

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES

VITAMINAS DO COMPLEXO B:
TIAMINA, RIBOFLAVINA, NIACINA, PIRIDOXINA,
BIOTINA E ÁCIDO PANTOTÊNICO

Helio Vannucchi

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Selma Freire de Carvalho da Cunha

Professora Assistente Doutora da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

ILSI



International
Life Sciences
INSTITUTE ®

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS
COMITÊ DE NUTRIÇÃO
ILSI BRASIL
JULHO 2009

SUMÁRIO

Este fascículo tem como objetivo apresentar de forma sucinta os aspectos históricos, metabólicos, fisiológicos e clínicos (manifestações, diagnósticos e terapêuticas) de algumas vitaminas do complexo B, como tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina e ácido pantotênico. Conforme apresentado, tais vitaminas possuem algumas características em comum, razão pela qual são apresentadas em conjunto neste fascículo. A descoberta de cada uma delas data da mesma época (pelo menos o mesmo século), as características físico-químicas são próximas, as fontes alimentares são relativamente comuns entre si, a taxa de adequação do consumo populacional é semelhante e as manifestações clínicas da deficiência se confundem. São apresentadas informações obtidas do levantamento bibliográfico da literatura científica recente, somadas às publicações clássicas que marcaram a história de cada uma dessas vitaminas. Visando uniformizar as informações, para cada uma das vitaminas são apresentados os seguintes tópicos:

- 1) Aspectos históricos;
- 2) Funções e estrutura química;
- 3) Absorção, distribuição corporal e excreção;
- 4) Fontes alimentares e dados de consumo da população brasileira;
- 5) Grupos de risco para deficiência;
- 6) Quadro clínico da deficiência;
- 7) Determinação do status da vitamina;
- 8) Indicações, dose terapêutica e efeitos indesejáveis. No final do fascículo, são apresentadas as recomendações de ingestão (DRIs, dietary reference intakes) dessas vitaminas (Tabela 7) e os valores de limite superior tolerável de ingestão (Tabela 8), de acordo com faixa etária, gênero e condições fisiológicas como gravidez e lactação.

TIAMINA (VITAMINA B₁)

ASPECTOS HISTÓRICOS

Há cerca de 1.300 anos era conhecida uma polineuropatia identificada como beribéri, que na língua do Sri Lanka significa “eu não posso – eu não posso”. No século XIX, com a introdução do arroz polido na alimentação, a doença tornou-se problema de saúde pública, especialmente no leste da Ásia. Na ocasião, a doença era atribuída a um fator infeccioso presente no arroz. A causa alimentar foi aventada em 1880 por Almirante Takaki, que reduziu a incidência da doença pela adição de peixe, carne, cevada e vegetais à alimentação dos marinheiros japoneses. Em 1897, Christiaan Eijkman, um patologista holandês, foi enviado para a Indonésia a fim de estudar a causa da polineuropatia que acometia a população. Na ocasião, ele observou que os frangos do seu laboratório desenvolviam sintomas semelhantes ao beribéri quando alimentados com arroz polido, e que a doença desaparecia quando o farelo de arroz ou um extrato aquoso feito à base do resíduo do polimento era adicionado à ração dos animais.

A tiamina foi a primeira vitamina a ter sua estrutura química determinada, razão pela qual é chamada de vitamina B₁. Em 1911, o químico polonês Casimir Funk identificou no farelo de arroz um fator “antiberibéri” capaz de corrigir a doença em animais e seres humanos. Como a substância era uma amina considerada essencial à vida, Funk denominou-a “*vital amin*”, que acabou sendo abreviada para “vitamina”, apesar de se descobrir, posteriormente, que a maioria das substâncias conhecidas como vitaminas não são aminas. Em 1926, Jansen e Donath isolaram a forma cristalina, e em 1936, o bioquímico americano Robert R. Williams elucidou a estrutura química da tiamina.

Inicialmente, essa vitamina foi chamada de aneurina ou vitamina anti-neurítica. Seguiram-se inúmeros estudos nos quais a tiamina teve sua função metabólica definida como coenzima. Atualmente, sabe-se que a tiamina, em combinação com o fósforo, forma a coenzima tiamina pirofosfato (TPP), que atua como uma cocarboxilase, necessária na descarboxilação oxidativa dos alfacetoácidos e na utilização das pentoses (na via da hexose monofosfato). O mecanismo pelo qual a deficiência de tiamina resulta em lesões do sistema nervoso central ou periférico permanece obscuro.

FUNÇÕES E ESTRUTURA QUÍMICA

A tiamina é formada pela ligação de metileno entre uma molécula de pirimidina substituída e um anel tiazol. A forma fisiologicamente ativa é a TPP, coenzima que atua como uma cocarboxilase na descarboxilação oxidativa de alfacetoácidos, como o piruvato e o alfacetoglutarato. Participa também nas reações da transcetolase na via da pentose fosfato, fornecendo ribose para a síntese de nucleotídeos e ácidos nucleicos. Tem papel na síntese de ácidos graxos, por promover a redução da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Há evidências que a TPP e a tiamina trifosfato (TT) participam da transmissão do impulso nervoso.

Em alimentos, a tiamina pode ser encontrada na forma fosforilada (produtos de origem animal) ou livre (produtos de origem vegetal). Durante o processo de absorção, a tiamina livre é fosforilada à TPP pela tiamina pirofosfoquinase, enzima presente na mucosa intestinal. No ambiente

intracelular, a TPP é defosforilada por fosfatases microssomais. No plasma, a tiamina encontra-se como monofosfato de tiamina (60%) e o restante na sua forma livre, que pode ser rapidamente fosforilada no fígado. Todos os tecidos captam as formas livres ou fosforiladas e são capazes de transformá-las em di e trifosfato de tiamina, pela ação da pirofosfoquinase. No cérebro e em outros tecidos nervosos, parte da tiamina é fosforilada à TPP pela tiamina fosforiltransferase.

Tabela 1. Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *UK Joint Health Claim Initiative*.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Metabolismo de carboidratos	X			X	Sim	Sim
Sistema neurológico e coração	X			X	Sim	Sim
Funções não aceitas						

Adaptado de JHCI, 2003.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO CORPORAL E EXCREÇÃO

A tiamina dos alimentos pode ser absorvida na sua forma livre ou como fosfato de tiamina, pela ação das fosfatases intestinais. A absorção ocorre principalmente no duodeno, mas também no jejuno e em menor proporção no íleo. Quando a oferta é baixa, a tiamina é absorvida por transporte ativo saturável, dependente da adenosina trifosfatase dependente de sódio, enzima presente na membrana basolateral do endotélio vascular. A sobrecarga via oral (> 5 mg/dia) induz a difusão facilitada. O etanol é capaz de inibir apenas o processo de absorção ativa da tiamina, mas não interfere na difusão passiva. Alguns estudos têm demonstrado que o conteúdo de fibras dietéticas e os compostos fenólicos presentes nos alimentos interferem na biodisponibilidade da tiamina. A deficiência pode não ser atribuída à carência alimentar, sendo secundária à infecção pelo fungo *Penicillium citreonigrum*, que libera a toxina citreoviridina, inibindo sua absorção da vitamina. Outras enzimas, encontradas em peixes de rio, também podem causar deficiência de tiamina. Existem vários derivados sintéticos da tiamina, inclusive com características lipossolúveis, que apresentam melhor absorção que a forma hidrossolúvel.

Estima-se que o conteúdo total de tiamina no corpo humano seja de 30 mg, estando pouco armazenada no organismo, especialmente no coração, rins, fígado e cérebro. Diariamente, cerca de 1 mg é degradada nos tecidos; no organismo, a tiamina tem meia-vida de 9 a 18 dias. Em altas temperaturas, o suor pode conter de 30-56 nmol de tiamina/L, representando uma perda significativa

da vitamina. Quantidades excedentes de tiamina e seus metabólitos são excretadas na urina, além de pequenas quantidades na bile. O tiocromo é o principal produto de excreção urinária, além de pequena quantidade de vitamina livre, as formas mono e difosfato, a tiamina dissulfito e cerca de 20 outros metabólitos.

FONTES ALIMENTARES E DADOS DE CONSUMO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

A tiamina é encontrada em quantidades relativamente pequenas em uma ampla variedade de alimentos. São consideradas fontes ricas de tiamina nas leveduras, no farelo de trigo, nos cereais integrais e nas castanhas. Hortaliças, frutas, ovos, carne de frango, carneiro e boi são fontes intermediárias, enquanto o leite contém quantidades relativamente baixas de tiamina. Por se tratar de uma vitamina hidrossolúvel, o processo de cozimento determina perda de cerca de 80% do conteúdo de tiamina dos alimentos.

A análise da disponibilidade de nutrientes presentes em alimentos da “cesta básica” mostrou que a oferta de tiamina atende a 79,7% de adequação em relação às recomendações, quantidade considerada satisfatória. De forma similar, a determinação bioquímica da concentração de tiamina na alimentação de homens adultos trabalhadores de indústria de autopeças da cidade de São Paulo aponta para o consumo adequado dessa vitamina.

A maioria dos estudos populacionais conduzidos com adultos mostra que a ingestão de tiamina é adequada, embora haja graus variados de deficiência entre crianças e adolescentes. Estudos realizados na década de 1970 mostraram que a ingestão de tiamina foi marginal em áreas urbanas de todas as regiões brasileiras, independentemente dos extratos de renda. Em população da área metropolitana da Grande São Paulo, a dieta habitual continha concentração de tiamina adequada (1,51 mg/dia para os homens e 1,03 mg/dia para as mulheres). Embora a ingestão de tiamina tenha sido adequada em todos os grupos etários, houve menor consumo no grupo de idosos de ambos os gêneros, sem atingir níveis de inadequação.

O levantamento do consumo alimentar realizado com 337 famílias da cidade de Iguape (SP) mostrou que a ingestão de tiamina foi de 1,7 mg/dia, o que representa 88% de adequação, taxa considerada satisfatória. Em população adulta de duas localidades distintas do litoral sul do Estado de São Paulo, observou-se que o consumo de vitamina B₁ foi de 0,9 mg/dia (82% de adequação) e 0,7 mg (64% de adequação).

Entre 4.998 adolescentes e adultos residentes em quatro regiões do Estado de São Paulo, a inadequação de ingestão de tiamina foi de 35% para o gênero masculino e 40% para o feminino. Em Piracicaba (SP), a análise da composição nutricional de 391 adolescentes mostrou que a média do consumo de tiamina foi de 1,24 mg/dia. O consumo de nutrientes de 247 alunos de escolas públicas da rede municipal de Maceió (AL), com idade entre nove e dez anos, mostrou que a adequação no consumo de tiamina foi baixa, de 26% nos meninos (0,26 ± 0,38 mg/dia) e 33% nas meninas (0,33 ± 0,50 mg/dia), atribuída à monotonia alimentar e ao alto consumo de pão branco, bolachas, biscoitos, pipocas e salgadinhos de milho industrializados.

