualmente, reconhecidos como uma causa de níveis plasmáticos elevados de homocisteína, (4,5) tendo este facto sido observado também no estudo “*Framingham Heart*”.(5)

A homocisteína é uma molécula neurotóxica cujos níveis estão relacionados com o aumento da idade e com as concentrações de B6, B12 e ácido fólico no organismo e por esta razão constitui um marcador sensível de défices em ácido fólico e vitamina B12. (5,31) Para além do grande potencial para causar *stress* oxidativo nas células endoteliais, já referido anteriormente, em níveis elevados está associada a doenças neurodegenerativas nos idosos. A hiperhomocisteinémia é reconhecida como um fator de risco vascular independente do seu efeito tóxico direto na parede dos vasos. Estudos sugerem a possibilidade da homocisteína ser um fator de risco de declínio cognitivo acompanhado ou não de demência e desta estar associada ao declínio da memória a longo prazo. (5)

Estudos recentes estabeleceram uma relação entre níveis baixos de ácido fólico com o declínio cognitivo e a demência em indivíduos idosos. (4,5) Kado et al. sugerem que baixos níveis plasmáticos de ácido fólico podem constituir um fator de risco para o declínio cognitivo, no entanto não encontraram associação entre os níveis plasmáticos de vitamina B6 e B12 e a função cognitiva.(67) Doets et al. não encontraram associação entre as quantidades ingeridas de vitamina B12 e a função cognitiva (avaliada com o MMSE).(68)

Relativamente à suplementação, Doets et al. e Kado et al. não encontraram relação entre a suplementação de vitamina B12 e a performance cognitiva.(68) Durga et al. num estudo RC duplamente cego em que 818 participantes, com idades compreendidas entre os 50 a 70 anos de idade, receberam aleatoriamente uma dose de 800 mg/dia de ácido fólico ou

placebo durante 3 anos, verificaram um atraso significativo do declínio cognitivo, não observando qualquer efeito sobre os indivíduos com demência já estabelecida. Foram observados efeitos benéficos sobre na memória, na velocidade de processamento de informação e na avaliação média da função cognitiva global.(69) Eussen et al. verificaram que a suplementação com vitamina B12 isolada ou associada ao ácido fólico, durante um período de 24 semanas, não melhorou a função cognitiva, numa amostra constituída por indivíduos com idades superiores a 70 anos com déficit de vitamina B.(70)

6.2.5- Vitamina C

A vitamina C tem um papel chave na manutenção do balanço redox a nível cerebral e na síntese das catecolaminas tais como: dopamina, noradrenalina e adrenalina, visto ser necessária para as reações dependentes de hidroxilase. Uma vez que a dopamina e a noradrenalina são neurotransmissores essenciais, o consumo adequado de alimentos com vitamina C é crucial na prevenção de défices e, conseqüentemente, de distúrbios na síntese de catecolaminas e do aumento do *stress* oxidativo.(5,71) A vitamina C parece estar envolvida na recaptação pré-sináptica do glutamato evitando danos excitotóxicos, causados por excesso de glutamato extracelular, evitando assim a hiperpolarização do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) e dano neuronal subsequente. Além disso foi demonstrado que a vitamina C inibe a ligação de glutamato ao recetor de NMDA, prevenindo desta forma a hiperestimulação neuronal pelo glutamato. (71) A concentração de vitamina C no líquido cefalorraquídeo é superior à do plasma. Esta evidência leva a pensar que a vitamina C parece ser importante para as defesas do cérebro. (30)

Vários estudos sugerem uma associação entre os níveis plasmáticos baixos de vitamina C e o declínio cognitivo.(72,73,74,75) Perrig et al. verificaram que níveis elevados

de vitamina C plasmática em indivíduos com idades compreendidas entre os 65 a 94 anos estavam correlacionados com melhor desempenho da memória.(72) Estes resultados foram posteriormente confirmados por Paleologos et al. que encontraram uma correlação positiva entre a ingestão de vitamina C e uma menor prevalência de declínio cognitivo. (73) Sato et al. avaliaram a associação entre a vitamina C e a função cognitiva em indivíduos com idades superiores a 65 anos e constataram que indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de vitamina C (> 1.87 mg/dl) tiveram melhores resultados em termos cognitivos do que os indivíduos com concentrações mais baixas (<1.04 mg/dl). (75) Kalmijn et al. não encontraram associação entre vitamina C e o declínio cognitivo. (76)

