



Universidade de Brasília

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE FARMÁCIA

PRISCILA DOS SANTOS DORNELES

NUTRACÊUTICOS E A PROMOÇÃO DA SAÚDE NO SÉCULO XXI

Brasília – DF
Dezembro de 2015



Universidade de Brasília

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE FARMÁCIA

PRISCILA DOS SANTOS DORNELES

NUTRACÊUTICOS E A PROMOÇÃO DA SAÚDE NO SÉCULO XXI

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO AO CURSO DE
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE BACHAREL(A) EM
FARMÁCIA.

APROVADO EM: 8 DE dezembro DE 2015.

Aline Costa Santos Nunes

PROF.^a DR.^a ALINE COSTA SANTOS NUNES

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	14
3. RESULTADOS	16
3.1 FOLATO	16
3.2 VITAMINA D	19
3.3 CÁLCIO	23
3.4 TABELA COMPARATIVA	26
3.5 NUTRACÊUTICOS E DOENÇAS	28
3.5.1 ANTIOXIDANTES VERSUS CÂNCER	28
3.5.2 FITOESTERÓIS VERSUS ARTERIOSCLEROSE	31
4. DISCUSSÃO	34
5. CONCLUSÃO	39
6. REFERÊNCIAS	40

RESUMO

Estudos das áreas de nutrologia e farmacologia formam a denominação nutracêutico; definido como um alimento - ou parte dele - que forneça benefício terapêutico, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças. Entre os principais ganhos para a área da saúde encontram-se a promoção da saúde e a diminuição da onerosidade dos serviços médicos, tendo como foco principal a saúde em seu amplo sentido; defendido pela Organização Mundial de Saúde, que preconiza um completo estado de bem estar social, mental e físico. Este trabalho tem como objetivo exemplificar algumas indicações específicas segundo a literatura, a fim de aumentar as discussões na área, bem como ressaltar a importância dessa classe de produtos, incentivando assim, seu uso e por meio de contribuições auxiliar em tomadas de decisões públicas que visem o aumento da qualidade de vida da população. Discutiremos ainda alternativas exequíveis para o Brasil, nas quais a valorização da saúde (não da doença) e a educação continuada em saúde são prioridades deste trabalho. Selecionamos alguns tipos diferentes de nutracêuticos e suas indicações, segundo a literatura: o folato para melhora da capacidade cognitiva; a vitamina D, como coadjuvante ao tratamento de câncer de mama por aumentar a sobrevida para mulheres que já possuem o diagnóstico; e o cálcio por estar presente em tratamentos como a osteoporose e o hipoparatiroidismo. Além dessas três substâncias específicas, abordaremos ainda duas classes de nutracêuticos e sua relevância farmacológica para prevenção direta de enfermidades: os antioxidantes na oncologia; a utilização dos fitoesteróis na diminuição do colesterol, e a consequente prevenção da arteriosclerose. Por fim, questionaremos a atual conjuntura das políticas públicas em saúde e o alcance da força social que a promoção da saúde pode provocar neste século no Brasil por meio de um conjunto de ações, nas quais o uso e a orientação adequada dos nutracêuticos sejam parte ativa e integrante.

ABSTRACT

Studies from the fields of pharmacology and nutrology define nutraceutico as a food - or part there of - that provide therapeutic benefits, including the prevention and / or treatment of diseases. Among the main benefits for the health sector are: promote quality of life, decrease the burden of health services, as long as applied properly and on guidance, with the main focus on health in its broadest sense. Meaning that advocated by the World Health Organization, which recommends a complete state of social welfare, mental and physical. This paper aims to illustrate some specific indications according to the literature, in order to increase the discussions in the field, and to underscore the importance of this class of products, thus encouraging its use and through contributions to improve the population's quality of life. We will discuss further feasible alternatives to Brazil, in which the valuation of health (not disease) and continuing education in health as priorities of this work. We selected a few different types of nutraceuticals and their statements, according to the literature: folate to improved cognitive ability; Vitamin D, as an adjunct to treatment of breast cancer increase survival for women who already have a diagnosis and; calcium to be present in treatments such as osteoporosis and hypoparathyroidism. In addition to these three specific substances also discuss two classes of nutraceuticals and their pharmacological relevance to direct prevention of diseases: antioxidants in oncology; the use of phytosterols in lowering cholesterol, and the resulting prevention of arteriosclerosis. Finally, we shall question the current situation of public health policies and the scope of social force that health promotion can cause this century in Brazil through a set of actions, in which the use and proper orientation of nutraceuticals are an active part and integral.

1. INTRODUÇÃO

Hipócrates a mais de dois mil anos, já descrevia sobre o poder que emana dos alimentos: “Que teu alimento seja teu remédio e teu remédio seja teu alimento”, porém a partir da revolução industrial, percebe-se a crescente preocupação das pessoas para o crescimento econômico, e cada vez menor atenção para a alimentação e a promoção da saúde (LATOUCHE, 2009).