GRUPOS DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA DE TIAMINA

Na atualidade, a deficiência primária de tiamina é rara, embora possa ser encontrada em populações cuja alimentação é rica em carboidratos. Quadros de deficiência ocorrem em alcoolistas, pacientes submetidos à nutrição parenteral, portadores de má absorção intestinal (incluindo as cirurgias bariátricas disabsortivas) e indivíduos sob tratamento dialítico. Em alcoolistas, a deficiência de tiamina pode dever-se à somatória de inúmeros fatores, como ingestão insuficiente, diminuição da absorção e redução da utilização da tiamina, por alteração na etapa de fosforilação.

O predomínio relativo das diferentes formas clínicas está relacionado a duração e gravidade da deficiência, intensidade dos esforços físicos e ingestão energética. Esforços físicos extenuantes, ingestão elevada de carboidratos e grau moderado de deficiência crônica favorecem o beribéri úmido com baixa incidência de neurite periférica. A deficiência de ingestão da vitamina associada a restrição energética e inatividade física relativa corrobora o desenvolvimento do beribéri seco. A encefalopatia de Wernicke é descrita em alcoolistas que recebem sobrecarga venosa de carboidratos na forma de glicose hipertônica (50%) ou grandes quantidades de soro glicosado (5% ou 10%).

QUADRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA

A deficiência de tiamina pode resultar em três síndromes distintas: 1) beribéri seco, caracterizado por neuropatia periférica crônica; 2) beribéri úmido, no qual insuficiência cardíaca e anormalidades metabólicas predominam, com pouca evidência de neuropatia periférica e 3) encefalopatia de Wernicke com psicose Korsakoff, caracterizada por confusão mental, dificuldade na coordenação motora e paralisia do nervo ocular (oftalmoplegia).

O beribéri seco caracteriza-se por degeneração não-inflamatória das bainhas de mielina, levando a quadro de neuropatia periférica que pode ser dolorosa ou não, de caráter simétrico, com envolvimento das funções sensitiva, motora e reflexa, afetando mais intensamente as extremidades distais que as proximais dos membros superiores e inferiores. O beribéri úmido manifesta-se por alterações hemodinâmicas secundárias à vasodilatação periférica, que levam a aumento do débito cardíaco, retenção de sódio e água, culminando com edema e insuficiência cardíaca. O acometimento cardíaco pode ser agudo ou crônico. Na forma aguda (síndrome de Shoshin), ocorre lesão miocárdica com sinais e sintomas de dispneia, cianose, taquicardia, cardiomegalia acentuada, hepatomegalia, sopros arteriais e estase jugular. O quadro pode evoluir para choque circulatório, culminando em óbito após horas ou dias. Na forma crônica do beribéri úmido, ocorre grande aumento do débito cardíaco devido à vasodilatação periférica intensa, que leva a taquicardia, elevação da pressão venosa periférica, elevação da pressão diastólica final do ventrículo direito, retenção de sódio e água, culminando em um quadro de insuficiência cardíaca congestiva.

O quadro clínico da síndrome de Wernicke-Korsakoff é caracterizado por uma tríade de sinais e sintomas: 1) alterações motoras oculares; 2) ataxia e 3) comprometimento das funções mentais. Tais alterações são desencadeadas pela deficiência de tiamina no sistema nervoso central. Ocorre prejuízo do aproveitamento da glicose como fonte energética que causa degeneração da bainha de mielina das fibras nervosas e dos nervos periféricos.

DETERMINAÇÃO DO STATUS DE TIAMINA

A diminuição da atividade da enzima piruvato desidrogenase na deficiência de tiamina resulta em aumento da concentração plasmática de lactato e piruvato. A sobrecarga oral de glicose e o exercício físico moderado podem determinar acidose metabólica, que, embora inespecífico, é um teste indicativo de deficiência de tiamina, sendo algumas vezes utilizado na prática clínica. A tiamina no sangue total não é indicador sensível do estado nutricional dessa vitamina.

Embora existam vários metabólitos urinários de tiamina, uma quantidade significativa pode ser excretada inalterada na urina. A determinação da quantidade excretada após uma dose teste de tiamina (5 mg ou 19 μmol por via parenteral) é utilizada para avaliar o estado nutricional em relação a essa vitamina. Em condições normais, após quatro horas, haverá excreção superior a 300 nmol da vitamina; indivíduos deficientes apresentam excreção menor que 75 nmol. A ativação da apotranscetolase no eritrócito, lisado pela tiamina difosfato adicionada *in vitro*, tem se tornado o índice mais aceito e utilizado para avaliar o estado nutricional de tiamina. Entretanto, a apotranscetolase é instável tanto *in vivo* como *in vitro*, podendo resultar em erros na interpretação dos resultados, especialmente se as amostras forem armazenadas por maior tempo. Um coeficiente de ativação maior que 1,25 é indicativo da deficiência, ao passo que valores menores que 1,15 são considerados adequados.

INDICAÇÕES, DOSE TERAPÊUTICA E EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TIAMINA

Quadros leves de beribéri podem ser tratados com 15 mg/dia por via parenteral durante uma semana, seguido de uma dose de manutenção oral. Quadros mais graves são tratados com 100 mg/dia, podendo atingir até 200 mg/dia, principalmente se houver comprometimento do sistema nervoso central, tendo em vista que a penetração no líquido cerebroespinal é limitada. Doses mais baixas de derivados lipossolúveis de tiamina tetraidrofurfural podem ser empregadas, devido a sua alta permeabilidade neuroespinal.

Após 6 a 24 horas do início da reposição de tiamina, os pacientes com beribéri úmido apresentam evidências de melhora clínica. Na síndrome de Wernicke, os movimentos oculares melhoram dentro de horas a alguns dias, com o nistagmo podendo persistir por alguns meses. A evolução da ataxia é lenta, pode ser incompleta e o estado confusional melhora gradualmente após o tratamento. O acometimento da memória na síndrome de Korsakoff, na maioria das vezes, é irreversível, havendo recuperação em menos de 20% dos casos.

A tiamina pode ser usada de forma profilática em pacientes com síndromes disabsortivas e em situações nas quais há aumento da necessidade de tiamina por período superior a duas semanas. Por sua ação antioxidante, há indícios de que a tiamina pode melhorar a evolução de doenças neurodegenerativas. Em gestantes, a suplementação da vitamina pode ser utilizada em casos de vômitos e náuseas graves e persistentes, junto a reposição hidroeletrólítica, antieméticos convencionais e suporte psicológico.

A relação da tiamina com câncer tem se mostrado controversa e necessita de esclarecimentos futuros. Em vários modelos de tumor, os compostos antitiamina inibem a síntese de ácido nucleico (ribose) e a proliferação celular *in vitro* e *in vivo*. Nesse contexto, quando a doença neoplásica já

está instalada, a suplementação usual de tiamina pode interferir negativamente na resposta das células neoplásias à terapia anticâncer. Tem sido debatido se a fortificação de alimentos é capaz de aumentar a incidência de câncer no mundo ocidental e se o maior consumo de antagonistas (tiaminases) presentes na alimentação teria um efeito protetor em populações da Ásia e África.

Não há evidências de qualquer efeito tóxico da tiamina por via oral, embora altas doses (>400 mg/dia) por via parenteral tenham sido associadas a depressão respiratória em animais e choque anafilático em seres humanos. A hiperssensibilidade e a dermatite de contato têm sido documentadas em trabalhadores da área farmacêutica que manuseiam a vitamina. A ausência de efeitos tóxicos pela via oral ocorre pela absorção limitada de tiamina e pelo aumento da excreção urinária das quantidades excedentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Albuquerque MFM, Monteiro AM. Ingestão de alimentos e adequação de nutrientes no final da infância. *Rev Nutr* 2002;15:291-9.
- 2- Barretto, SAJ, Cyrillo DC, Cozzolino SMF. Análise nutricional e complementação alimentar de cesta básica derivada do consumo. *Rev Saúde Pública* 1998;32:29-35.
- 3- Bianchini-Pontuschka R, Penteadó MDVC. Vitamina B₁. In: Penteadó DVCP (org). *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. Barueri: Manole, 2003; pp. 226-276.
- 4- Boros LG et al. Thiamine supplementation to cancer patients: a double edged sword. *Anticancer Res* 1998;18:595-602.
- 5- Fisberg RM, Morimoto JM, Carandina L, Barros MB, Golbaum M, Cesar CLG. Estimativa da inadequação da ingestão alimentar de nutrientes de indivíduos residentes em regiões de São Paulo. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplementos* 2008;3:45-9.
- 6- Jansen GR, Jansen NB, Shigetomi CT, Harpe JM. Effect of income and geographic region on the nutritional value of diets in Brazil. *Am J Clin Nutr* 1977;30:955-64.
- 7- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Well-established nutrient function statements (a report to the FSA). Final Technical Report*, 2003; 265 p. Disponível em www.jhci.org.uk [Acessado em agosto de 2009].
- 8- Maihara VA, Silva MG, Baldini VLS, Miguel AMR, Fávoro DIT. Avaliação nutricional de dietas de trabalhadores em relação a proteínas, lipídeos, carboidratos, fibras alimentares e vitaminas. *Ciênc Tecnol Aliment* 2006;26:672-7.
- 9- Martins IS, Cavalcanti MLF, Mazzilli RN. Relação entre consumo alimentar e renda familiar na cidade de Iguape, S. Paulo (Brasil). *Rev Saúde Públ* 1977;11:27-38.
- 10- Mazzilli RN. Algumas considerações sobre o consumo de alimentos em Icapara e Pontal de Ribeira, São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Públ* 1975;9:49-55.
- 11- Neufeld EJ, Fleming JC, Tartaglino E, Steinkamp MP. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a disorder of high affinity thiamine transport. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:135-8.

