

8

Vitaminas do Complexo B

Lana Carneiro Almeida • Leiko Asakura •
Teresa Gontijo de Castro • Marly Augusto Cardoso

INTRODUÇÃO

O complexo B é composto por um grupo de oito vitaminas hidrossolúveis – vitaminas B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₇, B₉ e B₁₂ – que desempenham importantes funções no metabolismo celular. Os efeitos desses nutrientes essenciais, que atuam como coenzimas em uma ampla gama de reações enzimáticas catabólicas e anabólicas, são particularmente prevalentes em muitos aspectos da função cerebral, por exemplo, incluindo síntese e reparo de DNA e RNA, produção de energia, metilação e síntese de numerosos compostos neuroquímicos. Em outras palavras, as vitaminas do complexo B participam de inúmeras reações do metabolismo energético e proteico e são responsáveis pela manutenção da saúde mental e emocional dos seres humanos, participando também da manutenção da saúde do fígado, dos intestinos, da pele, dos cabelos, dos olhos e da boca (Tabela 8.1).

Este capítulo aborda as vitaminas de grande relevância em saúde pública. Ainda que muitas dessas vitaminas exerçam suas funções em conjunto, cada uma delas tem suas particularidades quanto a aspectos como características químicas, metabolismo, funções, deficiência, toxicidade, fontes alimentares e necessidades diárias.

TIAMINA (B₁)

Histórico

O termo “vitamina” foi cunhado por Funk, que, com Suzuki *et al.*, isolou do arroz em 1911

um composto cristalino com atividade biológica. Duas décadas mais tarde, em 1934, Williams publicou a estrutura exata da vitamina, que adquiriu vários nomes desde a sua descoberta e foi sintetizada apenas em 1936. Incluindo “aneurina” entre as suas denominações, somente a partir do ano 2000 a denominação tiamina foi difundida. No entanto, a enfermidade causada pela deficiência dessa vitamina, o beribéri, já era conhecida desde o século 19, quando sua incidência aumentou expressivamente, sobretudo em países da Ásia quando do início da produção do arroz polido.

Era início de 1880: uma proporção alarmante de marinheiros japoneses vinha sucumbindo pelo que veio depois a ser reconhecido como beribéri, palavra que significa “fraqueza extrema”, nomeada na época como “polineurite” – uma doença caracterizada por debilidade inicial e perda de sensibilidade nas pernas, com desenvolvimento de insuficiência cardíaca, falta de ar e edema em alguns casos. Nessa época, uma constatação foi crucial para comprovar que a causa do beribéri era alimentar: o almirante da Agência Naval Japonesa, Kanehiro Takaki, observou que a única diferença entre as condições dos marinheiros japoneses comparados com os europeus (nos quais o problema não existia) era que a dieta dos primeiros apresentava menor teor proteico. Takaki então persuadiu as autoridades a repetir a viagem com uma alimentação modificada e comprovou que a qualidade dos alimentos desempenhava um papel importante na enfermidade: por meio da adição de

Tabela 8.1 Vitaminas do complexo B: nomenclatura, formas e ações coenzimáticas, sintomas da deficiência e seus fatores de risco, fontes alimentares e recomendações diárias para adultos.

Vitamina	Nomenclatura	Principais coenzimas bioativas	Principal ação coenzimática
B ₁	Tiamina	Tiamina-pirofosfato	Liberação de grupamento funcional
B ₂	Riboflavina	Flavina adenina dinucleotídio (FAD) ou flavina mononucleotídio (FMN)	Reações redox
B ₃	Niacina	Nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD) e seu fosfato (NADP)	Reações redox
B ₅	Ácido pantotênico	Coenzima A (CoA)	Transferência e ativação de grupo acil
B ₆	Piridoxina	Piridoxal-5'-fosfato (PLP) e piridoxamina-5'-fosfato (PMP)	Liberação de grupamento funcional
B ₇	Biotina	Biotina	Reações de carboxilação
B ₉	Ácido fólico	Tetraidrofolatos, metiltetraidrofolato	Transferência de unidades de carbono
B ₁₂	Cobalamina	Metilcobalamina, adenosilcobalamina	

Deficiência (sintomas)	Fatores de risco para deficiência	Fontes alimentares
<p>Deficiência leve: fraqueza, sintomas gastrointestinais</p> <p>Deficiência: beribéri – dano do nervo periférico e disfunção cardiovascular resultando em dor, percepção sensorial prejudicada, inchaço, fraqueza e dor nos membros, falta de ar, frequência cardíaca irregular, insuficiência cardíaca</p>	Consumo alimentar insuficiente, alcoolismo, obesidade	Cereais integrais, vegetais verdes, frutas, leite, batatas, fígado, porco, ovos
Fraqueza, dor ou sensibilidade oral, ardor e/ou prurido nos olhos, dermatite, anemia	Má absorção e/ou má utilização hereditária de riboflavina (prevalência de 10 a 15%)	Produtos lácteos, vegetais folhosos, legumes, fígado, rins, levedura, cogumelos
Pelagra: dermatite, fotodermatite, alopecia, fraqueza muscular, espasmos, queimação nas extremidades, marcha alterada, diarreia	Alcoolismo	Cereais integrais, carnes, peixes, nozes, leguminosas, cogumelos
Dermatite, dormência e/ou sensação de queimação nas extremidades, diarreia	–	Cereais integrais, carnes, brócolis
Anemia	Alcoolismo, má absorção relacionada com a idade, anticoncepcionais	Carnes, peixes, bananas, nozes, legumes
Erupção eczematosa seborréica, formigamento e/ou queimação de extremidades	Diabetes tipo 2, pobre regulação da glicose	Ovos, fígado, carne de porco, vegetais folhosos
Anemia megaloblástica, neuropatia periférica, lesões na medula espinal, anormalidades metabólicas	<p>Polimorfismos genéticos comuns, baixos níveis de riboflavina e vitamina B₁₂</p> <p>Má absorção relacionada com a idade, vegetarianismo, veganismo, polimorfismos genéticos</p>	<p>Vegetais folhosos verdes, leguminosas, frutas cítricas</p> <p>Carnes, peixes, aves, vísceras, ovos, leite e derivados</p>

carnes, peixes, verduras e pão à ração diária de arroz descascado da tropa, o número de doentes reduziu-se enormemente.

Em 1897, o médico Eijkman demonstrou em seus experimentos que a adição de farelo de arroz na ração de frangos prevenia o beribéri nesses animais. Mais tarde, em 1911, Funk demonstrou que apenas 50 mg daquele composto cristalino isolado de arroz polido eram suficientes para curar a deficiência em pombos. Foi comprovado posteriormente, porém, que em seres humanos essa substância cristalina apresentava pouca atividade antineurítica. O fator antiberibéri foi isolado somente em 1926, pelos químicos holandeses Jansen e Donath, a partir de extratos de farelo de arroz.

Atualmente, o beribéri ocorre em regiões da Ásia, da África, da América do Sul e comumente nos países onde uma parcela da população é insuficientemente nutrida. No Brasil, dados do Ministério da Saúde evidenciam que, depois de mais de 80 anos sem registros, casos de beribéri têm sido notificados no Maranhão e no Tocantins desde 2006,

e casos suspeitos em indígenas foram identificados em Roraima no ano de 2008. Por sua relevância epidemiológica, com alta propensão a causar surtos e epidemias com rápidos adoecimento e morte, ações do Ministério em parceria com esses estados vêm sendo empreendidas na investigação, no acompanhamento, na prevenção e no controle do beribéri. Em 2012, foi lançado no Brasil o *Guia de Consulta para Vigilância Epidemiológica, Assistência e Atenção Nutricional dos Casos de Beribéri*.

Características químicas

A tiamina (vitamina B₁) consiste em um anel pirimidina e outro tiazol unidos por uma ponte de metileno. A vitamina livre constitui uma base. As formas fosforiladas da tiamina são tiamina-monofosfato (TM), tiamina-pirofosfato (TP) e tiamina-trifosfato (TT) (Figura 8.1).

A perda da tiamina durante a cocção dos alimentos é extremamente variável, dependendo de fatores como pH, quantidades de água

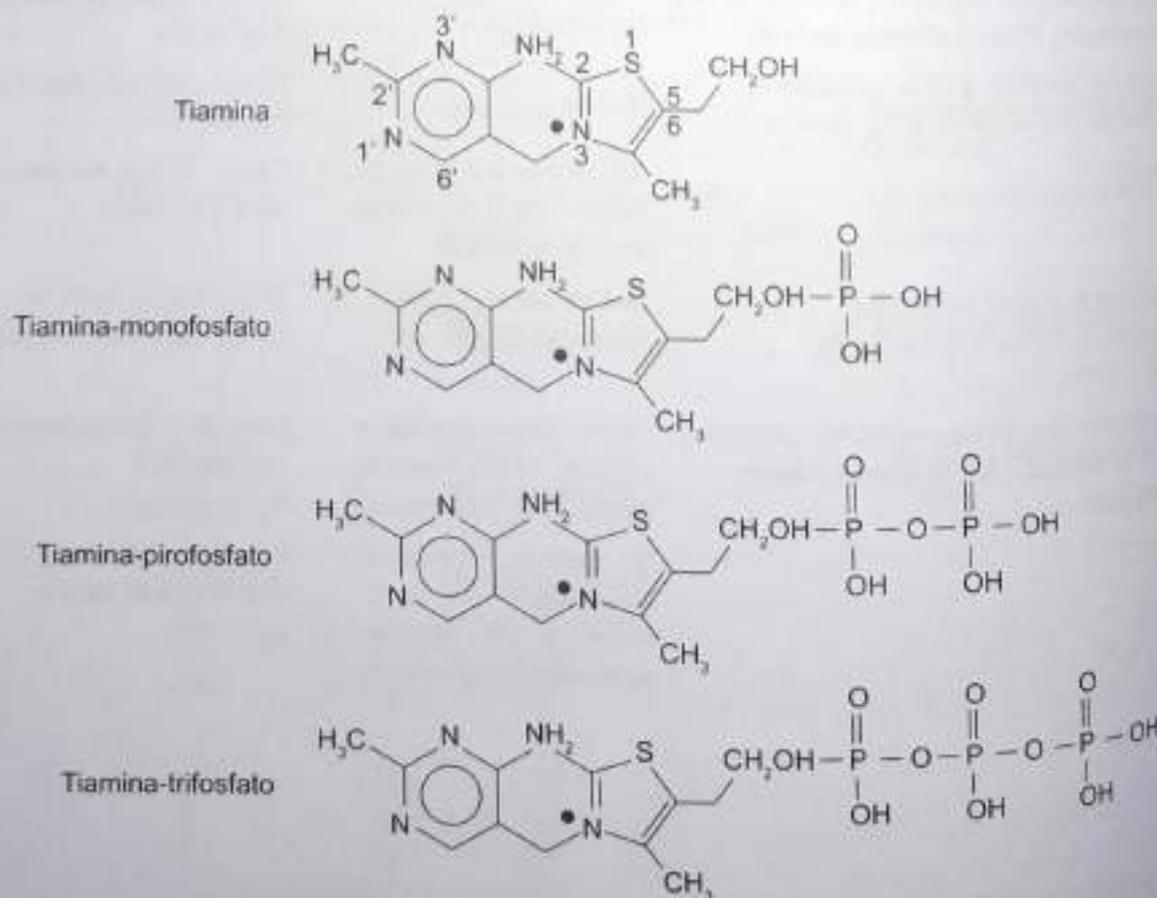


Figura 8.1 Estrutura da tiamina e de suas formas fosforiladas.

utilizada e desprezada, tempo e temperatura. O congelamento tem pouco ou nenhum efeito no conteúdo de tiamina do alimento. A tiamina é estável na forma seca e em solução ácida, porém é destruída rapidamente em temperaturas elevadas e em solução alcalina. Por essa razão, deve-se evitar a adição de bicarbonato de sódio à água de cocção. A tiamina também pode ser perdida pela incidência de raios X e gama, pela radiação ultravioleta e por sulfetos que se formam no tratamento de frutas desidratadas com dióxido de enxofre (SO_2).

Metabolismo

Nos tecidos animais, há quantidades variáveis de tiamina livre e de suas formas fosforiladas – destas, a mais abundante é a TP (ao redor de 80% da tiamina total), seguida da TT (5 a 10% da tiamina total), e o restante encontra-se na forma de TM. As maiores concentrações são encontradas em músculos esqueléticos (cerca de 50% do total de tiamina), fígado, coração, rins e cérebro.

Após uma refeição, a tiamina aparece na luz intestinal em sua forma livre, uma vez que os fosfoésteres são completamente hidrolisados por diferentes fosfatases intestinais. Em concentrações muito baixas ($< 2 \mu\text{mol}/\ell$), o intestino delgado absorve a tiamina por mecanismo de transporte ativo. Acima de $2 \mu\text{mol}/\ell$, a absorção se dá por difusão passiva. A absorção ocorre preferencialmente no jejuno.

São conhecidos dois tipos de antagonistas da tiamina: análogos estruturais sintéticos e compostos antitiamina naturais. Os análogos estruturais sintéticos, como a piritiamina e a oxitiamina, competem com a tiamina inibindo sua absorção. Os compostos antitiamina encontrados naturalmente em tecidos vegetais e animais atuam modificando a estrutura da vitamina. Duas enzimas que destroem a tiamina são conhecidas: a tiaminase I, encontrada em alguns pescados e crustáceos; e a tiaminase II, produzida por bactérias intestinais. Ambas são termolábeis e podem, portanto, ser inativadas por meio da cocção.

Os chás e alguns outros vegetais (como a couve-de-bruxelas e o repolho roxo) contêm poli-idroxifenóis (ácido cafeico, ácido clorogênico e taninos), que inativam a tiamina

mediante o processo de oxirredução e são termoestáveis. O ácido ascórbico e outros agentes redutores previnem essa inativação da tiamina.

Uma vez absorvida pelo sistema circulatório, a tiamina pode circular sem moléculas carreadoras no plasma (tiamina livre e TM) e nos eritrócitos (tiamina livre, TM, TP e TT), até que seja finalmente transportada até o fígado, onde pode ficar estocada por até 18 dias, ou atravesse a barreira hematencefálica. As formas de tiamina são interconvertíveis mediante a intervenção de diversos sistemas enzimáticos (Figura 8.2): a enzima tiamina pirofosfoquinase (TFC) converte a tiamina de sua forma pró-vitamina em sua forma ativa (TP), em uma reação que requer magnésio como cofator. A TP é uma coenzima que pode então ser usada para o metabolismo energético e como componente essencial de outras reações discutidas no próximo tópico.

A excreção urinária normal de tiamina nos adultos é de aproximadamente $66 \mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina, e valores inferiores a $27 \mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina indicam um estado de deficiência. Pela urina, são excretadas tiamina livre (inclusive as quantidades excedentes em relação às necessidades teciduais e à capacidade de armazenamento), TM e pequenas quantidades de TP, além de alguns catabólitos e produtos de degradação da tiamina. Uma quantidade pequena de tiamina é excretada na bile.

Calcula-se que o conteúdo total de tiamina nos adultos seja ao redor de 30 mg e sua meia-vida biológica de 9,5 a 18,5 dias. Os níveis de tiamina dos tecidos variam de uma espécie para outra e, em geral, são menores no ser humano que em outros mamíferos.

Funções, deficiência e toxicidade

A tiamina apresenta funções coenzimáticas e não coenzimáticas. Sua principal forma coenzimática é a TP, cuja síntese requer adenosinatrifosfato (ATP), Mg^{+2} e TFC, conforme observado na Figura 8.2. Como coenzima, a TP catalisa reações de:

- Descarboxilação oxidativa e não oxidativa dos alfacetoácidos

- Descarboxilação oxidativa do piruvato – via formação da acetil-coenzima A (CoA), composto imprescindível da via metabólica do ciclo de Krebs (Figura 8.3)
- Descarboxilação oxidativa do alfacetogluturato
- Transcetolação, importante reação da via das pentoses-fosfato* (Figura 8.4).

Com base no seu papel nessas reações, mostra-se que a tiamina, na forma de TP, é essencial para o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios, a produção de energia, a viabilidade celular e o bom funcionamento neuronal. O aumento da ingestão de carboidratos, mantendo-se condições isocalóricas na dieta, reduz os níveis plasmáticos e urinários de tiamina.¹

A presença da TT na maioria dos tipos de células, de bactérias a mamíferos, sugere um papel mais geral no organismo, mas essa questão permanece indefinida.² É provável que essa molécula desempenhe uma função não coenzimática no tecido nervoso, observando-se maior concentração nas células neuronais e em outros tecidos excitáveis, como o músculo esquelético. *In vitro*, a TT ativa os maxicanais de Cl^- das células do neuroblastoma e controla o número de canais funcionais, possivelmente mediante fosforilação, efeito que representa a primeira ação demonstrada da TT sobre os canais iônicos.

Como a tiamina pode ser armazenada no organismo somente por um curto período antes de ser excretada, sua ingestão dietética regular torna-se necessária para manter os níveis sanguíneos adequados. Deficiências de vitamina B₁ podem ocorrer caso a recomendação de ingestão diária não seja atendida e mantida, o que pode ser observado em casos de má nutrição, uso abusivo de álcool, jejuns frequentes, vômitos persistentes e em casos de má absorção de tiamina. Ainda, em razão de sua participação no metabolismo dos carboidratos, o consumo excessivo desse macronutriente pode resultar em deficiência caso não haja aumento da ingestão de tiamina para compensar. Nos países em desenvolvimento, a causa fundamental da deficiência

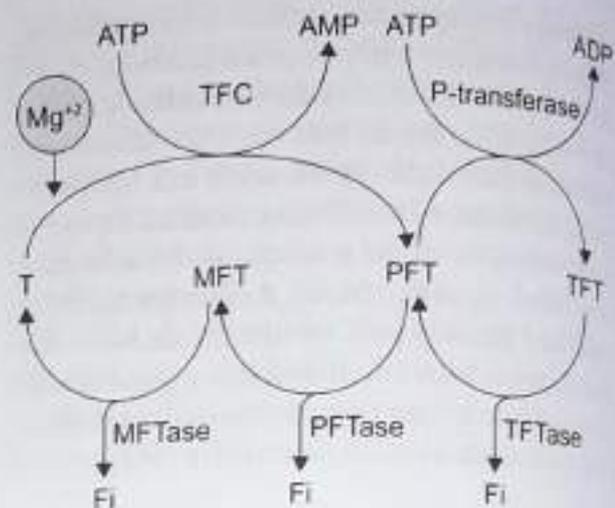


Figura 8.2 Interconversão dos produtos da tiamina. T: tiamina livre; TM: tiamina-monofosfato; TT: tiamina-trifosfato; TP: tiamina-pirofosfato; Pi: fósforo inorgânico; TFC: tiamina pirofosfoquinase; P-transferase: tiamina pirofosfato quinase; TMase: tiamina monofosfatase; TPase: tiamina pirofosfatase; TTase: tiamina trifosfatase; Mg^{+2} : ion magnésio.

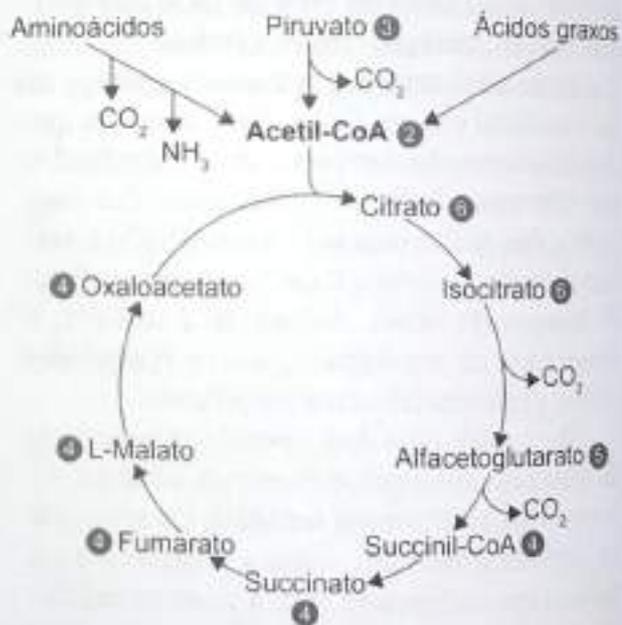


Figura 8.3 Ciclo de Krebs. Os números circulos indicam o número de átomos de carbono em cada um dos intermediários do ciclo.

de tiamina refere-se à ingestão deficiente: crianças em fase de amamentação cujas mães estejam deficientes e adultos com elevada ingestão de carboidratos derivados sobretudo do arroz polido. Já em países desenvolvidos,

* A transcetolação não é uma via direta do ciclo glicolítico principal para o metabolismo dos carboidratos, mas uma fonte importante de pentoses para a síntese de ácidos nucleicos e de NADPH para a produção de ácidos graxos.