A partir de então, em razão das longas jornadas de trabalho e da reestruturação das cidades, problemas psicológicos típicos, como o estresse e a ansiedade surgiram; desencadeando no organismo um déficit ao bom funcionamento do sistema imune (BAUER, 2002).

Foi nesse contexto que a indústria de medicamentos começou a ganhar espaço e força, porque afinal, a população precisa estar saudável para que o país consiga crescer econômica e socialmente. E é com esse pretexto, de recuperar a saúde da população que a indústria farmacêutica e a mídia se estabeleceram ao longo dos anos com as ações mais remediativas e lucrativas possíveis, construídas sobre o senso comum, facilmente manipulável. O resultado são soluções criadas para restaurar o indivíduo focado na doença e não na saúde ou no bem estar como um todo (CARVALHO, 2011).

Algo que preocupa organizações e profissionais da saúde comprometidos com a verdadeira proteção e recuperação da saúde em seu sentido amplo, daquele definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), “A saúde é um estado de COMPLETO bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade.” (CONSTITUIÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1946, grifo nosso).

Como consequência, presenciamos a era das doenças crônicas, metabólicas e degenerativas, entre elas obesidade, diabetes, arteriosclerose e hipertensão. Advindas em sua maioria da má alimentação e do estilo de vida

acelerado que rege o mundo ocidental ultimamente; e a população torna-se o reflexo de todas essas ações conjuntas; entre elas, por exemplo, a mercantilização da saúde com as indústrias farmacêuticas (CARVALHO, 2011).

A fim de avançarmos em busca de soluções, observa-se a crescente discussão de conceitos libertadores básicos, como educação, promoção e prevenção da saúde, que profissionais de saúde e governos de diversos países vêm tentando realizar.

E é com essa idealização de evidenciar a saúde e não a doença que o campo dos nutracêuticos vem ganhando força e adeptos ao redor do mundo, tanto na saúde pública quanto privada. Uma área de estudos que surgiu recentemente e carece de regulamentações mais bem definidas e pesquisa científica e clínicas mais profundas é o estudo de nutracêuticos, que *a priori* seria a intersecção de duas grandes áreas da saúde já bem estabelecidas, dos estudos da nutrologia e da farmacologia (PANDEY, 2010).

Segundo levantamento feito por Bernal *et al.* (2011), o aumento do número de artigos científicos publicados entre 1989-2009 sobre esse tema foi significativo; alcançando em 2009 mais de 500 artigos publicados, enquanto que até 2002, eram aproximadamente 100. E à medida que maiores evidências científicas surgem, o mercado nutracêutico também cresce, de acordo com pesquisa da BBC (British Broadcasting Corporation), o mercado global cresceu 46.7 bilhões de dólares em 2002 (BBC, 2002).

Soma-se a isso a demanda individual e social por um estilo de vida cada vez mais saudável e naturalista, como tentativa de escape e restauração da saúde coletiva. Depois de algumas décadas sobre o incessante massacre dos *fast-foods* e dos elevados índices de açúcar, sódio, conservantes e corantes advindos não somente dos alimentos industrializados, mas também de certos medicamentos alopáticos (BUSS, 2000).

Essa busca pela melhoria da saúde deve-se à maior conscientização de parcela crescente da sociedade cujo acesso à educação e à informação tem sido facilitado por meio da Internet, entretanto com algumas ressalvas quanto ao discernimento da seleção do conteúdo encontrado. Pesquisa mais atualizada realizada pela BBC, estimou o mercado global de nutracêuticos em 151 bilhões de dólares no ano de 2011. E a previsão até final de 2016 é que esse mercado esteja avaliado em quase 207 bilhões de dólares, e a estimativa para a Taxa Anual Composta de Crescimento (CAGR) projetada em 6,5% entre 2011 e 2016 (BBC, 2011).

O cenário que vivenciamos hoje, porém, está muito aquém do desejado, no qual o Uso Racional de Medicamentos (URM) é muitas vezes ignorado e suplantado por uma prática totalmente contrária cada vez mais propagada, que é o consumo de medicamentos sem orientação adequada, a famosa automedicação (Associação Médica Brasileira, 2001), impulsionada principalmente pelo marketing farmacêutico.

Em 2008, só a fabricação da Aspirina® movimentou 700 bilhões de dólares no mundo inteiro. Seu princípio ativo, o ácido acetilsalicílico, é considerado um dos produtos mais bem-sucedidos da história do capitalismo (IMS, 2008). No Brasil o setor obteve um faturamento de 58 bilhões de reais em 2013, sem descontos, de acordo com levantamento da consultoria especializada IMS Health (Consultora Internacional de Marketing Farmacêutico). A indústria de medicamentos está entre os segmentos que conseguiram passar ao largo da crise internacional, sustentando crescimento na casa dos dois dígitos no Brasil; a taxa média de expansão gira em torno de 13% ao ano, enquanto, nos países desenvolvidos, não chega a 2% (IMS Health, 2008).