Lee et al. e Ortega et al. mostraram que a ingestão de vitamina C na dieta em doses de 80 mg/dia (população composta apenas por homens) e em doses superiores a 130mg/dia (população mista), respetivamente, foram associadas a uma melhor performance cognitiva.(59,77). Num estudo de longa duração (20 anos), Gale et al. verificaram que a ingestão de quantidades elevadas de vitamina C pode ser um fator protetor contra o declínio cognitivo e a doença cerebrovascular. (78) Morris et al. não encontraram relação entre a ingestão de vitamina C com AD. (79)

Em doentes com AD os níveis plasmáticos de vitamina C encontram-se diminuídos e estão inversamente relacionados com a gravidade do declínio cognitivo. (5,71) No estudo de “*Rotterdam*” concluiu-se, após vários ajustes, que a ingestão de quantidades elevadas de vitamina C e E podem reduzir o risco de AD.(5,80) Alguns estudos concluíram que a suplementação com doses elevadas de vitamina C e E podem reduzir o risco de AD(80,81), enquanto outros negam esta relação. (82,83)

6.2.6- Vitamina E

A vitamina E à semelhança da vitamina C é um poderoso antioxidante e apresenta-se mais comumente sob a forma de α -tocoferol. (5,29,84)

A vitamina E tem inúmeras funções tais como: previne a peroxidação lipídica; é um fator importante na preservação das membranas celulares; participa na estabilização das membranas celulares, incluindo as das células nervosas; está envolvida no metabolismo dos eicosanóides, controlando a libertação de ácido araquidónico e modulando a atividade de ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase; e aumenta a produção de prostaciclina, um potente vasodilatador e inibidor da agregação de plaquetas a nível das células endoteliais.(5)

Alguns estudos verificaram a existência de uma relação entre os níveis baixos de vitamina E e o declínio cognitivo. (85,86) Morris et al. verificaram um declínio cognitivo lento nos indivíduos com elevados níveis de vitamina E. (79)

Relativamente à AD, estudos *in vitro* sugerem que agentes antioxidantes, como é o caso da vitamina E e C, podem prevenir a disfunção da proteína Tau hiperfosforilada.(84) Nos doentes com AD foram também relatados baixos níveis plasmáticos de vitamina E.(5,84) Engelhart et al. sugerem que a ingestão de níveis elevados de vitamina E e C podem diminuir o risco de AD.(80)

Relativamente ao efeito da suplementação de vitamina E, Morris et al. não encontraram uma relação estatisticamente significativa entre a ingestão de suplementos, quer de vitamina C, quer de vitamina E com o risco de AD.(79) Kang et al. num estudo RC duplamente cego, não observaram benefícios cognitivos nas 6377 mulheres com 65 e mais anos de idade, suplementadas com vitamina E. (87)

Verificou-se que a suplementação com vitamina E em formas combinadas, compostas pelas quatro formas diferentes de tocoferol ($\alpha,\beta,\gamma,\delta$) e os quatro tocotrienóis correspondentes, revelou um efeito protetor cerebral, não se verificando este efeito com o uso de suplementação com vitamina E em formas isoladas. (5)

7- Conclusão

O envelhecimento é um processo fisiológico que se inicia no nascimento, e é um processo evolutivo que pode transformar um adulto saudável num idoso frágil e vulnerável.(5)

O aumento progressivo da população geriátrica é um fenómeno global consequentemente associado a uma maior prevalência de doenças crónicas, entre elas, o cancro e as DCV, e do declínio cognitivo. Vitaminas e minerais são comumente usados como suplementos com objetivo de promover de saúde e prevenir as doenças crónicas. Vários estudos demonstraram a relação dos micronutrientes com estas problemáticas, nomeadamente, na sua patogénese, evolução, tratamento e prevenção. Atualmente conhecem-se algumas das funções básicas dos micronutrientes e muitas serão identificadas com a evolução da medicina e da tecnologia.(88,89)