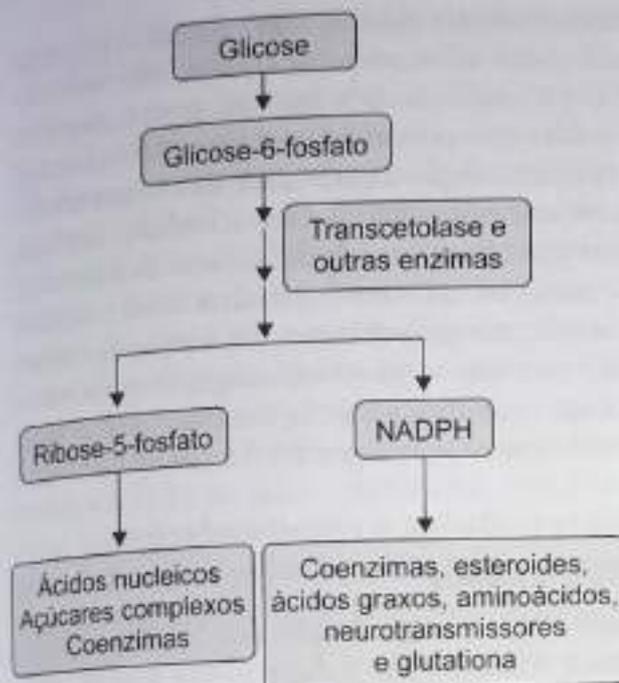


Figura 8.4 Via da pentose-fosfato. A transcetolase é uma enzima dependente de tiamina importante na quebra da glicose na via bioquímica chamada via da pentose-fosfato. A glicose é inicialmente convertida em glicose-6-fosfato, que entra na via da pentose-fosfato, na qual é modificada pela enzima transcetolase. Durante a reação, dois produtos são formados: o açúcar ribose-5-fosfato e a molécula de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH). A ribose-5-fosfato é necessária para a síntese de ácidos nucleicos, moléculas de açúcares complexos e coenzimas. O NADPH fornece átomos de hidrogênio para reações químicas que resultam na produção de coenzimas, esteroides, ácidos graxos, aminoácidos e neurotransmissores, além de exercer importante papel na síntese de glutatona, componente essencial para a defesa do organismo contra o estresse oxidativo.

a causa mais frequente é o alcoolismo. Um aumento das necessidades de tiamina decorrente de exercício físico excessivo, febre, gravidez, lactação ou fase de crescimento no adolescente pode precipitar manifestações clínicas em indivíduos com estado marginal de tiamina. A deficiência de tiamina em alcoólicoss crônicos é causada por múltiplos fatores, incluindo ingestão reduzida de tiamina, absorção intestinal alterada (na qual também influencia a deficiência concomitante de folato e/ou de proteínas), fosforilação defeituosa e deficiência de apotransceto-lase.

Os baixos níveis de tiamina no organismo podem resultar em redução da atividade en-

zimática, alteração da atividade mitocondrial, metabolismo oxidativo prejudicado e diminuição da produção de energia. Como a tiamina é necessária como coenzima para a piruvato descarboxilase, por exemplo, sua carência leva ao acúmulo de piruvato e à consequente respiração anaeróbica, que ocasiona acidose láctica – principal causa dos sintomas decorrentes da deficiência.³ Muitas células e órgãos podem ser afetados, com possibilidade de morte celular. Os neurônios, que apresentam altas exigências de energia, são especialmente vulneráveis a um déficit de tiamina.

O beribéri e a síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK) compreendem as duas complicações mais comuns em decorrência de uma deficiência de tiamina, embora a ocorrência simultânea dessas duas síndromes em um indivíduo seja rara.

Os primeiros sintomas do beribéri são inespecíficos e incluem supressão do apetite, constipação intestinal, náuseas, abatimento, fadiga, neuropatia periférica e perda de peso. Com a progressão da deficiência, os sintomas crônicos podem começar a se apresentar como beribéri úmido ou beribéri seco. As manifestações mais importantes do beribéri úmido comprometem o sistema cardiovascular, consistindo em aumento do tamanho do coração (especialmente o ventrículo direito), vasodilatação periférica, edema em membros inferiores, taquicardia e mal-estar respiratório (em virtude de edema pulmonar), constituindo um quadro clássico de insuficiência cardíaca congestiva. Já as complicações do beribéri seco incluem perda de massa muscular e são predominantemente neurológicas, com envolvimento do sistema nervoso periférico, observando-se comprometimento simétrico sensitivo, motor e reflexo.

A SWK é outro distúrbio causado pela deficiência de tiamina, tipicamente observado em alcoolistas. Afeta o sistema nervoso central e consiste em duas síndromes distintas que podem frequentemente se apresentar juntas. A encefalopatia de Wernicke ocorre precocemente no curso da doença e se caracteriza por lesões cerebrais não inflamatórias. Pode se apresentar com ataxia, oftalmoplegia, nistagmo, hemorragias pontuadas no cérebro, confusão, anormalidades no equilíbrio, vômitos, febre e deterioração mental progressiva. A ausência

de tratamento da encefalopatia de Wernicke pode evoluir e incluir a psicose de Korsakoff, quando os indivíduos podem apresentar delírios, confabulações, confusão mental e perda de memória permanente. A administração de tiamina produz melhora nesses quadros, devendo ser a mais precoce possível, visando a prevenir danos cerebrais irreversíveis.

Enquanto a deficiência grave de tiamina pode ser mortal pelo desenvolvimento simultâneo de sintomas cardiovasculares e neurológicos, a deficiência subclínica consiste em sintomas menos evidentes, como cansaço, cefaleia e diminuição da produtividade. Por isso, é importante observar o impacto da deficiência limitrofe na saúde de uma população, já que indivíduos com deficiência subclínica de tiamina apresentam maior risco de beribéri em situações de estresse por condições fisiológicas ou patológicas extremas.

Tratando-se de uma vitamina hidrossolúvel, cujos excessos são rapidamente excretados pelos rins, não se conhecem efeitos tóxicos da tiamina em seres humanos, a não ser com doses orais muito altas e em alguns casos de doenças gástricas. Reações alérgicas foram descritas após injeções com doses que superaram em mais de 100 a 200 vezes a ingestão diária recomendada (RDA).

Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional relativo à tiamina pode ser realizada pela história individual (inquérito alimentar, dados demográ-

ficos, história clínica, entre outros aspectos), pelo exame físico e pelos exames laboratoriais. Para a avaliação laboratorial, podem ser utilizadas três provas bioquímicas e funcionais: a determinação da atividade da enzima transacetolase eritrocitária (sua atividade diminui nas primeiras fases da deficiência de tiamina); a excreção urinária de tiamina antes e depois de sobrecarga (portanto, um índice de ingestão recente); e os níveis sanguíneos da vitamina (quantificação da tiamina livre e seus fosfoésteres no sangue total e nos eritrócitos).

Necessidades e recomendações nutricionais

Em 1998, a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura preconizou que 0,5 mg de tiamina por 1.000 quilocalorias (kcal) seria suficiente para suprir as necessidades diárias dessa vitamina em seres humanos de qualquer idade.⁴ Na gravidez, entretanto, uma ingestão adicional de 0,4 mg/dia é recomendada para uma adaptação ao crescimento materno e fetal e ao aumento da ingestão calórica materna, além de ser importante pela influência da ingestão de tiamina na concentração dessa vitamina no leite materno.^{5,6} A Tabela 8.2 apresenta a RDA estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tiamina, riboflavina e niacina.

Fontes alimentares

Quantidades moderadas de tiamina podem ser encontradas na maioria dos alimentos.

Tabela 8.2 Ingestão diária recomendada (RDA) para tiamina, riboflavina e niacina conforme grupo etário e estado fisiológico.

Grupos	Tiamina (mg/dia)	Riboflavina (mg/dia)	Niacina (mg EN* /dia)
Lactentes	0,2 a 0,3	0,3 a 0,4	2,4
Crianças de 1 a 9 anos	0,5 a 0,9	0,5 a 0,9	6 a 12
Adolescentes e mulheres	1,1	1,0 a 1,1	14
Adolescentes e homens	1,2	1,3	16
Gestantes	1,4	1,4	18
Nutrizes	1,5	1,6	17

*EN = equivalente de niacina: considera a quantidade de niacina existente no alimento e a quantidade de niacina que, teoricamente, pode ser produzida pela biossíntese em seres humanos a partir do precursor triptofano, levando-se em conta que cada 60 mg de triptofano da dieta equivalem a 1 mg de niacina.

Fonte: FAO/OMS (1998).⁴

mas as fontes alimentares mais ricas nessa vitamina são grãos integrais, arroz integral, carne de porco, frango, soja, nozes, feijões secos, ervilhas e leveduras. Nos cereais, a vitamina está concentrada principalmente no germen, cobrindo cerca de 40% das necessidades de tiamina em seres humanos. Em alguns países, a farinha de trigo é enriquecida com tiamina, já que esta se perde durante o processamento. Outros alimentos que contribuem de maneira significativa para a ingestão diária de tiamina são as carnes em geral e seus derivados, verduras, leite e derivados, frutas e ovos. Um estudo realizado na Itália constatou que as carnes e seus produtos são responsáveis por um suprimento de 24% das necessidades diárias de tiamina.⁷

RIBOFLAVINA (B₂)

Histórico

A riboflavina ou vitamina B₂ foi isolada pela primeira vez em 1879 pelo químico inglês Wynter Blyth a partir de seus estudos sobre a composição do leite de vaca, que identificaram um pigmento amarelo brilhante no soro do leite inicialmente nomeado "lactocromo". Vários nomes foram propostos para

o composto, como lactoflavina e ovoflavina, com vistas a referenciar o alimento do qual havia sido isolado. Por causa da cadeia ribitol característica da molécula, o prefixo ribo- acabou sendo consagrado no nome pelo qual se conhece a vitamina atualmente. Identificada e sintetizada em 1935, a riboflavina teve sua estrutura coenzimática mais simples, o 5'-fosfato de riboflavina (mononucleotídeo de flavina ou FMN), descrita em 1937 pelo médico sueco Hugo Theorell. Em 1938, Warburg e Christian isolaram e caracterizaram o grupamento prostético mais abundante, a flavina-adenina dinucleotídeo (FAD).

Características químicas

A riboflavina é definida quimicamente como 7,8-dimetil-10-ribitol-isoaloxazina e tem uma estrutura planar, apresentada na Figura 8.5. A vitamina livre consiste em uma base fraca e é pouco solúvel em soluções aquosas.

A riboflavina é precursora de duas coenzimas firmemente ligadas às moléculas de desidrogenases conhecidas como flavoproteínas ou flavina-desidrogenases: a riboflavina-5'-fosfato (FMN) e a FAD. A riboflavina é convertida em coenzimas no interior do citoplasma das células da maioria dos tecidos, mais

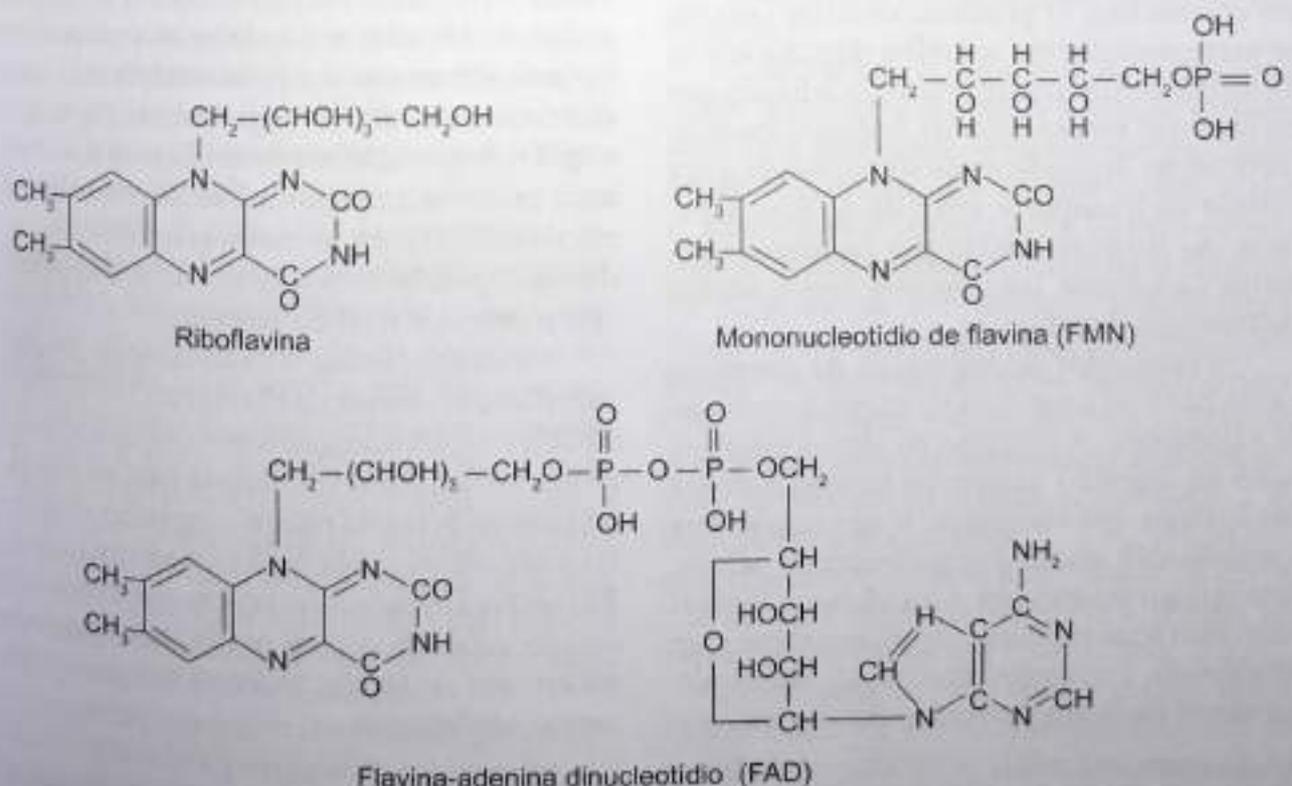
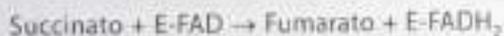


Figura 8.5 Estrutura da riboflavina e de suas formas coenzimáticas.

particularmente do intestino delgado, do fígado, do coração e dos rins. A riboflavina e suas coenzimas são sensíveis aos álcalis e aos ácidos, sobretudo quando há luz; a prática de adicionar bicarbonato de sódio às verduras para que adquiram um aspecto mais fresco acelera a fotodegradação da riboflavina.

A FMN forma-se primeiro a partir da riboflavina mediante a adição de um grupo fosfato com a intervenção catalítica da enzima flavocinase; segue-se a combinação da FMN com uma molécula de ATP para formar FAD, reação catalisada pela FAD sintetase ou pirofosforilase (Figura 8.6). Muitas das mais importantes enzimas dos mamíferos contêm FAD em ligação covalente, como a desidrogenase succínica, que catalisa a seguinte reação integrante do ciclo de Krebs:



Em que: "E" representa a molécula de desidrogenase succínica.

Metabolismo

Um pré-requisito para a absorção da riboflavina dietética é a hidrólise de FAD e FMN a riboflavina, catalisada por fosfatases não específicas das membranas da borda em escova dos enterócitos. O processo absorptivo ocorre na parte superior do aparelho digestório e se faz mediante um transporte especializado que envolve um mecanismo de fosforilação-desfosforilação dependente de sódio, ligado a um sistema de transporte ativo de ATPase saturável. As flavinas unidas por ligações covalentes são quase inacessíveis como fontes nutricionais da vitamina.

Os antiácidos de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio retardam a absorção da riboflavina. A ingestão de álcool interfere tanto na digestão quanto na absorção direta das flavinas dos alimentos, o que sugere que a reabilitação inicial dos pacientes alcoólicos desnutridos poderia ser mais eficaz se fossem administrados suplementos vitamínicos com riboflavina em complemento às fontes alimentares ricas em derivados flavínicos.

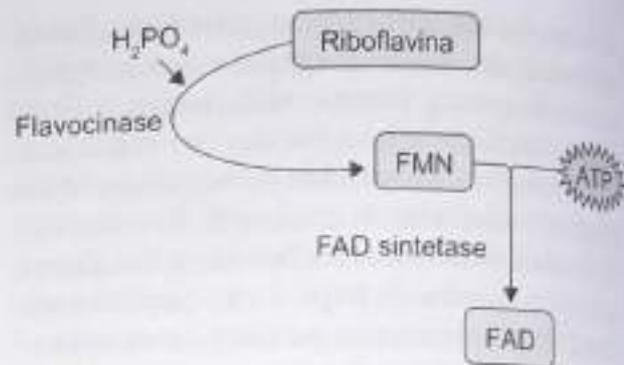


Figura 8.6 Formação de FMN e FAD.

Dois fatores que aumentam a absorção de riboflavina no intestino são os sais biliares, que elevam também a absorção de FMN, e a própria presença do alimento, que diminui a velocidade de esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal, possibilitando um maior contato da riboflavina com a superfície absorptiva.

Vários metais (como o zinco, o ferro e o cobre), fármacos (como a cafeína, a teofilina e a sacarina), as vitaminas C e a niacina, o triptofano e a ureia formam quelatos ou complexos insolúveis com a riboflavina e a FMN, podendo alterar a biodisponibilidade de ambos.

No sangue humano, o transporte de flavinas implica união mais frouxa à albumina e mais forte a diversas globulinas. A principal união da riboflavina e de seus compostos fosforilados no soro é aquela estabelecida com diversas classes de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM). A gestação eleva também o nível de uma proteína transportadora de riboflavina em seres humanos, havendo taxas diferenciadas de captação para a vitamina nas superfícies materna e fetal da placenta.

A excreção urinária de flavinas se produz sobretudo em forma de riboflavina (60 a 70%); a FMN e a FAD não aparecem na urina. Como pouca ou nenhuma riboflavina é armazenada, a excreção urinária reflete a ingestão alimentar e os eventos catabólicos e fotodegradativos. Excreção elevada ocorre em pacientes em estado catabólico com perda de nitrogênio ou em uso de fármacos fenotiazínicos ou de certos antibióticos.

* A exposição à luz, sobretudo durante as manobras culinárias, e a conservação do leite em garrafas transparentes podem ser responsáveis pela perda de quantidades apreciáveis de riboflavina e por mudanças no aroma decorrentes da oxidação dos lipídios do leite.

Funções, deficiência e toxicidade

As duas coenzimas flavoproteicas derivadas da riboflavina, FMN e FAD, são fatores limitantes cruciais na maioria dos processos enzimáticos celulares. Elas são imprescindíveis, por exemplo, para a síntese, a conversão e a reciclagem de niacina, folato, vitamina K e vitamina B₆, e para a síntese de todas as proteínas heme, incluindo hemoglobina (Hb), óxido nítrico sintase e proteínas envolvidas na transferência de elétrons, no transporte e armazenamento de oxigênio, em numerosas reações de oxidação-redução: desidrogenação, hidroxilação, descarboxilação oxidativa, dióxigenação e redução de oxigênio a peróxido de hidrogênio. Como a FAD participa da cadeia respiratória, a riboflavina ocupa uma posição central no metabolismo energético.

A riboflavina atua também no metabolismo dos lipídios, agindo como um nutriente antioxidante capaz de prevenir a lesão oxidativa proveniente da peroxidação lipídica, já que a glutatona redutase, importante enzima na proteção contra a peroxidação, requer a presença de FAD.

As evidências acumuladas sugerem que a riboflavina também pode exercer efeitos neuroprotetores em alguns distúrbios neurológicos, como doença de Parkinson, esclerose múltipla e enxaqueca, por meio de seu papel em algumas vias que se acredita estarem prejudicadas nessas condições, como formação de mielina, função mitocondrial e metabolismo do ferro.⁸

A ampla distribuição das coenzimas derivadas da riboflavina no metabolismo intermediário, incluindo participação na regulação dos hormônios da tireoide, na absorção e na utilização do ferro, explica por que a desregulação de qualquer um desses processos pela deficiência grave de riboflavina estaria associada a amplas consequências negativas para várias funções no organismo. As manifestações clínicas da deficiência em seres humanos não têm a especificidade característica de déficits de outras vitaminas. É raro encontrar uma deficiência isolada de riboflavina.