O capitalismo científico medicamentoso é muito bem descrito e criticado pela Dra. Marcia Angell, ex-editora-chefe do conceituado periódico científico *New*

England Journal of Medicine, onde trabalhou por duas décadas, e pode por meio de uma posição privilegiada perceber inúmeros pontos contraditórios desse ramo. O maior deles, no caso dos Estados Unidos da América, foi a respeito do financiamento para Pesquisa e Desenvolvimento, pois se pensava que a indústria farmacêutica fosse a grande colaboradora e patrocinadora para a pesquisa de novas drogas, porém por meio do estudo da Dra. Angell, profundo e detalhado, em seu livro *A Verdade Sobre as Indústrias Farmacêuticas* (2007), denunciou que as indústrias realmente possuem uma parcela de investimento, porém são as instituições públicas que mais investem recursos humanos e financeiros, ou seja, em suma: as novas pesquisas são financiadas pelo cidadão contribuinte. Enquanto que o lucro massivo advindo da venda de medicamentos é despendido quase que totalmente em marketing, principalmente em pesquisas refinadas sobre comunicação social e propagandas estilizadas, sempre objetivando maiores índices de vendas. (ANGELL, 2007).

Em nosso país, a indústria farmacêutica no que diz respeito ao marketing não é muito diferente. Desde a década de 20 do século passado já era notória a agressividade midiática com que os medicamentos, inclusive os mais antigos, como os elixires, os primeiros produtos manipulados pelos farmacêuticos que continham o princípio ativo mais o diluente álcool, vendidos aqui no país eram tratados (STÜCKER e CYTRYNOWICZ, 2007). Nove décadas mais tarde, vivemos a expansão de todo esse sistema farmacêutico mercadológico que nada objetiva a cura de doenças, mas sim o lucro em detrimento da saúde das pessoas, como bem destacado pelo médico britânico, Richard J. Roberts, Nobel de Medicina, em entrevista à revista *PijamaSurf* (2011):

“Os medicamentos que curam não são rentáveis, e, portanto, não são desenvolvidos pela indústria farmacêutica, que

desenvolvem drogas para tratamentos crônicos que são consumidas de forma serializada.”

Devido principalmente a esse contexto da saúde que profissionais da saúde têm dispendido esforços para a valorização de alternativas naturais e eficazes com o intuito de prevenir e promover a saúde, bem como, combater ações lucrativas contrárias a essa prevenção e promoção. Entre as soluções mais bem sucedidas, o estudo dos nutracêuticos merecem destaque.

O termo nutracêutico foi definido inicialmente por Stephen L. DeFelice, como um alimento ou partes dele que forneçam benefícios médicos ou para a saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças. Esses produtos podem variar entre nutrientes isolados, suplementos dietéticos, a alimentos geneticamente modificados, produtos à base de plantas e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas (DEFELICE, 1995).

Segundo Kaltra (2003), nutracêutico se diferencia de alimento funcional por adicionar o efeito terapêutico de tratamento ou prevenção de certa doença, ou seja, a ação é além daquela da nutrição, enquanto que o alimento funcional tem como objetivo a providência de nutrientes, vitaminas e minerais. Kaltra ainda ressalta que o que pode ser alimento funcional para uma pessoa, para outra é considerado nutracêutico.

O estilo de vida preocupante que presenciamos em nosso país é o relatado no documentário “Muito Além do Peso” de Estela Renner de 2012, onde a saúde e a qualidade de vida da população, principalmente a das crianças, tem sido alvo fácil das empresas de *marketing*, aliado ao desconhecimento da população, refém da falta de informação de qualidade em saúde difundida na atenção básica.

Governos de muitos países tem se preocupado com o estilo de vida e o impacto na saúde e na qualidade de vida da população, com o objetivo de

minimizar os riscos envolvidos e aumentar programas coletivos de promoção da saúde (JIMENEZ e MIRANDA, 2012).

Entre esses, a Austrália destaca-se com programas educativos sobre nutrição logo nos primeiros anos escolares, nos quais as crianças entram em contato direto e constante com frutas e vegetais, e aprendem a manuseá-los, fazendo a correta higienização, e aprendendo a saboreá-los; como parte do currículo escolar. O que facilita o trabalho dos pais na qualidade da nutrição dos filhos, e no equilíbrio de vitaminas, minerais e fibras, pois eles se tornam propagadores de uma alimentação mais balanceada e saudável.

Um exemplo interessante foi o realizado em Montevideu - Uruguai, onde o Decreto nº. 34.952, de 2013, proíbe a utilização de sachês que contenham sódio expostos livremente sobre as mesas, ou seja, trata de uma norma que proíbe os bares e restaurantes de deixarem os saleiros sobre as mesas, e ainda prevê pena de caráter pecuniário no valor de 10 UR (unidades reajustáveis). Uma lei com estratégia de saúde populacional, com objetivo de reeducar e de refletir. Esperam-se ainda maiores estudos sobre o impacto dessa norma e sua relação com a diminuição ou não da pressão arterial da população (URUGUAI, 2013).

