



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA MARTINS QUEIRÓS

A Suplementação Vitamínica no Idoso

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO

NOVEMBRO/2020

A Suplementação Vitamínica no Idoso

Artigo de revisão narrativa

Ana Rita Martins Queirós¹; Manuel Teixeira Marques Veríssimo, MD, PhD¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Autora: Ana Rita Martins Queirós

Endereço de correio eletrónico: ana.rita.queiros@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Polo III, Ciências da Saúde
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra
Portugal

Índice

Resumo	2
Abstract	4
Lista de Abreviaturas	6
Introdução	7
Metodologia	9
Resultados e discussão	10
1. Os problemas nutricionais do idoso	10
2. A vitamina D e o seu défice	13
2.1- Consequências do défice e suplementação de vitamina D.....	15
2.1.1. Metabolismo ósseo e fraturas	15
2.1.2. Eventos e fatores de risco cardiovasculares	17
2.1.3. Cancro	18
2.1.4. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19).....	19
2.2- Efeitos adversos da suplementação de vitamina D	20
3- As vitaminas do complexo B e o seu défice	21
3.1- Consequências do défice e suplementação de vitamina B.....	23
3.1.1. Anemia megaloblástica	23
3.1.2. Declínio cognitivo e Doença de Alzheimer	24
3.1.3. Doenças cérebro-cardiovasculares	26
3.1.4. Cancro	28
3.2- Efeitos adversos da suplementação de vitamina B	29
4. As vitaminas antioxidantes (A, C, E) e o seu défice	30
4.1- Consequências do défice e suplementação de vitaminas antioxidantes.....	32
4.1.1. Degenerescência macular relacionada com a idade	32
4.1.2. Declínio cognitivo e Doença de Alzheimer	33
4.1.3. Doenças cardiovasculares	34
4.1.4. Cancro	35
4.1.5. Outros sistemas e patologias	36
4.2- Efeitos adversos da suplementação de vitaminas antioxidantes	37
Conclusões	38
Agradecimentos	41
Referências	42

Resumo

Ao longo das últimas décadas tem-se assistido a uma profunda transformação demográfica caracterizada por um aumento da longevidade e, conseqüentemente, da população idosa mundial. Contudo, com esta transformação acresce o risco de doenças crônicas e, com estas, uma diminuição da qualidade de vida do doente idoso. Para contribuir na solução desta problemática tem-se investido na procura de medidas que favoreçam um envelhecimento saudável, entre as quais se salienta a adequação da nutrição geriátrica.

Perante as alterações físicas, psicológicas e socioeconómicas inerentes ao envelhecimento e uma maior necessidade em micronutrientes, observa-se frequentemente um défice de vitaminas e minerais nesta classe etária. Simultaneamente, constata-se que uma larga proporção de idosos consome suplementos maioritariamente vitamínicos, muitas vezes sem prescrição médica e sem ter em conta o fino equilíbrio que frequentemente existe entre os seus benefícios e malefícios. Perante este uso alargado e a dificuldade dos profissionais de saúde na prescrição adequada de suplementos, torna-se importante perceber em que contexto estes devem ser recomendados e que doenças podem prevenir ou deteriorar.

Estudos observacionais destacam a importância das vitaminas para a homeostasia e relacionam as suas deficiências com prováveis mecanismos de doença. Contudo, a maioria dos estudos de intervenção são inconclusivos ou contraditórios e, portanto, não suportam a recomendação da suplementação. Através de uma revisão da literatura, pretende dar-se a conhecer o estado da arte relativo à importância das vitaminas D, do complexo B e antioxidantes (A, C e E) na prevenção de doença e alertar para os malefícios decorrentes do seu uso excessivo. Os resultados mais consistentes e com recomendações terapêuticas bem definidas são para a suplementação de vitamina D na prevenção de fraturas, para as vitaminas B₁₂ e ácido fólico na anemia megaloblástica por défice desses micronutrientes e para as vitaminas antioxidantes no atraso da progressão da degenerescência macular relacionada com a idade. Existem outras associações promissoras que carecem um maior investimento no seu estudo, nomeadamente entre a suplementação de vitamina D e a gravidade da COVID-19 e a de vitaminas do complexo B na prevenção de acidentes vasculares cerebrais. Também importa ter em conta que a suplementação vitamínica pode ter efeitos indesejados como hipercalcemia e hipercalciúria com a vitamina D, alterações neurológicas com a vitamina B₆ e o aumento do risco oncogénico, hemorrágico, de fraturas e de formação de cálculos renais com as vitaminas antioxidantes.

Assim, deve garantir-se um aporte das doses diárias recomendadas de vitaminas na dieta e reservar a suplementação para a correção de deficiências clinicamente comprovadas ou na prevenção de doenças em que os seus efeitos estão totalmente esclarecidos. São ainda necessários mais estudos em idosos para extrapolar conclusões adequadas relativas à prevenção de outras doenças crónicas com a suplementação neste grupo de risco.

Palavras-chave: idoso; doenças crónicas; vitaminas; suplementação vitamínica; suplementos nutricionais; suplementação dietética

Abstract

Over the past few decades, there has been a profound demographic transformation characterized by an increase in longevity and, consequently, in the world's elderly population. However, this transformation increases the risk of chronic diseases and, with them, a decrease in the elderly patient's quality of life. In order to solve this problem, investments have been made in the search for measures that favour healthy aging, including the adequacy of geriatric nutrition.

Considering the physical, psychological and socioeconomic changes inherent to aging and a greater demand for micronutrients, there is often a deficit of vitamins and minerals in this age group. At the same time, it appears that a large proportion of the elderly consume mostly vitamin supplements, often without a medical prescription and without taking into account the fine balance that exists between their benefits and harms. Knowing this widespread use and the difficulty that health professionals have in properly prescribing supplements, it is important to understand in which context they should be recommended and what diseases they can prevent or deteriorate.

Observational studies already highlight the importance of vitamins for homeostasis and relate their deficiencies to probable disease mechanisms. However, most intervention studies are inconclusive or contradictory and, therefore, do not support the recommendation for supplementation. Through a review of the literature, it is intended to demonstrate the importance of vitamins D, B complex and antioxidants (A, C and E) in the prevention of disease and to draw attention to the harms caused by its excessive use. The most consistent results and with strict defined recommendations are for vitamin D supplementation in preventing fractures, for vitamins B₁₂ and folic acid in megaloblastic anaemia caused by deficiency of those micronutrients and for antioxidant vitamins in delaying the progression of age-related macular degeneration. There are other promising associations that require a greater study, like between vitamin D supplementation and the severity of COVID-19 and between complex B vitamins and the prevention of strokes. It is also important to take into account that vitamin supplementation can have undesirable effects such as hypercalcemia and hypercalciuria with vitamin D, neurological changes with vitamin B₆, and increased oncogenic and haemorrhagic risk or an increase in the likelihood of fractures and kidney stones with antioxidant vitamins.

Thus, it is necessary to ensure an adequate intake of the recommended daily doses of vitamins in the diet and reserve supplementation for the correction of clinically proven deficiencies or for the prevention of diseases in which their effects are fully clarified. Further

studies in the elderly are still needed to extrapolate proper conclusions regarding the prevention of other chronic diseases with supplementation in this risk group.

Keywords: aged; aged, 80 and over; chronic disease; vitamins; vitamin supplementation; dietary supplements

Lista de Abreviaturas

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol

25(OH)D – 25-hidroxitamina D ou calcidiol

AREDS – *Age-Related Eye Disease Study*

AVC – acidente vascular cerebral

COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) – doença do coronavírus 2019

DA – doença de Alzheimer

DCL – declínio cognitivo ligeiro

DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2

DMRI – degenerescência macular relacionada com a idade

DNA – ácido desoxirribonucleico

EAM – enfarte agudo do miocárdio

IBPs – inibidores da bomba de prótons

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteína de baixa densidade

PCR – proteína C reativa

PLP – piridoxal-5-fosfato

PSA – antígeno específico da próstata

PTH (*parathyroid hormone*) – hormona paratiroideia

ROS (*reactive oxygen species*) – espécies reativas de oxigénio

SARS-CoV-2 – síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2

SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SELECT – *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

VDR (*vitamin D receptor*) – recetor da vitamina D

Introdução

O envelhecimento populacional é atualmente uma tendência global, mas se por um lado o desenvolvimento das descobertas científicas permitiu um aumento generalizado da longevidade da população mundial, por outro trouxe-nos novos desafios quanto à promoção da saúde e prevenção da doença, dado que as necessidades terapêuticas de uma população adulta maioritariamente jovem são muito diferentes das de uma população cada vez mais envelhecida. As estimativas futuras de entidades internacionais sugerem a progressão e aumento desta tendência, tendo mesmo uma perspetiva e relatório de 2017 apontado para um aumento da proporção de adultos com mais de 60 anos de 25% para 35% em 2050 e até 36% em 2100.¹

Tendo em conta esta perspetiva futura e o conhecido aumento da incidência de patologias crónicas com o avançar da idade, tem-se vindo a apostar muito no estudo e promoção de medidas que garantam um envelhecimento saudável, sendo a nutrição um dos seus pilares fundamentais. O risco de consumo energético inadequado aumenta progressivamente com o avançar da idade decorrente de processos fisiológicos e patológicos associados ao envelhecimento, podendo chegar a atingir 60% dos idosos institucionalizados.²

A diminuição do metabolismo basal, da atividade física e da massa muscular leva a uma diminuição das necessidades energéticas com o avançar da idade, contudo as necessidades em micronutrientes mantêm-se constantes ou podem até aumentar no idoso.^{1,3,4} Os resultados de projetos e questionários nutricionais sugerem que 24% dos idosos europeus do sexo masculino e 47% do sexo feminino apresentam consumo inadequado de um ou mais nutrientes.² Este desequilíbrio das necessidades torna os idosos num grupo particularmente em risco para a deficiência de micronutrientes o que, dada a sua importância para a homeostasia e associação ao desenvolvimento de diversas patologias, justifica a crescente preocupação com a sua ingestão diária na dieta e a utilização da sua suplementação na terceira idade.

Apesar das funções e absorção das vitaminas estar por vezes dependente da dos minerais e a maioria dos multivitamínicos ser composto por ambas as classes de micronutrientes, a ingestão de suplementos vitamínicos tende a ser superior em relação à de minerais, daí serem o foco principal de análise desta revisão.³ Esta suplementação vitamínica pode, em muitos casos, ter um efeito positivo na promoção da saúde e na prevenção do desenvolvimento de algumas doenças crónicas, como demonstrado por diversos estudos científicos longitudinais. Contudo, existem também evidências de que o excesso de algumas

dessas vitaminas pode ter efeitos adversos na saúde, concretamente, no desenvolvimento das mesmas doenças que tentam corrigir. Torna-se, por isso, urgente aprofundar o conhecimento acerca destes efeitos dada a tendência crescente do consumo de suplementos nutricionais, demonstrada, por exemplo, por uma percentagem de pessoas que ingerem suplementos vitamínicos no Reino Unido de até 41%,⁵ muitas vezes até sem prescrição médica.

Paradoxalmente, apesar de uma larga proporção da população consumir frequentemente suplementos, diversos estudos, inclusivamente em Portugal, apontam para o facto de os próprios profissionais de saúde se sentirem incapazes de diagnosticar e prescrever uma terapêutica adequada a cada situação de insuficiência ou excesso vitamínico, justificado pelo pouco desenvolvimento que subsiste acerca desta área do conhecimento nos currículos da classe médica.⁶

É neste contexto - de um tema tão atual e importante para a Geriatria e sobre o qual os profissionais de saúde ainda não se sentem confortáveis com os conhecimentos adquiridos - que surge a necessidade da presente revisão. Dada a larga percentagem de utilizadores de suplementos vitamínicos na terceira idade, pretende-se dar a conhecer o estado da arte relativamente à importância do equilíbrio das vitaminas D, do complexo B e antioxidantes (A, C e E) na promoção da saúde do idoso e respetiva prevenção do risco de desenvolvimento de doenças crónicas, sistematizando as evidências científicas quanto aos benefícios e malefícios decorrentes da insuficiência ou excesso de certas vitaminas. Assim, através da realização de uma revisão da literatura, propõe-se a sistematização do conhecimento sobre estes défices vitamínicos nos idosos e os efeitos na sua saúde, bem como os resultados e evidências que suportam ou se opõem à sua suplementação, com vista a contribuir para o desenvolvimento de medidas de promoção de saúde e prevenção de doença capazes de ajudar a favorecer o envelhecimento saudável da população nesta variante da saúde do idoso.