Ingestão alimentar inadequada permanece constituindo a principal causa da deficiência de riboflavina, que é, portanto, comum em indivíduos anoréticos; distúrbios da digestão

e absorção intestinal são outras causas dessa deficiência, como ocorre nos casos de intolerância à lactose (incompatível com o consumo de leite, boa fonte de riboflavina), espru tropical, doença celíaca, malignidade ou ressecção do intestino delgado, bem como obstruções gastrintestinais e biliar. Distúrbios que aumentam a mobilidade intestinal, como a diarreia, a enterite infecciosa e a síndrome do cólon irritável, também podem ocasionar absorção deficiente pela menor permanência do alimento em contato com as células absorptivas intestinais. Além disso, a deficiência pode decorrer de enfermidades, medicamentos e anomalias endócrinas capazes de interferir na utilização da vitamina. As insuficiências tireoidiana e suprarrenal, os fármacos psicotrópicos, os agentes quimioterápicos e alguns antimaláricos inibem a conversão da riboflavina em seus derivados coenzimáticos ativos.

Estados fisiológicos e idade também podem contribuir para uma deficiência de riboflavina. Como exemplos bem documentados, destacam-se as gestantes, crianças em idade escolar e idosos.⁹ Indivíduos ativos que restringem sua ingestão energética ou fazem escolhas dietéticas pobres correm grande risco de desenvolver deficiência de riboflavina, associada à deficiência de vitamina B₆ e tiamina.¹⁰

A deficiência de vitamina B₂ inclui sinais como queilose, estomatite angular, glossite, dermatite nasolabial e, raramente, vascularização da córnea. Em muitos casos, lesões dermatológicas pelo corpo e pelos lábios representam as manifestações iniciais da deficiência de riboflavina. Em adultos, a deficiência dessa vitamina está associada a anemia, diminuição da absorção de ferro, neurodegeneração e neuropatia periférica. Essa deficiência geralmente coexiste com outras deficiências, com apresentação clínica semelhante à da deficiência das vitaminas B₃ e B₆, tendo sido descrita como "pelagra sem pelagra". A correção da deficiência de riboflavina resulta em elevação dos níveis das vitaminas B₃ e B₆.¹¹

O mecanismo pelo qual o estado nutricional limítrofe em riboflavina interfere no metabolismo do ferro é descrito como uma redução de sua mobilização a partir da proteína transportadora ferritina e pelo aumento

da perda gastrintestinal do mineral. A deficiência de riboflavina tem sido sugerida ainda como um fator de risco para doenças cardiovasculares e câncer.^{8,9}

Como a absorção de riboflavina se limita a um máximo de 25 mg de cada vez, não é de esperar que o consumo de megadoses dessa vitamina provoque um aumento da taxa de absorção. Assim, ingestão alimentar de riboflavina várias vezes superior à recomendação diária não ocasionou toxicidade evidente.

Avaliação do estado nutricional

O estado nutricional da riboflavina é mais comumente avaliado pela prova funcional *in vitro* do coeficiente de atividade da glutatona redutase eritrocitária, uma enzima FAD-dependente e com maior atividade em situações de deficiência, refletindo menor saturação da apoenzima com seu cofator nos indivíduos afetados em comparação aos níveis normais.

Necessidades e recomendações nutricionais

A FAO/OMS recomenda uma ingestão de 0,6 mg de riboflavina por 1.000 kcal para a manutenção das reservas teciduais dessa vitamina em adultos e crianças.⁴ Em virtude das demandas extras da gestação e da lactação, a ingestão diária de referência preconiza um adicional de 0,3 mg/dia na gravidez, 0,5 mg/dia extra nos 6 primeiros meses de lactação e 0,4 mg/dia a partir do 6º mês de lactação.⁵ A Tabela 8.2 apresenta a RDA estabelecida pela OMS para tiamina, riboflavina e niacina.

Fontes alimentares

A riboflavina é encontrada em uma ampla variedade de alimentos de origem animal e vegetal, mas carnes, ovos, leite e produtos lácteos são os principais contribuintes da ingestão dietética dessa vitamina. Em razão do enriquecimento de grãos e cereais, houve um grande aumento da ingestão de riboflavina a partir dessas fontes. No leite tanto de vaca quanto de ser humano, a flavina em mais alta concentração é a forma livre, seguida pela FAD, que corresponde a mais de um terço da flavina total. Durante a pasteurização, a maioria dessa FAD é hidrolisada em FMN.

NIACINA (B₃)

Histórico

A doença hoje conhecida como pelagra foi originalmente descrita pelo médico do rei Felipe V da Espanha, Gaspar Casal, em 1735 como "mal de rosa", um agravo com os sintomas clássicos de demência, dermatite, diarreia (nomeada como a doença dos três "D") e, eventualmente, morte.

A enfermidade foi observada em meados do século 19 na Espanha e descrita de forma mais completa alguns anos depois por médicos do norte da Itália, que utilizaram pela primeira vez o termo "pelagra", que em italiano significa "pele grossa". A enfermidade afetava as classes sociais mais baixas, cuja dieta tradicional se baseava em algum tipo de cereal como milho ou sorgo.

A partir de 1905, os casos de pelagra no Sudeste dos EUA tornaram-se comuns, espalhando-se por muitas áreas do Sul a partir de 1909. Nesse mesmo ano, realizou-se na Carolina do Sul a primeira conferência nacional sobre o tema, reunindo cerca de 350 médicos, na qual muitas ideias foram discutidas sobre a causa da doença, entre as quais a de que se tratava de uma infecção.

Em 1914, Joseph Goldberger iniciou investigações sistemáticas dentro do programa de pelagra do Serviço Público de Saúde dos EUA. Como as enfermeiras ou médicos nunca desenvolviam a doença, ele acreditava que a pelagra não era infecciosa e usou o seu próprio corpo em experiências para comprovar sua hipótese. Goldberger imaginou então que uma dieta desbalanceada seria a responsável pela pelagra e persuadiu as autoridades do Mississippi a convocar 12 prisioneiros voluntários para seguir por 6 meses uma dieta experimental (abundante em milho e outros cereais e pobre em produtos cárneos e lácteos) que poderia induzir a pelagra. Após 5 meses, seis homens desenvolveram dermatite; entretanto, a classe médica duvidou que a alimentação tivesse conduzido àquele resultado. Mais tarde, experiências com cães comprovaram, enfim, a influência do fator dietético na etiologia da pelagra.

Em 1935, o bioquímico alemão Otto Warburg conseguiu isolar e identificar a estrutura química da coenzima atualmente chamada de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato. Finalmente, em 1937, após identificação do ácido nicotínico como um fator de crescimento de bactérias, tanto o ácido nicotínico quanto a nicotinamida mostraram-se extremamente potentes na cura da "língua negra" em Wisconsin e de pacientes pelagrosos no Alabama, sendo demonstrado que a deficiência do aminoácido triptofano também levava ao desenvolvimento da pelagra.

Características químicas

As estruturas do ácido nicotínico e da nicotinamida são mostradas na Figura 8.7.

Ambos os compostos são sólidos, brancos, cristalinos e estáveis. A nicotinamida é mais solúvel que o ácido nicotínico em água, álcool e éter e lipossolúvel apenas na forma neutra – isto é, com um nitrogênio sem carga no anel piridina. Suas formas coenzimáticas ativas são o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) e o NAD fosfato (NADP), as quais ocorrem nas formas oxidadas (NAD⁺ e NADP⁺) e reduzidas (NADH e NADPH). O componente de nicotinamida dessas coenzimas serve como transportador temporário de um íon hidreto removido enzimaticamente da molécula do substrato pela ação de certas desidrogenases.

Adições sequenciais de frações ADP-ribose do NAD produzem um longo polímero com ramificações, em média, a cada 40 ou 50 resíduos, o que pode representar um papel no reparo do DNA e na estrutura da cromatina.

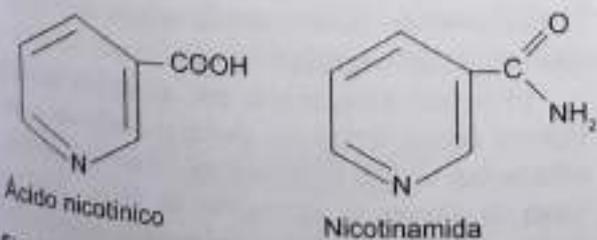


Figura 8.7 Estruturas do ácido nicotínico e da nicotinamida.

Metabolismo

Tanto o ácido nicotínico quanto a nicotinamida são absorvidos com rapidez no estômago e no intestino. Quando as concentrações são baixas, a absorção se faz por difusão facilitada dependente de Na⁺; quando mais altas, predomina a difusão passiva. De 3 a 4 g de niacina ingeridos são absorvidos quase por completo. O NAD e o NADP, principais formas alimentares da niacina, são hidrolisados pelas enzimas da mucosa intestinal e fígado; a nicotinamida, principal forma da niacina que aparece na corrente sanguínea, é transportada aos tecidos que não podem sintetizar as coenzimas a partir do triptofano.

Uma vasta gama de processos e enzimas envolvidos em todos os aspectos da função das células periféricas e cerebrais é dependente de NAD e NADP. Além da produção de energia, esses processos incluem reações oxidativas, proteção antioxidante, metabolismo e reparo de DNA, eventos de sinalização celular (via cálcio intracelular) e a conversão de folato em seu derivado de tetraidrofolato (THF). Os receptores de niacina estão distribuídos tanto periféricamente nas células imunes e no tecido adiposo quanto em todo o cérebro. Os papéis atualmente estabelecidos incluem modulação de cascatas inflamatórias e lipólise antiaterogênica no tecido adiposo.

Após a absorção, o excesso de niacina é metilado no fígado a N¹-metilnicotinamida (NMN), a qual é posteriormente excretada na urina com seus produtos de oxidação (2- e 4-piridona); pode-se também eliminar quantidades menores de niacina e/ou de óxido de niacina como formas hidroxiladas. Okamoto *et al.*¹² observaram que as variações diárias dos dois principais metabólitos (2- e 4-piridona) da niacina foram afetadas apenas pelo estresse físico da exposição ao frio, já que nessa condição há maior gasto de energia, resultando em biossíntese ativada de nicotinamida a partir do triptofano e aumento do metabolismo da nicotinamida.

Em seres humanos, uma importante fonte para satisfazer as necessidades orgânicas de niacina é a sua biossíntese a partir do triptofano, cuja eficiência depende de diversos fatores nutricionais e hormonais. As deficiências de vitamina B₆, de riboflavina ou de

ferro retardam a conversão, já que compreendem cofatores essenciais para as enzimas que intervêm nessa via. A eficiência da conversão aumenta quando a ingestão de proteína, triptofano, energia ou niacina é limitada, além de variar de indivíduo para indivíduo. Para calcular a ingestão nutricional ou os equivalentes de niacina (EN) a partir do triptofano, a Food and Nutrition Board do National Research Council dos EUA recomendou adotar uma proporção média de conversão de 60 mg de triptofano a 1 mg de niacina. Essa relação 60:1 não pode ser aplicada no caso de gestantes, pois a eficiência da conversão é maior nesse grupo durante o 3º trimestre, provavelmente em decorrência de uma estimulação do estrógeno a triptofano oxigenase, que parece ser a enzima limitante da via metabólica.

Quando existe desequilíbrio dos aminoácidos, em especial uma quantidade excessiva de leucina na dieta, pode haver um antagonismo na conversão triptofano-niacina.

Provavelmente as concentrações teciduais de NAD estão reguladas pela concentração extracelular de nicotinamida, que, por sua vez, encontra-se sob controle hepático e influência hormonal. No fígado, o excesso de nicotinamida do plasma é convertido em NAD, que se armazena, e em metabólitos de niacina, que se excretam. O triptofano e o ácido nicotínico também contribuem para os depósitos de NAD. Apesar do baixo conteúdo de nicotinamida desaminase nas células teciduais humanas, a microflora intestinal pode realizar a desaminação no tubo digestivo. A hidrólise do NAD hepático permite a liberação de nicotinamida, que é transportada aos tecidos incapazes de sintetizar coenzimas NADP a partir do triptofano.

Funções, deficiência e toxicidade

Conforme descrito, a niacina é essencial para formar as coenzimas NAD e NADP. O NAD funciona como transportador de elétrons para a respiração intracelular e participa como uma codesidrogenase com as enzimas que intervêm na oxidação das moléculas energéticas. O NADP funciona como doador de hidrogênio nas biossínteses redutoras, como as dos ácidos graxos e esteroides, e, da mesma maneira que

o NAD, como codesidrogenase na oxidação da glicose-6-fosfato a ribose-5-fosfato da via da pentose-fosfato (ver Figura 8.4). O cofator NAD é também necessário em reações importantes que não são de oxirredução.

A deficiência de niacina causa pelagra, cujos sintomas consistem em alterações digestivas, neurológicas e cutâneas, sendo as últimas as mais características: aparece uma erupção pigmentada nas partes expostas à luz, similar às queimaduras solares, de modo que nos casos crônicos a cor pode ser mais escura. Lesões em formato de "colar" ao redor do pescoço, descritas por Casal, indicam doença avançada. As alterações digestivas associam-se a vômitos e diarreia, e a língua fica roxa. Os sintomas neurológicos consistem em depressão, apatia, cefaleia, fadiga e perda de memória. É possível que na etiologia da pelagra estejam envolvidas deficiências de outros micronutrientes necessários à via da conversão de triptofano a niacina, como o cobre, além dos já citados riboflavina, vitamina B₆ e ferro.

Atualmente, em países como a Índia e em algumas regiões da China e da África, a doença continua existindo. Em países desenvolvidos, a pelagra só é encontrada em pessoas alcoolistas. No Brasil, Vannucci *et al.*¹³ observaram que pacientes alcoolistas com pelagra apresentaram valores significativamente menores no índice de massa corpórea (peso/kg²) e na albumina sérica, indicando que certo grau de desnutrição nesses pacientes.

A síndrome de Hartnup, um distúrbio autossômico recessivo, caracteriza-se por alteração na síntese de niacina a partir do triptofano, absorção alterada do triptofano no intestino e/ou aumento da excreção renal, o que se manifesta por sintomas semelhantes aos da pelagra. Os sintomas neurológicos e a dermatite são sensivelmente melhorados com tratamento de nicotinamida em doses elevadas (40 a 250 mg/dia).

O ácido nicotínico, em grandes doses (usado como fármaco), pode reduzir as concentrações séricas de colesterol e triacilglicéris, além de aumentar as frações de HDL. Entretanto, tem vários efeitos colaterais, como eritema, rubor da pele, prurido, urticária, vômitos, diarreia, timpanismo, constipação

intestinal, hiperuricemia, anomalias da função hepática e ocular e, em pacientes com células betapancreáticas disfuncionais, pode causar hiperglicemia. Nesse sentido, é importante salientar que evidências de moderada a alta qualidade sugerem que a niacina não reduz a mortalidade cardiovascular nem a não cardiovascular, o número de infartos fatais ou não fatais, nem o número de derrames fatais ou não fatais, de maneira que são improváveis os benefícios da terapia com niacina na prevenção de eventos cardiovasculares.¹⁴

Avaliação do estado nutricional

Para estabelecer o estado de niacina no organismo, pode-se determinar a excreção urinária de 24 h dos principais metabólitos metilados (NMN e 2-piridona). Níveis urinários de NMN inferiores a 0,8 mg/dia indicam deficiência de niacina. O estado nutricional relativo à niacina pode também ser avaliado por meio da determinação de suas formas fisiologicamente ativas, o NADH e o NADPH.

Necessidades e recomendações nutricionais

Acredita-se que 6 mg de niacina por 1.000 kcal sejam suficientes para suprir as necessidades diárias dessa vitamina.⁴ Como a maior parte das proteínas contém ao redor de 1% de triptofano, teoricamente é possível manter um estado adequado de niacina com uma dieta pobre em niacina, desde que ela contenha pelo menos 100 g de proteínas por dia.

A definição de EN da dieta considera a quantidade de niacina existente no alimento e a quantidade de niacina que, teoricamente, pode ser produzida pela biossíntese em seres humanos a partir do precursor triptofano, considerando-se que cada 60 mg de triptofano da dieta equivalem a 1 mg de niacina. Assim:

$$\text{EN (mg)} = \text{mg de niacina} + \frac{\text{mg de triptofano}}{60}$$

Nesse sentido, recomendam-se 6,6 EN por 1.000 kcal da dieta por dia para suprir as necessidades diárias dessa vitamina, com

adicional para gestantes e nutrizes de 2 EN e 5 EN, respectivamente, por 1.000 kcal/dia.

A Tabela 8.2 apresenta a RDA estabelecida pela OMS para tiamina, riboflavina e niacina.

Para aprender mais | Proposta de exercício

Eduardo tem 25 anos, pesa 79 kg e sua alimentação fornece diariamente uma média de 2.000 kcal e 110 g de proteínas. Considere que a quantidade referente à recomendação diária de ingestão de proteínas (0,8 g/kg) será utilizada primariamente para a síntese e a reposição de proteínas do corpo. Responda:

- Qual a quantidade de proteína disponível para a produção de niacina? Assuma que a quantidade de triptofano para cada 100 g de proteína corresponde a 1 g, ou seja, 1%.
- Se Eduardo não ingerir outras fontes de niacina na dieta, a produção endógena dessa vitamina seria suficiente para suprir as necessidades nutricionais desse nutriente? Se necessário, indique outros meios para atingir as recomendações.

Resposta

Recomendação: 0,8 g de proteínas \times 79 kg = 63,2 g para síntese e reposição proteicas
 Quantidade de proteína disponível para produção de niacina: 110 g – 63,2 g = 46,8 g
 Quantidade de triptofano disponível (1% da proteína): 0,468 g
 Conversão de triptofano em niacina:

$$\begin{aligned} 60 \text{ mg (triptofano)} &= 1 \text{ mg (niacina)} \\ 468 \text{ mg (triptofano)} &= x \\ x &= 468/60 = 7,8 \text{ mg de niacina} \end{aligned}$$

Considerando que a recomendação de ingestão de niacina para homens é de 16 mg EN por dia (ver Tabela 8.2), caso Eduardo não esteja ingerindo fontes alimentares de niacina, a quantidade produzida no organismo a partir de triptofano não será suficiente para suprir as necessidades nutricionais da vitamina. Para tanto, será importante que a alimentação de Eduardo contemple quantidades suficientes de fontes alimentares de niacina, como fígado, levedura, carne de porco, lentilha, carne bovina, entre outros.

Fontes alimentares

A niacina está amplamente distribuída nos reinos animal e vegetal. São boas fontes dessa vitamina leveduras, carnes, fígado, cereais, legumes e sementes. Leite, vegetais de folhas verdes e chá contêm quantidades apreciáveis de niacina (Tabela 8.3). O café tem um alcaloide – a trigonelina – que, na presença de calor e ácido (processo de tostagem), pode formar ácido nicotínico, aumentando em até 30 vezes o conteúdo de niacina.

Durante o preparo do alimento, certa quantidade da vitamina pode ser perdida por hidrólise e dissolução na água de cocção. Nos vegetais, como o trigo e o milho, a niacina pode estar ligada a macromoléculas, o que impede sua disponibilidade como fonte alimentar para os mamíferos. Na América Central e no México, o pré-tratamento do milho em solução alcalina e calor, que fazem parte do processo tradicional na preparação das *tortillas*,* aumenta a disponibilidade da ni-

Tabela 8.3 Conteúdo de tiamina (mg), riboflavina (mg) e niacina (mg) de alguns alimentos por 100 g de parte comestível.

Alimentos	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Niacina (mg)
Achocolatado, pó ^a	1,38	1,02	5
Arroz, integral, cru ^a	0,24	< 0,02	4
Biscoito doce, maisena ^a	1,01	0,42	3,9
Carne, bovina, acém, moída, cozida ^a	< 0,03	0,32	1,8
Carne, bovina, acém, moída, crua ^a	0,15	0,21	4,3
Carne, bovina, contrafilé, sem gordura, grelhada ^a	< 0,03	0,17	4,9
Cereais, mingau, milho, infantil ^a	3,72	0,47	24,2
Cereal matinal, milho ^a	0,76	1,02	11
Ervilha, enlatada, drenada ^a	0,07	0,03	8,6
Farinha, láctea, de cereais ^a	1,43	1,13	9,5
Fígado de qualquer animal ^b	0,24	3,01	13
Leite, desnatado, UHT ^a	0,04	0,26	1,5
Leite fluido, integral ^a	0,04	0,24	1,5
Leite em pó desengordurado ^b	0,35	1,80	0,9
Leite em pó integral ^b	0,29	1,46	0,7
Lentilha, crua ^a	0,11	< 0,01	5,1
Levedura ^b	0,71	1,65	11,2
Ovo, galinha, inteiro, cru ^a	0,07	0,58	0,8
Porco, carne magra ^a	0,95	0,23	5,1
Queijo tipo minas fresco ^b	0,03	0,20	0,1

^aFonte: Tabela NEPA-UNICAMP (2004).¹⁵

^bFonte: Tabela IBGE (1996).¹⁶

* Tradicional panqueca mexicana redonda, chata, grande e seca. É preparada com farinha de milho moído e assada em chapa.

cina ligada. No Brasil, um estudo transversal com dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, considerando uma amostra representativa da população brasileira com 10 anos ou mais de idade, evidenciou tendência de redução da niacina conforme quintis de consumo de produtos ultraprocessados, assim como menor conteúdo médio de niacina em produtos ultraprocessados em comparação aos alimentos *in natura*, minimamente processados e processados.¹⁷ Ainda que os produtos ultraprocessados fossem fortificados com niacina, como ocorre em alguns países, é importante ressaltar que a definição ampliada de alimentação saudável não leva em conta apenas o seu teor em nutrientes, mas também, entre outros aspectos, o nível de processamento do alimento, devendo ser os alimentos *in natura* e minimamente processados a base de uma alimentação equilibrada.¹⁸

ÁCIDO PANTOTÊNICO (B₅)

O ácido pantotênico foi descoberto a partir de pesquisas realizadas com leveduras; a vitamina também foi isolada a partir do fígado e considerada essencial para algumas bactérias e para o crescimento e a prevenção de dermatite em aves. Em 1947, Lipmann *et al.* demonstraram que a CoA contém ácido pantotênico na sua estrutura.¹⁹

Características químicas

Os microrganismos sintetizam o ácido pantotênico a partir do ácido pantoico, ligando-o ao aminoácido beta-alanina.