Todas essas ações foram baseadas em estudos detalhados que demonstraram o quanto o uso adequado e na medida certa, ainda que na atenção básica de saúde como a promoção da saúde, por meio da promoção uso ou restrição do uso tende a ser benéfico para auxiliar na prevenção e até mesmo tratamento de determinadas doenças.

Levantamento realizado por Pandey (2010) identificou a porcentagem de cobertura dos produtos nutracêuticos disponíveis na literatura de acordo com a doença. Entre elas destacam-se os nutracêuticos para áreas de oncologia, controle de colesterol e osteoporose, além de diabetes e hipertensão.

Entre as razões de escolha da vitamina D para exemplificar sua utilização, destaca-se o aumento da prevalência da hipovitaminose no país; CABRAL (2013) empregando 284 homens encontrou uma prevalência de 66,7 %, com os valores de vitamina D menores do que 30 ng/mL; ARANTES (2013) avaliou mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, entre 60 e 85 anos de idade, em um total de 1.933 mulheres, onde 68,3% apresentavam índices da vitamina menor do que 30 ng/mL. Ainda MAEDA (2013), utilizou voluntários de 17 a 100 anos de idade, homens e mulheres (591 pessoas), das quais 73% apresentavam o déficit.

No caso do folato, os recentes relatos chamam a atenção para o cenário brasileiro dos casos de déficit de atenção e problemas de aprendizado, como constata relatório realizado pela consultoria britânica Economist Intelligence Unit (EIU), e publicado pela empresa PEARSON, ligado ao jornal britânico Financial Times, o Brasil aparece em 38ª posição no ranking, na frente do México e da Indonésia (PEARSON, 2014).

Comparando os resultados da mesma pesquisa realizada em 2012 O Brasil piorou nas duas variáveis - tanto na capacidade cognitiva (de -2,01 para -2,06) quanto no sucesso escolar (de -0,94 para -1,08). O indicador do ranking é composto a partir de duas variáveis: capacidade cognitiva (medida por resultados de alunos nos testes internacionais PISA, TIMSS e PIRLS) e sucesso escolar (índices de alfabetização e aprovação escolar) (PEARSON, 2014).

O crescimento da população idosa no país não é somente um desafio para a melhora de estruturas econômicas, trabalhistas e de previdência social, mas também devido à saúde dessa parcela da população. (VERAS, RAMOS E KALACHE, 1987). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE – a população acima de 65 anos era de 14,9 milhões (7,4% do total), em 2013, e a previsão 2060, é de 58,4 milhões (26,7% do total), em 2060. Com isso surgem

mais problemas decorrentes da absorção óssea e, portanto o cálcio torna-se um grande aliado na prevenção e tratamento de osteoporose, por exemplo.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura sobre os estudos do uso dos nutracêuticos, utilizando artigos científicos indexados aos sítios: PubMed <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, LILACS <<http://lilacs.bvsalud.org/>>, SciELO <www.scielo.org/php/index.php> e COCHRANE <<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>>. Empregando os termos: “nutraceutical” e/ou “nutraceuticals” / “nutraceutics” / “nutracêuticos” / “nutracéuticos”.

Os artigos expostos como resultado da busca passaram por uma seleção preliminar, na qual noventa e sete (97) foram o total de artigos revistos nessa fase inicial, com leitura dos títulos e/ou resumos. Em seguida aqueles artigos previamente selecionados foram lidos e então recuperados na versão completa, e alguns foram aceitos nos critérios de inclusão deste trabalho.

Os critérios de inclusão de artigos foram os estudos com dados científicos qualificados de demonstração de eficácia e eficiência baseado em evidências e os nutracêuticos com maiores potenciais de utilização na prática clínica e na orientação simplificada na atenção básica. Além da melhor aplicação à realidade do nosso país, devido às estatísticas mostradas anteriormente; sobre os números de casos e das doenças cognitivas mais incidentes, da porcentagem da população deficiente em vitamina D, e dos tratamentos associados ao cálcio; similarmente a prevalência de câncer e arteriosclerose no país.

Também foi levado em consideração àquelas substâncias que apresentavam fontes alimentares de fácil acesso à população brasileira, a fim de serem utilizados futuramente como estratégia de comunicação e de educação continuada em saúde, com o objetivo de promover discussões simples em qualquer comunidade do país, desse modo de considerável aplicabilidade e compreensão.

Entre muitos nutracêuticos analisados, três foram os escolhidos para

serem exemplificados especificadamente, devido ao potencial e à relevância nutracêutica que os artigos relataram: folato, cálcio e a vitamina D, para exemplificarem seus usos e suas relações na promoção, prevenção e até mesmo como coadjuvantes no tratamento de determinadas enfermidades. Os termos para pesquisa foram: “folate nutraceutic / nutraceutical”, “calcium nutraceutic / nutraceutical” e “vitamin D nutraceutic / nutraceutical”.

A partir dos resultados desses três específicos nutracêuticos foi elaborado um quadro comparativo, que não possui o intuito de ser exaustivo, mas sim exemplificativo, com as principais fontes alimentares, problemas de deficiências, tratamentos e indicações associados e as referências.