- 12- NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington: National Academy Press, 2000; 564 p.
- 13- Silva MV, Slater B. Influência do gênero e da maturação sexual sobre o consumo alimentar de adolescentes matriculados em escolas da rede pública de ensino de Piracicaba, SP. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplementos* 2008;3:83-5.
- 14- Silva VL, Cozzolino SMF. Vitamina B1 (Tiamina). In: Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri: Manole, 2005; pp.321-30.
- 15- Vannucchi H. The therapeutic use of vitamins. *Inter J Vit Nutr Res* **1983**;24:45-50.
- 16- Velásquez-Meléndez G, Martins IS, Cervato AM, Fornés NS, Marucci MFN. Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Púb* 1997;31:157-62.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B₂)

ASPECTOS HISTÓRICOS

Em 1879, Wynter Blyth isolou a riboflavina a partir do soro do leite, denominando-a de lactocromo. Posteriormente, a vitamina foi isolada em diferentes alimentos ou substâncias, sendo chamada de lactoflavina, ovoflavina, hepatoflavina, verdoflavina, uroflavina e vitamina G. Atualmente, é conhecida como vitamina B₂ ou riboflavina, nome atribuído à cor amarela do grupo flavínico (do latim *flavus*, “amarelo”) e devido à presença de ribose em sua estrutura. A forma fosforilada da riboflavina foi identificada no extrato de levedura por Otto Warburg e Christian, em 1932. Richard Kuhn e colaboradores elucidaram a estrutura química em 1933, e a síntese da riboflavina foi feita em 1935, por Paul Karrer e colaboradores. A estrutura da forma fosforilada riboflavina-mononucleótido (FMN) foi identificada por Hugo Theorell, em 1937. No ano seguinte, Warburg e Christian isolaram e caracterizaram a riboflavina-adenina dinucleótido adenino da flavina (FAD) e demonstraram a sua participação como coenzima.

A partir dessa época, seguiram-se inúmeros experimentos em animais de laboratórios, tanto para elucidar os efeitos da fortificação de alimentos com riboflavina como para verificar as manifestações clínicas da deficiência dessa vitamina. Citam-se os estudos de Sebrell e colaboradores (1941), que demonstram os sinais clínicos da deficiência de riboflavina em seres humanos. A determinação das necessidades nutricionais e a biodisponibilidade da riboflavina foi avaliada entre 1940 e 1960. O teste da atividade da glutatona redutase para avaliação dos níveis de riboflavina foi proposto em 1968 por Glatzle e colaboradores, sendo utilizado desde então.

FUNÇÕES E ESTRUTURA QUÍMICA

A riboflavina é formada por um anel isoaloxazina com uma cadeia ribitol, denominada 7,8 dimetil-10-isoaloxazina. Na natureza, a riboflavina é encontrada na forma livre, como FMN e FAD. Em tecidos biológicos, é encontrada principalmente como FAD, em menor extensão como FMN e como grupos prostéticos de flavoproteínas responsáveis por processos de óxido-redução.

As formas fisiologicamente ativas, FAD e FMN, têm papel vital no metabolismo como coenzimas para uma grande variedade de flavoproteínas respiratórias, algumas das quais contendo metais (como a xantina oxidase). A riboflavina atua como cofator redox no metabolismo gerador de energia, sendo essencial para a formação dos eritrócitos, a neoglicogênese e na regulação das enzimas tireoideanas.

Tabela 2. Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *UK Joint Health Claim Initiative*.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Metabolismo energético		X		X	Sim	Sim
Transporte e metabolismo de ferro		X		X	Sim	Sim
Funções não aceitas						
Crescimento fetal		X	X		Não Muito impreciso	Não
Hemácias		X	X		Não	Não
Sistema visual		X	X		Não	Não

Adaptado de JHCI, 2003.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO CORPORAL E EXCREÇÃO

Com exceção de leite e ovos, que contêm grandes quantidades de riboflavina livre, a maior parte da vitamina presente nos alimentos encontra-se sob a forma de FMN e FAD ligada a proteínas. A hidrólise feita pelo suco gástrico libera a riboflavina e a absorção ocorre principalmente no jejuno. O mecanismo é pouco conhecido, mas aparentemente a absorção depende do número de transportadores no epitélio intestinal ou da variação da atividade desses transportadores, regulados pela disponibilidade corporal da vitamina. Embora pouco absorvida, a riboflavina pode ser produzida pela flora bacteriana do intestino grosso.

Grande parte da riboflavina absorvida é fosforilada na mucosa intestinal pela flavoquinase e entra na circulação sanguínea como riboflavina fosfato. No plasma sanguíneo, liga-se de forma inespecífica a proteínas como albumina e algumas imunoglobulinas, além da ligação específica às proteínas transportadoras de riboflavina, especialmente durante a gestação. A concentração sanguínea total é de cerca de 0,03 uM, estando na forma de riboflavina livre (50%), FAD (40%) e em menor concentração como FMN (10%).

O armazenamento corporal da riboflavina é restrito e ocorre principalmente no fígado, baço e músculo cardíaco. Os mecanismos homeostáticos não permitem grandes variações na concentração de riboflavina no cérebro. Quando as necessidades metabólicas são atingidas, ocorre aumento da excreção urinária da riboflavina e de seus metabólitos, até que a absorção intestinal seja saturada. A concentração de coenzimas de riboflavina nos tecidos parece estar sob controle da atividade da flavoquinase e da síntese e catabolismo de enzimas dependentes de flavina. Em estados de carência de riboflavina, há conservação muito eficiente e reutilização da vitamina nos tecidos.

FONTES ALIMENTARES E DADOS DE CONSUMO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

A distribuição da riboflavina nos alimentos é ampla, mas a sua concentração é baixa. Entre os alimentos-fonte, podem-se destacar o leite e seus derivados, carne e vísceras (como fígado e rins), vegetais folhosos verdes (como a couve, brócolis, repolho e agrião), ovos e ervilhas. Nos países em desenvolvimento, as principais fontes de riboflavina são os vegetais verdes; nos países desenvolvidos, os produtos lácteos.

A riboflavina é moderadamente solúvel em soluções aquosas, termoestável e sensível à radiação ultravioleta. Assim, durante o cozimento dos alimentos, estima-se uma perda de cerca de 20% da sua concentração, podendo chegar a 50% se houver exposição solar durante o processo. A exposição solar do leite armazenado em embalagens transparentes resulta em perdas de quantidades significantes de riboflavina como resultado da fotólise. Tal fato é de grande importância nutricional, desde que mais de um quarto das recomendações de ingestão são provenientes do leite e derivados. Durante o processamento de grãos há perda considerável do teor de riboflavina dos alimentos.

A análise da disponibilidade de nutrientes presentes em alimentos da “cesta básica” mostrou que a oferta de riboflavina atende a 33,8% de adequação em relação às recomendações, quantidade considerada insatisfatória. A determinação bioquímica da concentração de riboflavina na alimentação de homens adultos trabalhadores de indústria de autopeças da cidade de São Paulo apontou para o consumo adequado dessa vitamina.

Não há consenso sobre a adequação do consumo de riboflavina pela população brasileira, em função da amostra selecionada nos diferentes levantamentos. Estudos realizados na década de 1970 mostraram que a ingestão de riboflavina foi geralmente baixa em grupos populacionais de baixa renda, em todas as regiões brasileiras, especialmente de áreas urbanas. A deficiência de consumo de vitamina B₂ foi também documentada em população adulta de Icapara (0,80 mg/dia, 61% de adequação) e Pontal do Ribeira (0,70 mg/dia, 54% de adequação), localidades do litoral sul do Estado de São Paulo.

Por outro lado, o levantamento do consumo alimentar realizado com 337 famílias da cidade de Iguape (SP) mostrou que a ingestão de riboflavina foi de 0,9 mg/dia, o que representa 69% de adequação, considerada satisfatória. Em população da área metropolitana da Grande São Paulo, a mediana de consumo de vitamina B₂ variou entre 0,88 e 1,64 mg/dia. O grupo etário que apresentou maior consumo foi o de 20-29 anos, tanto para o sexo masculino quanto para o feminino, sem que a mediana atingisse os níveis recomendados (1,8 mg para homens e 1,3 mg para mulheres). Em geral, verificou-se menor consumo de riboflavina nos grupos etários mais velhos.

Estudo realizado em 2001-2002 com 4.998 adolescentes e adultos residentes em quatro regiões do Estado de São Paulo mostrou que a inadequação de ingestão de riboflavina foi de 36% em ambos os gêneros. Em Piracicaba (SP), a análise da composição nutricional de 391 adolescentes documentou média do consumo de riboflavina de 1,21 mg/dia. No ano de 1998, foi determinado o consumo de nutrientes de 247 escolares com idade entre nove e dez anos de escolas públicas da rede municipal de Maceió (AL). Nesta população, a adequação no consumo de riboflavina foi baixa, 25% entre os meninos (0,30 ± 0,41 mg/dia) e 31% nas meninas (0,37 ± 0,51 mg/dia). Os resultados foram atribuídos à monotonia alimentar e ao alto consumo de pão branco, bolachas, biscoitos, pipocas e salgadinhos de milho industrializados pelas crianças participantes do estudo.

GRUPOS DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA DA RIBOFLAVINA

Pessoas com baixa ingestão de riboflavina constituem-se no grupo de risco para a deficiência, que são os idosos, as mulheres em uso crônico de contraceptivos orais, as crianças e os adolescentes de baixo nível socioeconômicos. Os quadros de deficiência podem ocorrer em pessoas com baixa ingestão, no alcoolismo, em pacientes com doenças que cursam com estresse orgânico grave (como nas queimaduras e no pós-operatório de grandes cirurgias), além da má absorção intestinal. A deficiência de riboflavina tem sido também observada em pacientes com doenças crônicas debilitantes (infecção pelo HIV, tuberculose, endocardite bacteriana subaguda), diabetes, hipertireoidismo e cirrose hepática. Recém-nascidos sob fototerapia prolongada para tratamento de hiperbilirrubinemia podem apresentar evidências bioquímicas de deficiência de riboflavina, devido à fotólise dessa vitamina.

Indivíduos que fazem uso crônico de algumas medicações podem apresentar risco de desenvolver a deficiência de riboflavina, devido às interações entre o fármaco e a vitamina. Medicamentos como o probenecide, a clorpromazina, as fenotiazinas, os barbitúricos, o antibiótico estreptomicina e os contraceptivos orais podem diminuir a absorção intestinal ou a reabsorção renal, por mecanismos diversos, entre eles, a competição com a riboflavina. Alguns fármacos (como a ouabaína, a teofilina e a penicilina) são antagonistas da riboflavina, por dificultarem a ligação da flavina com as flavoproteínas.

QUADRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA

A deficiência subclínica de riboflavina é relativamente comum, embora não haja uma doença específica que possa ser atribuída à sua carência. A deficiência causa lesões nas comissuras labiais e nos lábios, língua avermelhada, seca, atrófica e descamativa, dermatite seborreica afetando especialmente os sulcos nasolabiais e ao redor da vulva e do ânus. Pode também ocorrer conjuntivite e opacidade do cristalino, já que a glutatona redutase é uma flavoproteína importante para a manutenção da claridade normal do cristalino. Ocasionalmente, a deficiência da riboflavina pode associar-se à anemia hipocrômica e microcítica, como resultado da absorção diminuída de ferro nessas condições.