O ácido pantotênico, também conhecido como vitamina B₅, é relativamente estável em pH neutro, mas o processamento dos alimentos pode causar perdas de até 75% da vitamina.²⁰ A Figura 8.8 mostra a estrutura química do ácido pantotênico e da CoA.

Metabolismo

O ácido pantotênico encontra-se largamente distribuído nos alimentos na forma livre e também na forma conjugada, como CoA ou fosfopanteteína. As formas conjugadas são hidrolisadas no intestino delgado a panteteína, que, sob a ação da pantoteinase, libera o ácido pantotênico.²⁰

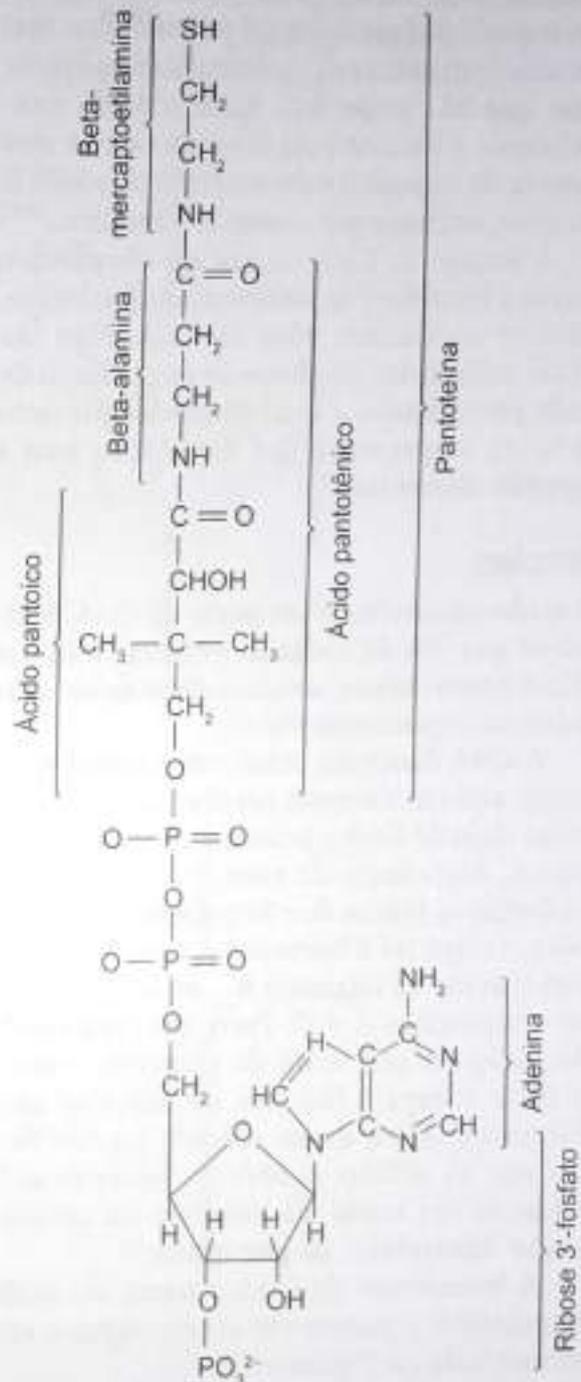


Figura 8.8 Estrutura do ácido pantotênico e da coenzima A.

Muitas bactérias, bem como os vegetais e as leveduras, são capazes de realizar a biossíntese *de novo* da CoA a partir do ácido pantotênico. No entanto, os animais dependem totalmente da alimentação como fonte da vitamina.²¹

A absorção ocorre no jejuno, por transporte dependente de sódio (Figura 8.9). A flora intestinal pode sintetizar a vitamina, mas não se sabe se há absorção no cólon. Aparen-

temente, nenhum outro nutriente interfere na biodisponibilidade do ácido pantotênico, mas estudos realizados em placenta humana mostram que há competição entre o ácido pantotênico e a biotina pela absorção e que esse sistema de transporte dependente de sódio é, portanto, utilizado por ambas as vitaminas.^{20,22}

A síntese da CoA ocorre no citoplasma, porém o local final da síntese é a mitocôndria, onde se encontram 95% da CoA. Não são ainda conhecidos produtos de degradação do ácido pantotênico, o qual é excretado intacto na urina e apresenta boa correlação com a ingestão alimentar.²⁰

Funções

O ácido pantotênico faz parte da CoA. Estima-se que 4% de todas as enzimas utilizem a CoA como cofator, sendo indispensável para todos os organismos vivos.

A CoA funciona como um carreador do grupo acil em diversas reações bioquímicas, como ciclo de Krebs, betaoxidação dos ácidos graxos, degradação do aminoácido durante o catabolismo, síntese de esfingolipídios, aminoácidos, colesterol e hormônios esteroides, Hb, anel corrina da vitamina B₁₂, neurotransmissor e vitaminas A e D. Participa também da alteração da estrutura de proteínas para a enzima cumprir funções ou metabolismo diferentes. Além disso, o ácido pantotênico protege as células contra os processos de oxidação em razão do aumento da concentração intracelular de glutathione.²³

A biossíntese da CoA a partir do ácido pantotênico acontece em cinco etapas e está apresentada na Figura 8.10.

Deficiência

De acordo com os primeiros estudos, ratos submetidos a dieta pobre em ácido pantotênico apresentavam perda de coloração dos pelos e diminuição da concentração da vitamina nos tecidos.²⁴

A deficiência nutricional em seres humanos é rara, pois o ácido pantotênico está largamente distribuído nos alimentos. Há um relato sobre soldados de guerra com desnutrição grave que apresentavam queimação nos pés, atribuído à deficiência de ácido pantotênico, que regrediu após a suplementação de vitaminas do complexo B.²²

A concentração tissular de CoA não se altera mesmo quando há deficiência de ácido pantotênico, sugerindo a existência de mecanismos de aproveitamento da vitamina proveniente do metabolismo de moléculas que a contenham.²⁵

Em condições experimentais, a deficiência de biotina pode ser agravada por uma deficiência simultânea de ácido pantotênico, e a adição da primeira à dieta reduz a gravidade dos sintomas da deficiência do ácido pantotênico, como dificuldades motoras, alteração do crescimento e da maturação dos enterócitos durante o período neonatal e aumento da mortalidade pré-natal.^{21,26}

Em um estudo realizado no Brasil, 80% das crianças que estavam com doença renal em estágio final em tratamento de hemodiálise consumiam ácido pantotênico em quantidades inferiores às recomendações nutricionais.²⁷

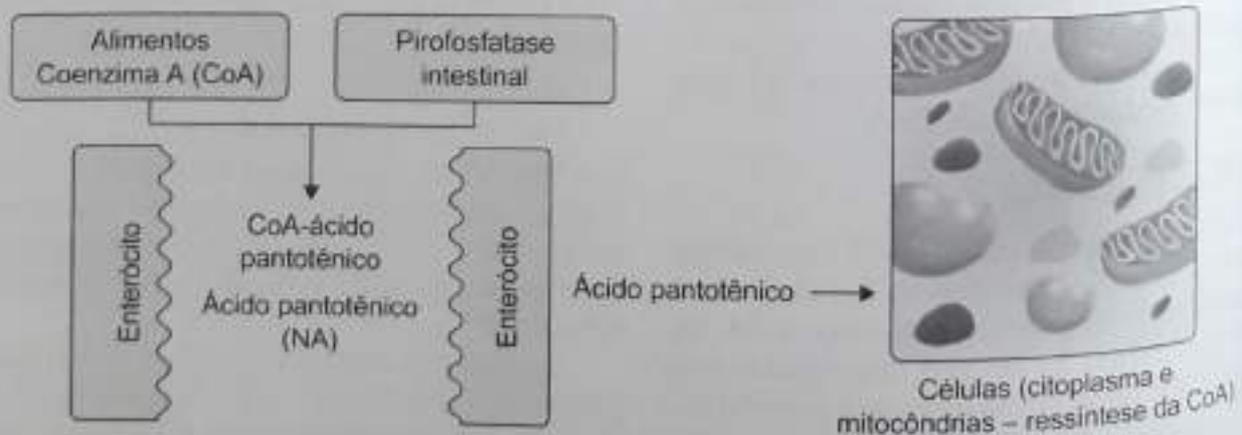
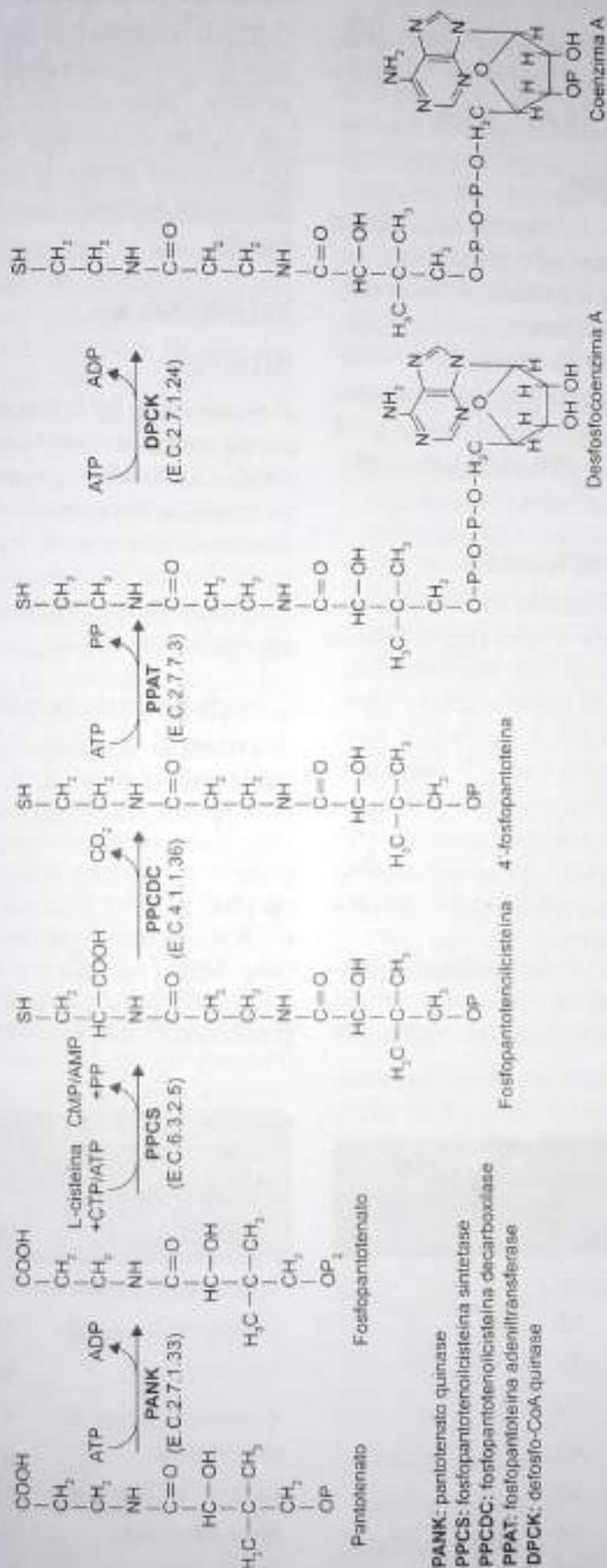


Figura 8.9 Esquema do metabolismo do ácido pantotênico em seres humanos.



PANK: pantotenato quinase
PPCS: fosfopantotencisteína sintetase
PPCDC: fosfopantotencisteína decarboxilase
PPAT: fosfopantoteína adeniltransferase
DPCK: desfosfo-CoA quinase

Figura 8.10 Biossíntese da coenzima A (CoA) a partir do ácido pantotênico.

Toxicidade

O ácido pantotênico tem uma toxicidade mínima. Estudos relatam diarreia e retenção de água com doses de 10 a 20 g/dia.²⁸

Avaliação nutricional

A excreção urinária e a concentração sérica do ácido pantotênico têm sido utilizadas como indicadores do estado nutricional. Entretanto, a taxa da excreção apresenta melhor correlação com a ingestão alimentar.²⁰

Em indivíduos saudáveis, as concentrações sanguíneas de ácido pantotênico livre e total são da ordem de 1,52 e 160 ng/ml, respectivamente.²⁹

Recomendações nutricionais

Recentemente, o Ministério da Saúde e do Bem-Estar do Japão estabeleceu uma categoria de alimentos – alimentos com nutrientes funcionais – na qual o ácido pantotênico é encontrado como um nutriente que contribui para a manutenção da saúde da pele e da mucosa.³⁰

Não são ainda conhecidos efeitos adversos associados ao consumo de suplementos contendo ácido pantotênico e não estão estabelecidas as quantidades máximas permitidas para ingestão.

Na Tabela 8.4, são apresentadas as quantidades recomendadas de ácido pantotênico estabelecidas em 2001.

Tabela 8.4 Ingestão adequada de ácido pantotênico conforme grupo etário.

Grupo etário	Quantidade (mg/dia)
0 a 6 meses	1,7
7 a 12 meses	1,8
1 a 3 anos	2,0
4 a 8 anos	3,0
9 a 13 anos	4,0
> 13 anos	5,0
Gestante	6,0
Nutriz	7,0

Fonte: IOM (2001).³⁰

Fontes alimentares

O ácido pantotênico encontra-se largamente distribuído na natureza. A Tabela 8.5 apresenta a concentração de ácido pantotênico em alguns alimentos. No entanto, a cocção pode causar perda de até 50% nos alimentos de origem animal e de até 78% nos de origem vegetal.

VITAMINA B₆

Histórico

A vitamina B₆ foi inicialmente isolada em sua forma cristalina por Gyorgy e Lepkovsky em 1934; na década seguinte, Snell *et al.* foram os responsáveis pela elucidação das diferentes formas de vitamina B₆ e pelo desenvolvimento de técnicas microbiológicas analíticas para a medição dessa vitamina nos compartimentos biológicos.³¹

Características químicas

A vitamina B₆ compreende um grupo de compostos derivados da 2-metil-5-hidroxi-metil piridinas (Figura 8.11). Quando esses compostos sofrem substituição na posição 4, podem apresentar-se na forma hidroximetil ou piridoxal (PL), formil ou piridoxina (PN) e aminometil ou piridoxamina (PM). Cada uma dessas formas pode ser fosforilada na posição 5 para piridoxal-5-fosfato (PLP), piridoxina-5-fosfato (PNP) e piridoxamina-5-

Tabela 8.5 Concentração de ácido pantotênico em alguns alimentos.

Alimento	Ácido pantotênico (µg/g)
Ovas (atum e bacalhau)	2.320
Geleia real de abelha	511
Leite materno	245 µg/100 ml
Fígado, rins, gema de ovo, brócolis	> 50
Leite em pó desnatado	31
Arroz não polido	20
Arroz polido	4
Suco de maçã	0,23

fosfato (PMP), respectivamente. Entre as formas fosforiladas, o PLP e a PMP são as formas coenzimáticas ativas, sendo o PLP o de maior interesse biológico. Muitos vegetais contêm quantidades variáveis de piridoxina ligada a glicosídeos. No entanto, não está elucidado o papel dessa forma nas plantas, embora acredita-se tratar-se de uma forma de armazenamento da vitamina. A vitamina B₆, na forma de cloridrato de piridoxina, é adicionada a suplementos e alimentos fortificados.

As várias formas de vitamina B₆ são sensíveis à luz quando em solução, sendo relativamente termoestáveis em meio ácido e termolábeis em meio alcalino. Grandes perdas de vitamina B₆ podem ocorrer durante o cozimento em água, no preparo dos alimentos.

Metabolismo

As formas de vitamina B₆ são absorvidas no intestino delgado (principalmente jejuno) por um processo passivo não saturável. As formas fosfatadas são desconjugadas pela ação de fosfatases inespecíficas do trato digestório, e a piridoxina ligada a glicosídeos é normalmente desconjugada por glicosidases da mucosa antes da absorção intestinal. No entanto, em seres humanos, parte da piridoxina ligada a glicosídeos ingerida na dieta pode ser absorvida intacta e, posteriormente, hidrolisada em vários tecidos. Após captação das formas de vitamina B₆ pelos enterócitos, parte pode ser fosforilada e retida na mucosa dos enterócitos ou liberada nessa forma e parte permanece livre (não fosforilada) quando abandona a membrana basolateral do intestino.

As formas de vitamina B₆ (PL, PN, PM, PLP, PNP e PMP) são transportadas no sangue ligadas à albumina ou às hemácias. No entanto, não se conhece o mecanismo de envolvimento das hemácias no transporte das formas da vitamina. Mais de 90% do total de vitamina B₆ encontrada no plasma está nas formas de PL e PLP.

O fígado é o principal órgão responsável pelo metabolismo das formas de vitamina B₆. Após a absorção, elas são conduzidas ao fígado, onde vários processos ocorrem:

- Pela atuação da enzima piridoxina quinase, as formas não fosforiladas de vitamina B₆ que chegam ao fígado são convertidas em suas formas fosforiladas para atuarem como cofatores nas reações
- Por meio da oxidase FMN, as formas fosforiladas são transformadas em PLP, que se une a apoenzimas ou é lançado ao plasma ligado à albumina para atuar nos tecidos (onde, antes de ser utilizado, o grupo fosfato do PLP deve sofrer hidrólise por fosfatases alcalinas)
- O PLP e outras formas fosfatadas de vitamina B₆ sofrem ação das fosfatases alcalinas e são transformados em suas formas livres
- Por meio de reação de oxidação irreversível, o PL é degradado a ácido 4-piridóxico (4-PA), um dos principais metabólitos da vitamina B₆.

Reservas corporais

Estimativas do total de vitamina B₆ armazenado no organismo humano variam de 400 a 1.000 μmol (60 a 170 mg); cerca de 80 a 90%

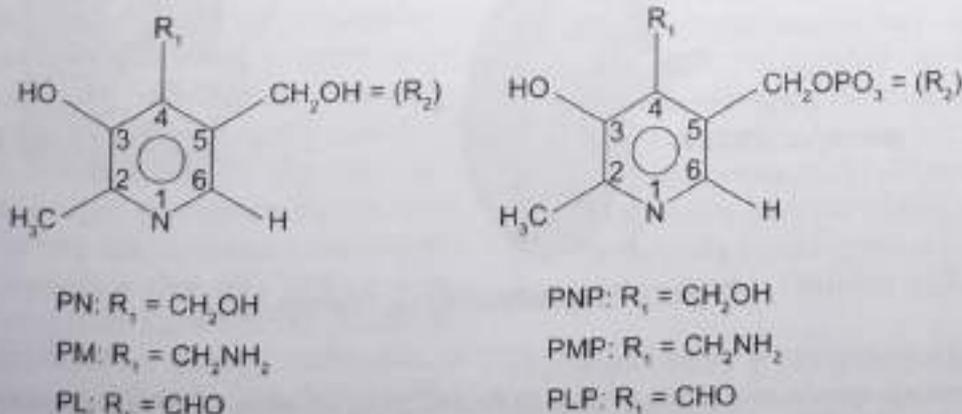


Figura 8.11 Estrutura química dos compostos do grupo da vitamina B₆. PN: piridoxina; PM: piridoxamina; PL: piridoxal; PNP: piridoxina-5-fosfato; PMP: piridoxamina-5-fosfato; PLP: piridoxal-5-fosfato.

desse total encontra-se nos músculos ligados às fosforilases. A quantidade circulante de vitamina B₆ é menor que 1 μmol. Em geral, a meia-vida média da vitamina B₆ é de cerca de 25 dias, com uma taxa de renovação diária inferior a 3%.