Nesta revisão, relativamente à temática do cancro propõe-se que a vitamina A poderá ter um papel de supressor tumoral por meio do RAR- β . A sua suplementação não traz benefícios em termos de prevenção ou tratamento do carcinoma do pulmão e quando feita com β - carotenos pode aumentar o risco de cancro do pulmão e do estômago. Quanto às vitaminas do complexo B e a sua relação com o cancro da mama, sabe-se que estas exercem

influência na síntese, replicação e reparação do DNA e na regulação da expressão genética, postulando –se assim o seu potencial risco carcinogénico em situações de défice. No entanto, verificou-se que níveis elevados de ingestão de ácido fólico estão associados ao risco de cancro da mama, não se verificando esta relação com as vitaminas B6 e B12. Os resultados dos estudos referentes ao efeito da sua suplementação, em relação ao ácido fólico foram inconclusivos e relativamente às vitaminas B6 e B12 não foram estatisticamente significativos.

No que concerne às DCV, o recurso às vitaminas constitui um meio de prevenção comumente utilizado, contudo a evidência existente não é clara quanto aos seus benefícios ou riscos. Os resultados dos estudos relativos ao efeito da suplementação das vitaminas A, B, C e D neste grupo de patologias foram inconclusivos e não há consenso quanto à relação entre as vitaminas A, B e C e o risco de surgimento destas doenças. Relativamente à suplementação com cálcio não foram encontrados efeitos significativos nos níveis plasmáticos de lípidos e os resultados foram inconclusivos quanto ao seu potencial preventivo nas DCV, no entanto, a ingestão de baixas doses de cálcio é sugerida como benéfica no controlo na PAS e PAD, podendo este efeito ser mais evidente na PAS, quando associado à Vitamina D. Esta evidência pode constituir uma nova abordagem no controlo da tensão arterial no idoso, no entanto, o efeito terapêutico do cálcio é provável ser pequeno e insuficiente para justificar o seu uso rotineiro em doentes hipertensos que apresentam níveis de cálcio dentro dos valores normais. A suplementação seletiva em pessoas com baixa ingestão dietética poderá ser considerada.

As recomendações dietéticas atuais propostas para a redução do risco das DCV indicam uma dieta que utilize como padrão a dieta mediterrânica, a qual proporciona níveis adequados de antioxidantes e apresenta uma relação indireta com a pressão arterial sistólica e diastólica e além disso constitui um fator protetor das funções cognitivas.

Na temática sobre o declínio cognitivo, evidencia-se que a função cognitiva diminui com a idade e a prevalência do declínio cognitivo deverá subir nos próximos anos, como resultado do envelhecimento da população. (57). Uma adequada ingestão de micronutrientes é importante para o funcionamento cerebral e os antioxidantes são conhecidos pelos seus benefícios na patogênese da disfunção cognitiva e na doença de Alzheimer. Seguem-se as conclusões relacionadas com os micronutrientes com maior impacto nesta patologia.

O zinco está relacionado com o estado de saúde dos idosos e os seus níveis plasmáticos estão relacionados com a melhoria da função cognitiva. Perante esta evidência é necessário um aporte e manutenção de níveis plasmáticos adequados de zinco nos idosos. Estudos sugerem um possível envolvimento do zinco na patogênese da AD. Outros referem ainda ser necessário mais investigação para clarificar qual a influência do zinco sobre os mecanismos moleculares e celulares, quer em situações normais, quer patológicas.

O selénio atua em várias respostas fisiológicas.(63) Estudos recentes indicam que níveis baixos de selénio, na população idosa, podem estar relacionados com uma maior mortalidade e declínio da função cognitiva. Tendo em conta o seu efeito neuroprotetor e as prováveis consequências dos défices nos idosos, torna-se importante a promoção do consumo de alimentos ou suplementos que melhorem os níveis plasmáticos de selénio. Estas evidências deverão, também, servir de estímulo para a realização de estudos que visem uma melhor compreensão das funções desempenhadas pelo selénio e pelas selenoproteínas e que avaliem o efeito da suplementação de selénio na função cognitiva, permitindo deste modo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

O ferro está envolvido no processo neurodegenerativo e na degradação neuronal, no entanto, estudos referem que o aumento seletivo de ferro livre cerebral pode ser, em parte, responsável pela degradação neuronal verificada na doença de Parkinson e AD.