O reconhecimento da deficiência de riboflavina é difícil, visto que as manifestações clínicas como dermatite e glossite são comuns a outros estados de deficiência vitamínica. Além disso, a riboflavina é necessária para a metabolização da vitamina B₆, do folato, da niacina e da vitamina K, ocorrendo superposição de deficiências vitamínicas.

DETERMINAÇÃO DO STATUS DE RIBOFLAVINA

A excreção urinária de riboflavina (basal ou após uma dose teste) e de seus metabólitos pode ser utilizada como um índice de estado nutricional do indivíduo em relação a essa vitamina. Quando os tecidos estão saturados, ocorre rápido aumento da excreção urinária. Entretanto, indivíduos com balanço nitrogenado negativo podem apresentar aumento da excreção urinária como resultado do catabolismo das flavoproteínas dos tecidos e perda de seus grupos prostéticos.

A concentração plasmática não é um bom marcador do *status* corporal de riboflavina. A riboflavina eritrocitária reflete mais a saturação dos tecidos, mas existem poucos estudos para estabelecer valores de depleção e de deficiência. A determinação da glutatona redutase eritrocitária é considerada um marcador sensível da depleção de riboflavina. O coeficiente de atividade da glutatona redutase eritrocitária é calculado pela razão entre a atividade da enzima estimulada pela FAD e a atividade basal da enzima; valores de 1,0 a 1,4 refletem um estado nutricional adequado, enquanto aqueles maiores que 1,7 indicam estado de deficiência vitamínica. A dosagem de piridoxina oxidase é também marcador sensível à depleção de riboflavina.

INDICAÇÕES, DOSE TERAPÊUTICA E EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os estados de deficiência devem ser tratados com 5 a 10 mg/dia de riboflavina, por via oral. Frequentemente, deficiências de outras vitaminas do complexo B estão presentes e faz-se necessária a reposição em conjunto dessas vitaminas. Em estados de má absorção, pode ser indicado o uso profilático de 3 mg/dia de riboflavina.

A riboflavina pode ser usada em desordens mitocondriais para compensar os defeitos genéticos na formação específica de flavoproteínas. É usada como suplemento durante fototerapia para icterícia neonatal, já que a luz degrada não só a bilirrubina, como também a riboflavina corporal. Em um estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo, a riboflavina na dose de 400 mg/dia mostrou-se eficaz em reduzir a frequência de crises de enxaqueca durante um período de três meses, mas não mostrou redução significativa na intensidade das crises. O papel da riboflavina na malária ainda não está definido; embora haja uma correlação positiva entre o *status* de riboflavina e a parasitemia em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum*, é possível que a deficiência iniba o crescimento do parasita na hemácia e represente um fator de proteção à infecção.

Devido a sua baixa solubilidade e limitada absorção do trato gastrointestinal, a riboflavina não tem toxicidade por via oral significativa ou mensurável. Após administração de altas doses por via parenteral (300-400 mg/kg peso corporal), pode haver cristalização das moléculas de riboflavina com deposição renal, devido a sua baixa solubilidade. O excesso de riboflavina pode ocasionar coloração alaranjada na urina.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Albuquerque MFM, Monteiro AM. Ingestão de alimentos e adequação de nutrientes no final da infância. *Rev Nutr* 2002;15:291-9.
- 2- Barretto, SAJ, Cyrillo DC, Cozzolino SMF. Análise nutricional e complementação alimentar de cesta básica derivada do consumo. *Rev Saúde Pública* 1998;32:29-35.
- 3- Bates CJ. Flair concerted action on 10 status papers: riboflavin. *Int J Vit Nutr Res* 1993;63:274-7.
- 4- Bianchini-Pontuschka R, Penteado MDVC. Vitamina B₁. In: Penteado DVCP (org). *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. Barueri: Manole, 2003; pp.277-328.

- 5- Cunha DF, Cunha SFC, Unamuno MRDL, Vannucchi, H. Serum levels assessment of vitamin A, E, C, B2 and carotenoids in malnourished and non-malnourished hospitalized elderly patients. *Clin Nutr* 2000;20:167-70.
- 6- Fisberg RM, Morimoto JM, Carandina L, Barros MB, Golbaum M, Cesar CLG. Estimativa da inadequação da ingestão alimentar de nutrientes de indivíduos residentes em regiões de São Paulo. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplementos* 2008;3:45-9.
- 7- Jansen GR, Jansen NB, Shigetomi CT, Harpe JM. Effect of income and geographic region on the nutritional value of diets in Brazil. *Am J Clin Nutr* 1977;30:955-64.
- 8- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Well-established nutrient function statements (a report to the FSA). Final Technical Report*, 2003; 265 p. Disponível em www.jhci.org.uk [Acessado em agosto de 2009].
- 9- Maihara VA, Silva MG, Baldini VLS, Miguel AMR, Fávaro DIT. Avaliação nutricional de dietas de trabalhadores em relação a proteínas, lipídeos, carboidratos, fibras alimentares e vitaminas. *Ciênc Tecnol Aliment* 2006;26:672-7.
- 10- Martins IS, Cavalcanti MLF, Mazzilli RN. Relação entre consumo alimentar e renda familiar na cidade de Iguape, S. Paulo (Brasil). *Rev Saúde Públ* 1977;11:27-38.
- 11- Mazzilli RN. Algumas considerações sobre o consumo de alimentos em Icapara e Pontal de Ribeira, São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Públ* 1975;9:49-55.
- 12- NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington: National Academy Press, 2000; 564 p.
- 13- Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 2000;182:S37-S53.
- 14- Silva MV, Slater B. Influência do gênero e da maturação sexual sobre o consumo alimentar de adolescenens matriculados em escolas da rede pública de ensino de Piracicaba, SP. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplementos* 2008;3:83-5.
- 15- Vannucchi H, Chiarelo PG. Biotina e ácido pantotênico. In: Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri: Manole, 2005; pp.332-42.
- 16- Velásquez-Meléndez G, Martins IS, Cervato AM, Fornés NS, Marucci MFN. Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Públ* 1997;31:157-62.

NIACINA

ASPECTOS HISTÓRICOS

Na antiga Europa, a pelagra se propagou por volta de 1700 quando a farinha de milho, oriunda das Américas, começou a substituir o trigo. A doença foi reconhecida em 1735, por Gaspar Casal, médico da corte espanhola. Em 1755, após visita a Madri em companhia de Casal, o médico francês Thieri fez a primeira publicação sobre a doença e somente em 1762, Casal documentou suas observações, que denominou de “Lepra das Astúrias”. O médico associou a pelagra com a pobreza e a ingestão de milho deteriorado e descreveu os detalhes do quadro demencial e das lesões observadas em torno do pescoço dos pacientes, que ficaram conhecidas como “Colar de Casal”. Em 1771, o médico italiano Frapolli utilizou o termo pelagra, que significa “pele áspera”.

Devido ao grande número de pelagra na época, foi criado o primeiro hospital para tratamento da doença em Legano, Itália, em 1784. O repouso, o ar fresco, a exposição solar, a água, mas não a alimentação, foram responsabilizados pela melhora dos pacientes. Apenas em 1810, o fator alimentar foi aventado por Marzari. Em 1867, foi isolado o ácido nicotínico pela oxidação da nicotina.

Nos Estados Unidos, apesar de existir há muitos anos, apenas em 1907 a pelagra foi descrita pela primeira vez por Searcy, sendo considerada uma doença infecciosa transmitida por inseto. Em 1912, Funk reconheceu a natureza nutricional da doença. Em estudo conduzido em sanatórios para doentes mentais a partir de 1914, Goldberger e colaboradores concluíram que o fator etiológico da pelagra era a deficiência de um nutriente que ficou conhecido como fator P-P (fator de prevenção da pelagra). Em 1935, foi descoberta sua função metabólica como parte da coenzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP), e somente em 1937, Fouts e colaboradores e Smith e colaboradores observaram que o ácido nicotínico era capaz de regredir o quadro de pelagra em humanos.

FUNÇÕES E ESTRUTURA QUÍMICA

Niacina é um termo genérico que engloba o ácido nicotínico e a nicotinamida, dois nucleotídeos piridínicos que atuam como precursores da coenzima nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD, coenzima I) e de sua forma fosforilada (NADP, coenzima II). Por participarem do ciclo do ácido cítrico, essas coenzimas são essenciais para as reações produtoras de energia celular. Há no mínimo 200 enzimas dependentes de NAD e NADP, que atuam no metabolismo dos carboidratos, dos aminoácidos e dos lipídios, além de participarem na síntese de hormônios adrenocorticais a partir da acetil coenzima A (CoA), na deidrogenação do local etílico e na conversão de ácido láctico em ácido pirúvico.

O NAD participa do reparo do DNA e na transcrição, e o NADH, forma reduzida de NAD, é substrato para a NADH desidrogenase da cadeia respiratória mitocondrial. A niacina pode ser sintetizada *in vivo* a partir do aminoácido essencial triptofano em quantidade correspondente a 60:1 (60 mg de triptofano pode ser convertido em 1 mg de niacina). Em média, 1 g de proteína provê 10 mg de triptofano ou 0,17 mg de equivalente de niacina (NE). A síntese de niacina a partir do triptofano ocorre tanto pela flora intestinal quanto nos tecidos.

Tabela 3. Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do UK Joint Health Claim Initiative.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Metabolismo energético	X			X	Sim	Sim
Pele e mucosas		X		X	Sim	Sim
Sistema neurológico	X			X	Sim	Sim
Funções não aceitas						
Replicação de DNA	X			X	Não	Não
Ácidos graxos e hormônios esteroides		X	X		Não	Não

Adaptado de JHCI, 2003.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO CORPORAL E EXCREÇÃO

Mesmo em baixa concentração, a absorção do ácido nicotínico e da nicotinamida ocorrem rapidamente em toda a extensão do intestino delgado. Os nucleotídeos da nicotinamida são hidrolisados e a nicotinamida liberada é absorvida por difusão facilitada. Circula no plasma na forma livre, onde é transportada para o fígado e convertida a NAD(H) e NADP(H), com a participação da vitamina B₆. A meia-vida plasmática da niacina é relativamente curta, de aproximadamente 1 hora. Os principais metabólitos são N-metilnicotinamida, N-metil-2-piridona-5-carboxamida e N-metil-4-piridona-5-carboxamida, sendo excretados na urina.