Excreção

No fígado, por meio da desidrogenase flavoproteína aldeído, o PL é oxidado a 4-PA – metabólito de excreção inativo. Em dietas normais, a excreção urinária de 4-PA representa mais da metade dos componentes de vitamina B₆ excretados. A proporção da vitamina excretada aumenta em altas doses de sua ingestão (p. ex., grande ingestão da PN em sua forma sintética). A Figura 8.12 apresenta um esquema sobre o metabolismo da vitamina B₆ no organismo.

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade de suplementos de vitamina B₆ é maior que 90%. No entanto, apesar de doses farmacológicas da vitamina serem bem absorvidas, altas doses são eliminadas na urina. As formas encontradas nos alimentos não ligadas a glicosídeos têm biodisponibilidade superior a 75%. Já as ligadas têm biodisponibilidade ao redor de 58%. Em uma dieta mista, contendo cerca de 15% de piridoxina ligada a glicosídeos, cerca de 75% da vitamina B₆ é biodisponível.

Funções

No organismo, as formas coenzimáticas da vitamina B₆ (PLP e PMP) reagem com grupos amino livres para formação da base "Schiff".

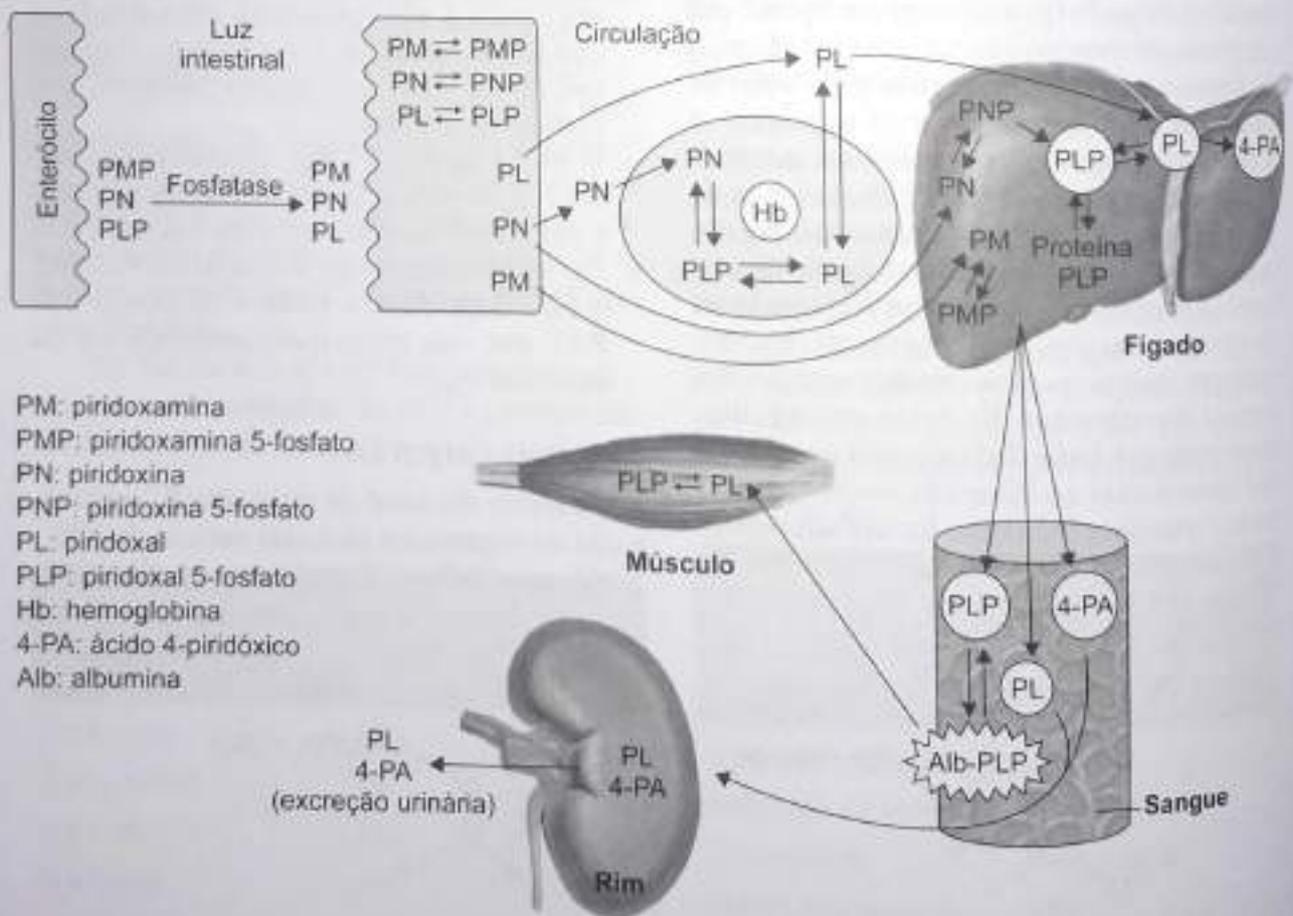


Figura 8.12 Metabolismo da vitamina B₆.

* Todas as transaminases apresentam o piridoxal fosfato (PLP) como grupo prostético. O PLP atua como transportador intermediário de grupos amino para o centro ativo das transaminases. Dessa maneira, o aminoácido que chega se liga ao centro ativo, doa seu grupo amino ao PLP e se afasta na forma de alfa-cetoácido. Para formação da base de Schiff, o grupo carbonila do PLP ligado à transaminase se condensa para formar o composto intermediário covalente ligado (base de Schiff).

O PLP liga-se covalentemente a enzimas e proteínas a partir de sua base "Schiff" com o grupo alfa-amino da lisina. O PLP serve como coenzima de cerca de 100 reações enzimáticas no organismo, incluindo enzimas envolvidas no metabolismo dos aminoácidos, como transaminases, decarboxilases, aldolases e desidratases.

Para a produção da glicose via gliconeogênese, são importantes a atuação do PLP em reações de transaminação e a ação na enzima glicogênio fosforilase. No metabolismo dos lipídios, o PLP atua como cofator para a enzima serina palmitoil transferase envolvida na síntese dos esfingolipídios. A ação desta e de outras enzimas dependentes de PLP na síntese de fosfolipídios poderiam explicar as alterações nos níveis de ácidos linoleico e araquidônico nos fosfolipídios de animais deficientes em vitamina B₆.

O PLP atua também como coenzima para as transaminases nos eritrócitos. Tanto o PLP quanto o PL ligam-se à Hb: o PL liga-se à cadeia alfa da Hb e aumenta sua afinidade pelo oxigênio; o PLP liga-se à cadeia beta, reduzindo a afinidade da Hb pelo oxigênio.

No sistema nervoso, o PLP participa de numerosas reações enzimáticas que resultam na formação de neurotransmissores: serotonina, taurina, dopamina, norepinefrina, histamina e ácido gama-aminobutírico. Lactantes e adultos alimentados com dietas com baixo conteúdo de vitamina B₆ têm apresentado registros eletrencefalográficos anormais e convulsões.

Deficiência e toxicidade

Na deficiência de vitamina B₆, os sinais clínicos surgem em estágios mais avançados e incluem: anemia microcítica, estomatite, queilose, glossite, irritabilidade, depressão, confusão, registro eletrencefalográfico anormal e convulsões. A deficiência da vitamina pode também levar à hiper-homocisteinemia, uma vez que a enzima cistationina betassintase (CBS), que catalisa a transulfuração e a remoção da homocisteína, é PLP-dependente. Alguns medicamentos, como a isoniazida, a ciclosserina e a penicilamina, podem formar complexos com o PLP e provocar deficiência de vitamina B₆. Indivíduos alcoolistas apresentam menores níveis plasmáticos de vita-

mina B₆ que independem da dieta e dos defeitos no metabolismo causados pelo dano hepático. O acetaldeído, um produto de oxidação do etanol, diminui os níveis celulares de PLP e o separa das proteínas, tornando-o mais suscetível à hidrólise pelas fosfatases.

Neuropatia sensorial e fotossensibilidade têm sido observadas em indivíduos em uso de altas doses de piridoxina (1 a 6 g/dia) para tratamento de condições como síndrome pré-menstrual e asma. Um limite máximo de ingestão diária para adultos foi estabelecido para a piridoxina: 100 mg/dia, valor que corresponde aproximadamente à quantidade total de vitamina B₆ estocada no organismo de indivíduos saudáveis.³²

Avaliação do estado nutricional

Para a avaliação do estado nutricional de vitamina B₆ nos indivíduos, podem ser utilizados os métodos de determinação diretos e os indiretos. Além disso, é importante que se conduza uma avaliação dietética para investigar a ingestão de proteínas e de vitamina B₆, uma vez que o aumento da ingestão proteica reduz os níveis plasmáticos de PLP e a excreção urinária de 4-PA.

Nas avaliações diretas, os metabólitos da vitamina são medidos diretamente. O método mais utilizado é a dosagem plasmática de PLP, que deve ser interpretado com cautela, uma vez que vários fatores podem afetar sua concentração, como aumento no consumo proteico, tabagismo e idade. Outra medida direta utilizada, para avaliações a curto prazo, é a dosagem de 4-PA urinário.

Nas avaliações indiretas, utilizam-se medidas indicativas das vias metabólicas ou enzimas que necessitam de PLP, admitindo-se que essas determinações são estimativas dos níveis de PLP nos tecidos. As dosagens dos metabólitos urinários do triptofano e da metionina e a atividade e a estimulação da transaminase eritrocitária são as mais comuns. A avaliação dos padrões eletrocardiográficos e a medição da homocisteína plasmática são medidas indiretas também utilizadas.

Necessidades e recomendações nutricionais

A RDA de vitamina B₆ para adultos de 19 a 50 anos e também para gestantes é de 1,9 mg/

dia. Para adultos acima de 50 anos, a recomendação é de 1,5 mg/dia para as mulheres e de 1,7 mg/dia para os homens. A ingestão adequada para crianças de até 1 ano de idade baseou-se no conteúdo de vitamina B₆ no leite de mães bem nutridas. Uma vez que a vitamina B₆ é cofator para várias reações do metabolismo dos aminoácidos, é provável que as necessidades dessa vitamina aumentem quando da alta ingestão proteica. No entanto, até o presente momento, os estudos sobre a relação entre ingestão proteica e necessidade de vitamina B₆ não são consistentes para fundamentar recomendações nutricionais baseadas nos níveis de ingestão proteica.³²

A recomendação de vitamina B₆ para a população geral preconizada pela OMS é de 0,6 a 1 mg por 1.000 kcal ingeridas.³³

Fontes alimentares

O fato de não se encontrar a vitamina B₆ ligada a glicosídeos em produtos animais sugere que não tenha função biológica. Nas plantas, vitamina B₆ ligada a glicosídeos pode ser uma forma de armazenamento. Batatas, espinafres, feijões e outras leguminosas são ricos em vitamina B₆ na forma ligada a glicosídeos. Em geral, alimentos de origem vegetal contêm principalmente PN, enquanto produtos animais têm maior conteúdo de PL e PM (principalmente nas formas fosforiladas).

Boas fontes de vitamina B₆ incluem levedo, germen de trigo, carne de porco, fígado, cereais integrais, leguminosas, batatas, banana e aveia. A Tabela 8.6 aponta o conteúdo de vitamina B₆ em algumas fontes alimentares.

BIOTINA (B₇)

Entre 1920 e 1930, verificou-se que ratos alimentados com uma dieta rica em clara de ovo crua apresentavam dermatite, alopecia e anormalidades neurológicas, mas que esses sinais poderiam ser evitados por um "fator protetor X" encontrado na batata, no levedo, na gema de ovo, no leite e no fígado. A esse "fator protetor X" foi dado o nome de vitamina H, posteriormente chamada de biotina.³⁴

A substância encontrada na clara do ovo responsável pelos sintomas mencionados é a avidina, uma glicoproteína que se liga fortemente à biotina, impedindo sua absorção.³⁴ A estrutura química da biotina foi determinada em 1942 e sintetizada após 1 ano.

Características químicas

A biotina é uma vitamina hidrossolúvel, com três carbonos assimétricos e oito isômeros. Apenas a forma d-biotina ocorre na natureza e é enzimaticamente ativa (Figura 8.13).³⁵

Metabolismo

A biotina é sintetizada apenas pelos microrganismos e pelos vegetais. É largamente encontrada nos alimentos, mas em baixas concentrações, na forma livre ou ligada a proteínas – especificamente ao aminoácido lisina. As proteases do suco pancreático quebram a ligação da biotina com a proteína, liberando o complexo biotina-lisina, chamado de biocitina.³⁶

A biotinidase, enzima liberada pelo pâncreas e pela mucosa intestinal, quebra a ligação da biotina com a lisina, uma vez que a

Tabela 8.6 Conteúdo de vitamina B₆ em alguns alimentos.

Alimento	Porção	Peso (g)	B ₆ (mg)
Carnes e derivados	1 bife médio	85	1,216
Grão-de-bico	1 copo	240	1,135
Extrato de tomate	1 copo	262	0,996
Atum (fresco, cozido, seco)	1 filé médio	85	0,882
Banana (crua)	1 unidade	150	0,867
Nozes, castanhas	1 copo	143	0,711
Batata	1 unidade	202	0,628

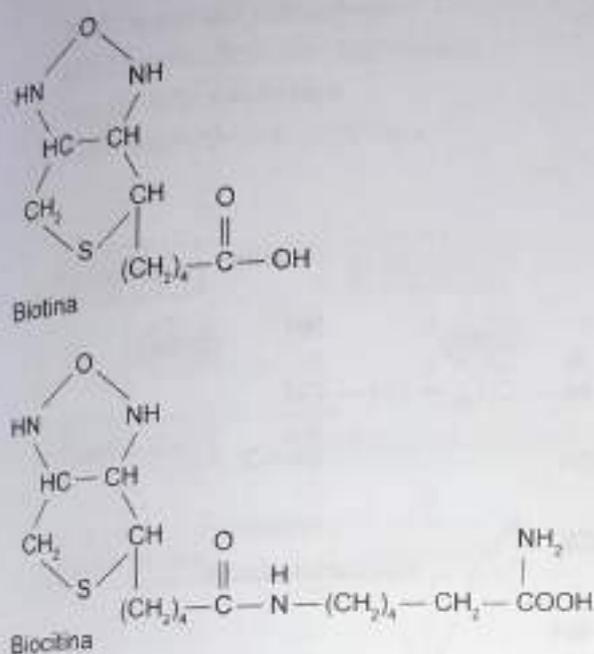


Figura 8.13 Estrutura química da biotina e da biocitina.

absorção da biocitina é ineficiente. A absorção da biotina livre é maior no jejuno, diminui à medida que avança para o íleo e ocorre de forma ativa, dependente de sódio.^{36,37} Há síntese de biotina pela flora intestinal, mas essa biotina endógena não está disponível para absorção, pois permanece ligada dentro das bactérias, e a síntese acontece longe do local de absorção da vitamina.³⁵

No interior das células, a biotina liga-se às apocarboxilases por ação da holocarboxilase sintetase (HCS) formando um *pool* intracelular de holocarboxilase, que é bem maior que aquele de biotina livre.^{36,37} A quantidade de biotina livre na célula é regulada por um balanço entre a captação e a liberação celular, bem como pela reciclagem da biotina ligada às proteínas.³⁶ A holocarboxilase sofre proteólise e a biocitina é degradada pela biotinidase citoplasmática; a biotina livre é então liberada para novas reações de carboxilação.³⁷

Aproximadamente 50% da biotina ingerida é excretada na urina; quando administrada via intravenosa, 41% é excretada na urina.³⁶ A Figura 8.14 mostra o metabolismo intracelular da biotina.

Funções

A biotina funciona como cofator no metabolismo intermediário das reações de carboxilação.

Já foram identificadas pelo menos quatro enzimas nas quais a biotina atua como cofator – acetil-CoA carboxilase, piruvato carboxilase, propionil-CoA carboxilase e metilcrotonil-CoA carboxilase –, envolvidas no alongamento dos ácidos graxos, na gliconeogênese e no catabolismo de diversos aminoácidos e de ácidos graxos não comuns, isto é, que contêm 15 ou 17 átomos de carbono.³⁵

A Figura 8.15 mostra a função das enzimas dependentes de biotina no metabolismo humano.

Deficiência

A deficiência de biotina é muito rara, mas pode ocorrer em casos de consumo prolongado e excessivo de clara de ovo crua, em indivíduos submetidos à nutrição parenteral total por longo tempo, em pacientes epiléticos tratados com fármacos anticonvulsivantes, no alcoolismo crônico e por desnutrição energético-proteica grave.^{35,36,39,40} Na placenta humana, há competição no processo de absorção mediada pelo sódio entre a biotina e o ácido pantotênico, o que pode resultar na deficiência dessas vitaminas.

Um dos mais importantes resultados da deficiência de biotina é a síntese diminuída de piruvato carboxilase, enzima-chave no processo de gliconeogênese e no suprimento de quantidades adequadas de acetoacetato para o ciclo de Krebs, gerando hipoglicemia em jejum e cetose. Há algumas evidências de que a deficiência de biotina pode ser um fator importante na síndrome da morte súbita na infância, pois um estudo mostrou que a concentração da vitamina no fígado dessas crianças foi 25% mais baixa do que nas demais crianças.²²

A diminuição da atividade da biotinidase impede a liberação da biotina contida nos alimentos e nas carboxilases, resultando na deficiência secundária da vitamina. A deficiência da biotinidase é uma alteração hereditária autossômica recessiva. Crianças com deficiência de biotinidase podem apresentar danos neurológicos, alopecia, retardo de desenvolvimento, acidúria, convulsão, erupções na pele e problemas respiratórios, sinais que aparecem geralmente a partir da 2ª semana de vida e possivelmente revertidos com o uso

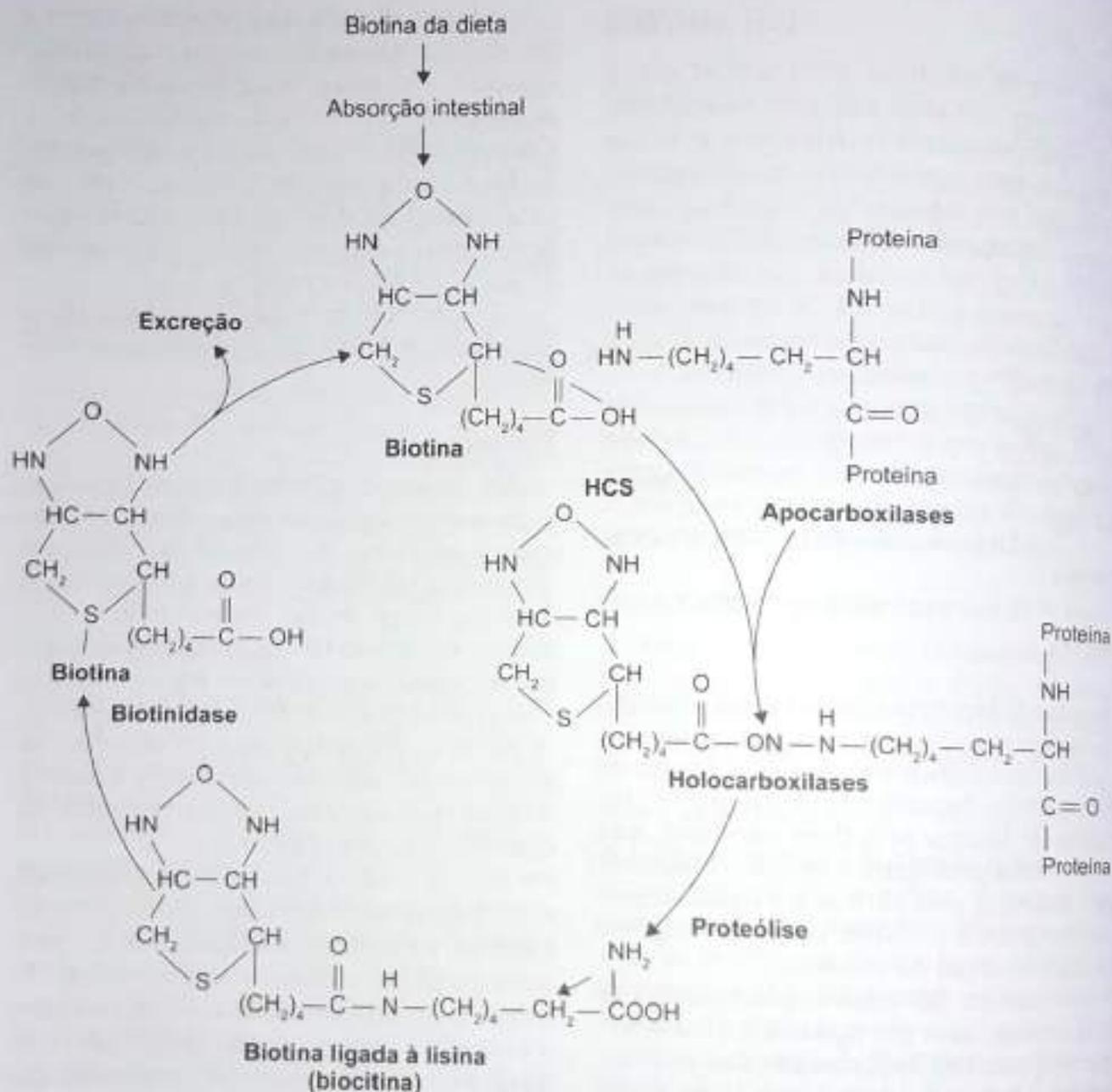


Figura 8.14 Metabolismo intracelular da biotina.

de doses farmacológicas de biotina de 5 a 20 mg/dia.³⁷ A atividade da biotinidase nessas crianças varia de 0 a 30% da atividade média normal. O tratamento deve ser iniciado imediatamente, caso contrário, a criança pode entrar em coma e falecer.