Nas pesquisas foram ainda encontradas relevantes informações sobre os antioxidantes e sua contribuição para a área oncológica e os fitoesteróides no aporte da diminuição do colesterol ruim e do colesterol total (LDL e VLDL), e a seu sucessivo subsídio para prevenção da arteriosclerose.

3. RESULTADOS

Primeiramente serão apresentados os três tipos específicos de nutracêuticos escolhidos e suas exemplificações, a fim de suas aplicações serem futuramente viáveis em comunidades do Brasil, por meio da descrição das suas fontes alimentares, seguido de um resumo do metabolismo e por fim sobre as indicações/utilizações clínicas mais pertinentes. Serão ainda descritos dois grupos, os antioxidantes e os fitoesteróis, com o objetivo de relacionar suas contribuições para o câncer e para a arteriosclerose, respectivamente.

3.1 FOLATO

Um dos micronutrientes mais estudados, o folato, ou vitamina B9, começou a ser relacionado à formação do tubo neural há aproximadamente 50 anos, pois foi descoberto que esse reduzia a incidência de defeitos na notocorda, quando adequadamente ingerido pelas gestantes. Nos últimos 10 anos outra função tem sido associada ao folato, sobre a regulação da estabilidade, síntese e metilação do código genético (DNA), criando uma relação direta entre a nutrição e a epigenética de regulação. Começou-se então a examinar a potencial relação entre a concentração do folato e o desempenho cognitivo inicialmente em crianças, mas posteriormente também no cérebro de adultos, devido às funções essenciais do processo sináptico (THAME, 1998; e SCHAEVITZ, 2014).

Autores sugerem que quando inadequadamente ingerido, o folato diminui as funções cognitivas, por isso a relevância de seu potencial uso na terapia coadjuvante ao transcorrer do desenvolvimento de doenças com diminuição do processo intelectual, como por exemplo, síndrome de Rett, síndrome de Dow e autismo (SCHAEVITZ, 2014; FUSO, 2012; e MORRIS, 2012).

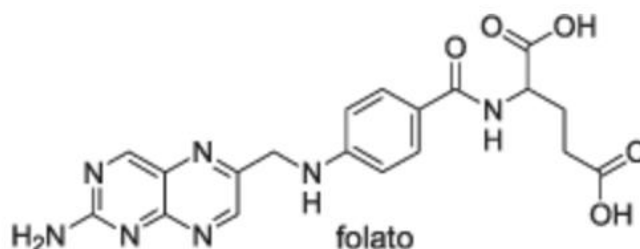
Três estudos diferentes, o primeiro na Índia, relacionou a elevada taxa de folato no plasma com uma melhora das funções cognitivas em crianças de 9 a 10

anos de idade (VEENA *et al.*, 2010); o segundo na Califórnia - EUA, associou índices elevados de folato no soro com a melhor performance em matemática e tarefas digitais (NGUYEN *et al.*, 2013), enquanto o terceiro, também nos EUA, associou baixos níveis desse agente durante a gravidez com alto risco para problemas emocionais e comportamentais em crianças (STEENWEG-DE GRAAFF *et al.*, 2012).

Estudo pré-clínico avaliou o efeito da deficiência de folato no desenvolvimento de cérebros adultos e o comportamento de roedores. Uma dieta deficiente dessa substância a partir do nascimento até a vida adulta em ratos aumentou a homocisteína plasmática e impactou a memória. Também houve alteração no quadro de interação social entre outros ratos. Igualmente, após 10 semanas de dieta sem a presença de folato, jovens ratos adultos demonstraram redução espacial na capacidade em aprender tarefas (SCHAEVITZ *et al.*, 2012).

Em um estudo aprofundado, focado na avaliação comportamental das funções neocorticais, com habilidades de atenção visual, com o mesmo modelo de camundongo daqueles privados de folato, foi demonstrada maior resposta impulsiva após mudanças nas habilidades cognitivas, quando inseridos em situações estressantes ou negativas (SCHAEVITZ *et al.*, 2014).

Estrutura química:



Adaptado de BLAU, MENEGON e CHUNG, 2006.

Fontes alimentares

O folato pode ser adquirido naturalmente por meio de frutas e vegetais frescos, ou ainda pelas suas duas formas sintéticas, o ácido fólico – a oxidação sintética da forma monoglutamílica do folato usado em suplementos vitamínicos e para fortificação de alimentos; e o ácido folínico – uma vitamina que pode transpor a barreira sanguínea do cérebro e é mais biologicamente similar ao folato natural. (PERVEEN, YASMINA e KHANB, 2009).

Metabolismo

Depois de ser absorvido nos intestinos o folato e o ácido folínico são biologicamente ativos, entretanto o ácido fólico precisa ser reduzido pela di-hidrofolato redutase (DHFR) para di-hidrofolato (DHF) e conseqüentemente para tetra-hidrofolato (THF) e 5-metil-tetra-hidrofolato (5-mTHF), que predominantemente forma o folato citoplasmático. A di-hidrofolato redutase também possui o papel de ativar a di-hidrobiopterina em tetra-hidropterina, um co-fator essencial na síntese de alguns neurotransmissores, incluindo a serotonina e as catecolaminas (BOAS, 2015).