Metodologia

Para a elaboração deste estudo foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE) e Cochrane Library, através de múltiplas combinações efetuadas com os seguintes termos de pesquisa: “aged”, “elderly”, “vitamins”, “vitamin supplementation” e “dietary supplements”. Foram selecionados os artigos de revisão narrativa, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados redigidos em português ou inglês. A pesquisa foi ainda limitada a artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020, contudo foram incluídos outros artigos originais referenciados nestes estudos, quando pertinentes para a questão em análise. Por fim, foram ainda analisadas e incluídas informações disponibilizadas em livros de texto, circulares informativas e normativas da Direção-Geral da Saúde e *websites*, totalizando um conjunto de 100 referências a citar.

Resultados e discussão

1. Os problemas nutricionais do idoso

O envelhecimento é um processo fisiológico acompanhado de múltiplas alterações físicas, psicológicas e cognitivas que exercem um papel preponderante no estado nutricional do idoso. Estas mesmas mudanças culminam numa diminuição global da ingestão calórica o que, naturalmente, se traduz num *status* nutricional inadequado nesta idade. Os problemas nutricionais do idoso apresentam-se como uma entidade multifatorial embora, de forma geral, possam ser classificados como decorrentes de alterações fisiológicas do aparelho digestivo, causas psicológicas, socioeconómicas, culturais e médicas.

A diminuição ou perda de apetite é uma das alterações fisiológicas mais frequentes e atinge 20 a 30% dos idosos, contribuindo fortemente para a sua fragilidade.¹ Existem vários fatores fisiológicos que contribuem para o agravamento desta anorexia como a disfunção sensorial, a ação de hormonas e as mudanças do aparelho gastrointestinal e da saúde oral.

A disgeusia afeta cerca de 60% dos idosos entre os 65 e 80 anos, mas pode chegar a atingir 80% dos indivíduos com mais de 80 anos.¹ Esta diminuição do paladar, bem como a hipósμία, também bastante frequente, alteram a perceção dos alimentos e diminuem o prazer associado à alimentação, levando a uma diminuição global da ingesta.⁷

O declínio da saúde oral nos idosos é também responsável por alterações do paladar e diminuição do aporte dietético, nomeadamente devido a xerostomia e alterações da dentição que levam a dificuldades na mastigação e deglutição.^{1,7}

Também as alterações no sistema neuroendócrino contribuem para a desregulação do apetite, nomeadamente devido à alteração dos níveis plasmáticos e/ou ao prejuízo da resposta à ação de hormonas como a colecistocinina, grelina, leptina, insulina, glucagon ou peptídeo YY que culminam na supressão do apetite, atraso do esvaziamento gástrico e sensação de saciedade precoce.¹

Existem ainda outras alterações fisiológicas do aparelho digestivo que contribuem para este quadro multifatorial de má nutrição no idoso como a diminuição do peristaltismo esofágico, aumento da incidência de gastrite atrófica e hipocloridia gástrica e diminuição da capacidade de absorção intestinal.^{1,8}

Quanto às circunstâncias psicossociais e económicas, tanto a depressão, a solidão, o isolamento social e a demência como a restrição de recursos financeiros e falta de apoio de terceiros motivam a redução da ingestão alimentar e a escolha de dietas nutricionalmente menos interessantes. Para além disso, em situações mais extremas, estas problemáticas podem aumentar o nível de *stress* e levar a alterações do padrão dietético e anorexia.^{1,7,8}

As causas culturais incluem hábitos tradicionais e crenças religiosas ou ainda situações como o alcoolismo ou analfabetismo, que podem também limitar a ingestão diária de determinados alimentos.⁸

Para além destas alterações típicas que levam a uma diminuição global do consumo alimentar, existem ainda estados patológicos que cursam com dificuldades na absorção de micronutrientes ou na sua conversão para a forma ativa,¹ como a doença celíaca e a síndrome de má absorção intestinal, ou ainda situações de aumento das necessidades como no caso dos doentes em hemodiálise ou com síndrome de sobrecrescimento bacteriano intestinal. Também a interação medicamentosa, por exemplo, com inibidores da bomba de prótons (IBPs) ou os efeitos adversos da medicação se enquadram nesta causa, podendo levar a um défice em micronutrientes e colocando os idosos numa situação de risco particular dada a sua tendência para a polimedicação.⁹

Assim, a intervenção nutricional no idoso deve ser cuidadosamente planeada e individualizada de forma a satisfazer as suas necessidades e contribuir para um envelhecimento saudável. Dada a diminuição da ingestão calórica total face à manutenção ou aumento das necessidades de micronutrientes, os idosos tornam-se num grupo particularmente em risco para a deficiência de vitaminas e minerais. Ainda assim, os estudos relatam que a maioria das pessoas nesta classe etária consome suplementação vitamínica numa proporção quantitativamente superior à do consumo de suplementos minerais.

As vitaminas são substâncias orgânicas essenciais para a manutenção da homeostasia que adquirem múltiplas funções bioquímicas no organismo e que, na sua maioria, não são produzidas intrinsecamente, pelo menos em quantidades consideradas adequadas às suas necessidades, pelo que têm de ser obtidas pela dieta.^{8,9} As vitaminas dividem-se em duas classes consoante a sua solubilidade: hidrossolúveis (vitamina C e do complexo B) ou lipossolúveis (vitaminas A, D, E, K). As vitaminas hidrossolúveis não são habitualmente armazenadas no organismo e são rapidamente excretadas pela urina, ao contrário das vitaminas lipossolúveis que são absorvidas e transportadas na circulação linfática, armazenadas maioritariamente no fígado e tecido adiposo e eliminadas pelas fezes.^{7,8}

O estado nutricional do idoso é um pilar fundamental da Geriatria, uma vez que este pode influenciar o aparecimento e progressão de diversas patologias agudas, como as infecciosas, e crônicas, como as cardiovasculares, osteoarticulares, metabólicas e cancro. Apesar de haver uma evidência crescente do benefício da utilização adequada de suplementos nutricionais para a prevenção e tratamento destas e de outras patologias, também se somam as preocupações decorrentes de um uso excessivo e desequilibrado e das suas consequências no desenvolvimento de muitas das doenças que tentam corrigir.³

2. A vitamina D e o seu défice

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que pode ser obtida quer exogenamente através da dieta ou de suplementos, quer através da produção endógena na pele.¹⁰ Existem duas formas principais da vitamina D - a vitamina D₃ e a vitamina D₂ - cujo metabolismo é essencial para compreender as consequências do seu défice (Figura 1). A produção da vitamina D₂ ou ergocalciferol é da responsabilidade de leveduras e fungos expostos à radiação ultravioleta solar, contudo a forma metabólica ativa é a vitamina D₃ ou colecalciferol.¹⁰ A principal fonte de colecalciferol deriva da síntese cutânea a partir do 7-deidrocolesterol durante a exposição solar, totalizando cerca de 80% da quantidade total de vitamina D, embora este valor varie consideravelmente conforme a estação do ano, exposição solar, hábitos, latitude, ingestão de suplementos ou etnia.^{11,12} Os restantes 20% são atribuídos à ingestão de alimentos com maior teor em vitamina D como os óleos de peixe, gema de ovo e peixes gordos (nomeadamente o salmão e a sardinha), ou de alimentos fortificados como leite, bebidas vegetais e cereais de pequeno-almoço.^{11,12} Ambas as formas da vitamina D são biologicamente inativas e requerem hidroxilações enzimáticas para se transformarem nos seus metabolitos ativos (Figura 1).

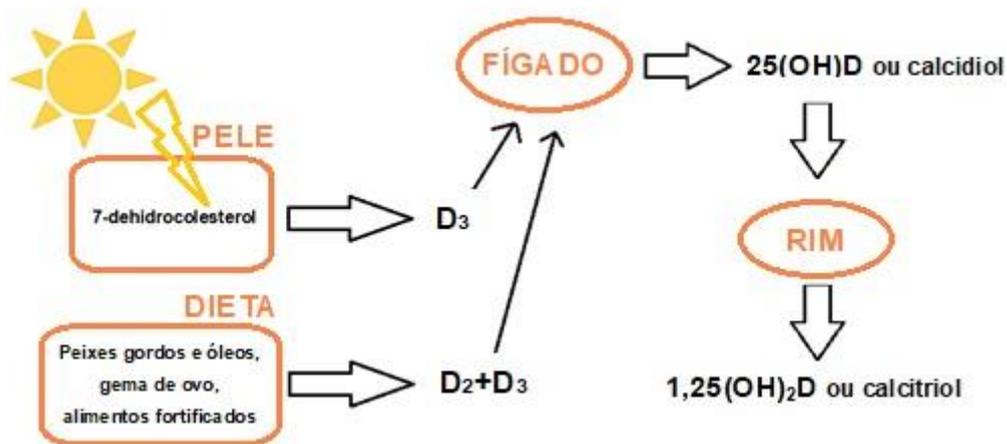


Figura 1 – O metabolismo (simplificado) da vitamina D.

A principal função da vitamina D está ligada ao metabolismo fosfocálcico e promoção da mineralização óssea através da manutenção da homeostasia dos níveis séricos de cálcio no organismo. Para tal, a vitamina D promove a diferenciação dos enterócitos e, consequentemente, a absorção intestinal de cálcio e fósforo, ao mesmo tempo que aumenta a absorção e diminui a excreção renal de cálcio e fosfato.¹² O calcitriol é ainda capaz de regular a expressão génica e de exercer funções autócrinas e parácrinas, uma vez que a enzima responsável pela sua ativação é expressa também noutros tecidos para além do rim, o que tem vindo a motivar a investigação das suas potenciais ações fora do esqueleto ósseo.¹¹

Atualmente, considera-se que a 25(OH)D (calcidiol) é o melhor indicador funcional do estado da vitamina D e a Direção-Geral da Saúde considera que níveis séricos superiores a 75 nmol/l são suficientes para manter a homeostasia óssea adequada (Tabela 1).¹⁰ Estes valores podem ser atingidos através de um aporte dietético diário recomendado de vitamina D de 600 UI (15µg) para idosos até aos 70 anos e de 800 UI (20µg) para os idosos com 70 ou mais anos, embora em indivíduos obesos ou com síndrome de má absorção intestinal, possam ser considerados valores duas a três vezes superiores.¹⁰ Assim, convencionou-se que a insuficiência de vitamina D no adulto está presente quando são atingidos valores de 25(OH)D entre 50-75 nmol/l, e que abaixo destes valores limitantes se estabelece o conceito de deficiência deste micronutriente (Tabela 1).¹⁰

Tabela 1 – dose diária recomendada e status funcional da vitamina D

	Vitamina D
Dose diária recomendada	<70 anos: 15µg ≥70 anos: 20µg
Níveis adequados/suficientes	25(OH)D >75 nmol/l
Insuficiência vitamínica	25(OH)D: 50-75 nmol/l
Deficiência vitamínica	25(OH)D <50 nmol/l

Legenda: 25(OH)D - 25-hidroxivitamina D ou calcidiol

Estima-se que a prevalência global de deficiência de vitamina D em idosos seja de 50%¹⁰ e foi reportado que, em Portugal, o consumo médio de vitamina D pelos idosos com 65 ou mais anos era de apenas 3-8µg.⁵

Os idosos apresentam uma deficiência de vitamina D de causa multifatorial, sendo uma delas a diminuição da sua produção endógena decorrente da atrofia cutânea associada ao envelhecimento e agravada pela diminuição da exposição solar.^{3,12,13} A esta problemática associam-se alterações da ativação para a forma biologicamente ativa por afeção da conversão renal e diminuição da enzima responsável pela hidroxilação. Esta problemática pode ser justificada quer por doença renal crónica prévia quer por consequência de um declínio progressivo da taxa de filtração glomerular e consequente função renal associadas ao envelhecimento fisiológico.^{3,13}

Por outro lado, também a absorção e biodisponibilidade da vitamina D estão limitadas por uma diminuição da responsividade do sistema digestivo ao calcitriol e por uma menor

ingesta na dieta, quer de forma global quer associada a patologias como a síndrome de má absorção intestinal ou doença celíaca.^{3,13}

Podem ainda haver alterações da ação da vitamina D nos tecidos devido a uma diminuição da expressão gênica do recetor da vitamina D (VDR) com a idade, contudo só estados de extrema deficiência da vitamina poderiam justificar alterações das funções não endócrinas a ela associadas.^{12,13}

Por fim, outros fatores podem também interferir e causar déficit vitamínico no idoso como interferências medicamentosas (como glicocorticoides, rifampicina ou fenitoína) ou aumento da percentagem de gordura corporal que leva à distribuição e sequestro desta vitamina lipossolúvel no *pool* de gordura corporal.^{3,12,13}

2.1- Consequências do déficit e suplementação de vitamina D

A vitamina D desempenha as mais diversificadas funções no organismo humano, já que os VDR estão presentes em vários órgãos.¹² Assim, em situação de carência vitamínica, o compromisso das suas funções pode ser associado à desregulação de diferentes mecanismos e ao consequente desenvolvimento de variadas doenças.