Estima-se que a incidência da deficiência de biotinidase no mundo seja de 1:60.000.⁴¹ No Brasil, foi realizado um estudo entre os anos de 1995 e 1999 que acompanhou 225.136 recém-nascidos (de 2 a 30 dias de vida). No total, 21 recém-nascidos apresentaram baixa atividade sérica da enzima; destes, três tinham deficiência grave (menos de 10%

da atividade normal), 10 apresentavam deficiência parcial (de 10 a 30%), um era homocigoto, quatro eram heterocigotos e três eram normais. Com base nesses resultados, estima-se que a incidência no Brasil seja de 1:9.000, justificando a adoção da triagem neonatal como rotina dos serviços de saúde nacionais, da mesma maneira como realizada em países como Austrália, Áustria, Canadá, Itália, Japão, México, Nova Zelândia, Escócia, Espanha, Suíça, EUA, Alemanha, entre outros.^{41,42}

Uma questão que tem causado preocupação refere-se à diminuição da concentração de biotina durante a gestação, principalmen-

ACC: acetil-Coa carboxilase
 MCC: metilcrotonil-CoA carboxilase
 PC: piruvato carboxilase
 PCC: propionil-Coa carboxilase

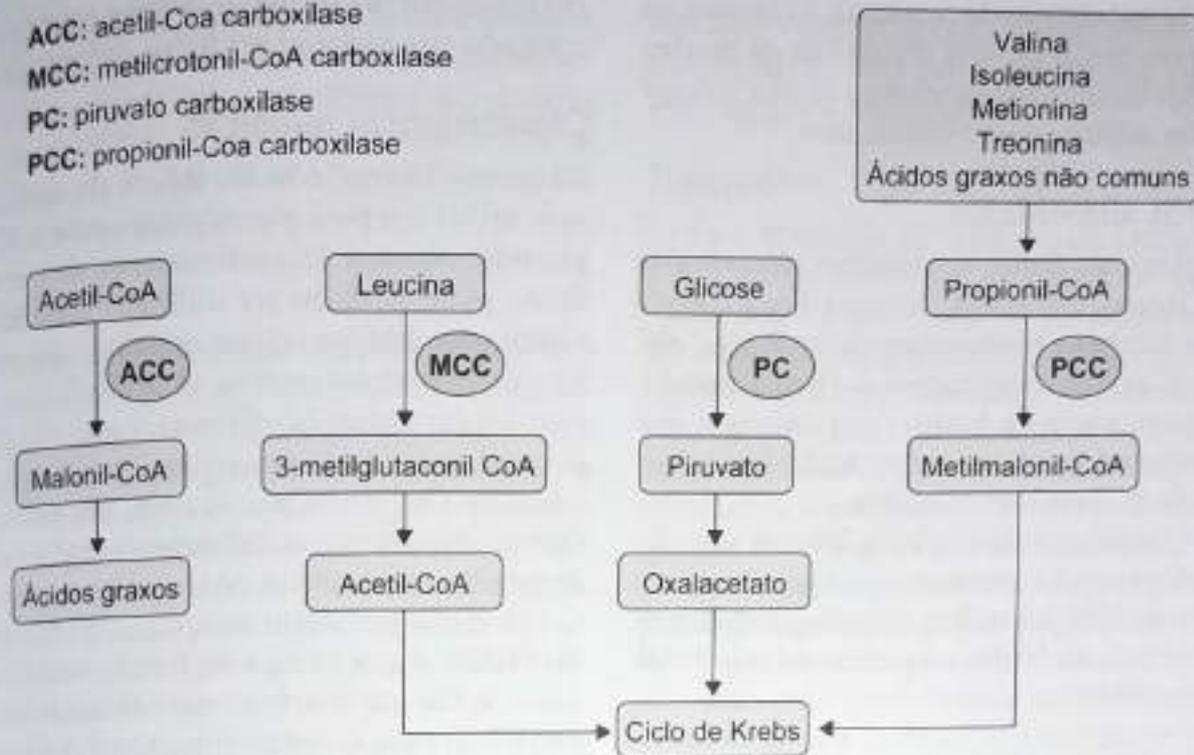


Figura 8.15 Função das carboxilases dependentes de biotina no metabolismo humano.

te no 1^o trimestre, possivelmente em virtude do catabolismo acelerado pelos esteroides. A deficiência da vitamina nessa fase causa aumento da concentração de ácidos graxos com 15 e 17 carbonos, resultando em uma anormalidade na composição dos ácidos graxos, que pode ser teratogênica. Verificam-se alta mortalidade dos embriões de galinhas e perus e malformações fetais em camundongos submetidos a dieta deficiente em biotina.⁴³

Toxicidade

Não são conhecidos casos de toxicidade em seres humanos e não estão estabelecidas as quantidades máximas toleráveis de ingestão.

Avaliação nutricional

A concentração de biotina no sangue total, no plasma e na urina pode ser utilizada como indicador do estado nutricional; a excreção urinária parece ser um indicador melhor, pois reflete a ingestão da vitamina.

A excreção urinária no período de 24 h para indivíduos saudáveis varia de 20 a 65 nmol; abaixo disso, considera-se que o indivíduo se encontra deficiente em biotina.⁴⁴

A concentração plasmática em indivíduos

sadios varia de 0,49 a 1,33 nmol/l, mas não há uma boa relação entre esse indicador e o estado nutricional.^{45,46} No entanto, a administração de glicocorticosteroides eleva a excreção urinária de biotina em ratos, podendo levar a erros de interpretação dos resultados em seres humanos.³⁶

A quantidade de biotina excretada na urina e nas fezes é maior que a da ingestão alimentar, sugerindo que há uma síntese importante de biotina pela flora intestinal. No entanto, não há aproveitamento dessa produção pelo organismo.³⁵

A concentração de biotina no leite humano é de cerca de 10 nmol/l até os primeiros 10 dias pós-parto e chega a 30 nmol/l após esse período.⁴⁷

Todas essas medidas são de difícil interpretação, por conta da presença de biotina ligada às proteínas e de seus metabólitos.³⁵

Necessidades e recomendações nutricionais

Apesar de se conhecer a importância da biotina para o organismo humano, apenas estão estabelecidas as quantidades sugeridas como adequadas.

Há estimativas de consumo de biotina na dieta em torno de 50 a 100 µg/dia de biotina na população europeia adulta e de 30 a 100 µg/dia em adultos norte-americanos.^{35,36}

Fontes alimentares

As principais fontes alimentares são gema de ovo, fígado, rim e soja. A couve-flor e o espinafre também representam boas fontes, enquanto as frutas e as carnes são fontes pobres. A maior parte da biotina nas carnes e nos cereais está ligada ao aminoácido lisina, formando o complexo biocitina.

A biodisponibilidade da biotina nos alimentos varia bastante, mas, em geral, está em torno de 50%; no milho, a biodisponibilidade é próxima de 100%, enquanto no trigo é de apenas 5%.³⁶

ÁCIDO FÓLICO (B₉)

Histórico

O ácido fólico foi descrito inicialmente como o "fator hidrossolúvel de Wills" ou vitamina B₉, encontrado em um preparado de leveduras em 1931. Em 1937, Wills *et al.* descreveram uma anemia macrocítica em mulheres hindus, associada à gravidez, que respondeu à terapia com uma preparação comercial de leveduras. Essa substância foi também observada em extrato de fígado cru não purificado utilizado no tratamento da anemia macrocítica previamente induzida em macacos. A síntese e a identificação da estrutura química do ácido fólico foram realizadas em 1946. O termo "fólico", que deriva do latim *folium* (folha), foi inicialmente utilizado por Mitchell *et al.* em

1941 pelo fato de os pesquisadores terem encontrado esse material em folhas de espinafre.

Características químicas

Os termos "folato" e "ácido fólico" são sinônimos utilizados para pteroilglutamato e ácido pteroilglutâmico, respectivamente. O nome folato pode também ser utilizado genericamente para designar algum membro da família dos pteroilglutamatos. O ácido fólico, a forma mais estável da vitamina, é encontrado em suplementos vitamínicos e alimentos fortificados. Os folatos, por sua vez, são encontrados naturalmente nos alimentos e em formas metabolicamente ativas no organismo.

O ácido pteroilglutâmico (ácido fólico) ou PteGlu é um composto heterocíclico no qual o ácido pteróico (por meio de seu núcleo pteridina) se apresenta conjugado a resíduos de ácido L-glutâmico e uma molécula de ácido para-aminobenzoico (Figura 8.16).

O ácido pteroilglutâmico é um composto oxidado, mas nos alimentos e no organismo humano apresenta-se na forma reduzida. Com exceção do 7,8-di-hidrofolato, todos os folatos reduzidos estão na forma de 5,6,7,8-THF ou H₄ PteGlu_n (Figura 8.17). O número de resíduos do glutamato na molécula do THF pode variar de 1 a 7, chegando até a 11, no qual cada resíduo de glutamato se liga a outro resíduo por meio de uma ligação peptídica.

O ácido fólico cristalino é amarelo e apresenta um peso molecular de 441,4 g/mol. Essa vitamina livre é insolúvel em água fria, mas solúvel em soluções de sal dissódicas (1,5 g/100 ml). Soluções injetáveis da vitamina são preparadas em solução isotônica de bicarbo-

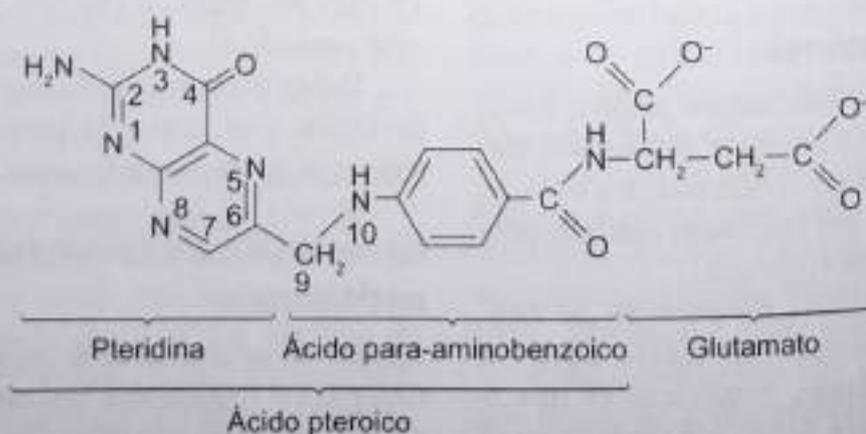


Figura 8.16 Estrutura química do ácido fólico.

nato de sódio. O ácido fólico é destruído a um pH abaixo de 4, sendo relativamente estável a um pH igual ou superior a 5 durante 1 h, a 100°C. A molécula normalmente se fragmenta em pteridina e para-aminobenzoil glutamato.

Metabolismo

As reservas normais de folato no organismo variam de 5 a 10 mg, dos quais aproximadamente metade está no fígado, principalmente na forma de poliglutamato. É provável que a circulação entero-hepática, que transporta cerca de 0,1 mg de folato diariamente, contribua para a manutenção dos níveis séricos de folato. O fígado pode manter os níveis séricos próximos de 4 µg/ℓ durante 1 mês em caso de carência de oferta da vitamina.

No plasma, o folato está distribuído em três frações: o folato livre, o ligado aos transportadores de baixa afinidade e o ligado aos transportadores de alta afinidade.

Absorção

A absorção do folato da dieta em seres humanos ocorre no intestino delgado, principalmente no duodeno e no jejuno.⁴⁸ Antes de serem absorvidos, os poliglutamatos (forma presente nos alimentos) sofrem desconjugação para monoglutamatos pelas enzimas conjugases (do pâncreas e do intestino delgado), por meio de um processo ativo saturável dependente de pH e de sódio. Um pequeno percentual, mas relativamente fixo, do folato ingerido é absorvido por difusão passiva após a sua desconjugação.

Para a absorção do ácido fólico em concentrações fisiológicas, este deve ser convertido no lúmen intestinal e nos enterócitos a formas reduzidas, posteriormente metiladas.

Em altas concentrações, o ácido fólico pode atravessar diretamente a parede dos enterócitos sem tais modificações.

Transporte

Após a absorção do folato pela circulação portal, principalmente na forma de monoglutamatos, parte pode ser metabolizada a derivados de poliglutamato e armazenada no fígado, e parte ser lançada à circulação. No plasma, os folatos conseguem circular livremente ou ligados a proteínas tanto de baixa afinidade e especificidade (como a albumina) quanto de alta afinidade ao folato sérico. As proteínas de baixa afinidade têm um maior potencial de ligação que a quantidade de folato presente no plasma; no entanto, essa afinidade pelo folato é uma constante, independentemente de sua concentração no soro (apenas 50% de saturação). Em razão da baixa concentração das proteínas de alta afinidade pelo folato no plasma, esses carreadores trazem menos de 5% do folato sérico. Por meio das proteínas de alta e baixa afinidade, o folato é conduzido do local de absorção para as células da medula óssea, os reticulócitos, o fígado, o fluido cerebrospinal e as células tubulares renais contra um gradiente de concentração, sugerindo que esse transporte seja ativo.

Reservas

O principal órgão de reserva do folato é o fígado, na forma de derivados de poliglutamatos, que são polímeros de monoglutamatos. Assim, para que os folatos sejam usados pelas células, é necessária a hidrólise prévia da reserva de folato hepático por meio da ação das enzimas poliglutamato conjugase e poliglutamato sintetase, respectivamente.

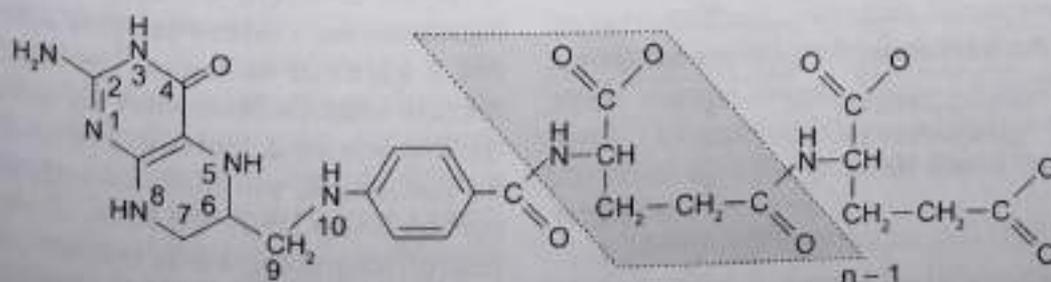


Figura 8.17 Estrutura química do-tetraidrofolato (THF).

Excreção

O folato é excretado na urina e na bile em formas metabolicamente ativas e inativas, e de 100 µg de folato biologicamente ativo são excretados na bile diariamente. Parte do folato secretado na bile pode ser reabsorvido no intestino pela circulação entero-hepática.

A Figura 8.18 resume as etapas do metabolismo do folato no organismo humano.

Biodisponibilidade

Os folatos apresentam-se naturalmente na alimentação na forma de poliglutamatos, enquanto o ácido fólico é encontrado na forma de monoglutamato sintético e/ou ácido pteroilglutâmico.

A biodisponibilidade dos folatos monoglutamatos ingeridos é maior que a dos folatos poliglutamatos, uma vez que sua absorção é dependente de hidrólise prévia pelo organismo.

A forma sintética de ácido fólico (forma oxidada) é mais estável e com maior biodisponibilidade que os folatos naturais. A biodisponibilidade de suplementos de ácido fólico sob condições de jejum é próxima a 100%.⁴⁸

A biodisponibilidade do folato da dieta é menor que 50% e pode ser significativamente ainda menor, uma vez que estudos recentes sugerem que os métodos comumente utiliza-

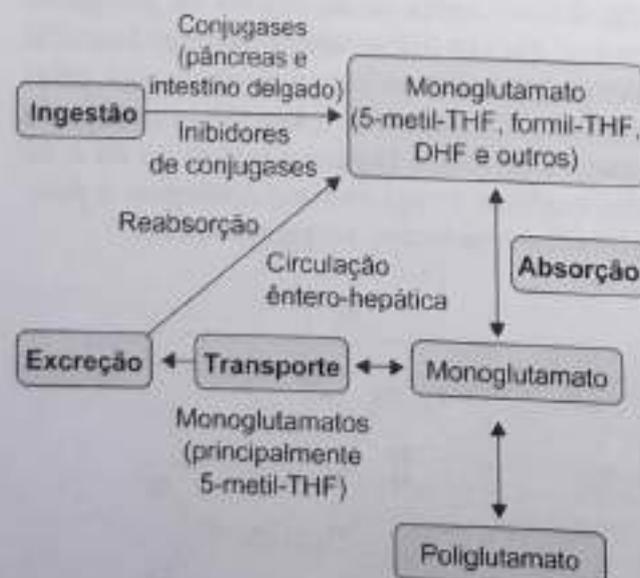


Figura 8.18 Resumo das etapas do metabolismo do ácido fólico no organismo humano.

dos para análise do folato em alimentos podem subestimar o seu conteúdo real. Além disso, as formas reduzidas de folato são menos estáveis que o ácido fólico, o que pode refletir em maiores perdas do folato durante o preparo dos alimentos, principalmente no aquecimento e sob condições oxidativas.

Funções

As formas coenzimáticas de folato atuam comoceptoras e doadoras de unidades de carbono em reações críticas para o metabolismo de ácidos nucleicos e aminoácidos.

Na biossíntese dos ácidos nucleicos, as coenzimas ligadas ao folato atuam na transferência de unidades de carbono para metionina e serina, substâncias precursoras do DNA e RNA.^{48,49} O THF transfere os grupos formila, hidroximetila ou metila entre substâncias diferentes, exercendo papel preponderante na síntese de purinas (guanina e adenina) e pirimidinas (timina, citosina e uridina). Além da síntese de substâncias precursoras do DNA e RNA, as coenzimas de folato são necessárias para a síntese de metionina, que, por sua vez, é necessária à síntese da S-adenosilmetionina (SAM, do inglês *S-adenosylmethionine*). O SAM é um grupo metil (de uma unidade de carbono) envolvido em reações biológicas de metilação, incluindo a metilação em locais específicos do DNA e RNA.

No metabolismo dos aminoácidos, as coenzimas de folato são necessárias para a síntese da metionina a partir da homocisteína, que é também dependente da vitamina B₁₂ como cofator. Na reação de conversão da metionina em homocisteína, ocorre a dimetilação da SAM para S-adenosil-homocisteína (SAH), resultante da ativação da metionina pelo ATP, com a metilação de um aceptor R (radical) a RCH₃. O SAH é hidrolisado a homocisteína e adenosina pela ação da enzima S-adenosil-homocisteína hidrolase. As demais reações envolvidas no metabolismo da homocisteína, inclusive a própria ativação da metionina, são ainda acompanhadas da metilação do DNA, do RNA, de numerosos neurotransmissores e de reações que permitem a síntese de creatina e fosfatidilcolina. A serina é condensada a homocisteína para

formação da cistationina pela ação da piridoxal-5' fosfatase dependente da CBS em presença da vitamina B₆.

A metilação da homocisteína independente de folato e vitamina B₁₂ ocorre no fígado e se faz pela conversão da betaina (derivado da colina), catalisada pela betaina-homocisteína metiltransferase. Dessa maneira, em estados de deficiência de folato e/ou vitamina B₁₂, a rota alternativa de metilação da homocisteína mantém as concentrações necessárias de metionina para a síntese de SAM, que, por sua vez, também regula a remetilação hepática da homocisteína pela inibição da betaina-homocisteína metiltransferase.

O folato também é necessário para a conversão de histidina em ácido glutâmico e para a formação de células sanguíneas.