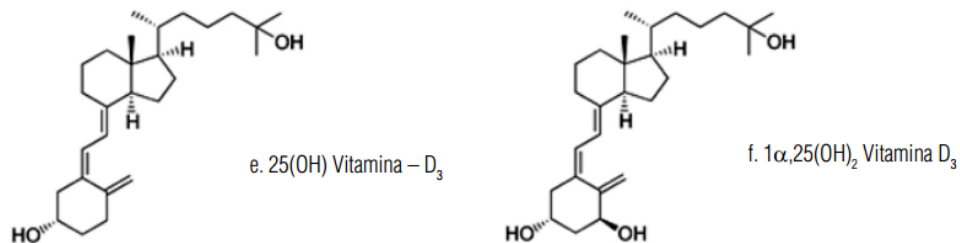
Utilização Clínica

Estudos clínicos e pré-clínicos demonstram que o ciclo do folato pode ser influenciado por fatores genéticos e dietéticos, que impactam a estrutura e função cerebral, especialmente durante o desenvolvimento. Evidências demonstram que o começo do perfil nutricional afeta dramaticamente o desempenho cognitivo com o tempo, essas evidências sugerem que o uso nutracêutico do folato é um forte candidato à maiores explorações em pesquisas pré-clínicas e clínicas para doenças intelectuais humanas (NGUYEN *et al.*, 2013; e STEENWEG-DE GRAAFF *et al.*, 2012; VEENA *et al.*, 2010) .

3.2 VITAMINA D

A vitamina D tem sido consagrada pelo seu papel na homeostase do cálcio e da saúde óssea, desde a sua identificação, em 1921 (HOLICK, 2007). Os recentes avanços, como a detecção bioquímica mais precisa e ainda a padronização dos limites terapêuticos ideais de nutrição com vitamina D para a saúde óssea e a associação de deficiência de vitamina D com doenças não esqueléticas, reavivaram o interesse neste hormônio (MORA, IWATA e ANDRIAN, 2008).

Estrutura química:



(e) 25-hidroxivitamina D [25(OH)D ou calcidiol]; e (f) 1 α ,25-diidroxivitamina D [1 α ,25(OH)₂D ou calcitriol]. Adaptado de CASTRO, 2011.

Fontes alimentares

A vitamina D, também conhecida como vitamina do sol. Embora ainda existam controvérsias quanto à nomenclatura desse composto, pois pelo conceito inicial de vitaminas seriam os compostos orgânicos que não somos capazes de produzir e que o nosso organismo requer em pequenas quantidades, a vitamina D os organismos vivos são plenamente capazes de sintetizar graças à exposição solar, por isso, alguns a consideram um autêntico hormônio (FELL *et al.*, 2014).

Uma das principais razões pela qual a deficiência desse composto adquiriu proporções epidêmicas, e a dificuldade da perfeita cooperação entre a ingestão de alimentos específicos que contenham a provitamina e a correta exposição ao sol, para que possa então ser produzida. Faz-se necessário, para isso, a ingestão de

alimentos como, azeite de fígado de bacalhau, salmão, sardinhas, atum, leite, suco de laranja - fortificado, iogurte, margarina adicionada de vitamina D, cereais, ovos e queijo (GILABERTE, 2010).

Além de serem pouco os alimentos onde conseguimos encontrar o substrato para a vitamina D ser produzida, nossa população tem se exposto cada vez menos ao sol, ou de forma esporádica, intensa e inadequada; resultado direto do nosso estilo de vida atual (FELL *et al.*, 2014).

Os movimentos migratórios contribuem para uma contradição entre déficit de vitamina D e câncer de pele; por exemplo, hoje vemos muitas pessoas com pele mais escura, vivendo em países de clima mais frio, ou de altas latitudes, o que aumenta o risco dessas pessoas quanto à deficiência da vitamina D. Enquanto, que o contrário também acontece, pessoas com a pele mais clara vivem em áreas mais próximas ao equador, aumentando assim o risco do câncer de pele. O resultado desse movimento migratório é o aumento da incidência de deficiência de vitamina D e paradoxalmente, altos índices de câncer de pele (FELL *et al.*, 2014).

Exemplo dessa diferença geográfica foi relatado por PLOTNIKOFF (2009), no qual descreve o ano de 2008 no Estado de Minnesota – Estados Unidos da América – onde menos da metade dos dias daquele ano providenciaram radiação UVB suficiente para provocar uma produção satisfatória de vitamina D cutânea.