2.1.1. Metabolismo ósseo e fraturas

A carência de vitamina D leva a um aumento compensatório dos níveis de hormona paratiroideia (PTH) que, por sua vez, provoca um aumento da hidroxilação e consequente ativação da vitamina D de forma a aumentar os níveis do metabolito ativo – 1,25(OH)₂D (calcitriol).¹⁴ Simultaneamente, este aumento da PTH promove a reabsorção óssea mobilizando o cálcio do osso para manter as concentrações do mineral dentro dos intervalos adequados.¹⁴ Uma situação de déficit de vitamina D significativo e/ou arrastado que provoca este aumento do *turnover* ósseo leva à desmineralização, perda de osso trabecular e estreitamento de osso cortical, aumentando o risco de fraturas.¹²

Dada a indiscutível importância da vitamina D na saúde óssea, destacam-se inúmeros artigos que verificaram associações significativas entre a sua suplementação combinada com a de cálcio e a redução de fraturas nos idosos. Destaca-se, a título de exemplo, a metanálise de Weaver et al.¹⁵ que concluiu uma redução de 15% do total de fraturas e de 30% das fraturas

da anca nos idosos que receberam este tratamento. O estudo de Yao et al.¹⁶ reforçou a veracidade desta conclusão, especialmente para idosos institucionalizados, ao demonstrar que um aumento de 10ng/ml de calcidiol levava a uma redução de 7% do risco de qualquer fratura e de 20% do risco de fratura da anca. Este benefício foi também demonstrado em outros estudos que alertaram ainda para uma evidência menos significativa do efeito com a suplementação isolada de vitamina D¹⁷, para as fraturas vertebrais¹⁸ e, para idosos institucionalizados ou mulheres pós-menopáusicas¹⁹.

Contrariamente, uma revisão realizada pela *United States Preventive Services Task Force*²⁰ concluiu que, para doses de 400IU de vitamina D e 1000mg de cálcio ou superiores, a evidência não era suficiente para estabelecer um claro benefício da suplementação, isolada ou em combinação com cálcio, na prevenção primária de fraturas em adultos saudáveis, residentes na comunidade e com mais de 50 anos. Contudo, os autores ressaltaram que estas mesmas conclusões não deviam ser aplicadas em idosos com história prévia de fraturas osteoporóticas, risco acrescido de quedas ou com diagnósticos de osteoporose ou deficiência de vitamina D.²⁰ Esta oposição à suplementação de vitamina D para a prevenção de fraturas foi assinalada por outros autores, nomeadamente na metanálise de Zhao et al.²¹, de Bolland et al.²² e no ensaio da *Women's Health Initiative*²³, mesmo apesar deste último admitir que a suplementação poderia resultar numa pequena mas significativa melhoria da densidade mineral óssea da anca²³.

Apesar de alguma discrepância entre estudos, é importante ter em conta certas limitações dos mesmos. Destacam-se a inclusão de estudos com duração de *follow-up* demasiado curto e sem apreciação da adesão à terapêutica²³, a exclusão de idosos residentes em instituições e de idades inferiores, ou seja a escolha de uma população de base menos vulnerável à deficiência de vitamina D e fraturas^{20,21,23}, a exclusão de ensaios com administração combinada de vitamina D e cálcio²² ou ainda a utilização de baixas doses de suplementação²³.²⁴

Ainda assim, apesar de permanecer algum debate em torno da eficácia da suplementação de vitamina D e cálcio na prevenção de fraturas nos idosos, as recomendações internacionais mais conceituadas continuam a recomendar o seu uso dado o muito baixo potencial de toxicidade, baixo custo e aparente relevância clínica, mesmo que modesta.^{3,10,25,26} A Direção-Geral da Saúde também recomenda a suplementação combinada de vitamina D e cálcio nos idosos para efeitos de prevenção (dado o seu risco acrescido de fraturas) numa dose diária oral de 700-800UI de vitamina D e de 1000-1200mg de cálcio, dependendo das ingestões basais na dieta²⁵ ou em doses superiores para doentes com

deficiência confirmada dos micronutrientes ou situações de maior gravidade clínica como fratura e osteoporose¹⁰.

2.1.2. Eventos e fatores de risco cardiovasculares

Existem diversas propostas de potenciais mecanismos subjacentes à relação entre a vitamina D e o sistema cardiovascular que incluem efeitos na tensão arterial, metabolismo da glicose e níveis lipídicos.⁸ Sabe-se ainda da existência de alguns genes críticos para a função cardiovascular que estão sob controlo da 1,25(OH)₂D, pelo que se entende o potencial benefício da suplementação vitamínica na prevenção destas doenças.²⁷ Contudo, os estudos *Vitamin D Assessment*²⁸ e *Vitamin D and Omega-3 Trial*²⁹, dois dos mais célebres da área, concluíram que, apesar da suplementação ter aumentado os níveis séricos de 25(OH)D, não houve um benefício significativo na prevenção de eventos cardiovasculares quer para os idosos com níveis de base adequados de vitamina D, quer para aqueles com deficiência vitamínica. A recomendação de não suplementar a vitamina D em idosos para prevenir eventos cardiovasculares foi reafirmada por Vaz Carneiro³⁰ que, após análise de uma série de estudos, verificou uma redução pouco significativa da doença cardiovascular e uma diminuição muito modesta da mortalidade global com a vitamina D₃ nos idosos.

Em relação à hipertensão arterial várias observações justificam o interesse crescente no uso de vitamina D para o seu controlo, nomeadamente, a variação geográfica e racial dos valores tensionais que poderia ser justificada pela associação da latitude com a exposição à radiação solar e vitamina D.³¹ Também estudos em animais alegaram a possível inibição direta do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pela vitamina D, já que ratinhos *knockout* para os VDR demonstraram ter um estímulo do SRAA e consequente aumento da tensão arterial.³¹ Propõem-se ainda outros efeitos de níveis de vitamina D superiores relacionados com a tensão arterial, nomeadamente através da melhoria da função endotelial, da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e da redução dos níveis de PTH.^{32,33} Um estudo encontrou uma associação significativa entre níveis reduzidos de 25(OH)D e elevados valores tensionais sistólicos e diastólicos, concluindo que, para indivíduos com deficiência de vitamina D de base, atingir concentrações superiores a 100 nmol/l conferia uma redução significativa do risco de hipertensão arterial.³² Contrariamente, uma metanálise de 46 ensaios clínicos comprovou que o uso de suplementação vitamínica D numa dose diária média de 1600UI não se associava a qualquer efeito significativo nos valores sistólicos ou diastólicos de tensão arterial.³³

Quanto ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), sabe-se que as intervenções nutricionais adquirem extrema relevância, uma vez que podem retardar a progressão de situações de alto risco de doença para o estabelecimento efetivo de diabetes.³⁴ Níveis plasmáticos reduzidos de 25(OH)D têm sido sugeridos como potenciais fatores de risco para a DM2 após relatos de associação da deficiência da vitamina com a resistência à insulina e uma perturbação da função das células β -pancreáticas.^{27,34,35} Um ensaio clínico de Wenclewska et al.³⁵ verificou uma redução de 0,5% nos níveis de hemoglobina glicosilada no grupo de intervenção com suplemento diário de 2000UI de vitamina D e vários estudos transversais e de coorte prospetivos assinalaram uma associação entre a DM2 e um baixo nível plasmático de vitamina D. Ainda assim, a grande maioria dos estudos de intervenção existentes não encontraram efeitos benéficos significativos.^{27,31} A título de exemplo, cita-se o estudo *Vitamin D and Type 2 Diabetes*³⁴ que não demonstrou um efeito benéfico da suplementação de 4000UI de vitamina D₃ na progressão da doença de indivíduos de muito alto risco para diabetes *mellitus* do tipo 2 para o diagnóstico efetivo desta doença metabólica, mesmo atingindo concentrações séricas elevadas da vitamina.

2.1.3. Cancro

Quanto à patologia oncológica, os efeitos antiproliferativos da vitamina D baseiam-se na sua importância quer na regulação do sistema imunológico através da modificação da expressão de fatores de crescimento, quer na regulação do crescimento celular através de um aumento da diferenciação celular, aumento da apoptose de células cancerígenas, redução da proliferação celular e metastização e redução da angiogénese.¹³

O VDR está presente em vários tipos de células cancerígenas, nomeadamente células dos cancros da mama, cólon e próstata, osteossarcomas, melanoma e leucemia.^{12,13} Em estudos com culturas celulares observou-se que para concentrações de 25(OH)D superiores a 30ng/ml se verificava prevenção do crescimento celular desregulado.³⁶ Ainda assim, os estudos observacionais revelaram resultados inconsistentes para a maioria dos cancros, sendo a associação mais forte encontrada com o cancro do cólon.²⁷ Um estudo concluiu que níveis plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 30nmol/L estavam associados a um aumento de 31% do risco de cancro colorretal face a níveis circulantes considerados adequados e sugeriram que a concentração ótima de vitamina D para redução deste risco fosse de 75–100nmol/l.³⁷

Apesar destas aparentes associações benéficas, a maioria dos estudos analisados revela que não existe uma relação significativa entre os níveis séricos de 25(OH)D e a prevenção, progressão ou tratamento de qualquer tipo de cancro.^{10,29–31,36,38} Como tal, a Direção-Geral da Saúde conclui que, ainda que exista alguma evidência que sugere o benefício da suplementação com vitamina D₃ na mortalidade por cancro, esta evidência é fraca e, portanto, não permite recomendar a sua administração para este *outcome*.¹⁰

2.1.4. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19)

Ao longo dos últimos meses têm-se vindo a multiplicar a quantidade de estudos que propõem uma associação entre a deficiência de vitamina D nos idosos e o aumento do risco e severidade dos sintomas da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Esta doença provocada pelo síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2 (SARS-CoV-2) cursa com sintomatologias de severidade variável mas, até ao momento, parece provocar um quadro clínico mais severo na população idosa, o que poderá estar hipoteticamente relacionado com o facto de serem uma classe de especial risco para a deficiência de vitamina D.³⁹

As evidências que apoiam o papel da deficiência de vitamina D na COVID-19 incluem o facto do surto ter ocorrido no inverno (quando as concentrações de 25(OH)D são inferiores), dos números de casos no hemisfério sul serem reduzidos no final do verão, da deficiência de vitamina D contribuir para a síndrome da dificuldade respiratória aguda e das taxas de letalidade aumentarem com a idade e comorbilidades, ambos fatores associados à deficiência de vitamina D.³⁹

Um estudo retrospectivo dos dados clínicos de doentes de um hospital suíço que testaram positivo para o SARS-CoV-2 constatou que aqueles que apresentavam proteína C reativa (PCR) elevadamente positiva tinham níveis séricos de 25(OH)D significativamente mais baixos do que os doentes com valores de PCR inferiores e portanto, com base nesta associação, sugeriram que concentrações superiores de vitamina D (de cerca de 30ng/ml) poderiam reduzir o risco de doença severa nos idosos com mais de 70 anos.³⁹

A forma como a vitamina D pode estar relacionada com a redução do risco de infeções, particularmente de infeções respiratórias, foi já discutida ao longo dos anos e o principal mecanismo subjacente a este efeito está relacionado com a modulação da imunidade inata e adquirida.¹³ Também o estudo de Daneshkhah et al.⁴⁰ verificou uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a severidade da doença, sugerindo o papel da vitamina na redução

de complicações da COVID-19 atribuídas à inflamação exacerbada e tempestade de citocinas. Os autores propuseram que a justificção para que os idosos sejam desproporcionalmente mais hospitalizados e admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos fosse a desregulação da imunidade inata e adquirida que provocava a hipercitocinemia e que, por sua vez, está associada à deficiência de vitamina D.⁴⁰ Maghbooli et al. constataram que apenas 9,7% dos doentes com mais de 40 anos e níveis adequados de vitamina D sucumbiram à infeção, em comparação com 20% dos que tinham níveis plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 30ng/ml.⁴¹

Apesar das aparentes associações e resultados promissores, todos os autores, de forma geral, concluem que é necessária mais pesquisa, nomeadamente através de ensaios clínicos randomizados e grandes estudos populacionais para atestar a autenticidade destas sugestões e estudar outros fatores que possam também interferir na patogénese da COVID-19.