A maior parte do metabolismo do folato se dá no citosol (síntese de metionina, timidilato e purina), porém uma parte indispensável ocorre na mitocôndria, o que tem um papel importante no metabolismo da glicina e no provimento de unidades de carbono para seu aproveitamento citosólico.

INTERAÇÕES DO FOLATO COM AS VITAMINAS DO COMPLEXO B

A vitamina B₆ atua como cofator na reação que converte irreversivelmente homocisteína (condensada com a serina) em cistationina catalisada pela enzima CBS. A cistationina, por sua vez, hidrolisa a cisteína a alfacetobutirato catalisada pela cistationase. A reação de hidrólise da cistationina também envolve o PLP, enzima dependente da cistationase, reconhecidamente sensível à depleção da vitamina B₆. A vitamina B₁₂ atua como cofator convertendo a homocisteína a metionina pela ação da enzima metionina sintase. O folato, na forma de 5-metil-THF, doa o grupo metil nessa reação. A homocisteína é um aminoácido sulfurado e um subproduto do metabolismo da metionina, e sua concentração circulante depende dos níveis de folato e vitamina B₆.^{49,51} A riboflavina (B₂) atua como cofator na reação de restauração do folato.⁵²

Desse modo, a interação entre o folato e as vitaminas do complexo B está intimamen-

te ligada ao metabolismo da homocisteína, que pode ser regulado pelo folato tecidual e pelos níveis de SAM (um inibidor da metilnotetraidrofolato redutase).

A Figura 8.19 ilustra as inter-relações metabólicas entre o ácido fólico, a homocisteína e as outras vitaminas do complexo B.

Deficiência

De maneira geral, a deficiência de folato pode decorrer de seis categorias básicas: ingestão inadequada (perda no cozimento excessivo dos alimentos, desnutrição e baixa ingestão de alimentos fontes); absorção inadequada (diarreias crônicas); utilização inadequada (antagonistas do ácido fólico e fármacos anticonvulsivantes); aumento das necessidades (alcoolismo, prematuridade, gravidez, lactação e períodos de intenso crescimento – infância e adolescência); aumento da destruição (anemias hemolíticas); e aumento da excreção.

Anemia megaloblástica

As células vermelhas da medula óssea estão mais vulneráveis à deficiência de folato em virtude da rápida divisão dessas células, que é maior em comparação aos demais compartimentos corporais. Quando o suprimento de folato é inadequado, a velocidade de multiplicação dos eritrócitos prejudica-se, resultando em divisão anormal e menor número de células, mas com tamanho aumentado (células imaturas) – daí a denominação anemia megaloblástica ou macrocítica.

Complicações na gravidez

A deficiência de folato na gravidez pode estar associada a um aumento na prevalência de uma variedade de condições obstétricas, como deslocamento de placenta, nascimento precoce, morte neonatal, baixo peso ao nascer, prematuridade, toxemia, hemorragia pós-parto, atraso de maturação do sistema nervoso, anemia megaloblástica e malformação fetal.⁵³ Complicações circulatórias envolvendo perda de 500 µg/dia de folato também são relatadas.

Os defeitos de tubo neural (DTN), como a anencefalia e a espinha bífida, estão entre os defeitos congênitos mais comuns.^{54,55} São

Sua necessidade aumenta em virtude do maior estímulo da eritropoese materna, da expansão do volume sanguíneo, do aumento da excreção de folato urinário e da menor ingestão naqueles casos em que a mãe tem problemas digestivos no início da gestação.

Estudos têm mostrado que a suplementação de ácido fólico dos 3 meses antes da concepção até a 12ª semana da gestação pode prevenir a DTN no feto. A razão para a administração antes da gestação reside no fato de o tubo neural se formar entre o 25º e o 27º dia de gravidez, período em que a maioria das mulheres não sabe que está grávida.⁵⁷

Complicações no recém-nascido

As reservas de folato são reduzidas ao nascimento e rapidamente depletadas pelo fato de o recém-nascido estar em fase de rápido crescimento. Na criança prematura, as necessidades são ainda mais elevadas por causa de sua escassa reserva hepática, formada no 2º trimestre da gestação. No lactente, a deficiência de ácido fólico pode ocasionar retardo de crescimento, alterações funcionais e histológicas do intestino delgado, retardo na maturação cerebral e aumento de infecções.⁵⁸

A concentração de ácido fólico do leite materno depende do estado de folato da mulher e da duração da lactação. Comparado com o colostro, o leite maduro tem maior concentração e há evidências de que o folato do leite humano se encontra em maior proporção como monoglutamato.

Hiper-homocisteinemia

Outra consequência da deficiência de folato é o aumento da concentração de homocisteína plasmática, uma vez que o folato é essencial para a metilação da homocisteína necessária à síntese de metionina. A hiper-homocisteinemia pode ter ação aterogênica e trombogênica e tem sido sugerida como importante fator na gênese da doença cardiovascular.⁵⁹ O mecanismo exato envolvido nos eventos cardiovasculares não foi ainda identificado, mas anormalidades plaquetárias, estímulo de coagulação ou inibição de fibrinólise, oxidação da LDL e disfunção endotelial têm sido demonstrados em modelos experimentais.

Existe um polimorfismo ou variação no gene da enzima metiltetraidrofolato redutase (MTHFR), conhecido como polimorfismo C677T MTHFR, que resulta em uma enzima menos estável distinguível da enzima normal por sua menor atividade específica e menor sensibilidade ao calor (termolabilidade). A transição C para T na posição 677 dentro do gene *MTHFR* leva à substituição de uma alanina por uma valina na proteína MTHFR e reduz a atividade da enzima. Na população em geral, há maior frequência do genótipo mutante homocigoto (genótipo TT), que se associa com a hiper-homocisteinemia.⁶⁰ Essa mutação, herdada de forma autossômica recessiva, afeta ao redor de 5% da população geral e cerca de 17% dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica.

Câncer

Estudos epidemiológicos sugerem que a deficiência de folato está associada ao maior risco de certos tipos de câncer, incluindo o câncer de cólon. A relação do folato com a metilação e a reparação do DNA e a expressão de oncogenes têm proporcionado bases para a formulação de hipóteses que relacionam o metabolismo do folato com o risco e a prevenção do câncer. Modelos animais demonstraram que a deficiência do grupo metil induz lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas no fígado, sugerindo que a metilação do DNA por doadores do grupo metil é importante na prevenção do câncer. Outros estudos relataram que a deficiência de folato potencializa o dano genético para carcinógenos, possivelmente pela limitação do reparo no DNA.

Doença de Alzheimer e defeitos cognitivos

Wang *et al.*⁶¹ observaram que sujeitos idosos com baixos níveis de vitamina B₁₂ ou folato apresentavam maior risco de desenvolver a doença de Alzheimer (risco relativo [RR]; intervalo de 95% de confiança [IC] = 2,1; 1,2-3,45). Baixos níveis séricos de folato (deficiência considerada para valores inferiores ou iguais a 12 nmol/l) têm sido relatados na doença de Alzheimer e também em outros tipos de demência.

Uso de fármacos

O metotrexato, um fármaco utilizado no tratamento da leucemia aguda e de alguns tumores sólidos, atua como um antifolato. É metabolizado intracelularmente a poliglutamato, e tanto o fármaco quanto seus metabólitos inibem a enzima di-hidrofolato redutase, responsável pela conversão do di-hidrofolato para THF, resultando em menor concentração de folato para as reações celulares. Fármacos anticonvulsivantes também podem causar a deficiência de folato. O mecanismo proposto inclui a absorção reduzida de folato, aumento no metabolismo de folato no fígado e atividades alteradas de algumas enzimas envolvidas na transferência de carbono.⁴⁸

Toxicidade

Altas doses de ácido fólico (1 mg/dia) podem produzir resposta hematológica em pessoas com anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B₁₂. Além de o folato não corrigir os sintomas neurológicos graves da deficiência de vitamina B₁₂, pode ocorrer uma exacerbação do desenvolvimento de defeitos neurológicos nesses indivíduos. Somente a vitamina B₁₂ pode prevenir as complicações neurológicas com degeneração da medula espinal em pacientes com anemia perniciosa. Por esse motivo, megadoses com o ácido fólico devem ser evitadas.

Para prevenir os efeitos neurológicos irreversíveis da deficiência de vitamina B₁₂, o limite máximo de ingestão de ácido fólico (via suplementos e alimentos fortificados) deve ser de 1 mg/dia. Não há evidências de efeitos adversos no organismo com a ingestão de altas doses (acima de 1 mg/dia) do folato proveniente de fontes alimentares.⁵

Avaliação do estado nutricional

O método mais utilizado para avaliar o estado nutricional do folato é a determinação dos níveis sanguíneos. Na maioria das situações clínicas, essa avaliação é suficiente, uma vez que a redução sérica reflete a redução de folato no organismo.

A concentração sérica de folato correlaciona-se com a ingestão alimentar recente, e a eritrocitária está mais fortemente associada à concentração tissular. Portanto, quando esta

última estiver baixa, pode ser indicativo de deficiência crônica desse nutriente e de depleção de suas reservas corporais. Após 28 dias de depleção alimentar, a concentração de folato eritrocitário pode ser reduzida em 15%, enquanto os níveis séricos em cerca de 60%.

Métodos menos comuns para avaliar o folato funcional são a excreção urinária de formiminoglutamato, um metabólito da histidina que se encontra aumentado em estados de deficiência, como também a supressão da incorporação de timidina no DNA pela deoxiuridina. No entanto, a deficiência de vitamina B₁₂ pode dificultar esse teste, uma vez que ela interfere no metabolismo normal de folato.

A avaliação do aumento de reticulócitos em resposta à administração de folato também pode ser um indicador útil de avaliação do estado de folato. Suplementos de ácido fólico podem produzir aumento no pico de reticulócitos de 0 para 5 a 10% de circulação das células vermelhas na maioria dos pacientes com deficiência de folato, no período de 5 a 10 dias após o tratamento.

Pelo fato de o metabolismo da homocisteína estar intimamente ligado ao estado de folato e por sua deficiência estar associada à hiper-homocisteinemia, a homocisteinemia pode ser um indicador do estado funcional de folato. A concentração total de homocisteína plasmática é aproximadamente 10 µmol/l. A hiper-homocisteinemia pode ser classificada em grave quando as concentrações plasmáticas estiverem acima de 100 µmol/l, intermediária quando estiverem entre 30 e 100 µmol/l, moderada entre 15 e 30 µmol/l e os valores de referência entre 5 e 15 µmol/l, com uma média de 10 µmol/l.

Necessidades e recomendações nutricionais

As recomendações nutricionais de 1998 para folato se basearam na adequação das concentrações de folato nas células vermelhas do sangue em diferentes níveis de ingestão de folato. A OMS recomenda uma densidade de 150 a 200 µg de folato por 1.000 kcal como suficiente para a prevenção da carência do nutriente em todos os membros da família.

principalmente para mulheres em idade reprodutiva.³³

A RDA (1998) para adultos é de 400 µg de folato/dia.⁵ Uma ingestão de 600 µg/dia é recomendada para gestantes (esse maior nível é necessário para minimizar os riscos de defeitos ao nascimento). A recomendação para mulheres em idade reprodutiva é de 400 µg de ácido fólico/dia, derivado de suplementos e/ou alimentos fortificados, além da sua ingestão normal de folato.^{32,33} As ingestões de folato recomendadas para bebês se baseiam no conteúdo de folato do leite de mães bem nutridas.

A RDA de 1998 introduziu uma nova unidade de folato, o Equivalente em Folatos da Dieta (EFD): 1 µg de folato equivale a 1 µg de EFD. Em 2001, o Institute of Medicine dos EUA padronizou a estimativa de EFD considerando-se a biodisponibilidade do ácido fólico sintético consumido com alimentos (85%) e do folato natural presente nos alimentos (50%), gerando então o fator 1,7 (relação 85/50), a ser considerado para estimativa do EFD. Assim, em uma mistura de ácido fólico sintético com folato dos alimentos, a EFD pode ser calculada da seguinte maneira para estimar a ingestão média recomendada (EAR):³²

$$\mu\text{g de EFD} = [\mu\text{g de folato} + (1,7 \times \mu\text{g de ácido fólico sintético})]$$

Sem a conversão para EFD, a ingestão pode parecer muito menor que a recomendação. Os rótulos de suplementos e alimentos enriquecidos informam apenas o folato em µg, não µg de EFD.

FONTES ALIMENTARES

O ácido fólico é amplamente distribuído na natureza, sendo encontrado praticamente em todos os alimentos naturais na forma de derivados reduzidos. Enzimas conjugases presentes em vegetais e tecidos dos mamíferos (incluindo o intestino) liberam pteroilglutamatos e pteroilmonoglutamatos dos conjugados, tornando, assim, o folato disponível para ser absorvido.

As principais fontes de folato alimentar são vísceras, carnes, ovos, feijão e vegetais de folhas verdes, como espinafre, aspargo, repolho e brócolis.

Bactérias intestinais também podem sintetizar o ácido fólico. A Tabela 8.7 traz alguns alimentos fontes de ácido fólico. No Brasil, a partir de 18 de junho de 2004, as farinhas de trigo e milho utilizadas em alimentos industrializados (massas, pães, salgadinhos e bolachas) passaram a ser enriquecidas com 150 µg de ácido fólico para cada 100 g do produto, de acordo com determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

VITAMINA B₁₂

Histórico

No século 19, foi descrita uma anemia megaloblástica denominada "anemia perniciosa" em virtude de seu desfecho mortal. Minot e Murphy descreveram, em 1920, o primeiro tratamento efetivo da anemia, administrando fígado cru diariamente a portadores da doença, motivo pelo qual receberam o Prêmio Nobel de Medicina. Naquela época, sabia-se que o suco gástrico continha um fator [fator intrínseco (FI)] necessário para a utilização do componente dietético (fator extrínseco) necessário à prevenção da anemia perniciosa. Era necessário descobrir qual componente do fígado cru promovia a cura da anemia perniciosa. Por causa das similaridades da anemia provocada pela deficiência de vitamina B₁₂ e de ácido fólico, os pacientes foram tratados com ácido fólico até 1940. No entanto, a partir do isolamento da vitamina B₁₂ em 1948, foi possível identificar que a anemia perniciosa resultava da deficiência desse micronutriente (Prêmio Nobel de Química concedido a Hodgkin por sua participação na elucidação da estrutura química da B₁₂). Na identificação da estrutura química da vitamina B₁₂, constatou-se a presença do metal cobalto, conferindo a denominação "cobalamina".

Características químicas

A vitamina B₁₂ é uma substância cristalina de cor vermelha conferida pela ocorrência do cobalto em sua estrutura. Essa vitamina é destruída por ácido diluído, álcalis, luz e agentes redutores. Durante o cozimento, cerca de 70% da atividade da vitamina B₁₂ é retida.

Para aprender mais: proposta de exercício

O quadro a seguir apresenta a aquisição *per capita* de farinhas de trigo, milho e derivados, pela população brasileira, estimada pela Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009. Supondo que a legislação brasileira está sendo cumprida no que concerne à adição de 150 µg de ácido fólico por 100 g de farinha, complete o quadro conforme o solicitado nos itens a, b e c, e responda aos itens d e e:

- Quantidade estimada de ácido fólico, decorrente da fortificação, que um indivíduo médio ingeriria caso ele consumisse, por dia, todos esses itens fortificados.
- Quantidade estimada de folato, naturalmente presente nos alimentos, que um indivíduo médio ingeriria caso ele consumisse, por dia, todos os itens listados.
- Total estimado de folato supostamente ingerido.
- Considerando-se que a biodisponibilidade do ácido fólico de suplementos/alimentos fortificados (85%) é 1,7 vez maior que a do folato dos alimentos (50%), calcule o Equivalente em Folatos da Dieta (EFD) para estimar a ingestão média recomendada (EAR).
- Consulte a recomendação para mulheres em idade reprodutiva e responda: caso as mulheres brasileiras, de maneira geral, consumissem diariamente os itens listados no quadro, a fortificação estaria atingindo seu objetivo para esse público-alvo? Justifique sua resposta.

Respostas

Item alimentar	Aquisição diária (g) <i>per capita</i> *	Conteúdo de ácido fólico/folato (µg)/100 g	Consumo diário estimado de ácido fólico/folato (µg)
Fortificados			a) 122,79
Farinha de trigo (FT)	9,307	150	13,96
Creme de milho	0,559	150	0,84
Flocos de milho	1,677	150	2,52
Fubá de milho	6,310	150	9,47
Massas (70% FT)	12,973	105	13,62
Panificados (80% FT)	58,926	120	70,71
Bolos (50% FT)	2,438	75	1,83
Biscoitos (50% FT)	13,137	75	9,85
Fontes naturais			b) 226,17
Frango cozido	53,893	376	202,64
Figado bovino cozido	1,063	253	2,69
Feijões cozidos	27,487	48	13,19
Beterraba crua	1,318	109	1,44
Brócolis cozido	1,215	108	1,31
Alface crespa	2,493	29	0,72
Couve-flor cozido	0,879	44	0,39
Laranja-pera	7,690	30	2,31
Couve cozida	1,495	93	1,39
Pepino com casca	1,304	7	0,09

*Para os alimentos cozidos, a quantidade adquirida *per capita* foi multiplicada pelo fator de cocção correspondente.

c) 122,79 µg (alimentos fortificados) + 226,17 µg (fontes naturais) = **348,96 µg**.

d) EFD = total folato + (1,7 × ácido fólico) = 226,17 + (1,7 × 122,79) = **434,92 µg EFD**.

e) Considerando-se os dados de aquisição média estimada de alimentos selecionados e a fortificação das farinhas de trigo e milho, a aquisição de EFD total alcançaria a recomendação para mulheres em idade reprodutiva (que é uma RDA de 400 µg/dia). É importante ressaltar que os cálculos deste exercício consideram aquisição alimentar diária estimada e, portanto, não devem ser generalizados.

Tabela 8.7 Conteúdo de folato (em equivalentes em folatos da dieta - EFD - em μg) em alguns alimentos.

Alimento	Medida caseira	Peso (g)	Conteúdo de EFD (μg)
Frango cozido	1 copo	145	545
Cereais fortificados	1 copo	30 a 35	200 a 400
Lentilha cozida	1 copo	198	358
Ervilha cozida	1 copo	172	358
Suco de laranja não diluído	6 unidades	213	330
Feijão cozido	1 copo	171	294
Grão-de-bico cozido	1 copo	164	282
Quiabo cozido	1 copo	184	269
Espinafre cozido	1 copo	180	263
Repolho cozido	1 copo	190	177
Fígado de frango	1 unidade	19,6	151
Brócolis cozido	1 copo	92	50
Açúcar	1 copo	30	40
Couve cozida	1/2 copo	65	5

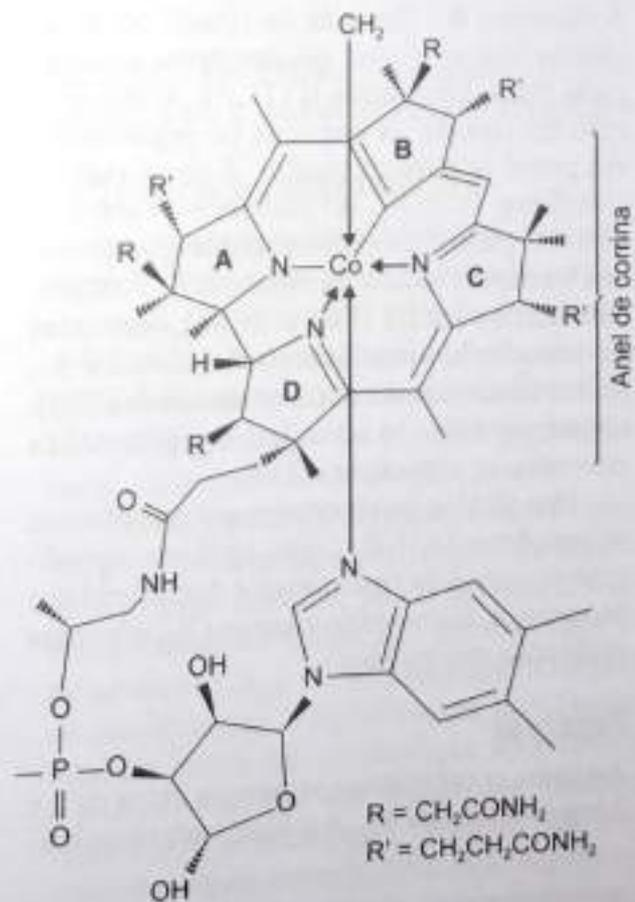
A vitamina B_{12} (ou cobalamina) constitui parte de uma família de moléculas relacionadas denominadas corrinoides (termo usado para componentes que contêm um núcleo corrina em uma estrutura de anel tetrapirrólico). O centro do anel tetrapirrólico contém um íon de cobalto que pode estar ligado aos grupos metil, deoxiadenosil, hidróxi ou ciano (Figura 8.20). As formas hidróxi e ciano são encontradas naturalmente, enquanto as formas metil e deoxiadenosil o são nessa forma *in vivo*. A forma metil liga-se à metionina sintase, enquanto a forma adenosil liga-se à metilmalonil CoA mutase – as principais enzimas dependentes da vitamina B_{12} como cofator no organismo.