Metabolismo

A terminologia da vitamina D engloba duas diferentes estruturas, com origens específicas, primeiramente a vitamina D₂, ou ergocalciferol, formada pela ação da radiação ultravioleta sobre o esteróide ergosterol nas plantas; e também a vitamina D₃, ou colecalciferol, formada na pele a partir da absorção de radiação ultravioleta pelo 7-deidrocolesterol. A partir do 7-deidrocolesterol, também

chamado provitamina D3, e juntamente com a absorção da radiação ultravioleta se forma um composto denominado pré-vitamina D3. Este é o primeiro passo na formação da vitamina D3 ou colecalciferol a partir de uma reação termoquímica do estado excitado do 7-deidrocolesterol (LEE *et al.*, 2015).

A partir da pré-vitamina D3, e mediante a absorção de fótons tanto do tipo UVB como UVA, em uma série de reações fotoreversíveis podem formar outros derivados, como lumisterol e taquisterol, além de, mediante a absorção de fótons por parte da vitamina D3, pode-se formar 5,6-trans-vitamina D3 e suprasterol I e II. A vitamina D3, é excretada para o exterior e unida ao cofator da proteína transportadora de vitamina D (DBP), que percorre a corrente sanguínea até chegar ao fígado. Onde por meio de uma série de reações enzimáticas é hidroxilada até formar o composto 25-hidroxivitamina D3, também chamado calcitriol, essa é a forma circulante majoritária que logo é hidroxilada no rim através da enzima 1-hidroxilasa para a forma mais ativa o 1,25-hidroxivitamina D3. A produção de todas essas formas ativas é regulada pelo metabolismo do fósforo, cálcio, do paratormônio e do magnésio (JUN *et al.*, 2013).

Faz-se necessário ressaltar que a segurança do paciente deve ser sempre levada em consideração, pois há o risco da suplementação inadequada e descontrolada, como aconteceu em 1930, época em que diversos alimentos começaram a ser suplementados com esse composto. Após a segunda guerra mundial, o processo começou a ganhar magnitude, devido às indústrias alimentícias, principalmente em alimentos lácteos, o que causou uma forte intoxicação pela vitamina D, em crianças e jovens, o que levou à proibição da suplementação para a maioria dos alimentos lácteos em muitos países europeus (BAUER, 1946).

Entre os riscos associados à hipervitaminose D encontram-se: a hipercalcemia, segundo PEIXOTO *et al.* (2012), a vitamina D é uma das

substâncias mais tóxicas que se conhece, sendo a calcinose a manifestação mais frequente nos casos de intoxicação. A calcinose consiste na extensa mineralização de tecidos moles; nos animais com hipervitaminose D a mineralização das artérias acarreta intenso comprometimento do sistema cardiovascular. (PEIXOTO *et al.*, 2012).

Utilização Clínica

Estudos epidemiológicos demonstram o papel que a vitamina D exerce na patogênese e na progressão do câncer. Ainda tem sido considerada um dos principais nutraceuticos no campo oncológico, por ativar um metabólito importante, o calcitriol, que age como anti-proliferativo, pro-apoptótico e pro-diferenciação dos metabólitos (FLANAGAN *et al.*, 2003; CHUNG *et al.* 2006 e FLYNN *et al.* 2006).

Estudos indicam evidências dos potenciais benefícios do uso da vitamina D em câncer não somente por sua capacidade anti-proliferativa, mas também pelas ações anti-inflamatórias, incluindo supressão do metabolismo das prostaglandinas e da inibição do Fator de Necrose Tumoral KB (Kapa Beta) – FN-kB, além da supressão da metástase no tumor e da angiogênese, criação de novos vasos sanguíneos que alimentam as células cancerosas (LEE *et al.*, 2015 e HANGAMANI *et al.*, 2014).

FLANAGAN *et al.* (2003) demonstraram não somente a relação entre câncer de mama e proliferação celular e apoptose, mas também a habilidade de inibição de células cancerosas. Estudos realizados por CHUNG *et al.* (2006) e FLYNN *et al.* (2006), concluíram que em células endoteliais derivadas de tumor, o calcitriol conseguiu inibir da proliferação por meio da interrupção dos ciclos G0 e G1 do ciclo celular e como consequência houve a indução da apoptose.

3.3 CÁLCIO

Apresenta-se como o quinto elemento mais abundante encontrado no organismo humano e está presente principalmente na estrutura óssea, porque mais de 99% do esqueleto é formado por hidroxapatita, uma estrutura complexa contendo fosfato de cálcio. Esse mineral possui o importante papel de fornecer sustentação para os ossos e conseqüentemente auxilia na locomoção, mas também funciona como um reservatório que mantém os níveis de cálcio no soro, pois desempenha algumas funções essenciais como a contração muscular (CLAPHAM, 1995 e NAUDE *et al.*, 2012).

Fontes alimentares

Fontes naturais de cálcio são naturalmente os alimentos diários, como por exemplo, leite ou iogurte, que contém em um copo aproximadamente 300 mg de cálcio. Entre outros, amêndoas, couve-flor, gergelim, linhaça, folhas de mostarda, ovos, extrato solúvel de soja e tofu. Além da disponibilidade de alimentos fortificados com cálcio, como esses, o leite de soja fortificado com esse elemento, torna-se alternativa para quem se encontra com intolerância a lactose, outra opção é o suco de laranja fortificado com cálcio, que se torna o alimento mais similar ao leite (WEAVER, 2006; VILLELA e ROCHA, 2008).