2.2- Efeitos adversos da suplementação de vitamina D

Enquanto que, no passado, foi considerado que a vitamina D era um micronutriente de alto risco de toxicidade, a maioria dos estudos tem vindo a minimizar a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos graves.³ Ainda assim, as principais ocorrências a monitorizar durante a suplementação com vitamina D são a hipercalcemia e hipercalcúria que podem justificar reações adversas a nível renal, nomeadamente litíase e insuficiência renais, e do foro gastrointestinal como diarreia, obstipação, flatulência, epigastralgias e náuseas.^{10,25} Os sintomas da intoxicação aguda são especialmente decorrentes da hipercalcemia e podem incluir confusão, poliúria, polidipsia, anorexia, vómitos e fraqueza muscular.⁴²

Segundo as recomendações emitidas pela Direção-Geral da Saúde, são admissíveis doses até 4000UI (100µg) diárias de forma a evitar o risco de ocorrência de efeitos secundários.¹⁰

3- As vitaminas do complexo B e o seu déficit

As vitaminas do complexo B consistem num grupo de 8 vitaminas hidrossolúveis com uma estreita interrelação: vitamina B₁ (tiamina), vitamina B₂ (riboflavina), vitamina B₃ (niacina), vitamina B₅ (ácido pantoténico), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₇ (biotina), vitamina B₉ (ácido fólico) e vitamina B₁₂ (cobalamina).⁸ A maioria dos relatórios^{1,5,43,44} destaca que os défices vitamínicos do complexo B mais frequentes nos idosos e cuja carência adquire maior relevância clínica são os de vitamina B₆, B₉ e B₁₂, razão pela qual estes micronutrientes serão os destacados nesta revisão. Embora alguns estudos assinalem também deficiências subclínicas de riboflavina^{5,44} e tiamina⁴⁴, estas reduzidas ingestões na dieta não parecem traduzir uma grande preocupação a nível de saúde pública na maioria dos idosos.

A vitamina B₆ define um conjunto de três substâncias (piridoxina, piridoxamina e piridoxal) com funções no metabolismo de proteínas e glicogénio, formação de hemoglobina e síntese de neurotransmissores como a serotonina.⁸ As suas principais fontes alimentares incluem carne, pescado, feijão, cereais fortificados e algumas frutas e leguminosas como banana ou batata.⁴⁵ Os valores de ingestão diária recomendados para indivíduos com mais de 50 anos são de 1,5mg no sexo feminino e de 1,7mg no sexo masculino (Tabela 2).⁴⁵ O doseamento dos níveis plasmáticos de vitamina B₆ é mais frequentemente realizado através da medição dos níveis de piridoxal-5-fosfato (PLP), que é a sua forma metabolicamente ativa.⁴⁶ Considera-se que valores de PLP superiores a 30 nmol/l são suficientes e valores entre 20-30nmol/L são marginais (Tabela 2).⁴⁶ A deficiência clínica e sintomática de piridoxina não é tão frequente como as carências bioquímicas marginais que são bastante comuns na população idosa,⁴⁵ e que podem chegar a atingir valores de 75% em idosos europeus institucionalizados.¹ Apesar do aporte dietético reduzido por diminuição da ingesta e anorexia ser uma causa rara para a deficiência de vitamina B₆, esta carência pode estar presente em outros estados patológicos por vezes associados ao envelhecimento como a síndrome de má absorção, dependência crónica de álcool ou insuficiência renal crónica (especialmente aqueles em diálise).⁴⁷

O ácido fólico, também conhecido como folato ou vitamina B₉, desempenha funções de extrema importância para o crescimento e divisão celulares apropriados através da síntese de ácidos nucleicos e metabolismo de aminoácidos.⁴⁸ Esta vitamina é obtida pela dieta maioritariamente através de vegetais de folha verde escura, citrinos, leguminosas como o feijão e a ervilha, carne bovina, leite, gema de ovo, aveia ou pão integral.^{8,45} De forma a atingir níveis séricos adequados desta vitamina, é recomendada a ingestão de 400µg diários para idosos de ambos os sexos (Tabela 2).⁴⁵ Os biomarcadores mais sensíveis para aferir o *status*

de ácido fólico no organismo são a concentração de folato sérico e a concentração de folato eritrocitário sendo que se define deficiência de folato para níveis, respetivamente, inferiores a 10nmol/l ou 340nmol/l (Tabela 2).⁵ Tal como descrito para a vitamina B₆, é também pouco provável que a causa para da deficiência de folato seja um aporte dietético reduzido, contudo outras hipóteses são de considerar, como a toma de fármacos que interferem com a sua absorção ou metabolismo (metotrexato, trimetoprim, fenitoína), estados de má absorção intestinal como a doença celíaca, ou ainda situações de aumento das necessidades e do *turnover* como a anemia hemolítica crónica, a dermatite esfoliativa e os doentes em hemodiálise.⁴⁸

A vitamina B₁₂ ou cobalamina exerce funções na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), na hematopoiese e na manutenção da integridade da bainha de mielina das células nervosas⁴⁸ e a sua absorção está dependente do fator intrínseco.⁸ Na dieta a vitamina está naturalmente presente em alimentos de origem animal como laticínios, ovos, carne, peixe, marisco^{8,45} sendo recomendada a ingestão diária de 2,4µg diários para os idosos de ambos os sexos (Tabela 2).⁴⁵ A deficiência de B₁₂ é mais frequentemente avaliada pela medição dos níveis séricos da própria cobalamina⁵ e, apesar de não ser o biomarcador mais sensível,^{49,50} é definida por valores deste micronutriente inferiores a 148pmol/l (Tabela 2).⁵⁰ Existem, contudo, outros biomarcadores do défice como a elevação dos níveis séricos de ácido metilmalónico e da homocisteína.⁴⁵ Estima-se que 6% dos indivíduos com 60 ou mais anos tenham deficiência de B₁₂ e que aproximadamente 20% tenham níveis limítrofes, contudo a sua prevalência pode atingir os 35% quando olhamos para idosos institucionalizados.⁴³ Este défice nutricional tem sido amplamente reportado em doentes com ingestas alimentares adequadas, o que argumenta a favor de uma relação causal mais importante com a eficácia e qualidade da sua absorção (que diminui com a idade) do que propriamente com a quantidade ingerida na dieta.⁵ Desta forma, a deficiência desta vitamina puramente atribuível à redução na ingesta é ainda rara, contudo não pode ser desconsiderada em doentes de especial risco como os idosos institucionalizados ou aqueles com dietas *vegan*.⁴⁹ Ainda assim, a sua má absorção e conseqüente défice pode ser frequente em determinadas condições muitas vezes presentes nos idosos como a acloridria (por uso de IBPs ou pela diminuição fisiológica da produção de ácido clorídrico gástrico), a gastrite atrófica e a anemia perniciosa que levam à diminuição do fator intrínseco, a síndrome de má-absorção intestinal, a insuficiência pancreática ou ainda a interação farmacológica com metformina, colchicina, entre outros.^{48,49}

Tabela 2 – doses diárias recomendadas e valores séricos deficientes das vitaminas B₆, B₉ e B₁₂

	Vitamina B ₆	Ácido fólico (B ₉)	Vitamina B ₁₂
Dose diária recomendada	♀: 1,5 mg ♂: 1,7 mg	400 µg	2,4µg
Deficiência vitamínica	PLP <20-30nmol/l	B ₉ <10nmol/l B ₉ eritrocitário <340nmol/l	B ₁₂ <148pmol/l

Legenda: ♀: sexo feminino, ♂: sexo masculino; PLP: piridoxal-5-fosfato

Uma grande parte dos estudos que investigam a suplementação de vitaminas do complexo B, incluindo os ensaios clínicos, relatam a administração concomitante destas três vitaminas dada a sua interdependência no desempenho das suas funções no metabolismo da homocisteína. A homocisteína é um aminoácido intermédio formado durante a conversão da metionina em cisteína e pode ser metabolizada através de um processo de transulfuração dependente de vitamina B₆ ou por um processo de desmetilação dependente de vitamina B₁₂.^{45,51} Esta estreita relação justifica assim que um défice de vitaminas do complexo B, particularmente de B₆, B₁₂ e/ou ácido fólico surja como uma causa de elevação dos níveis plasmáticos de homocisteína.^{45,51} A hiperhomocisteinémia pode ser classificada de acordo com os seus níveis plasmáticos em moderada (15-30 µmol/l), intermédia (30-100 µmol/l) ou severa (superior a 100 µmol/l)⁵¹ e pode atingir até 14% dos idosos.⁴³

3.1- Consequências do défice e suplementação de vitamina B

Dada a íntima relação entre as vitaminas do complexo B e a sua importância para inúmeras reações no organismo, várias têm sido as associações sugeridas ao longo dos anos entre situações desta carência vitamínica e o desenvolvimento de doença. As principais patologias em causa são as doenças cardiovasculares (dado o papel da homocisteína como fator de risco vascular independente) e o declínio cognitivo e demência (devido à neurotoxicidade da homocisteína e dadas as contribuições para a produção de neurotransmissores).^{8,45}

3.1.1. Anemia megaloblástica

Uma das causas mais comuns de anemia megaloblástica, um subtipo de anemia macrocítica, é a deficiência de vitamina B₁₂ ou de ácido fólico. Estas deficiências, como já

explorado anteriormente, são frequentes nos idosos, quer por alteração da sua absorção, quer por outros fatores associados como a interação medicamentosa ou a diminuição do fator intrínseco no caso da cobalamina, por exemplo, por anemia perniciosa.

O déficit de cobalamina está associado, para além dos típicos sintomas inerentes à anemia, a sintomas neurológicos que podem estar presentes mesmo na ausência de anemia e que não são verificadas em anemias megaloblásticas de outras causas.⁵² O espectro de manifestações é muito amplo, variando desde uma perda subtil da sensação vibratória até à demência e doença neuropsiquiátrica.⁵²

O tratamento desta patologia é dos motivos mais frequentes para a utilização de suplementação de vitamina B₁₂ e/ou ácido fólico no idoso. Numa situação de anemia megaloblástica por déficit de B₁₂ deve ser administrada cobalamina oral em altas doses (pelo menos 1mg/dia) acompanhada por suplementação de folato e, se a causa do déficit for a anemia perniciosa, uma condição crónica autoimune, o tratamento deve ser continuado por toda a vida por via parentérica, dada a ineficácia da absorção gástrica por carência de fator intrínseco.⁵² No caso da anemia por déficit de folato o tratamento deverá ser a suplementação com 1 a 5mg diários, via oral, de ácido fólico.⁵²

3.1.2. Declínio cognitivo e Doença de Alzheimer

O declínio cognitivo pode desenvolver-se gradualmente com o envelhecimento começando com pequenas alterações habituais como diminuição de memória, perceção ou linguagem, evoluindo para um estadio de declínio cognitivo ligeiro (DCL) com perda de funções cognitivas que não afetam o *status* funcional diário, e podendo culminar até numa fase mais severa de demência, das quais a mais comum em idosos é a doença de Alzheimer (DA).^{2,8}

A concentração de vitaminas do complexo B, particularmente, B₆, B₁₂ e ácido fólico, tem sido implicada no desenvolvimento e progressão do declínio cognitivo nos idosos. O estudo *HAPIEE: Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe*⁵³ procurou uma relação entre as concentrações de folato e vitamina B₁₂ e a função cognitiva através da avaliação de vários domínios neuropsicológicos: a linguagem e função executiva, a memória a curto e longo prazo (avaliadas pela retenção e evocação) e a concentração, velocidade mental e precisão (avaliadas pelo teste de cancelamento). Os autores relataram uma associação entre uma concentração superior de folato e uma melhoria na fluência verbal, bem

como melhores *performances* nos testes de retenção e de cancelamento, embora esta última tenha sido menos significativa.