Quanto ao ácido fólico e às vitaminas B6 e B12, estudos recentes estabeleceram uma relação entre níveis baixos de ácido fólico com o declínio cognitivo e a demência, não tendo esta evidência sido verificada para as vitaminas B6 e B12. Estudos sugerem que a suplementação com ácido fólico exerce influência na performance cognitiva, contudo com vitamina B12 esta influência não existe. Refira-se que esta evidência concernente ao ácido fólico resultou de um estudo de curta duração (3 anos), que segundo o mesmo deveria ser mais longa para corrigir as deficiências subclínicas.

As vitaminas C e a E são dois poderosos antioxidantes com atividade neuromoduladora, exibindo funções essenciais ao bom funcionamento cognitivo. Estudos mencionam que níveis baixos de Vitamina C e vitamina E no organismo estão associados a um maior risco de declínio cognitivo. Em doentes com AD observou-se a presença de níveis plasmáticos de vitamina C e E diminuídos, contudo, os resultados dos estudos referentes ao benefício da suplementação com estas vitaminas, neste grupo de doentes, foram inconclusivos.

A nutrição no idoso e a sua influência na patogénese das doenças crónicas e do declínio cognitivo é deveras um tema vasto e muito complexo. Esta complexidade envolve por um lado um conjunto de elementos, nomeadamente, os micronutrientes que interagem entre si e que estão envolvidos em várias vias metabólicas que por sua vez se complementam culminando no funcionamento normal do organismo. Por outro inclui o indivíduo idoso com todas as suas especificidades de natureza biopsicológica, patológica e socioeconómica, que condicionam as suas necessidades nutricionais. Assim sendo, torna-se importante assegurar no idoso, o aporte adequado de micronutrientes, através de uma dieta adaptada ou através da suplementação, caso os níveis assegurados pela dieta não sejam suficientes.

Recomenda-se a realização de novos estudos mais específicos sobre a temática da nutrição como meio de prevenção das doenças na população geriátrica, a fim de estabelecer

novas linhas orientadoras consensuais com vista à promoção da qualidade do processo de envelhecimento.

8- Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, o senhor Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo por todo o apoio, orientação e atenção dispensadas e ainda pela disponibilidade e prontidão no esclarecimento de dúvidas e de outras questões, durante a realização deste artigo de revisão.

Agradeço aos meus pais e irmãos pelo amor incondicional, carinho e ânimo, e especialmente à minha mãe pelo constante incentivo, pelos sábios conselhos, pela paciência e por todo o apoio prestado, essenciais à concretização deste trabalho.

Agradeço ao meu amigo Carlos, pela sua amizade, pelo constante apoio e compreensão e também pelas constantes palavras de encorajamento e motivação fundamentais para alcançar este objetivo.

Agradeço à Barbara pela sua disponibilidade e preciosa ajuda prestada.

Finalizo, agradecendo aos meus amigos de curso pela amizade e pelo companheirismo.

9- Referências

1. Troesch B, Eggersdorfer M, Weber P. 100 Years of Vitamins: Adequate Intake in the Elderly Is Still a Matter of Concern. *Journal of Nutrition*. 2012. p. 979–80.
2. Troesch B, Eggersdorfer M, Weber P. The role of vitamins in aging societies. *Int J Vitam Nutr Res* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Oct 25];82(5):355–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798055>
3. Elmadfa I, Meyer AL. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Oct 5];52(suppl 1):2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382069>
4. Von Arnim CA, Dismar S, Ott-Renzer CS, Noeth N, Ludolph AC, Biesalski HK. Micronutrients supplementation and nutritional status in cognitively impaired elderly persons: a two-month open label pilot study. *Nutr J* [Internet]. 2013;12(1):148.