FONTES ALIMENTARES E DADOS DE CONSUMO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

A nicotinamida e o ácido nicotínico são abundantes na natureza. Há predominância de ácido nicotínico em vegetais, enquanto a nicotinamida predomina nos produtos animais. A alimentação é a principal fonte de niacina, sendo encontrada na carne vermelha, leite e derivados, ovos, fígado, peixe, leveduras, cereais integrais e em vários vegetais (brócolis, tomate, cenoura, aspargo, abacate e batata-doce). A carne vermelha é uma das melhores fontes de equivalentes de niacina, por sua abundância na vitamina pré-formada e em triptofano. A contribuição dos vegetais e frutas depende da quantidade ingerida, visto que tais alimentos não são ricos em niacina. Embora, leite e ovos contenham pequenas concentrações de niacina pré-formada, seu conteúdo em triptofano provê quantidade suficiente para a síntese *in vivo*. A niacina dos alimentos é relativamente resistente ao processo de cozimento. O milho tem grande quantidade de niacina, embora essa vitamina tenha

baixa biodisponibilidade no organismo. Por ser componente da função respiratória enzimática, a necessidade de niacina está vinculada ao gasto energético. A estimativa da necessidade de niacina para o organismo também leva em consideração a síntese dessa substância a partir do triptofano.

A análise da disponibilidade de nutrientes presentes em alimentos da “cesta básica” mostrou que a oferta de niacina atende a 76,8% de adequação em relação às recomendações, quantidade considerada satisfatória. A ingestão de niacina mostrou-se adequada na maioria da população adulta, embora tenham sido apontados graus variados de deficiência entre idosos e adolescentes.

Estudos realizados na década de 1970 mostraram que a ingestão de niacina foi adequada em todas as regiões brasileiras, independentemente da renda ou urbanização. O levantamento do consumo alimentar realizado com 337 famílias da cidade de Iguape (SP) documentou ingestão diária de 14,2 mg/dia de niacina, o que representa 99% de adequação.

Ainda considerando a população adulta de duas localidades distintas do litoral sul do Estado de São Paulo, observou-se que o consumo de niacina foi de 12,6 mg/dia (87% de adequação) e 13,2 mg (89% de adequação). Por outro lado, em população da área metropolitana da Grande São Paulo, apenas o grupo etário de 20-29 anos, de ambos os gêneros, atingiu as recomendações de ingestão de niacina e observou-se diminuição gradativa do consumo em função da idade.

Estudo realizado em 2001-2002 com 4.998 adolescentes e adultos residentes em quatro regiões do Estado de São Paulo mostrou que a inadequação de ingestão de niacina foi de 21% no gênero masculino e 29% no feminino. Em crianças de escolas públicas da rede municipal de Macei, (AL), a adequação no consumo de niacina foi limítrofe, sendo de 59% entre os meninos ($7,6 \pm 4,0$ mg mg/dia) e 62% nas meninas ($8,0 \pm 5,7$ mg/dia).

GRUPOS DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA DE NIACINA

A pelagra clássica é uma doença nutricional caracterizada pela deficiência grave de niacina e associada ou não ao déficit do aminoácido essencial triptofano. A doença pode ser primária (deficiência alimentar) ou secundária a uma enfermidade subjacente.

Classicamente, tem sido descrita deficiência primária de niacina em populações com alimentação à base de milho. Na Índia, há surtos de pelagra endêmica atribuídos ao alto consumo de milho e do sorgo. Além da baixa concentração de niacina no milho, existe elevada concentração de leucina no sorgo, que bloqueia a síntese do ácido nicotínico. Na América Central, o processo de moagem do milho e o uso de álcalis para preparação de alimentos à base de milho aumentam a biodisponibilidade da niacina, impedindo a ocorrência de pelagra.

O alcoolismo crônico é a principal causa de deficiência de niacina, como resultado de ingestão insuficiente, má absorção intestinal e aumento da excreção urinária. Em tais situações, a deficiência de zinco pode ser um fator associado à etiologia da pelagra. A pelagra pode ocorrer na síndrome carcinoide, visto que, normalmente, apenas 1% do triptofano é metabolizado para a síntese de serotonina, enquanto na síndrome carcinoide, esse valor chega a 60%. A doença de Hartnup é um distúrbio hereditário em que ocorre defeito na absorção de vários aminoácidos, entre eles o triptofano, implicado na etiologia da pelagra. Em ambas as situações, a redução da

oferta de triptofano disponível reduz a síntese de niacina endógena, podendo desencadear quadros semelhantes à pelagra.

Pela semelhança química, pode haver inibição competitiva entre a isoniazida (utilizada no tratamento da tuberculose) com a molécula da nicotinamida e da piridoxina. Outros fármacos podem ter efeito pelagrogênico como alguns ant-neoplásicos (6-mercaptopurina, o 5-fluorouracil, o clorambucil), a azatioprina (imunossupressor) e o cloranfenicol (antibiótico bacteriostático).

QUADRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA

O diagnóstico de pelagra é feito a partir do quadro clínico e da resposta à terapêutica de reposição. Muitas vezes, o quadro clínico da pelagra é incompleto e há coexistência de deficiência de outras vitaminas hidrossolúveis. Os tecidos com alto *turnover* e demanda energética, como o cérebro, a pele e a mucosa, são mais afetados na pelagra. Assim, as manifestações clínicas clássicas são dermatite, adiarreia, demência, podendo evoluir para o óbito, especialmente quando existe concomitância de subnutrição proteico-calórica.

Há hiperpigmentação, hiperqueratose e descamação cutânea em áreas expostas à luz solar, como extremidades, face e área escápulo-clavicular. Os mecanismos de fotossensibilidade ainda permanecem obscuros. Pode haver lesões em mucosas do trato digestivo (estomatite, glossite, ulcerações na língua, esofagite, proctite) e gênito-urinário (uretrite e vaginite), atribuídos à deficiência associada de niacina e riboflavina. O processo inflamatório da mucosa intestinal leva ao quadro de adiarreia, que determina má absorção de niacina, podendo perpetuar o quadro de deficiência. As alterações neuropsiquiátricas são atribuídas à conversão diminuída da serotonina a partir do triptofano. O quadro neuropsiquiátrico se manifesta com fadiga, insônia e apatia, podendo evoluir para confusão mental, déficit de memória, convulsões, catatonias e alucinações.

DETERMINAÇÃO DO STATUS DA NIACINA

Não há um método laboratorial bem estabelecido para avaliar o *status* corporal de niacina. O método disponível baseia-se na determinação da excreção urinária de N₁-metil nicotinamida e seu metabólico, o metil-piridona-carboxamida. A excreção de metil-piridona-carboxamida parece ser um marcador mais sensível aos estados de deficiência da vitamina. A razão entre a metil-piridona-carboxamida e a N₁-metilnicotinamida urinária tem sido sugerida como um indicador do estado nutricional em relação a niacina. Em indivíduos bem nutridos, a razão destes dois metabólitos é relativamente constante, entre 1,3 e 4,0, mesmo após sobrecarga de triptofano e niacina. A razão < 1,0 indica depleção das reservas corporais de niacina.

INDICAÇÕES, DOSE TERAPÊUTICA E EFEITOS INDESEJÁVEIS

As manifestações clínicas da pelagra são revertidas com a administração de 100 a 500 mg/dia de niacina por via oral. Nos casos avançados, recomenda-se a reposição parenteral nos 3 a 4 dias iniciais, seguida da suplementação por via oral, além da oferta proéica de 100 g/dia. Em situações que cursam com má absorção intestinal, a via venosa é preferencial. Doses de niacina de 10 mg/

dia por via oral associadas à oferta adequada de triptofano são suficientes para o tratamento e prevenção da pelagra endêmica. A deficiência isolada de niacina não é frequente, sendo prudente a reposição das demais vitaminas do complexo B.

O ácido nicotínico é utilizado clinicamente em grandes doses (1 a 3g/dia) como agente hipolipidêmico. Em 20% dos casos, ocorre redução dos triglicérides (TG) LDL e VLDL-colesterol, além de aumento de concentrações de HDL-colesterol. O efeito terapêutico deve-se à redução da mobilização intracelular hepática de ácidos graxos e do aumento da degradação das lipoproteínas. Entretanto, as doses necessárias para atingir o efeito terapêutico podem causar sensação de queimação nas mãos e rubor facial, sintomas atribuídos à liberação de prostaglandinas. A ingestão da droga durante as refeições, o fracionamento das doses e a administração concomitante de ácido acetilsalicílico reduzem esse efeito. Doses elevadas podem causar prurido, urticária, conjuntivite, acantose *nigricans*, ictiose, náuseas, vômitos, diarreia, timpanismo, constipação, úlcera péptica, arritmias cardíacas, hiperuricemia, além de hepatotoxicidade. Devido à competição na excreção urinária da niacina com o ácido úrico, pode haver hiperuricemia em até 40% dos indivíduos que usam megadoses dessa vitamina. Megadoses de niacina podem determinar elevação das enzimas hepáticas, o que requer monitorização periódica; raramente ocorre icterícia colestática e necrose hepática. Pode gerar resistência insulínica e hiperglicemia, devendo o seu uso ser parcimonioso em pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Albuquerque MFM, Monteiro AM. Ingestão de alimentos e adequação de nutrientes no final da infância. *Re. Nut.* 2002;15:291-92.
- 2- Barretto, SAJ, Cyrillo DC, Cozzolino SMF. Análise nutricional e complementação alimentar de cesta básica derivada do consumo. *Re. Saúde Pública.* 1998;32:29-38.
- 3- Capuzzi DM, Morgan JM, Brusco OA Jr, Intenzo CM. Niacin dosing: relationship to benefits and adverse effects. *Cur. Atheroscle. Re.* 2000;2:64-70.
- 4- Carpenter KJ & Levin WJ. A re-examination of the composition of diets associated with pellagra. *. Nut.* 1985;115:543-55.
- 5- Fisberg RM, Morimoto JM, Carandina L, Barros MB, Golbaum M, Cesar CLG. Estimativa da inadequação da ingestão alimentar de nutrientes de indivíduos residentes em regiões de São Paulo. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplemento.* 2008;3:454-8.
- 6- Fu CS, Swendseid ME, Jacob RA, McKee RW. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan. *. Nut.* 1989;119:1949-59.
- 7- Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *A. Cardio.* 2007;19:22C-317.
- 8- Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Cur. Opin. Lipido.* 2007;18:415-427.