De forma a justificar esta associação entre as vitaminas B e o declínio cognitivo têm sido propostas várias hipóteses tendo em conta as funções das mesmas na síntese de neurotransmissores e, particularmente, nas suas participações no metabolismo da homocisteína.⁸ A hiperhomocisteinémia é considerada uma forte componente causal do declínio cognitivo no idoso dada a sua associação com a atrofia cerebral regional, níveis elevados de p-tau no líquido cefalorraquidiano e dado o seu potencial para gerar *stress* oxidativo, neurotoxicidade, aumentar a produção e facilitar a agregação de β -amiloide e provocar hipometilação de ácidos nucleicos e neurotransmissores.^{8,45,54,55} A associação entre o aumento da homocisteína e a sua interferência nas funções neurológicas foi sugerida em estudos com animais ao demonstrar disfunção cognitiva com uma dieta pobre em vitamina B.⁵⁴ Para além disso, estudos observacionais verificaram um maior risco para desenvolvimento de DA em pessoas com um polimorfismo do gene da metilenotetrahidrofolato redutase que provoca uma ligeira hiperhomocisteinémia.⁵⁴ Também no *Framingham Heart Study* se concluiu que a incidência de DA foi significativamente superior no grupo de indivíduos com concentrações mais elevadas de homocisteína plasmática, provando que para cada aumento de 5 mmol/l na homocisteína plasmática, o risco de DA aumentava em 40%.⁷

Face a estas associações entre as concentrações vitamínicas suprarreferidas e o declínio cognitivo, entre a hiperhomocisteinémia e este mesmo transtorno e ainda, por sua vez, entre essas mesmas vitaminas e o metabolismo da homocisteína, começaram a surgir estudos que procuravam um benefício da suplementação nas doenças deste foro. O ensaio *VITACOG: Homocysteine and B Vitamins in Cognitive Impairment trial* provou que o tratamento diário com 0,8mg de ácido fólico, 0,5mg de vitamina B₁₂ e 20mg de vitamina B₆ ao longo de 2 anos diminuía os níveis de homocisteína em 30,2%, melhorava a função cognitiva no que toca à memória episódica, semântica e cognição global e atrasava a taxa de atrofia cerebral em indivíduos com DCL em quase 30%, podendo até atingir os 53% na coorte de indivíduos com níveis mais elevados de homocisteína (superiores a 13 μ mol/l).^{50,54} Estes resultados vão de encontro aos de outros estudos como o ensaio *FACIT*, que acrescentou o benefício desta suplementação no atraso da progressão do DCL^{7,54}, ou como o ensaio de Cheng et al.⁵⁶ que reportou uma melhoria geral da função cognitiva dos idosos.

Apesar destes aparentes benefícios, a maioria dos estudos mais recentes mostra que, apesar da suplementação com vitaminas B demonstrar, de facto, uma diminuição dos níveis de homocisteína, esta redução não se traduz depois num significativo aumento da

performance cognitiva ou do risco de demência.⁸ Uma metanálise⁵⁷ que incluiu também o ensaio FACIT concluiu que, em idosos sem DCL prévio, apesar da suplementação de vitamina B durante 5 anos ter levado a uma diminuição da homocisteína plasmática na ordem dos 26 a 28%, este mesmo tratamento falhou em comprovar um impacto significativo nas funções cognitivas específicas ou no declínio cognitivo em geral. Este resultado foi reiterado por uma recente revisão de 31 ensaios clínicos randomizados⁵⁵ e ainda pela revisão sistemática e metanálise de Zhang et al.⁵⁸ que também não confirmou uma desaceleração da progressão da doença em idosos com declínio cognitivo já estabelecido secundário a demência ou DA.

Algumas destas discordâncias entre resultados podem ser explicadas pela diferença entre métodos de avaliação da função cognitiva ou pela inclusão de estudos em que o grupo placebo não mostrou também um declínio cognitivo durante o período do estudo. É ainda importante avaliar se a insuficiência vitamínica é a verdadeira causa do declínio cognitivo ou se é apenas consequência deste estado de doença face a um aporte insuficiente na ingestão alimentar.^{7,50,54}

Assim, ainda não existe evidência de qualidade suficiente, especialmente de ensaios clínicos randomizados, que permitam recomendar a suplementação de vitaminas do complexo B na prevenção ou tratamento do declínio cognitivo ou demência e, como tal, a Direção-Geral da Saúde indica que não devem ser prescritas com esta indicação.⁵⁹

3.1.3. Doenças cérebro-cardiovasculares

Apesar dos fatores de risco cardiovascular clássicos estarem incluídos no SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), que avalia o risco cardiovascular a 10 anos, a própria Norma de Orientação Clínica da Direção-Geral da Saúde limita o seu uso a doentes com idades compreendidas entre os 40 e 65 anos,⁶⁰ dadas algumas limitações que estas condições adquirem no idoso.⁶¹ Assim, face à necessidade de encontrar outras formas de prever a mortalidade cardiovascular nos idosos, foram propostos novos biomarcadores de risco para garantir a prevenção primária de eventos cardiovasculares como a hiperhomocisteinémia.⁶¹ O estudo de Ruijter et al.⁶¹ tentou prever a mortalidade cardiovascular a 5 anos de idosos sem antecedentes de doenças cardiovasculares, alertando para a incapacidade e inadequação do uso do *score* de Framingham na população de idosos com mais de 85 anos para prever com precisão a mortalidade cardiovascular. Os autores concluíram que a medição isolada da homocisteína demonstrou identificar com rigor os

indivíduos de alto risco cardiovascular, mostrando-se assim como um potencial fator independente do risco cardiovascular.⁶¹

Tendo em conta esta associação entre a hiperhomocisteinémia e o aumento do risco cardiovascular e, por sua vez, do efeito previamente discutido da suplementação de vitaminas do complexo B na diminuição dos níveis séricos de homocisteína, começaram por surgir estudos que propunham esta modalidade terapêutica na prevenção de eventos cardiovasculares. No ensaio clínico de Ntaios et al.⁶² verificou-se que a suplementação com 5mg de ácido fólico durante 18 meses em doentes com pelo menos um fator de risco cardiovascular prévio levou a uma diminuição significativa dos níveis de homocisteína. Este decréscimo resultou também numa regressão significativa da espessura das camadas íntima e média da artéria carótida que é um marcador fiável de aterosclerose precoce associado ao aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Também o ensaio de Hodis et al.⁶³ extrapolou uma conclusão semelhante com a suplementação de ácido fólico, B₁₂ e B₆ mas apenas no subgrupo de doentes com valores base de homocisteína superiores a 9,1 µmol/l.

Apesar destes resultados aparentemente promissores, a maioria dos ensaios clínicos e metanálises mais recentes concluem que, apesar da suplementação com vitaminas do complexo B diminuir os níveis de homocisteína, não se verifica uma associação significativa entre esta e a incidência de eventos cardiovasculares *major* ou mortalidade cardiovascular e total,⁶⁴⁻⁶⁸ contudo alguns estudos sugerem uma diminuição significativa do risco de acidentes cerebrovasculares.⁶⁶⁻⁶⁹ A título de exemplo, destaca-se a metanálise de Zhang et al.⁶⁴ que não encontrou uma associação significativa entre a suplementação de vitaminas B e diversos *outcomes* cardiovasculares como a mortalidade total, mortalidade cardíaca, incidência total de eventos *major* cardiovasculares, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente cerebrovascular (AVC). Também uma análise de subgrupo do ensaio *VITATOPS: VITamins TO Prevent Stroke*⁶⁵ concluiu que a suplementação com 2mg de ácido fólico, 25mg de vitamina B₆ e 0,5mg de vitamina B₁₂ durante mais de 3 anos em indivíduos com história recente de AVC ou acidente isquémico transitório não demonstrou ser mais eficaz que o placebo na diminuição da incidência de eventos cardiovasculares *major*.

Apesar da evidência não parecer demonstrar benefício da suplementação para a taxa de mortalidade, doença coronária ou EAM, vários estudos⁶⁶⁻⁶⁹ sugerem um potencial efeito protetor na diminuição da incidência de AVC que pode chegar aos 7%, sob a administração de vitaminas B₆, B₉ e B₁₂ isoladamente ou em combinação. O ensaio clínico *CSPPT: China Stroke Primary Prevention Trial* estudou uma população adulta de províncias chinesas com hipertensão arterial e sem antecedentes de EAM ou AVC e comparou a incidência de AVC entre um grupo a receber tratamento com 10mg de enalapril e um grupo a receber 10mg de

enalapril combinado com 0,8mg de ácido fólico.⁶⁹ Os grupos foram acompanhados durante 4,5 anos e os autores concluíram que, comparado com o grupo tratado apenas com o fármaco antihipertensor, o grupo que recebia enalapril combinado com ácido fólico teve uma diminuição significativa de 21% do risco de AVC, sendo este benefício comprovadamente mais forte em indivíduos com níveis basais de ácido fólico mais baixos (inferiores a 5,6 ng/ml).

Assim, existe ainda uma grande controvérsia em relação à recomendação da suplementação vitamínica B para prevenção da doença cardiovascular, não só entre os estudos observacionais e os ensaios clínicos, como também entre autores dos mesmos. Alguma desta divergência pode ser justificada pelas discrepâncias das populações em análise e existência de variáveis de confundimento, nomeadamente participantes com riscos cardiovasculares de base diametralmente opostos ou escolha de amostras populacionais com fortificação alimentar, o que reduz o número de participantes com hiperhomocisteinémia^{64,68}, que é a população com maior probabilidade de beneficiar da suplementação. Ainda assim, dada a relevância do potencial benefício desta intervenção na incidência de AVC, são necessários mais estudos de grandes dimensões que permitam extrapolar uma conclusão precisa.⁶⁶

3.1.4. Cancro

Existe uma estreita e complexa relação entre os níveis de vitaminas do complexo B e a carcinogénese. Assim, constata-se estudos que sugerem um efeito protetor da suplementação dada a sua imprescindibilidade para a síntese de DNA e a associação entre os seus défices e o aumento de mutações de genes supressores tumorais ou oncogenes e, conseqüentemente, do risco de cancro.⁷⁰ Uma revisão acerca do consumo de ácido fólico e do seu impacto no risco oncogénico demonstrou que os indivíduos com consumos mais elevados de folato, quando comparados com aqueles com baixos consumos, se associaram a uma diminuição de 50% do risco de carcinoma escamoso da cabeça e pescoço, 35% do risco de cancro da cavidade oral e faringe, 41% do risco de cancro do esófago de todos os tipos histológicos, 34% do risco de cancro pancreático e 16% do risco de cancro da bexiga.⁷¹

No entanto, outros estudos demonstraram que os níveis de vitamina B podem, pelo contrário, estar associados a um aumento do risco de alguns tipos de cancro. Tal relação pode ser justificada pelo aumento da proliferação e crescimento celulares com a suplementação de ácido fólico em indivíduos com células pré-neoplásicas já presentes ou pela redução da citotoxicidade mediada por células *natural killer*.⁷⁰ Como exemplo cita-se uma análise de

indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e 76 anos que se concentrou nos efeitos da suplementação com vitaminas B₆, B₁₂ e B₉.⁷² Os autores concluíram um aumento de 30 a 40% do risco de cancro do pulmão em participantes do sexo masculino com as suplementações individuais das vitaminas B₆ e B₁₂ e um risco ainda superior nos subgrupos com maior dose diária de suplementação ou nos fumadores que associavam a suplementação vitamínica a esse consumo.

3.2- Efeitos adversos da suplementação de vitamina B

O potencial de toxicidade das vitaminas do complexo B por ingestão excessiva na dieta é relativamente baixo dada a sua hidrossolubilidade e eliminação urinária. O excesso de suplementação crónica de vitamina B₆ torna-se tóxico para valores acima de 100mg/dia e apresenta-se com um quadro dose-dependente que pode incluir neuropatias sensoriais, alterações do movimento e coordenação, fotossensibilidade, náuseas, pirose e erupções dermatológicas dolorosas.⁴⁷

4. As vitaminas antioxidantes (A, C, E) e o seu défice

As vitaminas antioxidantes incluem três grandes grupos: a vitamina A e os carotenóides, a vitamina C e a vitamina E.