Available

from:

[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3834880&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3834880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

5. Ferry M, Roussel a. M. Micronutrient status and cognitive decline in ageing. *Eur Geriatr Med* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2011 Feb [cited 2014 Nov 2];2(1):15–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878764910002962>
6. Donini LM, Scardella P, Piombo L, Neri B, Asprino R, Proietti a. R, et al. Malnutrition in elderly: Social and economic determinants. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17(1):9–15.
7. Bernstein M, Munoz N. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Food and Nutrition for Older Adults: Promoting Health and Wellness. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Nov 23];112(8):1255–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818734>
8. Shergill-Bonner R. Micronutrients. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2013 [cited 2014 Oct 31];23(8):331–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751722213000930>
9. Ward E. Addressing nutritional gaps with multivitamin and mineral supplements. *Nutr J* [Internet]. 2014;13(1):72. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4109789&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4109789&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
10. Stephen P. Fortmann, MD; Brittany U. Burda, MPH; Caitlyn A. Senger, MPH; Jennifer S. Lin, MD, MCR; and Evelyn P. Whitlock, MD M. Review *Annals of Internal Medicine* Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of

- Cardiovascular Disease and Cancer : An Updated Systematic Evidence. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013;159(12):824–34. Available from: annals.org
11. McCormick D. Vitamin/Trace Mineral Supplements for the Elderly. *Adv Nutr An Int Rev J* [Internet]. 2012;3:822–4. Available from: <http://advances.nutrition.org/content/3/6/822.short>
 12. Nogueira P, Afonso D, Alves MI, Vicêncio PO, da Silva J, Rosa MV, et al. Portugal Idade Maior em Números – 2014 : A saúde da população Portuguesa com 65 ou mais anos de idade. Direção Geral da Saúde. 2014.
 13. Marques F dos SC. Estado Nutricional e Ingestão Alimentar numa população de idosos institucionalizados. Coimbra; 2008.
 14. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. St. Louis, Mo. : Elsevier Saunders; 2008.
 15. Nuno Miranda, Paulo Nogueira AS. Portugal Doenças Oncológicas em Números : Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Direção Geral da Saúde. 2013;
 16. Mamede AC, Tavares SD, Abrantes AM, Trindade J, Maia JM, Botelho MF. The role of vitamins in cancer: a review. *Nutr Cancer* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 2];63(4):479–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541902>
 17. Hespanhol V, Parente B, Araújo a., Cunha J, Fernandes a., Figueiredo MM, et al. Cancro do pulmão no norte de Portugal: Um estudo de base hospitalar. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(6):245–51.

18. Fritz H, Kennedy D, Fergusson D, Fernandes R, Doucette S, Cooley K, et al. Vitamin A and retinoid derivatives for lung cancer: A systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2011;6(6):1–11.
19. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2010;127:172–84.
20. Jeon Y-J, Myung S-K, Lee E-H, Kim Y, Chang YJ, Ju W, et al. Effects of Beta-Carotene Supplements on Cancer Prevention: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer*. 2011;63(February 2015):1196–207.
21. Batlle J De, Ferrari P, Chajes V, Park JY, Slimani N, Mckenzie F, et al. Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk : European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Journal Natl Cancer Inst*. 2015;107:1–12.
22. Bassett JK, Baglietto L, Hodge AM, Severi G, Hopper JL, English DR, et al. Dietary intake of B vitamins and methionine and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Nov 2];24(8):1555–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686442>
23. Zhang C-X, Ho SC, Chen Y-M, Lin F-Y, Fu J-H, Cheng S-Z. Dietary folate, vitamin B6, vitamin B12 and methionine intake and the risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Nutr*. 2011;106:936–43.
24. Stevens VL, McCullough ML, Juzhong S, Gapstur SM. Folate and other one-carbon metabolism – related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1708–15.