Metabolismo

As cobalaminas apresentam alta afinidade para proteínas denominadas glicoproteínas, que têm propriedades antigênicas similares e que ocorrem em todos os tecidos. Três dessas glicoproteínas são necessárias no metabolismo da vitamina B_{12} :

- O FI, produzido pelas células parietais do estômago, imprescindível para a absorção da vitamina B_{12} .

- Os "ligantes R" (ou haptocorrinas)
- A transcobalamina II.


Figura 8.20 Estrutura química da vitamina B_{12} .

Nos alimentos a vitamina B_{12} encontra-se ligada a proteínas haptocorrinas. No estômago, a vitamina B_{12} é liberada em razão do ambiente ácido sob ação proteolítica da pepsina. Após ser liberada das haptocorrinas, a B_{12} liga-se novamente às haptocorrinas da dieta ingerida. O complexo ligante R- B_{12} une-se ao FI. No intestino delgado, o complexo R- B_{12} -FI sofre ação das proteases pancreáticas, permanecendo ligado à vitamina B_{12} e ao FI. A absorção do complexo B_{12} -FI ocorre nos receptores localizados na porção distal do íleo, na presença de cálcio. Esses receptores reconhecem apenas o complexo B_{12} -FI, e não a vitamina B_{12} separadamente. Após reconhecimento pelos receptores ileais, o complexo B_{12} -FI é internalizado no enterócito por endocitose. Aos endossomos formados com o complexo B_{12} -FI, fundem-se os lisossomos, e a vitamina B_{12} é liberada para o citosol do enterócito. A vitamina B_{12} também pode ser absorvida por um processo de difusão pouco eficiente – menos de 1% da dose ingerida da vitamina é absorvida por esse processo.

Transporte

A vitamina B_{12} liberada no citosol dos enterócitos liga-se a uma glicoproteína denominada transcobalamina II (TCII), responsável pelo transporte da vitamina no organismo e em provê-la para os tecidos. A meia-vida do complexo TCII- B_{12} no plasma é de cerca de 6 min. O plasma contém outras duas glicoproteínas transportadoras da vitamina B_{12} : a transcobalamina I e III (TCI e TCIII), com taxas de renovação mais lentas. A vitamina B_{12} recém-absorvida encontra-se associada à TCII, enquanto 80% da vitamina B_{12} plasmática encontra-se associada à TCI.

Nos tecidos, há receptores que reconhecem o complexo TCII- B_{12} , que, após ser captado pelo processo de endocitose, é degradado por lisossomos, fornecendo vitamina B_{12} livre para utilização nos tecidos.

Reservas

Ao todo, o organismo armazena cerca de 2 a 3 mg de vitamina B_{12} . A maior parte encontra-

se no fígado, principalmente na forma de deoxiadenosilcobalamina; uma parcela menor é encontrada no plasma, principalmente na forma metilcobalamina.

Excreção

A vitamina B_{12} é excretada via apoptose celular* no trato digestório, nos rins e na pele. A apoptose se dá lentamente, pois indivíduos que sofreram gastrectomia total levam cerca de 4 a 7 anos para desenvolver a deficiência de cobalamina. Aliada a essa taxa lenta de apoptose, há a produção de mais de 1 µg de vitamina B_{12} pelos receptores de B_{12} -FI localizados no íleo (circulação entero-hepática), fatores que poderiam explicar a baixa frequência da deficiência da vitamina B_{12} em indivíduos saudáveis. Vegetarianos restritos que adotam uma dieta à base de frutas, cereais e vegetais, sem ingestão de alimentos de origem animal, apesar de apresentarem concentrações séricas reduzidas dessa vitamina, podem permanecer por décadas saudáveis, possivelmente graças à liberação de cobalamina pelos enterócitos após apoptose celular.³³

A Figura 8.21 apresenta um esquema sobre o metabolismo da vitamina B_{12} no organismo.

Funções

As duas principais enzimas no organismo que necessitam da vitamina B_{12} como cofator são a metionina sintase e a metilmalonil-CoA mutase.

A vitamina B_{12} na sua forma metilcobalamina liga-se à enzima metionina sintase, onde exerce função de cofator em diversas reações. A metionina sintase participa da síntese de DNA e RNA da seguinte maneira: síntese do timidilato a partir de deoxiuridilato monofosfato, que produz uma das bases pirimídicas do DNA; formação do N^{10} -formiltetraidrofolato pentaglutamato, utilizado para inserção de carbonos no anel da purina ou produção de N^5 -metiltetraidrofolato-glutamato necessário para a remetilação da homocisteína, produzindo homocisteína (via metionina sintase) e depois adenosilmetioni-

* Apoptose celular do grego *apoptosis*, de *apo* – “de, desde” – e *ptosis* – “queda” – significa morte celular.

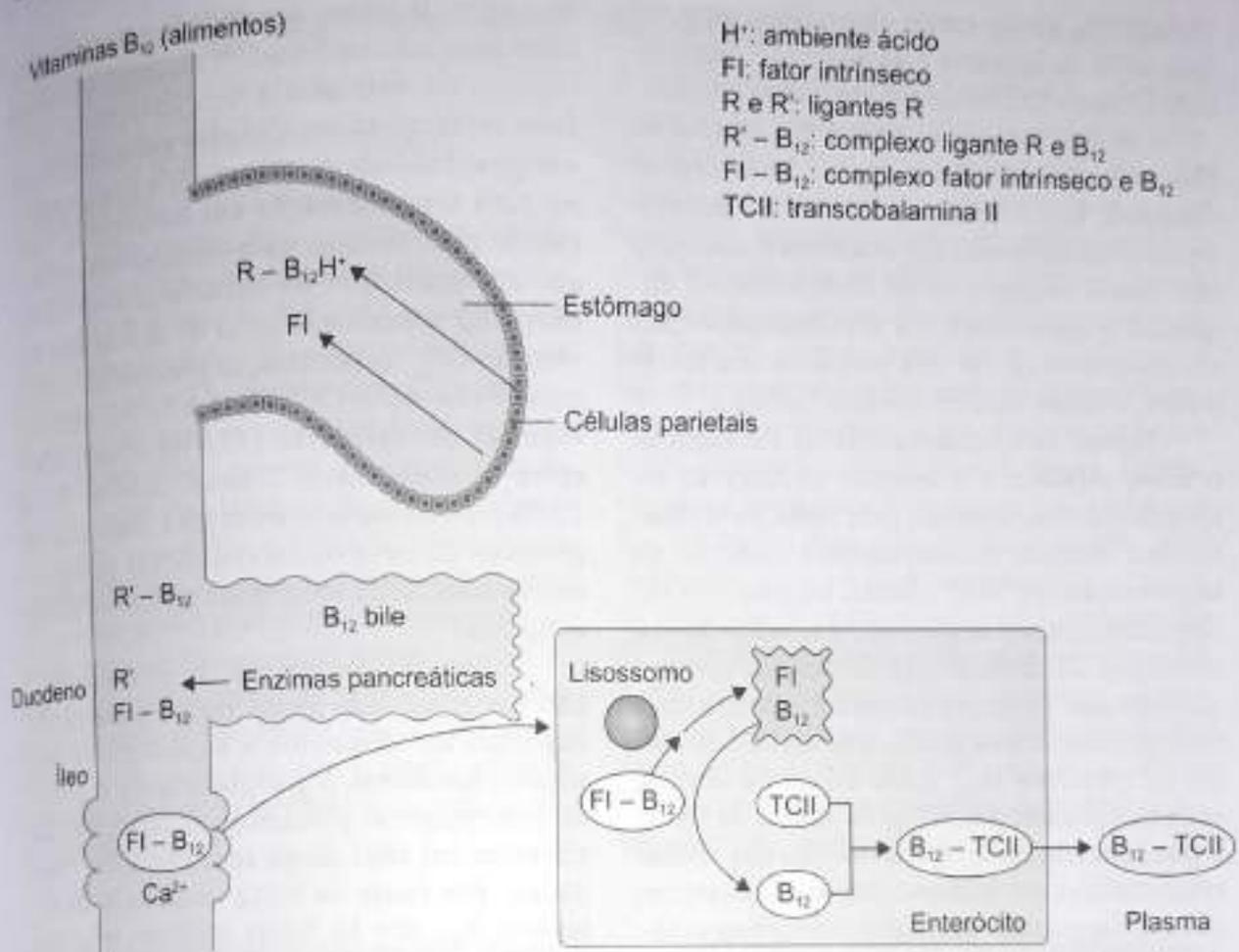


Figura 8.21 Metabolismo da vitamina B₁₂.

na (via S-adenosil-metionina sintetase). A metionina sintase é também responsável pela demetilação do THF plasmático quando atinge o ambiente intracelular (na reação de conversão da homocisteína em metionina), mantendo o folato nas células.

Já na forma adenosilcobalamina, a vitamina B₁₂ se liga à enzima metilmalonil-CoA mutase, onde exerce função de cofator em reações que envolvem essa enzima, principalmente dentro das mitocôndrias. Vários compostos, entre eles aminoácidos como valina, isoleucina, metionina e treonina, assim como produtos de degradação do colesterol e cadeias de ácidos graxos, são metabolizados pela propionil-CoA ou metilmalonil semialdeído a metilmalonil-CoA. O metilmalonil-CoA, por sua vez, é convertido a succinil-CoA pela metilmalonil-CoA mutase. Essa reação química é importante para a produção de energia a partir de gorduras e proteínas dentro das mitocôndrias (reação denominada beta-

oxidação). Além disso, o succinil-CoA é necessário para a síntese da Hb nos eritrócitos.

Deficiência e toxicidade

A causa mais comum de deficiência de vitamina B₁₂ relaciona-se com defeitos em sua absorção, e menos com a ingestão dietética deficiente. Defeitos na absorção de B₁₂ são mais comuns em indivíduos idosos em virtude da redução na produção do FI e da hipocloridria como consequência do envelhecimento.

Outras causas da deficiência de vitamina B₁₂ incluem a ressecção cirúrgica de regiões do estômago (local de produção do FI) e intestino delgado (onde são encontrados os receptores FI-B₁₂). Condições como síndrome de má absorção e insuficiência pancreática também interferem na absorção da vitamina e podem ocasionar sua deficiência. Como a vitamina B₁₂ é encontrada somente em produtos de origem animal, indivíduos vegetarianos restritos podem desenvolver a deficiência

vitamínica, assim como alcoolistas, uma vez que, além da ingestão e da absorção diminuídas, apresentam aumento em sua excreção.

A deficiência de vitamina B₁₂ resulta no bloqueio das atividades das enzimas dependentes de B₁₂. A baixa ou inexistente atividade da metionina sintase ocasiona o aumento nos níveis sanguíneos de homocisteína, enquanto a inatividade da metilmalonil-CoA resulta em aumento dos níveis de seu metabólito, o ácido metilmalônico (MMA).

Quanto às manifestações da deficiência, o sinal clássico é a anemia perniciosa ou megaloblástica, causada pela inibição da metionina sintase, ocasionando a inibição da regeneração do THF celular, tornando-o indisponível para o organismo e resultando em sintomas de deficiência de folato, mesmo quando essa vitamina está em níveis normais no organismo. Desse modo, quando há deficiência de vitamina B₁₂, ácido fólico ou ambos, estes não podem participar da síntese de DNA, o que acarreta uma rápida divisão das células eritrocitárias medulares comparada às outras células, formando-se células vermelhas grandes e imaturas. Portanto, na presença de anemia megaloblástica, é preciso identificar a causa, pois, se a deficiência de vitamina B₁₂ for a causa da anemia, o estado anêmico continuará persistente se o indivíduo receber somente suplementação com o ácido fólico.

Outra consequência da deficiência de B₁₂ são sintomas neurológicos que incluem dormência e formigamento de braços e pernas, dificuldade de caminhar, perda de memória, desorientação e demência. Apesar de esses efeitos neurológicos serem graduais, podem se tornar irreversíveis se persistirem a longo prazo. Sabe-se que a deficiência de vitamina B₁₂ danifica a camada de mielina cranial e espinal e os nervos periféricos, mas ainda não se conhecem os processos bioquímicos envolvidos que ocasionam o dano neurológico.

Em dois estudos transversais brasileiros com mulheres gestantes e seus bebês, realizados em Sorocaba e em Jundiá (SP), onde foram dosados os valores séricos da vitamina B₁₂ nas mães e correlacionados com os valores dessa vitamina na veia placentária dos recém-nascidos, observou-se que mulheres com baixos níveis séricos de vitamina B₁₂ são

incapazes de prover quantidade necessária da vitamina para seus fetos.^{62,63} As consequências clínicas da deficiência de cobalamina nos fetos incluem anormalidades neurológicas e a impossibilidade de utilização da homocisteína para transformação em metionina. Um estudo mais recente, com crianças residentes em um município da Amazônia Brasileira, observou prevalência geral de deficiência de vitamina B₁₂ (concentração plasmática < 150 pmol/l) de 4,2% (IC95%: 3 a 5,6%), com as maiores prevalências (13,6%) observadas entre os menores de 2 anos (IC95%: 8,8 a 19,7%). Nível socioeconômico e consumo de proteína de origem animal foram positivamente associados ao estado nutricional dessa vitamina.⁶⁴

Quanto à dose inócua da vitamina B₁₂, não foi observado efeito tóxico a partir da ingestão de alimentos e suplementos em pessoas saudáveis, o que poderia ser explicado pela pequena porcentagem absorvida da vitamina em altas doses administradas oralmente. Por causa da baixa toxicidade da vitamina B₁₂, não há limite máximo tolerável de ingestão para a vitamina.

Avaliação do estado nutricional

A determinação da concentração sérica de cobalamina compreende um dos métodos mais utilizados para avaliação da existência de deficiência de vitamina B₁₂, considerando-se deficiente o indivíduo com valores de cobalamina inferiores a 150 mg/l. Para avaliação precoce da deficiência, a dosagem de holotranscobalamina II (holo-TCII) é mais indicada. A análise de substratos das enzimas dependentes de cobalamina pode também ser realizada para avaliar a deficiência intracelular de cobalamina. Um desses metabólitos é o MMA, que pode ser dosado tanto no plasma quanto na urina, sendo considerado sensível à deficiência absoluta ou funcional de cobalamina (principalmente em idosos). Os níveis de MMA elevam-se apenas na deficiência de cobalamina, não se alterando na deficiência de folato. Outro metabólito dosado para avaliação do estado nutricional de vitamina B₁₂ é a homocisteína plasmática. Entretanto, vários outros fatores podem ocasionar sua elevação (deficiência de vitamina

B₁₂ e ácido fólico, erros inatos do metabolismo, hipotireoidismo).

Necessidades e recomendações nutricionais

A RDA (1998) recomenda ingestão de 2,4 µg/dia para indivíduos adultos de até 50 anos, com um adicional de 0,2 e 0,4 µg/dia para grávidas e lactantes, respectivamente. Para indivíduos com 51 anos ou mais, a recomendação é a mesma que para os indivíduos mais novos (2,4 µg/dia); no entanto, em virtude da má absorção da vitamina B₁₂ presente nos alimentos, como decorrência do processo de envelhecimento, recomenda-se que essa vitamina seja preferencialmente oferecida na forma de suplementos ou alimentos fortificados. A Tabela 8.8 apresenta as recomendações para ingestão diária (RDA) para folato e as vitaminas B₁₂ e B₆ segundo o grupo etário e o estado fisiológico estabelecidas pelo Institute of Medicine.³²

Fontes alimentares

A biodisponibilidade da vitamina B₁₂ depende de sua quantidade presente na dieta, mas de maneira geral é da ordem de 50%. As formas de vitamina B₁₂ são sintetizadas por bactérias, encontradas em produtos animais e raramente em produtos vegetais (apenas quando estes são contaminados por microrganismos). Alguns nódulos radiculares de legumes podem conter pequenas quantidades da vitamina, produzida por microrganismos neles presentes. De maneira geral, frutas, cereais e verduras são pobres em vitamina B₁₂. As fontes mais ricas incluem fígado, rim, moluscos, leite, ovos, peixes, queijo e carnes de músculo. A pasteurização ou a evaporação do leite de vaca pode ocasionar perda de 40 a 90% da vitamina. Dessa maneira, o leite pasteurizado pode ser insuficiente como fonte única de vitamina B₁₂ na dieta. A Tabela 8.9 apresenta o conteúdo de vitamina B₁₂ em algumas fontes alimentares.

Tabela 8.8 Ingestão diária recomendada (RDA) para folato, vitaminas B₁₂ e B₆, conforme grupo etário e estado fisiológico.

Estágio de vida	Folato (µg/dia)	Vitamina B ₁₂ (µg/dia)	Vitamina B ₆ (µg/dia)	
Crianças				
0 a 6 meses	65	0,4	0,1	
7 a 12 meses	80	0,5	0,3	
1 a 3 anos	150	0,9	0,5	
4 a 8 anos	200	1,2	0,6	
9 a 70 anos			H	M
9 a 13 anos	300	1,8	1	1
14 a 18 anos	400	2,4	1,3	1,2
19 a 30 anos	400	2,4	1,3	1,3
31 a 50 anos	400	2,4	1,3	1,3
51 a 70 anos	400	2,4	1,7	1,5
> 70 anos	400	2,4	1,7	1,5
Gestantes				
< 19 anos	600	2,6	1,9	
19 a 30 anos	600	2,6	1,9	
31 a 50 anos	600	2,6	1,9	

(continua)

Tabela 8.8 (Continuação) Ingestão diária recomendada (RDA) para folato, vitaminas B₁₂ e B₆ conforme grupo etário e estado fisiológico.

Estágio de vida	Folato (µg/dia)	Vitamina B ₁₂ (µg/dia)	Vitamina B ₆ (µg/dia)
Lactente			
< 19 anos	500	2,8	2
19 a 30 anos	500	2,8	2
31 a 50 anos	500	2,8	2

Valores para limites máximos seguros de ingestão estabelecidos: 1.000 µg/dia para folato e 100 µg/dia para vitamina B₆. H: homens; M: mulheres.

Fonte: IOM (2001).³⁰

Tabela 8.9 Conteúdo de vitamina B₁₂ em alguns alimentos.

Alimento	Porção	Peso (g)	B ₁₂ (µg)
Carne bovina/suína e fígado	1 bife médio	85	95,03
Molusco cozido	1 xícara	85	94,06
Molusco cru	1 xícara	85	42,02
Frango (cozido e frito)	1 copo	145	14,70
Sopa cremosa (à base de leite)	1 copo	248	10,24

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Elmadfa I, Majchrzak D, Rust P, Genser D. The thiamine status of adult humans depends on carbohydrate intake. *Int J Vitamin Nutr Res.* 2001;71:217-21.
- Bettendorff L, Lakaye B, Kohn G, Wins P. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. *Metab Brain Dis.* 2014;29(4):1069-82.
- Klein M, Weksler N, Gurman GM. Fatal metabolic acidosis caused by thiamine deficiency. *J Emerg Med.* 2004;26:301-3.
- FAO/OMS. Informe de una Reunión Consultiva Conjunta. Preparación y uso de directrices nutricionales basadas em los alimentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998. p. 58-119. (Serie de Informes Técnicos n. 880.)
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes - DRI, for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academy of Sciences; 1998.
- Ortega RM, Martinez RM, Andres P, Marin-Arias L, Lopez-Sobaler AM. Thiamin status during the third trimester of pregnancy and its influence on thiamin concentrations in transition and mature breast milk. *Br J Nutr.* 2003;92:129-35.
- Lombardi-Boccia G, Lanzi S, Lucarini M, Di Lullo G. Meat and meat products consumption in Italy: contribution to trace elements, heme iron and selected B vitamins supply. *Int J Vitamin Nutr Res.* 2004;74:247-51.
- Saedisomeolia A, Ashoori M. Riboflavin in human health: a review of current evidences. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:57-81.
- Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1352-60.
- Manore MM. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(Suppl):598S-606S.
- Galimberti F, Mesinkovska NA. Skin findings associated with nutritional deficiencies. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(10):731-9.
- Okamoto H, Ishikawa A, Yoshitake Y, Kodama N, Nishimuta M, Fukuwatari T, et al. Diurnal variations in human urinary excretion of nicotinamide catabolites: effects of stress on the metabolism of nicotinamide. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:406-10.
- Vannucci H, Moreno FS, Amarante AR, de Oliveira JE, Marchini JS. Plasma amino acid