A vitamina A refere-se genericamente a um grupo de compostos lipossolúveis que se subdivide em carotenoides convertidos a retinol (ou provitamina A) e retinol (ou vitamina A preformada), sendo este último a forma ativa e o composto mais frequente nos suplementos nutricionais.⁷³⁻⁷⁵ Já os carotenoides, dos quais o mais abundante é o β -caroteno, são precursores da vitamina A pelo que é necessária a sua conversão para utilização pelo organismo.⁷⁴ A vitamina A participa numa diversidade de ações no organismo para além da sua função antioxidante: é essencial para a visão (prevenção de xerofthalmia e formação do pigmento visual - rodopsina), para o crescimento, divisão e diferenciação celulares e ainda para a regulação da resposta do sistema imunitário.^{73,74} Os carotenoides são de origem vegetal e encontram-se maioritariamente em compostos de cor amarela e laranja como frutas, batata doce, cenoura e vegetais de folha verde escura, ao contrário do retinol, de origem animal, encontrado em leite, gema de ovo, manteiga, fígado e rim.^{8,73-75} A dose diária recomendada de forma a satisfazer as necessidades deste micronutriente nos adultos e idosos é de 700 μ g para o sexo feminino e 900 μ g para o sexo masculino (Tabela 3).^{73,74} Para avaliar a suficiência de vitamina A deve medir-se a concentração plasmática de retinol embora existam também outros biomarcadores.⁷⁴ Desta forma, define-se deficiência de vitamina A quando as concentrações séricas de retinol são inferiores a 0,70 μ mol/l e deficiência severa quando a concentração é menor que 0,35 μ mol/l (Tabela 3).^{73,74} A deficiência de vitamina A é um grave problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos por estar principalmente associada a uma dieta pobre e inadequada, contudo, apesar de não tão frequente, a carência deste micronutriente pode também existir nos países desenvolvidos em populações especiais, nomeadamente indivíduos com consumo crónico de álcool, má-absorção lipídica ou doenças inflamatórias como a doença celíaca.⁷⁴

A vitamina C ou ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel que não sintetizada pelo ser humano, ao contrário da maioria dos animais.^{46,76} Esta vitamina participa na biossíntese do colagénio, da L-carnitina e de neurotransmissores como a serotonina e norepinefrina, facilita a absorção do ferro, assiste na resposta imunológica através do metabolismo das prostaglandinas e ainda atua como antioxidante, regenerando outros antioxidantes como o α -tocoferol.^{5,8,43,46,76} Uma vez que não é produzida no organismo, as suas reservas estão dependentes da ingesta alimentar podendo ser encontrada em frutas cítricas, morango, melão, tomate, vegetais de folha verde escura, brócolos e pimentos.^{46,75,76} De forma a

satisfazer as necessidades nos adultos e idosos, é recomendado um aporte diário de 90mg para o sexo masculino e de 75mg para o sexo feminino embora, no caso de se tratar de um indivíduo fumador, esta dose deva crescer 35mg/dia (Tabela 3).⁷⁶ Apesar da maioria dos países europeus terem aportes adequados de vitamina C, já foram reportadas ingestões abaixo das doses diárias recomendadas em 10-35% dos idosos de vários países, nos quais se inclui Portugal.⁵ Já a nível plasmático, o *status* vitamínico é estimado através da medição dos níveis séricos de vitamina C, embora existam também outros métodos menos utilizados como a concentração leucocitária da vitamina.⁷⁶ A deficiência de vitamina C é definida por uma concentração sérica deste micronutriente inferior a 11,4 μ mol/l (Tabela 3), e a sua prevalência varia muito entre países, podendo ir desde 7,1% nos Estados Unidos da América até atingir os 73,9% no norte da Índia.⁷⁷ Para a maior parte da população, uma dieta adequada é suficiente para cumprir com as necessidades de vitamina C, no entanto, a deficiência pode ocorrer em indivíduos com dieta pouco diversificada, patologias da absorção, estados de catabolismo acentuado como cancro ou até nos doentes que têm demandas mais elevadas como é o caso dos fumadores.⁷⁶

A vitamina E define um grupo de oito compostos lipossolúveis, nomeadamente os tocoferóis e tocotrienóis.^{78,79} O gama-tocoferol é a forma predominante na dieta humana, contudo, uma vez que o α -tocoferol é biologicamente mais ativo, é também aquele mais frequentemente encontrado nos suplementos nutricionais.⁷⁵ Este composto assume uma função antioxidante muito importante, eliminando os radicais livres e protegendo da oxidação as lipoproteínas e os ácidos gordos polinsaturados, que são um componente estrutural das membranas celulares.^{8,43,78} A vitamina E adquire ainda um papel ativo na expressão génica e inibição da proliferação celular, na agregação plaquetar, na síntese de prostaglandinas e na regulação da resposta inflamatória.^{8,43,78,79} As melhores fontes de vitamina E na dieta são as vegetais, nomeadamente os óleos vegetais, frutos secos como amêndoas e nozes, abacate e vegetais de folha verde^{8,43} sendo recomendada uma ingestão de 15mg diários para todos os adultos^{78,79} (Tabela 3). Para aferir os níveis plasmáticos de vitamina E deve ser realizada a medição direta do α -tocoferol, contudo, os doentes com hiperlipidemia marcada são uma exceção e, nestes, o valor efetivo de vitamina E plasmática é traduzido pelo quociente entre α -tocoferol e o total de lípidos (soma de colesterol e triglicéridos).⁷⁸ A deficiência de vitamina E é definida a partir de um nível de α -tocoferol inferior a 11.5 μ mol/l (Tabela 3).⁷⁸ Este défice nutricional não é muito frequente na população, contudo, mais uma vez, os idosos merecem uma atenção especial dados os fatores inerentes ao envelhecimento que contribuem para um menor e menos diversificado aporte dietético e devido às múltiplas situações de má absorção de gorduras também algo frequentes nesta classe etária.

Tabela 3 – doses diárias recomendadas e valores séricos deficientes das vitaminas A, C e E

	Vitamina A	Vitamina C	Vitamina E
Dose diária recomendada	♀: 700 µg ♂: 900 µg	♀: 75 mg ♂: 90 mg (+35mg se fumador)	15mg
Deficiência vitamínica	retinol <0,70 µmol/l	vitamina C <11.4 µmol/l	α-tocoferol <11.5 µmol/l

Legenda: ♀: sexo feminino, ♂: sexo masculino

4.1- Consequências do déficit e suplementação de vitaminas antioxidantes

Ao longo dos anos têm surgido várias hipóteses sobre os potenciais fatores causais do envelhecimento, sendo que uma das mais célebres sugere a associação deste processo fisiológico e do desenvolvimento de doenças crónicas com os danos nos mecanismos celulares causados pelo *stress* oxidativo crónico.⁷⁵ Os idosos requerem especial atenção, não só por terem uma produção aumentada de espécies reativas de oxigénio (ROS) relacionada com o avançar da idade, como também, cumulativamente, pela diminuição dos mecanismos de defesa quer por ingestão inadequada, quer por alterações da biodisponibilidade dos micronutrientes.⁷ Desta forma, postula-se o benefício da suplementação antioxidante na evicção da acumulação excessiva de ROS e, como tal, na prevenção ou retardamento da deterioração oxidativa dos mecanismos celulares e diminuição do risco de certas doenças crónicas.⁷⁵

4.1.1. Degenerescência macular relacionada com a idade

A degenerescência macular relacionada com a idade (DMRI) é uma das principais causas de perda irreversível da visão em idosos e, apesar da sua etiologia não estar totalmente esclarecida, postula-se uma eventual relação com o *stress* oxidativo, daí o interesse na suplementação com antioxidantes.^{80,81}

Os estudos observacionais parecem sugerir um efeito benéfico de uma dieta rica em antioxidantes na prevenção da DMRI, como demonstrado por Merle et al.⁸² no qual se atribuiu uma redução de 41% do risco de desenvolver DMRI avançada em doentes idosos com maior

adesão a uma dieta mediterrânea (rica em antioxidantes). Apesar disso, a suplementação com vitamina E, C ou β -carotenos não parece prevenir significativamente esta patologia.⁸³

Já para doentes com DMRI estabelecida, os antioxidantes parecem adquirir um papel fundamental no retardamento da progressão da doença. O ensaio clínico *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) revelou uma redução de 25% do risco de progressão de DMRI com a suplementação de vitaminas antioxidantes e zinco, mas apenas em alguns dos grupos de participantes idosos: aqueles com DMRI avançada ou com maior probabilidade de desenvolver (presença de *drusens* grandes ou extensos, atrofia geográfica não central ou perda de visão devido à DMRI).⁸⁴ Assim, e em virtude deste resultado, recomendou-se a suplementação de idosos com mais de 55 anos e com pelo menos um dos fatores de risco supramencionados para desenvolvimento de DMRI avançada com 500mg de vitamina C, 400IU de vitamina E, 15mg de β -caroteno e 80mg de zinco para atrasar a evolução desta patologia.⁸⁴ Alguns anos mais tarde e depois de conhecida a associação discutida mais à frente entre β -carotenos e o risco de cancro do pulmão, esta recomendação foi atualizada com o ensaio AREDS 2 em que se concluiu que, para fumadores, a substituição dos β -carotenos por 10 mg de luteína e 2mg de zeaxantina é apropriada, apesar da adição destas substâncias não conferir uma redução do risco superior à da fórmula AREDS inicial.⁸⁵

4.1.2. Declínio cognitivo e Doença de Alzheimer

O *stress* oxidativo lesa diversos mecanismos celulares e pode contribuir para a patogénese de diferentes doenças, contudo o cérebro parece ser particularmente suscetível.^{7,8} Sabe-se atualmente que a acumulação descontrolada de lesões oxidativas mitocondriais leva a alterações estruturais importantes que podem contribuir para o declínio cognitivo e aparecer precocemente na DA.^{7,8,86}

Os estudos observacionais começaram por se mostrar bastante promissores quando demonstraram que níveis plasmáticos superiores de micronutrientes antioxidantes, poderiam estar associados a uma diminuição do risco de DA. O papel da vitamina C, não só como antioxidante, mas também como cofator na produção de neurotransmissores, motivou o estudo da relação entre os seus níveis plasmáticos e o declínio cognitivo e alguns estudos verificaram que os doentes com DA têm normalmente níveis plasmáticos mais baixos de vitamina C.^{2,7,8,81,86} Também a vitamina E demonstrou em múltiplos estudos^{7,8,86} uma associação com o risco de DA. A título de exemplo cita-se o estudo de Devore et al.⁸⁷ no qual se verificou uma diminuição de 25% no risco de desenvolvimento de demência e DA no grupo

de indivíduos com maior ingestão de vitamina E, associação esta não demonstrada para a vitamina C ou β -carotenos. Para além disso, verificou-se num outro estudo⁸⁸ que, em indivíduos com DA, os níveis de α -tocoferol e carotenoides eram significativamente inferiores aos valores encontrados no grupo controlo (sem disfunção cognitiva). Os autores verificaram ainda que os níveis de gama-tocoferol eram significativamente superiores no grupo de doentes com DA, o que parece implicar que o efeito neuroprotetor da vitamina E esteja relacionado com a combinação das suas isoformas.⁸⁸

Apesar destes resultados auspiciosos, os estudos de intervenção com suplementação de vitaminas antioxidantes para prevenir ou atrasar o declínio cognitivo e DA têm demonstrado divergências. O ensaio clínico de Dysken et al.⁸⁹ suplementou doentes com DA ligeira a moderada com 2000IU de α -tocoferol ou com placebo. O grupo que recebeu este suplemento demonstrou uma progressão mais lenta da doença, traduzida num atraso de 19% ao ano ou 6,2 meses na progressão clínica e numa diminuição do tempo e sobrecarga do cuidador de aproximadamente 2 horas diárias.⁸⁹ Contrariamente, o ensaio PREADViSE: *Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium*⁹⁰ concluiu que os suplementos de vitamina E não são eficazes para a prevenção primária da demência ou DA. Neste estudo, um grupo de indivíduos assintomáticos com pelo menos 60 anos foi suplementado com 400IU diárias de vitamina E e 200 μ g diários de selénio (isoladamente ou em combinação), tendo sido demonstrada uma diferença mínima, estatisticamente não significativa, entre as incidências de demência nos grupos placebo e com a intervenção.⁹⁰ Este resultado está de acordo com um outro ensaio clínico realizado no Irão que concluiu que a suplementação diária de doentes entre os 60 e 75 anos com DCL com 300mg de vitamina E e 400mg de vitamina C não resultou numa melhoria da *performance* cognitiva, apesar de ter sido verificado um benefício significativo de diversos biomarcadores de *stress* oxidativo.⁹¹

4.1.3. Doenças cardiovasculares

Os micronutrientes antioxidantes, ao impedirem a cascata de reações que afetam o endotélio vascular durante a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), adquirem um papel central na génese da aterosclerose e, conseqüentemente, na origem de eventos cardiovasculares.^{8,78} Também outras teorias foram apresentadas para justificar a influência destas vitaminas na aterosclerose como a modulação de citocinas pela vitamina A, através da remodelação vascular e endotelial pela vitamina C ou ainda pelo papel na agregação e função plaquetares da vitamina E.⁸

Diversos estudos observacionais sugerem que elevadas ingestas de frutas e legumes estão associadas a uma redução do risco de doença cardiovascular e, por isso, foi equacionada a componente antioxidante destes alimentos como uma das potenciais causas para este efeito.⁷⁶ Além disso, alguns autores sugerem também uma associação inversamente proporcional entre o aporte dietético de antioxidantes e alguns biomarcadores de doença cardiovascular como a espessura da camada íntima-média carotídea ou a calcificação das artérias coronárias.^{92,93}

Face a estas associações, surgiram vários ensaios clínicos randomizados que propunham a suplementação antioxidante como fator de prevenção da doença cardiovascular, todavia falharam em demonstrar esta associação benéfica.^{76,92-96} O ensaio clínico *Physicians' Health Study II*⁹⁴ suplementou homens de 50 ou mais anos com 500mg diários de vitamina C e 400IU em dias alternados de vitamina E, tendo concluído que nenhum destes antioxidantes reduziu o risco de eventos cardiovasculares *major* nem as taxas totais de EAM, insuficiência cardíaca congestiva, angina, revascularização coronária, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular, mesmo no subgrupo de doentes com antecedentes de doença cardiovascular. Os autores alertaram ainda para uma associação encontrada entre a suplementação de vitamina E e o aumento de risco de AVC hemorrágico.⁹⁴ Estes achados estão de acordo com os resultados de muitos outros ensaios clínicos analisados na revisão narrativa de Sunkara e Raizner⁹⁵, como o SU.VI.MAX, WHS, SELECT, HOPE, HOPE-TOO, ATBC ou CARET. Nesta revisão, os autores avaliaram o papel da suplementação de micronutrientes na prevenção e tratamento da doença cardiovascular e concluíram que a evidência reunida não demonstrava uma associação estatisticamente significativa e, como tal, apoiam a posição da *US Preventive Services Task Force* contra a recomendação do uso de suplementação nutricional para a prevenção da doença cardiovascular.⁹⁵ Também uma metanálise de Jenkins et al.⁹⁶ concluiu que a suplementação com vitamina C não mostra benefício consistente para a prevenção de doença cardiovascular, EAM e AVC e admite até uma associação entre os antioxidantes e um aumento do risco de mortalidade.