25. Shrubsole MJ, Shu XO, Li HL, Cai H, Yang G, Gao YT, et al. Dietary B vitamin and methionine intakes and breast cancer risk among Chinese women. *Am J Epidemiol*. 2011;173(10):1171–82.
26. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: Meta-analyses of data on 50 000 individuals. *Lancet*. 2013;381(9871):1029–36.
27. Maruti SS, Ulrich CM, White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:624–33.
28. El-Sabban F. The antioxidant advantage of the Mediterranean diet in cardiovascular disease. *Nutr Diet Suppl*. 2014;6:35–40.
29. 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 [Internet]*. 2014 Sep [cited 2014 Dec 28];37(9):576–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863141>
30. Parletta N, Milte CM, Meyer BJ. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem [Internet]*. Elsevier Inc.; 2013 May [cited 2014 Oct 30];24(5):725–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517914>
31. Carrasco-Gallardo C, Farías G a, Fuentes P, Crespo F, Maccioni RB. Can nutraceuticals prevent Alzheimer’s disease? Potential therapeutic role of a formulation containing shilajit and complex B vitamins. *Arch Med Res [Internet]*. 2012 Nov [cited

- 2014 Nov 2];43(8):699–704. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23131823>
32. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2010 Jun 23 [cited 2015 Jan 25];303(24):2486–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571015>
33. 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* [Internet]. 2008 May 7 [cited 2015 Jan 25];299(17):2027–36. Available from:
[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2684623&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2684623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
34. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2015 Jan 25];1:CD006612. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25590290>
35. Graeme H. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9(9):855–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70187-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70187-3)
36. Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin*

- Nutr [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Jan 26];31(4):448–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652362>
37. Yang H-T, Lee M, Hong K-S, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Jan 27];23(8):745–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884409>
38. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women’s Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* [Internet]. Jan [cited 2015 Jan 26];167(15):1610–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2034519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Myung S-K, Ju W, Cho B, Oh S-W, Park SM, Koo B-K, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jan 26];346:f10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3548618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians’ Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2008 Nov 12 [cited 2015 Jan 26];300(18):2123–33. Available from:

[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2586922&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2586922&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

41. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jan 20];8(2):e56803. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3577664&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3577664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
42. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jan 27];341:c5702. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2974412&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2974412&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
43. Karakas M, Thorand B, Zierer A, Huth C, Meisinger C, Roden M, et al. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction. Karakas, M., Thorand, B., Zierer, A., Huth, C., Meisinger, C., Roden, M., ... Herder, C. (2013). Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jan 27];98(1):272–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150690>
44. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Jan 27];32(11):2794–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936341>

45. Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 May 2 [cited 2015 Jan 27];34(18):1365–74. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/18/1365.long>
46. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* [Internet]. 2002 Jul [cited 2015 Jan 25];110(2):229–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=151055&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Bischoff-ferrari HA, Shao A, Dawson-hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. *NIH Public Access*. 2011;21(7):1121–32.
48. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Endocrine Society Chevy Chase, MD; 2011 Jul 15 [cited 2015 Jan 13];96(7):1931–42. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2011-0398>
49. Challoumas D, Cobbold C, Dimitrakakis G. Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;231(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.018>
50. Bailey AL. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality. *Cardiol Rev*. 2013;29(8):639–46.

51. Challoumas D, Stavrou A, Pericleous A, Dimitrakakis G. Effects of combined vitamin D - Calcium supplements on the cardiovascular system: Should we be cautious? *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;238(2):388–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.050>
52. Bolland MJ, Avenell A, Baron J a, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Aug 29];341(March):c3691. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2912459&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Reid IR, Ames R, Mason B, Bolland MJ, Bacon CJ, Reid HE, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:131–9.
54. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633–7.
55. George FHM. *Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas*. 053/2011 Portugal: Direção Geral da Saúde; 2011 p. 1–21.
56. Jia X, McNeill G, Avenell a. Does taking vitamin, mineral and fatty acid supplements prevent cognitive decline? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2008 Aug;21(4):317–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721399>

57. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary Antioxidants, Cognitive Function and Dementia - A Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013;68:279–92.
58. Ż RM-, Gutowska A, Borawska MH. Serum Zinc Concentrations Correlate with Mental and Physical Status of Nursing Home Residents. *PLoS One.* 2015;1:1–13.
59. Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, Sobaler AML, Quintas ME, Redondo MR, et al. Dietary intake and cognitive in a group. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:803–9.
60. Coudray C, O'Connor JM, Maiani G, Cashman KD, Simpson EE a, Secker DL, et al. Introduction to the ZENITH study and summary of baseline results. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59 Suppl 2:S5–7.
61. Watt NT, Whitehouse IJ, Hooper NM. The role of zinc in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2011:971021.
62. Cuajungco MP, Fagét KY. Zinc takes the center stage: Its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews.* 2003. p. 44–56.
63. Pillai R, Uyehara-Lock JH, Bellinger FP. Selenium and selenoprotein function in brain disorders. *IUBMB Life.* 2014;66(12):229–39.
64. Smorgon C, Mari E, Atti AR, Dalla Nora E, Zamboni PF, Calzoni F, et al. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* [Internet]. 2004;393–402. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15207438

65. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, Unverzagt FW, Ji R, et al. Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):955–65.
66. Castellani RJ, Moreira PI, Liu G, Dobson J, Perry G, Smith MA, et al. Iron: the Redox-active center of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurochem Res* [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 Feb 3];32(10):1640–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508283>
67. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur studies of successful aging. *Am J Med*. 2005;118:161–7.
68. Doets EL, van Wijngaarden JP, Szczecinska A, Dullemeijer C, Souverein OW, Dhonukshe-Rutten R a M, et al. Vitamin B12 Intake and Status and Cognitive Function in Elderly People. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2012;35(6):2–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23221971>
69. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007;369:208–16.
70. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:361–70.

71. Hansen SN, Tveden-nyborg P, Lykkesfeldt J. Does Vitamin C Deficiency Affect Cognitive Development and Function. *Nutrients*. 2014;6:3818–46.
72. Perrig WJ, Perrig P, Stähelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:718–24.
73. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol*. 1998;148:45–50.
74. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):975–84.
75. Sato R, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Norkus EP, Fried LP. A cross-sectional study of vitamin C and cognitive function in older adults: the differential effects of gender. *J Nutr Heal Aging [Internet]*. 2006 Jan 2 [cited 2015 Feb 4];10(1):37–44. Available from: <http://europepmc.org/sci-hub.org/abstract/med/16453056>
76. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*. 1997;145:33–41.
77. Lee L, Kang SA, Lee HO, Lee BH, Park JS, Kim JH, et al. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health [Internet]*. 2001 Mar [cited 2015 Feb 8];115(2):133–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406779>
78. Gale CR, Martyn CN, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ*. 1996;312(March):608–11.

79. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002;287(24):3230–7.
80. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(24):3223–9.
81. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Field TS, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 1998;12:121–6. Available from: [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=9772012\nhttp://openurl.ac.uk/athens:_edu//lfp/LinkFinderPlus/Display?siid=OVID:Ovid+MEDLINE\(R\)&id=pmid:9772012&id=&issn=0893-0341&isbn=&volume=12&issue=3&spage=121&pages=121-6&da](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=9772012\nhttp://openurl.ac.uk/athens:_edu//lfp/LinkFinderPlus/Display?siid=OVID:Ovid+MEDLINE(R)&id=pmid:9772012&id=&issn=0893-0341&isbn=&volume=12&issue=3&spage=121&pages=121-6&da)
82. Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Schmader KE, et al. Dementia and Alzheimer’s disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2005 Dec [cited 2015 Feb 5];39(12):2009–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16227448>
83. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen JD, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer’s disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Feb 5];56(2):291–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047492>

84. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SMF. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:531–42.
85. Perkins a J, Hendrie HC, Callahan CM, Gao S, Unverzagt FW, Xu Y, et al. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 1999;150(1):37–44.
86. Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM, Andrés P, Navia B, Perea JM, et al. Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J Nutr [Internet]*. 2002;132(7):2065–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097694>
87. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med*. 2006;166:2462–8.
88. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence. *Ann Intern Med [Internet]*. 2013;159(12):824–34. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1767855>
89. Troesch B, Eggersdorfer M, Weber P. The role of vitamins in aging societies. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(5):355–9.