- 9- Jansen GR, Jansen NB, Shigetomi CT, Harpe JM. Effect of income and geographic region on the nutritional value of diets in Brazil. *A. . Cli. Nut.* 1977;30:955967.
- 10- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Well-established nutrient function statements (a report to the FSA). Final Technical Report*, 2003; 265 p. Disponível em www.jhci.org.uk [Acessado em agosto de 2009].
- 11- Martins IS, Cavalcanti MLF, Mazzilli RN. Relação entre consumo alimentar e renda familiar na cidade de Iguape, S. Paulo (Brasil). *Re. Saúde Públ.* 1977;11:27-37
- 12- Mazzilli RN. Algumas considerações sobre o consumo de alimentos em Icapara e Pontal de Ribeira, São Paulo, Brasil. *Re. Saúde Públ.* 1975;9:49-55.
- 13- Melendez R. Importance of biotin metabolism. *Re. Inves. Cli.* 2000;52:19490.
- 14- Monteiro JP, da Cunha DF, Filho DC, Silva-Vergara ML, dos Santos VM, da Costa JC Jr. Niacin metabolite excretion in alcoholic pellagra and AIDS patients with and without diarrhea. *Nutrition* 2004;20:778784
- 15- NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washingto,: National Academy Press, 200 ; 564 p.
- 16- Sant'Ana HMP. Niacina. In: Penteado DVCP (org). *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. BaruerP: Manole, 200 ; pp.328363.
- 17- Vannucchi H, Chiarelo PG. Niacina. In: Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. BaruerP: Manole, 200 ; pp.368380.
- 18- Vannucchi H, Moreno FS. Interaction of niacin and zinc metabolism in patients with alcoholic pellagra. *A. . Cli. Nut.* **1989**;50:36469.
- 19- Vannucchi H. The therapeutic use of vitamins. *Inte. . Vi. Nut. Re.* 1983;24:45-53.
- 20- Velásquez-Meléndez G, Martins IS, Cervato AM, Fornés NS, Marucci MFN. Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil. *Re. Saúde Públ.* 1997;31 157-67.

PIRIDOXINA (VITAMINA B₆)

ASPECTOS HISTÓRICOS

Em 1938, György distinguiu um fator diferente da riboflavina que determinava doença de pele em ratos e identificou-o como vitamina B₆. Na ocasião, as pesquisas se concentraram na determinação de sua estrutura química e o termo piridoxina foi primeiramente empregado por György e Eckhart, em 1939. As outras formas naturais da vitamina (piridoxal e piridoxamina) foram demonstradas por Snell, em 1945. Na década de 1950, apareceram as primeiras evidências de que a vitamina B₆ fosse um nutriente essencial para humanos e foram estabelecidas as necessidades nutricionais desta vitamina.

FUNÇÕES E ESTRUTURA QUÍMICA

A vitamina B₆ é encontrada em três formas biológicas: piridoxina, piridoxal e piridoxamina. A forma c-enzimática é o piridoxal 5-fosfato (PLP) e piridoxamina-5-fosfato. Como coenzima, o piridoxal fosfato está envolvido em várias transformações metabólicas de aminoácidos (incluindo decarboxilação, transaminação e racemização), assim como nas etapas enzimáticas no metabolismo de aminoácidos sulfurados e hidroxilados. Assim, a vitamina B₆ está implicada na gliconeogênese, na conversão de triptofano em niacina, na síntese de diversos neurotransmissores, como histamina, dopamina, norepinefrina e ácido δ-aminobutírico (GABA) e na função imune síntese de interleucina-2 e proliferação de linfócitos). As transaminases dependentes de piridoxina são importantes também na ligação do oxigênio à hemoglobina, de forma que deficiências graves dessa vitamina resultam em anemia. A vitamina B₆ é uma das três vitaminas necessárias ao metabolismo da homocisteína (juntamente com o ácido fólico e a vitamina B₁₂), ocorrendo elevação dos níveis séricos desse aminoácido quando há menor disponibilidade de piridoxina.

Tabela 4. Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *UK Joint Health Claim Initiative*.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Metabolismo proteico	X			X	Sim	Sim
Transporte e metabolismo de ferro	X			X	Sim	Sim
Metabolismo da homocisteína		X		X	Sim	Sim
Funções não aceitas						
Hormônios	X			X	Não	Não

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO CORPORAL E EXCREÇÃO

Por difusão passiva, as três formas de vitamina B₆ são rapidamente absorvidas pelo intestino delgado, especialmente no jejuno. A vitamina B₆ é sintetizada pelos microrganismos da flora intestinal, mas não há evidência de absorção efetiva por essa fonte. A concentração sanguínea é de cerca de 6 µg/dL, estando ligada à albumina plasmática ou à hemoglobina dos eritrócitos. No fígado, as formas não fosforiladas são convertidas naquelas metabolicamente ativas. O armazenamento da vitamina ocorre no tecido muscular, ligado ao glicogênio. A via urinária é a principal forma de excreção da piridoxina, especialmente como ácido-4-piridóxido, formado pela ação da aldeído-oxidase hepática em piridoxal livre.

FONTES ALIMENTARES E DADOS DE CONSUMO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

As três formas da vitamina estão amplamente presentes em alimentos de origem animal e vegetal, ligadas às proteínas. O piridoxina encontra-se especialmente nas plantas, enquanto o piridoxal e a piridoxamina são mais encontrados nos produtos de origem animal. Na fortificação dos alimentos, suplementos nutricionais e produtos farmacológicos, a forma mais utilizada é o hidrocloreto de piridoxina.

Os principais alimentos ricos em vitamina B₆ são a levedura de cerveja, o fígado e outras vísceras, carne de galinha, cereais integrais, soja e castanhas. Leite, ovos e frutas são fontes com concentrações relativamente baixas. A piridoxina é sensível à oxidação, à radiação ultravioleta, ao aquecimento e ao cozimento. O congelamento de vegetais causa uma redução de até 35%, e a moagem de cereais reduz em 70% a 90% a biodisponibilidade da vitamina. As perdas decorrentes do cozimento e processamento de alimentos podem alcançar os 40% no teor da vitamina B₆ nos alimentos.

Por ser utilizada no metabolismo dos aminoácidos, a necessidade de vitamina B₆ do organismo depende da ingestão proteica, sendo estimada em cerca de 0,016 mg de piridoxina por grama de proteína ingerida.

A análise da disponibilidade de nutrientes presentes em alimentos da “cesta básica” mostrou que oferta de piridoxina atende a 66,1% de adequação em relação às recomendações, quantidade considerada limítrofe. Estudo conduzido com 550 adultos da cidade de Bambuí (MG) mostrou que 94,9% da população ingeria vitamina B₆ abaixo das recomendações, sem diferença entre os gêneros nem variação entre adultos e idosos. Em Piracicaba (SP), a análise da composição nutricional de 391 adolescentes mostrou que a média do consumo de vitamina B₆ foi de 1,52 mg/dia. Adolescentes e adultos residentes em quatro regiões do Estado de São Paulo apresentaram inadequação de ingestão de piridoxina, sendo 39% no gênero masculino e 53% no feminino.

GRUPOS DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA DE PIRIDOXINA

Ocorre aumento da necessidade da vitamina B₆ com a ingestão excessiva de proteínas, com o exercício, diálise, gravidez e administração continuada de estrogênios. Os hormônios femininos estão implicados na inibição da atividade da piridoxina no metabolismo do triptofano. O consumo abusivo de álcool aumenta as necessidades da vitamina, pois o acetaldeído (metabólito ativo do etanol) favorece a degradação da piridoxina. Assim, os grupos de risco para a deficiência são os

portadores de síndrome disabsortiva, alcoolistas, idosos com baixa ingestão alimentar e pessoas que fazem uso crônico de drogas com efeito antagonista à piridoxina. As drogas mais relacionadas com o antagonismo são a isoniazida, penicilamina, hidralazina, cicloserina e as tiazolidonas. Essas drogas formam complexos com a fração aldeído da vitamina, inibindo sua função.

QUADRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA

Por ser amplamente distribuída na alimentação, a deficiência de piridoxina primária é rara. Os quadros de deficiência ocorrem em associação com os de outras vitaminas hidrossolúveis. Estomatite, queilite angular, glossite, irritabilidade, depressão e confusão mental ocorre em casos de deficiência moderada, enquanto a anemia normocítica e normocrômica tem sido relatada em casos mais graves.

Pode haver queixas de insônia e quadros convulsivos, sendo descritas alterações eletroencefalográficas em crianças com deficiência. O quadro neurológico é secundário à diminuição dos neurotransmissores, principalmente norepinefrina e serotonina, sendo a ocorrência de crises convulsivas atribuída à diminuição dos níveis de ácido δ -aminobutírico. A neuropatia periférica pode ser acompanhada de inflamação da sinóvia carpal, resultando em síndrome do túnel do carpo. Níveis séricos elevados de homocisteína, associados à deficiência de piridoxina, estão implicados como fator de risco independente para doenças cardiovasculares, neurovasculares e doença de Alzheimer.

DETERMINAÇÃO DO STATUS DE PIRIDOXINA

Várias técnicas laboratoriais estão disponíveis para avaliar o estado nutricional relativo à vitamina B₆. A concentração plasmática da vitamina é um parâmetro pouco preciso. Podem ser determinadas a excreção urinária da vitamina e a concentração de transaminases (AST e ALT) dependentes de piridoxal 5'fosfato no plasma ou no eritrócito.

INDICAÇÕES, DOSE TERAPÊUTICA E EFEITOS INDESEJÁVEIS DA PIRIDOXINA

Como frequentemente estão associadas deficiências de outras vitaminas do complexo B, é recomendada a reposição em conjunto dessas vitaminas quando houver suspeita de deficiência. As doses de piridoxina variam de 50 a 300 mg/dia, dependendo da gravidade do quadro. A dose preconizada na prevenção da neuropatia periférica associada ao uso da isoniazida é de 25 mg/dia.

A suplementação com 10 mg de piridoxal, associado à reposição de folato e cobalamina, mostrou-se eficaz em reduzir os níveis séricos de homocisteína. O uso de 50 mg de piridoxina duas vezes ao dia mostrou-se eficaz no controle da síndrome pré-menstrual, reduzindo principalmente os sintomas depressivos. A piridoxina tem sido utilizada em várias enfermidades, como em síndrome de Down, autismo, hiperoxalúria, diabetes gestacional, síndrome do túnel do carpo, depressão e neuropatia periférica, sem evidências de benefícios terapêuticos.