4.1.4. Cancro

A suplementação com antioxidantes foi inicialmente estudada como fator preventivo de alguns tipos de cancro dado o potencial envolvimento do *stress* oxidativo na carcinogénese, contudo os ensaios clínicos não têm demonstrado benefícios.³

O ensaio *SELECT: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*⁹⁷ é um dos mais célebres da área e estudou um grupo de homens com mais de 55 anos ou mais de 50 se afro-americanos com um valor de antigénio específico da próstata (PSA) igual ou inferior a 4ng/ml e um toque retal inocente, ou seja, um grupo de indivíduos assintomáticos e sem suspeita de cancro da próstata. A este grupo foi atribuído tratamento com 200µg diários de selénio e/ou 400IU diárias de vitamina E (isolados ou em combinação) ou placebo, tendo-se concluído que a suplementação com vitamina E isolada aumentou significativamente (em 17%) o risco de cancro da próstata.⁹⁷

Em relação ao cancro do pulmão, uma recente metanálise⁹⁸ concluiu que a suplementação antioxidante com uma combinação das vitaminas A, C, E com selénio e zinco não alterou a incidência de cancro do pulmão em pessoas previamente saudáveis. Acrescentaram ainda que, isoladamente, a vitamina A se associou até a um aumento do risco de incidência e mortalidade de cancro do pulmão em indivíduos fumadores ou expostos a asbestos e que a vitamina C aumentou também o risco de desenvolvimento deste cancro em doentes do sexo feminino.⁹⁸

4.1.5. Outros sistemas e patologias

O benefício da suplementação com vitaminas antioxidantes é ainda alvo de estudo para outras patologias, como por exemplo perante a associação do *stress* oxidativo com a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).^{93,99} Uma metanálise recente concluiu que a terapêutica adjuvante com vitamina E resulta numa melhoria significativa dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente das aminotransferases, e numa potencial melhoria histológica em adultos com DHGNA.¹⁰⁰

Outros autores estudaram também o potencial efeito favorável da vitamina C na constipação banal. A evidência atual parece demonstrar que, apesar da ingestão diária de vitamina C em doses de pelo menos 200mg não reduzir a incidência da constipação comum na população geral, pode adquirir um papel relevante na prevenção da mesma particularmente em doentes com deficiência da vitamina como os idosos.^{76,81}

Por fim, vários estudos relataram ainda uma melhoria da resposta imunológica com a suplementação de vitamina E, efeito este particularmente importante nos idosos dado o declínio imunológico associado à idade que poderá levar a um risco aumentado de infeções e complicações daí decorrentes.⁹⁹ Apesar disso, os ensaios clínicos randomizados não

demonstraram benefícios clínicos como a redução da incidência de infecções respiratórias com esta suplementação.⁹⁹

4.2- Efeitos adversos da suplementação de vitaminas antioxidantes

A suplementação antioxidante pode por vezes utilizar doses bastante superiores àquelas normalmente adquiridas pela dieta podendo inclusive ultrapassar as doses máximas recomendadas, o que pode provocar alguns efeitos adversos.⁸⁶

Dada a existência de uma extensa regulação do metabolismo dos carotenoides, a toxicidade causada por vitamina A está geralmente associada ao consumo excessivo de vitamina A preformada.^{73,74,80} O nível máximo de ingestão tolerável de vitamina A preformada para adultos é de 3000µg.^{74,80} Para além da hepatotoxicidade causada que pode evoluir para cirrose hepática⁷³ e do possível aumento de risco de cancro do pulmão em indivíduos de risco previamente discutido, estudos demonstraram ainda uma potencial associação entre a ingestão normal a elevada de vitamina A e efeitos adversos na saúde óssea, nomeadamente no desenvolvimento de osteopenia e fraturas osteoporóticas.^{73,99}

Quanto à vitamina C, o nível máximo de ingestão tolerável para adultos é de 2000mg diários,^{76,81} contudo o risco de efeitos adversos decorrentes da ingestão de vitamina C é aparentemente bastante reduzido.³ Alguns estudos apontam para uma associação entre a ingestão de altas doses de ácido ascórbico e a formação de cálculos renais de oxalato, particularmente em homens,^{46,99} para além do possível aumento de risco carcinogénico também já discutido.

Por fim, os níveis máximos de ingestão diária de vitamina E recomendados são de 1000mg,⁹³ uma vez que se estima ser esta a dose mais alta improvável de causar hemorragia⁷⁹. Para além do possível aumento de risco de cancro da próstata e de AVC hemorrágico já analisados, vários estudos destacam também suspeitas em relação à associação de altas doses de vitamina E e o aumento da mortalidade por todas as causas^{78,99}, contudo muitos outros autores não demonstram esta associação nos seus mais recentes artigos³. Já no que toca à regulação da resposta imunológica, para além da vitamina E não ter demonstrado uma redução da incidência de infecções respiratórias, um estudo em idosos não institucionalizados demonstrou que os doentes com infeção respiratória que receberam vitamina E tiveram maior duração total da doença, mais sintomas e maior frequência de febre e restrição de atividade.⁹⁹

Conclusões

O envelhecimento da população é um fenómeno mundial e galopante na sociedade atual que, segundo as perspetivas, só se intensificará nas próximas décadas. Paralelamente, assiste-se também a um aumento da prevalência das doenças crónicas que afetam significativamente a qualidade de vida dos idosos e aumentam a sua morbimortalidade. A vertente geriátrica da Nutrição adquire, assim, um papel fundamental, não só para colmatar as deficiências derivadas de alterações fisiológicas inerentes ao avançar da idade, como também, eventualmente, para prevenir ou retardar a progressão de alguns estados patológicos, levando a um envelhecimento mais saudável. Os idosos são um alvo frequente de défices nutricionais dada a sua maior necessidade em micronutrientes. Observa-se, por isso, um uso crescente da suplementação nesta idade, contudo nem sempre os médicos têm os conhecimentos necessários para uma prescrição adequada.

Face à progressão dos conhecimentos acerca das funções das vitaminas na manutenção da homeostasia e na sua participação em importantes mecanismos reguladores, surgiram inicialmente estudos observacionais que associaram alguns défices vitamínicos à interferência com mecanismos envolvidos na patogénese de determinadas patologias. Daí, sucederam-se os estudos experimentais, particularmente os ensaios clínicos randomizados, para testar o benefício da suplementação na prevenção da desregulação desses mesmos mecanismos. Ainda assim, para uma grande parte das doenças e mecanismos estudados, não se encontraram associações significativas nestes estudos de intervenção.

Com esta revisão, conclui-se que a suplementação vitamínica tem um papel significativamente benéfico e recomendações já explicitamente designadas para o seu uso terapêutico nas associações entre a suplementação de vitamina D e cálcio e a prevenção de fraturas, entre a vitamina B₁₂ e ácido fólico e a anemia megaloblástica por estes défices e, por fim, entre as vitaminas antioxidantes e a progressão da DMRI avançada. Para a prevenção de fraturas a Direção-Geral da Saúde recomenda diariamente 700-800UI de vitamina D e 1000-1200mg de cálcio nos idosos, ou em doses superiores naqueles com deficiência confirmada dos micronutrientes, fraturas ou osteoporose. Nas anemias megaloblásticas por défice de B₁₂ é recomendada a suplementação com pelo menos 1mg/dia de cobalamina oral acompanhada por suplementação de folato ou, se a causa da anemia for um défice de ácido fólico, o tratamento passa pela suplementação de B₉ com 1 a 5mg diários, via oral. Já para a prevenção da progressão da doença em doentes com DMRI avançada estabelecida ou com maior probabilidade de a desenvolver recomenda-se a suplementação de indivíduos em risco

e com mais de 55 anos com 500mg de vitamina C, 400IU de vitamina E, 80mg de zinco, 10 mg de luteína e 2mg de zeaxantina.

Desta sistematização da evidência infere-se também que, para outras associações, nomeadamente entre a vitamina D e a gravidade da COVID-19, entre as vitaminas B e a incidência de AVC ou entre as vitaminas antioxidantes e a DHGNA, existem estudos recentes bastante promissores no que toca ao seu benefício. Contudo, para estes casos é ainda necessária mais pesquisa, nomeadamente através de ensaios clínicos randomizados e grandes estudos populacionais, para atestar a autenticidade destas sugestões e estudar outros fatores que possam também interferir nas suas patogénese.

Para outras patologias, existem associações observacionais comprovadas como, por exemplo, entre níveis baixos de vitamina D e a prevalência de doenças crónicas ou de défice de vitaminas B e a hiperhomocisteinémia. Contudo, face à divergência de resultados nos ensaios clínicos, a recomendação da suplementação não é unânime para estes *outcomes* e, como tal, ainda não está preconizada. Contrariamente, outros ensaios clínicos vieram contradizer totalmente as conclusões extrapoladas dos estudos observacionais. Estes últimos não demonstraram qualquer associação significativa entre o uso da suplementação e as doenças propostas, podendo até causar estados patológicos como é o caso das vitaminas antioxidantes e o aumento das incidências de cancro da próstata e pulmão em alguns grupos. Assim, conclui-se que não deve ser suplementada vitamina D para prevenir doenças cardiovasculares ou cancro, nem vitaminas do complexo B para prevenção de eventos cardiovasculares, declínio cognitivo ou cancro. Acrescenta-se ainda que a suplementação de vitaminas antioxidantes também não está prevista para prevenção do declínio cognitivo, doenças cardiovasculares, cancro, constipações banais ou infeções respiratórias.

No que diz respeito aos efeitos adversos decorrentes do consumo de altas doses das vitaminas analisadas, doses essas muitas vezes usadas nos ensaios referidos ao longo da revisão, conclui-se que as reações adversas mais preocupantes e frequentes são as relacionadas com as vitaminas antioxidantes. Estas podem demonstrar um vasto leque de manifestações desde hepatotoxicidade, osteopenia e formação de cálculos renais até ao aumento dos riscos carcinogénico, hemorrágico ou de fraturas. Já em relação à vitamina D, o excesso da sua suplementação pode cursar com hipercalcemia e hipercalciúria. Em relação às vitaminas do complexo B, praticamente não são visíveis reações adversas graves dada a sua hidrossolubilidade, contudo podem ser associadas algumas alterações maioritariamente neurológicas a uma dose excessiva de vitamina B₆.

A nutrição geriátrica é, portanto, um desafio complexo, uma vez que junta as particularidades do idoso que lhe atribuem um risco nutricional acrescido à vastidão do tema da influência do aporte, neste caso em micronutrientes, na homeostasia das funções celulares e em eventuais mecanismos patogénicos. Apesar de ainda não estar completamente comprovado o benefício da suplementação vitamínica para algumas doenças, os estudos observacionais demonstraram repetidamente associações entre baixos níveis vitamínicos e estados patológicos ou de maior risco para desenvolver determinadas doenças. O contraste entre os resultados destes artigos e dos de intervenção pode ser explicado, por exemplo, pelo facto dos idosos consumidores de suplementos vitamínicos terem uma maior preocupação com a nutrição e saúde e, por isso, serem mais prováveis de levar um estilo de vida saudável do que os seus pares. Este estilo de vida saudável, por outros fatores que não apenas a ingestão vitamínica, pode também influenciar os mecanismos celulares e prevenir estados patológicos. Além disso, as diferenças na composição química das vitaminas nos alimentos e nos suplementos podem influenciar os seus efeitos. Por fim, podem existir ainda outros fatores de confundimento como, por exemplo o uso de metodologias de estudo inadequadas, nomeadamente no que diz respeito ao tempo de seguimento ou à escolha da amostra.

A prevenção de doença pode também passar pela prevenção dos défices nutricionais, medida esta que deve ser sempre individualizada para cada idoso. Para tal, deve garantir-se sempre um aporte adequado das doses vitamínicas diárias recomendadas na dieta e, nos casos ainda sem benefícios demonstrados, reservar a suplementação para a correção de deficiências clinicamente comprovadas. Não só nestas situações, mas também para as doenças supramencionadas em que a suplementação está de facto preconizada, é essencial manter um equilíbrio entre as vitaminas administradas para promoção da saúde do idoso sem, contudo, esquecer os potenciais perigos inerentes à sua utilização excessiva. Por fim, em termos de perspetivas para o futuro, a realização de ensaios clínicos randomizados de grandes dimensões e metodologias coerentes e robustas seria uma grande mais valia para a clarificação do tema, especificamente no que diz respeito às patologias sobre as quais permanecem dúvidas e controvérsia.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, o meu orientador, por toda a ajuda e atenção dispensadas e pela disponibilidade e prontidão no esclarecimento de todas as dúvidas durante a realização deste estudo.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais pela paciência e amor incondicionais, disponibilização constante e por me transmitirem sempre o valor do trabalho e esforço na vida académica e pessoal. Estou certa de que não teria chegado onde cheguei sem estes ensinamentos e que vos devo tudo aquilo que sou hoje. Agradeço também à minha madrinha pelo carinho, pela paciência e por todo o apoio e ajuda prestados, também essenciais à concretização deste trabalho.

Agradeço às minhas melhores amigas, pelo companheirismo e pelas palavras de força e motivação sempre presentes. Pela partilha de memórias e aventuras e pelo apoio fundamental para alcançar qualquer objetivo estar-vos-ei sempre grata.

Referências

1. Kaur D, Rasane P, Singh J, Kaur S, Kumar V, Mahato DK, et al. Nutritional Interventions for Elderly and Considerations for the Development of Geriatric Foods. *Curr Aging Sci*. 2019;12(1):15–27.
2. Baugreet S, Hamill RM, Kerry JP, McCarthy SN. Mitigating Nutrition and Health Deficiencies in Older Adults: A Role for Food Innovation? *J Food Sci*. 2017;82(4):848–55.
3. Buhr G, Bales CW. Nutritional Supplements for Older Adults: Review and Recommendations—Part I. *J Nutr Elder*. 2009;28(1):5–29.
4. Pinto AM, Veríssimo M, Malva J. Manual do Cuidador. Manual do Cuidador. Imprensa da Universidade de Coimbra; 2019.
5. Kehoe L, Walton J, Flynn A. Nutritional challenges for older adults in Europe: Current status and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(2):221–33.
6. Álvares L, Moreira I, Oliveira A. Relevância dos conhecimentos sobre nutrição no desempenho clínico: Estudo de opinião médica. *Acta Med Port*. 2007;20(1):29–35.
7. Pedro Rodrigues SM, Verríssimo MT, Gomes JP. Vitaminas e oligoelementos e cognição no idoso. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2019.
8. Jesus BRT, Veríssimo MT. Micronutrientes na Prevenção da Doença no Idoso. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2015.
9. Dharmarajan TS. Is vitamin supplementation appropriate in the healthy old? *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(2):143–52.
10. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 004/2019: Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. 2019.
11. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: A review and guidance paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUL):1–16.
12. Oba Galvão L, Fonseca Galvão M, Matos Santiago Reis C, Mayana de Ávila Batista C, Casulari LA. Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Médica*. 2013;50(4):324–32.
13. Mendonça DF, Verríssimo MT. A vitamina D nos idosos. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2015.
14. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global

- prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):44–79.
15. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):367–76.
 16. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12).
 17. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, Anderson F, Meyer HE, Cooper C, et al. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;340(7738):139.
 18. Avenell A, Mak JCS, O'connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4).
 19. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An updated meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2011;155(12):827–38.
 20. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Vitamin D, calcium, OR combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults us Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(15):1592–9.
 21. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(24):2466–82.
 22. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):847–58.
 23. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669–83.
 24. Bischoff-Ferrari HA. Should vitamin D administration for fracture prevention be continued?: A discussion of recent meta-analysis findings. *Z Gerontol Geriatr.* 2019;52(5):428–32.
 25. Direção-Geral da Saúde. Circular Informativa nº13/2008: Orientação técnica sobre

- suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. 2008.
26. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–81.
 27. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):669–84.
 28. Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CMM, Toop L, Murphy J, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:318–25.
 29. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44.
 30. Vaz-Carneiro A. A Vitamina D na prevenção de doenças crónicas: Uma análise baseada na evidência científica. *Acta Med Port*. 2017;30(5):351–3.
 31. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health>
 32. Mirhosseini N, Vatanparast H, Kimball S. The Association between Serum 25(OH)D Status and Blood Pressure in Participants of a Community-Based Program Taking Vitamin D Supplements. *Nutrients*. 2017 Nov 14;9(11):1244.
 33. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):745.
 34. Sheehan P, Ware JH, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520–30.
 35. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Bunk M, Śliwińska A. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2891.
 36. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460.
 37. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):158–69.

38. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6).
39. D'avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1–7.
40. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality. *medRxiv*. 2020;25.
41. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(9).
42. Pazirandeh S, Burns D. Overview of vitamin D [Internet]. *UpToDate*. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d>
43. Bernstein M. Nutritional Needs of the Older Adult. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(4):747–66.
44. Ter Borg S, Verlaan S, Hemsworth J, Mijnarends DM, Schols JMGA, Luiking YC, et al. Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: A systematic review. *Br J Nutr*. 2015;113(8):1195–206.
45. Buhr G, Bales CW. Nutritional Supplements for Older Adults: Review and Recommendations—Part II. *J Nutr Elder*. 2010;29(1):42–71.
46. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of water-soluble vitamins [Internet]. *UpToDate*. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-water-soluble-vitamins>
47. Brown MJ, Beier K. Vitamin B6 Deficiency (Pyridoxine). *StatPearls*. 2018.
48. Means RTJ, Fairfield KM. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies [Internet]. *UpToDate*. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>
49. Mendonça Costa R, Verríssimo MT, Ferreira Gomes JF. Efeitos da Suplementação de Vitamina B12 em Pacientes Idosos. *Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*; 2018.
50. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. In: *Advances in Food and Nutrition Research*. 2018. p. 215–79.

51. Rosenson RS, Smith CC, Bauer KA. Overview of homocysteine [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine>
52. Rose MG, Berliner N. Disorders of Red Blood Cells. In: Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9th ed. 2016.
53. Horvat P, Gardiner J, Kubinova R, Pajak A, Tamosiunas A, Schöttker B, et al. Serum folate, vitamin B-12 and cognitive function in middle and older age: The HAPIEE study. *Exp Gerontol*. 2016;76:33–8.
54. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(2):561–70.
55. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(5):419–34.
56. Cheng D, Kong H, Pang W, Yang H, Lu H, Huang C, et al. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci*. 2016;19(10):461–6.
57. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJPM, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(2):657–66.
58. Zhang D-M, Ye J-X, Mu J-S, Cui X-P. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017;30(1):50–9.
59. Direção-Geral da Saúde. Norma 053/2011: Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. 2011;1–21.
60. Direção-Geral da Saúde. Norma 005/2013: Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). 2013.
61. de Ruijter W, Westendorp RGJ, Assendelft WJJ, den Elzen WPJ, de Craen AJM, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;338(a3083).
62. Ntaios G, Savopoulos C, Karamitsos D, Economou I, Destanis E, Chrysosgonidis I, et al. The effect of folic acid supplementation on carotid intima-media thickness in patients with cardiovascular risk: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Cardiol*. 2010;143(1):16–9.
63. Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, Mahrer PR, Azen SP, Detrano R, et al. High-Dose B

- Vitamin Supplementation and Progression of Subclinical Atherosclerosis. *Stroke*. 2009;40(3):730–6.
64. Zhang C, Wang Z-Y, Qin Y-Y, Yu F-F, Zhou Y-H. Association between B Vitamins Supplementation and Risk of Cardiovascular Outcomes: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2014;9(9).
 65. Hankey GJ, Eikelboom JW, Baker RI, Gelavis A, Hickling SC, Jamrozik K, et al. 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*. 2010;9(9):855–65.
 66. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(8).
 67. 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*. 2012;31(4):448–54.
 68. Yang HT, Lee M, Hong KS, 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*. 2012;23(8):745–54.
 69. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke Among Adults With Hypertension in China. *JAMA*. 2015;313(13):1325.
 70. Patel KR, Sobczykńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(2):159–63.
 71. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):70–84.
 72. Brasky TM, White E, Chen C-L. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism–Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3440–8.
 73. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin A [Internet]. UpToDate. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-a>
 74. Higdon J, Drake VJ, Delage B, Ross AC, Tan L. Vitamin A [Internet]. Linus Pauling Institute | Oregon State University. 2015. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-A>
 75. Thomas DR. Vitamins in aging, health, and longevity. *Clin Interv Aging*. 2006;1(1):81–91.

76. US Department of Health and Human Services. Vitamin C [Internet]. National Institutes of Health. 2016. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
77. Maxfield L, Crane JS. Vitamin C Deficiency [Internet]. StatPearls. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493187/>
78. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of Vitamin E [Internet]. UpToDate. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-e>
79. Browne D, McGuinness B, Woodside J V., McKay GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: What do we know so far? *Clin Interv Aging*. 2019;14:1303–17.
80. US Department of Health and Human Services. Vitamin A [Internet]. National Institutes of Health. 2020. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional>
81. Higdon J, Drake VJ, Angelo G, Delage B, Carr AC, Michels AJ. Vitamin C [Internet]. Linus Pauling Institute \ Oregon State University\. 2018. Available from: <https://pi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C>
82. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A, de Koning-Backus APM, Delyfer M-N, Kieffe-de Jong JC, et al. Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(3):381–90.
83. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(7).
84. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Vol. 119, *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 2001.
85. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis R, Ferris FL, Elman M, et al. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. *JAMA*. 2013;309(19):2005.
86. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. *Nutrição e Doença de Alzheimer*. Direção-Geral da Saúde, editor. Lisboa: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável; 2015.
87. Devore EE, Grodstein F, Van Rooij FJA, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JCM, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol*. 2010;67(7):819–25.
88. Mullan K, Williams MA, Cardwell CR, McGuinness B, Passmore P, Silvestri G, et al. Serum concentrations of vitamin E and carotenoids are altered in Alzheimer's disease:

- A case-control study. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2017;3(3):432–9.
89. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. *JAMA.* 2014;311(1):33.
 90. Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, et al. Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE). *JAMA Neurol.* 2017;74(5):567.
 91. Alavi Naeini AM, Elmadfa I, Djazayery A, Barekatin M, Aghaye Ghazvini MR, Djalali M, et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2014;53(5):1255–62.
 92. Tangney CC, Rosenson RS. Nutritional antioxidants in atherosclerotic cardiovascular disease [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nutritional-antioxidants-in-atherosclerotic-cardiovascular-disease>
 93. Higdon J, Drake VJ, Delage B, Traber MG. Vitamin E [Internet]. Linus Pauling Institute \ Oregon State University. 2015. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-E>
 94. 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 Trial. *JAMA.* 2008;300(18):2123–33.
 95. Sunkara A, Raizner A. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2019;15(3):179–84.
 96. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim Y, Josse R, Vieth R, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2570–84.
 97. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer. *JAMA.* 2011;306(14):1549–56.
 98. Cortés-Jofré M, Rueda J-R, Asenjo-Lobos C, Madrid E, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(3).
 99. Fairfield KM. Vitamin supplementation in disease prevention [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-supplementation-in-disease-prevention>
 100. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in

non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J.* 2019;95(1129):601–11.