Todas as formas de vitamina B₆ são bem toleradas. A ingestão prolongada (3 a 4 anos) de 500 mg/dia pode causar neuropatia sensitiva periférica, enquanto o quadro pode manifestar-se em poucos

meses se a ingestão diária for maior que 1 g/dia. A neuropatia sensitiva periférica manifesta-se por fraqueza, dormência em extremidades (mãos e pés), diminuição da acuidade auditiva, sintomas reversíveis após a suspensão do tratamento. Há também relato de fotossensibilidade com o uso de doses elevadas de piridoxina.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Barretto, SAJ, Cyrillo DC, Cozzolino SMF. Análise nutricional e complementação alimentar de cesta básica derivada do consumo. *Rev Saúde Pública* 1998;32:29-35.
- 2- Bianchini-Pontuschka R, Penteado MDVC. Vitamina B₁. In: Penteado DVCP (org). *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. Barueri: Manole, 2003; pp.364-403.
- 3- Chan S, Chang C, Hsu J, Lee Y, Shen C. Homocysteine, vitamin B6, and lipid in cardiovascular disease. *Nutrition* 2002;18:595-8.
- 4- Cominetti C, Cozzolino SMF. Vitamina B1 (Tiamina). In: Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri: Manole, 2005; pp.343-67.
- 5- Fisberg RM, Morimoto JM, Carandina L, Barros MB, Golbaum M, Cesar CLG. Estimativa da inadequação da ingestão alimentar de nutrientes de indivíduos residentes em regiões de São Paulo. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplementos* 2008;3:45-9.
- 6- Giannoukakis N. Pyridoxamine (BioStratum). *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:410-8.
- 7- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 10.ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- 8- Hartman TJ, Woodson K, Stolzenberg-Solomon R, Virtamo J, Selhub J, Barret MJ et al. Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B6), B12, and folate with lung cancer risk in older men. *Am J Epidemiol* 2001;153:688-94.
- 9- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Well-established nutrient function statements (a report to the FSA). Final Technical Report*, 2003; 265 p. Disponível em www.jhci.org.uk [Acessado em agosto de 2009].
- 10- Lopes ACS, Caiaffa WT, Sichieri R, Mingoti SA, Lima-Costa MF. Consumo de nutrientes em adultos e idosos em estudo de base populacional:Projeto Bambuí. *Cad Saúde Públ* 2005;21:1201-9.
- 11- Maihara VA, Silva MG, Baldini VLS, Miguel AMR, Fávaro DIT. Avaliação nutricional de dietas de trabalhadores em relação a proteínas, lipídeos, carboidratos, fibras alimentares e vitaminas. *Ciênc Tecnol Aliment* 2006;26:672-7.
- 12- NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington: National Academy Press, 2000; 564 p.
- 13- Silva MV, Slater B. Influência do gênero e da maturação sexual sobre o consumo alimentar de adolescentes matriculados em escolas da rede pública de ensino de Piracicaba, SP. *Série de Publicações ILSI BRASIL: Alimentos Fortificados e Suplementos* 2008;3:83-5.

BIOTINA

ASPECTOS HISTÓRICOS

Em 1901, Wildiers documentou um fator essencial para o crescimento de leveduras. A partir desta época, foram desenvolvidos estudos com animais, até que, em 1927, Boas observou que ratos alimentados com clara de ovo crua desenvolviam queda de pelos, lesões de pele e desordens neuromusculares. Em 1931, György denominou de vitamina H o fator presente no fígado bovino, alimento capaz de reverter o quadro de deficiência experimental. As formas cristalinas obtidas a partir da gema de ovo e do fígado foram comparadas e identificadas como sendo uma única substância. O papel da biotina como vitamina só foi reconhecido a partir de 1960.

ESTRUTURA QUÍMICA E FUNÇÕES

A estrutura da biotina é formada por dois anéis, sendo um com grupo ureído e o outro contendo cadeia lateral formada por átomo de enxofre e ácido valérico na cadeia lateral. Nos alimentos de origem animal ou vegetal e no organismo, a maior parte da biotina encontra-se ligada a enzimas, sendo que apenas uma pequena parte é encontrada na forma livre. Quando ocorre proteólise da enzima, há liberação da biocitina, composto hidrossolúvel metabolicamente ativo.

A biotina age como um cofator essencial para acetil-CoA, propionil-CoA, beta-metilcrotonil-Coa e enzimas piruvato carboxilase, importantes na síntese de ácidos graxos, no catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e na via gliconeogênica. A biotina também tem papel na regulação da expressão gênica.

Tabela 5. Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *UK Joint Health Claim Initiative*.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Metabolismo energético e lipídico		X		X	Sim	Sim
Funções não aceitas						
Proliferação celular	X			X	Não	Não
Ácidos graxos	X			X	Não	Não
Crescimento		X	X		Não	Não

Adaptado de JHCI, 2003.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO CORPORAL E EXCREÇÃO

A biocitina presente nos alimentos sofre processo de hidrólise pela biotidinaase do suco pancreático e secreções da mucosa intestinal para gerar biotina livre. A absorção ocorre por difusão passiva

lenta e por transporte ativo dependente de sódio nas porções mais proximais do intestino delgado (duodeno e jejuno) e também no cólon. Quando há redução no *pool* corporal da vitamina, ocorre mecanismo regulatório da absorção, pelo aumento do número de carreadores da mucosa que possuem alta afinidade estrutural à biotina. A biotina circula livre no sangue (80%) e por ligação reversível ou covalente a proteínas plasmáticas. Tem sido questionada a existência de um carreador plasmático específico para a biotina.

Nos tecidos, a biotina é incorporada às enzimas carboxilases. No *turnover* normal das proteínas celulares, ocorre liberação de biocitina ou oligopeptídeos contendo complexo biotina-lisina. No organismo, a biotina pode ser resintetizada pela ação da biotinidase. A excreção da biotina livre ocorre nos rins, contra gradiente de concentração. A biotina não incorporada às carboxilases é oxidada e metabolizada, sendo excretada na urina. Há pequena excreção biliar, e quantidades expressivas de biotina são encontradas nas fezes, derivada da síntese por bactérias colônicas. A captação tecidual da biotina é relativamente vagarosa e o sistema de transporte, saturável. Quando isso ocorre, a reabsorção é reduzida e há excreção renal de biotina.

FONTES ALIMENTARES

A biotina é largamente distribuída em alimentos, embora com baixa concentração. A maior fonte alimentar é o fígado bovino. Carnes, cereais, grãos, frutas e vegetais são fontes pobres nessa vitamina. A biodisponibilidade da biotina dos alimentos é desconhecida. A biotina pode ser sintetizada pela flora intestinal, mas não há informações sobre sua absorção.

GRUPOS DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA

Os relatos da deficiência primária de biotina são escassos e ocorrem em populações que consomem grandes quantidades de ovo cru. O quadro é atribuído à presença da avidina, uma glicoproteína presente na clara do ovo não cozida com alta afinidade pela biotina, tornando-a não biodisponível. Sinais similares de deficiência de biotina foram observados em indivíduos com má absorção intestinal, em pacientes submetidos a nutrição parenteral por períodos prolongados, quando a oferta vitamínica por essa via é inadequada.

A deficiência marginal de biotina pode acontecer durante a gestação, determinando manifestações cutâneas discretas. O feto pode sofrer consequências do aporte deficiente da vitamina, visto que a passagem da biotina pela placenta é precária mesmo em condições normais. Soma-se a isso o aumento das necessidades, especialmente das carboxilases dependentes de biotina envolvidas na proliferação celular. A atividade reduzida dessas enzimas poderia causar alterações lipídicas e provocar desenvolvimento fetal anormal.

Indivíduos que usam alguns anticonvulsivantes por longos períodos podem estar predispostos à deficiência de biotina, pela inibição da absorção intestinal e o aumento do catabolismo tecidual dessa vitamina. O álcool inibe o transporte intestinal e os hormônios esteroides aceleram o catabolismo da biotina nos tecidos.

QUADRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA

Os sinais de deficiência de biotina incluem dermatite esfoliativa ao redor de olhos, nariz e boca. O quadro é caracterizada pela ausência de glândulas sebáceas, semelhante ao encontrado na

deficiência de ácidos graxos essenciais. A deficiência causa alopecia por atrofia dos folículos pilosos, conjuntivite e ataxia.

DETERMINAÇÃO DO STATUS

A dificuldade em estimar as necessidades de biotina para grupos específicos é causada pela falta de validação de indicadores para o estado nutricional quanto à vitamina. A concentração plasmática de biotina não é um bom indicador de deficiência. A excreção urinária de biotina ou de seus metabólitos (ácido 3-hidroxiisovalérico e 3-metilcrotoniglicina) é considerada indicador sensível do *status* dessa vitamina. A quantificação de biotina na urina pode ser feita por meio de ensaios microbiológicos ou pela capacidade de ligação com avidina, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

INDICAÇÕES, DOSE TERAPÊUTICA E EFEITOS INDESEJÁVEIS

A administração de doses entre 200 e 1.000 µg/dia de biotina por via oral reverte os sintomas de deficiência. Tem sido postulado que a biotina possa ser benéfica no tratamento de unhas quebradiças, hiperinsulinemia e intolerância à glicose e na hiperqueratose esternoclavicular. Os suplementos de biotina estão indicados no tratamento de erros inatos do metabolismo nas anormalidades de enzimas associadas à biotina, tais como na deficiência de biotinidase e da holocarboxilase sintetase.

Normalmente, a biotina é comercializada com outras vitaminas. Embora a função da biotina no metabolismo intermediário tenha sido razoavelmente esclarecida, a biotina permanece como uma das vitaminas hidrossolúveis mais desconhecidas com relação ao seu papel na manutenção e recuperação da saúde. Não há relatos de toxicidade pela biotina.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Droguetti DC, Penteadó DVCP. Biotina. In: Penteadó DVCP (org). *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. Barueri: Manole, 2003; pp.402-61.
- 2- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Well-established nutrient function statements (a report to the FSA). Final Technical Report*, 2003; 265 p. Disponível em www.jhci.org.uk [Acessado em agosto de 2009].
- 3- Melendez R. Importance of biotin metabolism. *Rev Invest Clin* 2000;52:194-9.
- 4- NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington: National Academy Press, 2000; 564 p.
- 5- Pacheco-Alvarez D, Solorzano-Vargas RS, Del Rio AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002;33:439-47.
- 6- Vannucchi H, Chiarelo PG. Biotina e ácido pantotênico. In: Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri: Manole, 2005; pp.404-418.
- 7- Zempleni J, Mock DM. Advanced analysis of biotin metabolites in body fluids allows a more accurate measurement of biotin bioavailability and metabolism in humans. *J Nutr* 1999;129:494-7.

ÁCIDO PANTOTÊNICO (VITAMINA B₅)

ASPECTOS HISTÓRICOS

Em 1933, Williams descobriu uma substância essencial para o crescimento de leveduras, que denominou de ácido pantotênico, por estar presente em uma variedade de tecidos, pois em grego, a palavra *panthos* significa “em todos os lugares”. Primeiramente, foi verificado que uma doença denominada “pelagra dos pintos” podia ser curada com extrato de fígado, mas não com o ácido nicotínico. Wooley e Jokes demonstraram que o fator que curava a dermatite das aves era o ácido pantotênico. Em 1947, Lipmann mostrou que a acetilação da sulfanilamida necessitava de um cofator que continha ácido pantotênico.

FUNÇÕES E ESTRUTURA QUÍMICA

O ácido pantotênico é composto pelo ácido pantóico ligado a uma subunidade beta-alanina, por ligação peptídica. O ácido pantotênico é um componente da coenzima A (CoA), assumindo um papel central nas reações de liberação de energia a partir dos carboidratos. Quando o ácido pantotênico liga-se a um grupo beta-mercaptoetilamina, torna-se panteteína. A fosfopanteteína faz ligação covalente a várias proteínas, particularmente aquelas envolvidas no metabolismo dos ácidos graxos, estando envolvida na síntese de compostos como os hormônios esteroides, o colesterol e os fosfolipídios.

Tabela 6. Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *UK Joint Health Claim Initiative*.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
Funções aceitas						
Metabolismo lipídico	X			X	Sim	Sim
Funções não aceitas						
Estrutura molecular		X	X		Não Muito impreciso	Não

Adaptado de JHCI, 2003.

FONTES ALIMENTARES

O ácido pantotênico dos alimentos ocorre principalmente como CoA. O ácido pantotênico é amplamente distribuído em todos os alimentos, especialmente em carnes de vaca e frango, batata, aveia e outros cereais integrais, tomate, fígado e vísceras, fermento, gema de ovo e brócolis. O processo de cocção destrói 15% a 50% do ácido pantotênico das carnes e 37% a 78% da vitamina presente nos vegetais.

É possível que a síntese bacteriana intestinal contribua para o adequado estado nutricional dos indivíduos em relação a essa vitamina. Como resultado, a deficiência não tem sido relatada nos seres humanos, exceto em estudos específicos de depleção.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO CORPORAL E EXCREÇÃO

A coenzima A dos alimentos é hidrolisada no lúmen intestinal, liberando o ácido pantotênico. A absorção intestinal ocorre por transporte ativo dependente do sódio, mas também por difusão simples, numa razão constante por todo o intestino delgado. No sangue, o ácido pantotênico absorvido liga-se aos eritrócitos. A captação do ácido pantotênico plasmático pela maioria dos tecidos (coração, músculo e fígado) ocorre por mecanismo ativo dependente de sódio; a sua passagem para o sistema nervoso central ocorre por difusão facilitada. Nas células, a CoA é sintetizada do ácido pantotênico, a partir da enzima pantotenato quinase. Por sua vez, o catabolismo da CoA leva à formação do pantotenato, excretado na urina. Há boa correlação da excreção urinária com os níveis de ingestão alimentar do ácido pantotênico.

GRUPOS DE RISCO PARA A DEFICIÊNCIA

Portadores de insuficiência renal submetidos ao tratamento dialítico constituem-se em grupo de risco, assim como os indivíduos alcoolistas. Pessoas idosas e mulheres que usam contraceptivos orais podem apresentar baixos níveis séricos de ácido pantotênico. O diabetes melito induz aumento da excreção urinária, e síndromes disabsortivas podem cursar com graus variados de deficiência.

QUADRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA

A deficiência primária de ácido pantotênico é muito rara, e a depleção experimental, obtida após 2 a 3 semanas da administração de um antagonista metabólico (ácido ômega-metil-pantotênico). Resulta em desordens neuromotoras, com parestesia de mãos e pés, reflexos hiperativos de tendões profundos e fraqueza muscular. Foram documentados quadros de depressão, vômitos e dor abdominal, redução da produção de ácido clorídrico e úlceras pépticas. Pode ocorrer hipoglicemia por aumento da sensibilidade à insulina e achatamento da curva de tolerância à glicose, diminuição dos níveis séricos de colesterol e da excreção urinária de 17-cetosteroides, refletindo a diminuição da esteroidogênese. Pode haver aumento da susceptibilidade a infecções do trato respiratório superior, refletindo comprometimento da resposta imune.

DETERMINAÇÃO DO STATUS CORPORAL

Em condições normais, a concentração plasmática de ácido pantotênico está em torno de 1 $\mu\text{mol/L}$ e não se correlaciona com a ingestão alimentar. Embora com uma grande margem de variação individual, a excreção urinária de ácido pantotênico reflete o padrão de sua ingestão alimentar. Adultos consumindo de 5 a 7 mg/dia de ácido pantotênico apresentam excreção urinária de 2 a 7 mg (9 a 32 μmol) e de 1 a 2 mg (4,5 a 9 μmol) de perda fecal. Indivíduos mantidos com dietas experimentais contendo 10 mg/dia de pantotenato tiveram uma excreção urinária variando de 4 a

7 mg (18 a 32 μmol). A excreção urinária menor que 1 mg (4,5 μmol) de ácido pantotênico em 24 horas é considerada anormalmente baixa.

INDICAÇÕES, DOSE TERAPÊUTICA E EFEITOS INDESEJÁVEIS

Diante da suspeita de deficiência, recomenda-se a administração oral de 10 mg/dia de ácido pantotênico, de forma isolada ou em associação com outras vitaminas do complexo B. O ácido pantotênico tem muito pouca toxicidade. Ingestões diárias maiores que 10 g de pantotenato de cálcio durante mais de 6 semanas não causou efeitos adversos aparentes.

Tem sido especulado o uso dessa vitamina em portadores de artrite. Os suplementos de pantotenato têm sido utilizados na síndrome de Hallervorden-Spatz, caracterizada por uma neurodegeneração secundária ao acúmulo de ferro no gânglio da base, causada por deficiências no gene que regula a expressão da enzima-chave (pantotenatoquinase) na biossíntese de coenzima.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Almeida-Muradian LB. Ácido pantotênico. In: Penteadó DVCP (org). *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. Barueri: Manole, 2003; pp.462-83.
- 2- General Practitioner Research Group. Calcium pantothenate in arthritic conditions. A report from the General Practitioner Research Group. *Practitioner* 1980;224:208-11.
- 3- Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Well-established nutrient function statements (a report to the FSA). Final Technical Report*, 2003; 265 p. Disponível em www.jhci.org.uk [Acessado em agosto de 2009].
- 4- NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington: National Academy Press, 2000; 564 p.
- 5- Vannucchi H, Chiarelo PG. Biotina e ácido pantotênico. In: Cozzolino SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri: Manole, 2005; pp.404-18.

Tabela 7. Valores de recomendação de ingestão dietética (*dietary reference intakes*, DRIs), expressos com RDA ou AI para tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina e ácido pantotênico.

Faixa etária e estágio de vida	Tiamina (mg/dia)	Riboflavina (mg/dia)	Niacina (mgNE/dia)	Piridoxina (mg/dia)	Biotina (µg/dia)	Ác. pantotênico (mg/dia)
Crianças						
0 - 6 meses	0,2 (AI)	0,3 (AI)	2,8 (AI)	0,1 (AI)	5 (AI)	1,7 (AI)
7 - 12 meses	0,3 (AI)	0,4 (AI)	3,0 (AI)	0,3 (AI)	6 (AI)	1,8 (AI)
1 - 3 anos	0,5 (RDA)	0,5 (RDA)	6,0 (RDA)	0,5 (RDA)	8 (AI)	2,0 (AI)
4 - 8 anos	0,6 (RDA)	0,6 (RDA)	8,0 (RDA)	0,6 (RDA)	12 (AI)	3,0 (AI)
9 -13 anos	0,9 (RDA)	0,9 (RDA)	12,0 (RDA)	1,0 (RDA)	20 (AI)	4,0 (AI)
Homens						
Homens (14 - 18 anos)	1,2 (RDA)	1,3 (RDA)	16 (RDA)	1,3 (RDA)	25 (AI)	5,0 (AI)
Homens (19 - 50 anos)	1,2 (RDA)	1,3 (RDA)	16 (RDA)	1,3 (RDA)	30 (AI)	5,0 (AI)
Homens (> 51 anos)	1,2 (RDA)	1,3 (RDA)	16 (RDA)	1,7 (RDA)	30 (AI)	5,0 (AI)
Mulheres						
Mulheres (14 - 18 anos)	1,0 (RDA)	1,0 (RDA)	14 (RDA)	1,2 (RDA)	25 (AI)	5,0 (AI)
Mulheres (19 - 50 anos)	1,1 (RDA)	1,1 (RDA)	14 (RDA)	1,3 (RDA)	30 (AI)	5,0 (AI)
Mulheres (> 51 anos)	1,1 (RDA)	1,1 (RDA)	14 (RDA)	1,5 (RDA)	30 (AI)	5,0 (AI)
Gestantes	1,4 (RDA)	1,4 (RDA)	18 (RDA)	1,9 (RDA)	30 (AI)	6,0 (AI)
Lactantes	1,4 (RDA)	1,6 (RDA)	17 (RDA)	2,0 (RDA)	35 (AI)	7,0 (AI)

Fonte: NRC (National Research Council). *Dietary Reference Intakes: for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington: National Academy Press, 2000; 564 p.

RDA (ingestão dietética recomendada ou *recommended dietary allowance*) representa o valor médio de ingestão que se mostrou suficiente para atender às necessidades nutricionais de praticamente todas as pessoas saudáveis de um determinado gênero e estágio de vida.

AI (ingestão adequada ou *average intake*) baseia-se em cálculo da ingestão ajustada ou aproximada observada de um nutriente para um grupo de pessoas saudáveis.

Tabela 8. Valores de limite superior tolerável de ingestão (*tolerable upper intake level, UL*) para niacina e piridoxina. Obs: para as demais vitaminas avaliadas, não existem valores estabelecidos.

Faixa etária e estágio de vida	Niacina (mg/dia)	Piridoxina (mg/dia)
Crianças		
0 - 6 meses	Não estabelecido	Não estabelecido
7 - 12 meses	Não estabelecido	Não estabelecido
1 - 3 anos	10	30
4 - 8 anos	15	40
9 -13 anos	20	60
Homens e mulheres (inclui gestantes e lactantes)		
14-18 anos	30	80
> 19 anos	35	100

UL representa o valor mais alto de ingestão diária contínua de um nutriente que aparentemente não ofereça efeito adverso à saúde em quase todos os indivíduos de um gênero e estágio de vida.



ILSI BRASIL

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj. 113 - 01455-904 - São Paulo - SP - Brasil
Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 - e-mail: ilsibr@ilsis.org.br