A Dose Diária Recomendada (DDR), segundo o Consenso Brasileiro de Osteoporose (2002), para crianças de 0 a 6 meses: 400 mg, de 7 a 12 meses: 600 mg; de 1 a 10 anos o indicado são 800 mg; para a adolescência o valor sob para 1.200 mg, até os 14 anos; e de 1.300 a 1.500 mg é a faixa recomendada para os jovens de 15 a 18 anos, gestantes ou lactantes, adultos e idosos (PINTO *et al.*, 2002).

Metabolismo

O cálcio é importante para todos os sistemas biológicos, sendo seu metabolismo regulado por três sistemas de transporte: absorção intestinal, reabsorção renal e o próprio remanejamento diretamente nos ossos. O transporte de cálcio nesses tecidos é realizado por um sofisticado sistema homeostático hormonal, no homem é coordenado por três hormônios, o da paratireoide, a calcitonina e a vitamina D (NAUDE *et al.*, 2012).

Ainda possui funções como liberação de neurotransmissores, contração muscular e geração de potenciais de ação. Os objetivos do controle rígido desse elemento são para a sua correta homeostasia e controle contínuo do cálcio plasmático. Já que esse sistema é extremamente sensível, o cálcio plasmático é uma das variáveis controladas com maior precisão no organismo; as concentrações plasmáticas variam menos de 5% nos adultos normais (CARAFOLI, 2004).

A inspeção natural precisa do cálcio plasmático revela a importância fisiológica desse íon. As concentrações intracelulares de cálcio controlam vários processos celulares, incluindo a contração muscular, o acoplamento estímulo-secreção nos nervos, a exocitose dos hormônios e a atividade de inúmeras enzimas. O cálcio plasmático é fundamental para essas funções, assim como para a coagulação do sangue, a manutenção das junções firmes entre as células e a estabilidade das membranas celulares. A hipocalcemia causa potenciais de ação espontâneos nos músculos e nervos, que podem acarretar espasmos nos músculos respiratórios e outros músculos esqueléticos, resultando em óbito por asfixia. Nos ossos e dentes é essencial para a integridade estrutural e funcional desses tecidos (HIDALGO, 2004; NAUDE *et al.*, 2012).

Utilização clínica

Clinicamente o seu uso geralmente está associado à prescrição de cálcio

como suplemento alimentar. Várias apresentações em forma de sal são comumente conhecidas, incluindo, carbonato, fosfato e citrato. Esses são usualmente encontrados na forma de comprimidos ou cápsulas, porém um número significativo de sucos fortificados com cálcio também encontram-se disponíveis, que em geral são mais fáceis de ingerir e mais bem aceitos (CAMPOS *et al.*, 2003).

As doenças tratadas com a suplementação de cálcio são agrupadas em três diferentes categorias. A primeira são as doenças em que a suplementação é usada para aumentar a má absorção de cálcio pelo aumento do componente de difusão da absorção. A suplementação, expressa em gramas do elemento cálcio, é a mais efetiva quando ingerida regularmente entre as refeições, para doenças incluindo hipoparatiroidismo, doença da má absorção óssea, e a osteoporose (BOLLAND, 2008; PEACOCK *et al.*, 2000).

A suplementação de cálcio (<2 g por dia) é associada com hipoparatiroidismo, para avaliar a hipocalcemia. Entretanto, quando a hipocalcemia é devido à diminuição renal da reabsorção de cálcio, um suplemento dietético tem apenas efeitos marginais sobre o aumento sérico do cálcio em jejum (PEACOCK *et al.*, 2000).

3.4 TABELA COMPARATIVA

A partir dos dados obtidos do folato, da vitamina D e do cálcio, constatou-se a necessidade da organização das informações de forma a facilitar e ressaltar suas principais características por meio de uma tabela comparativa, que exemplifica os subtítulos abordados em cada nutracêutico, bem como as respectivas referências utilizadas.

TABELA COMPARATIVA¹

Nutracêutico	Fonte Dietética	Deficiência ²	Utilização Clínica	Referências
Folato	Frutas e vegetais frescos; Ácido fólico: suplementos vitamínicos e fortificação em alimentos.	Defeitos no tubo neural; problemas emocionais e de comportamento, composição da membrana cerebral (diminui espessura); mudanças das propriedades adultas do cérebro.	Regulação da estabilidade, síntese e metilação do DNA; melhoras do comportamento social; habilidades de atenção-erro e informações adicionais quando em situações estressantes.	SCHAEVITZ, 2014; FUSO, 2012; MORRIS, 2012; VEENA <i>et al.</i> , 2010; STEENWEG-DE GRAAFF <i>et al.</i> , 2012; NGUYEN <i>et al.</i> , 2013; PERVEEN, YASMINA e KHANB, 2009.
Vitamina D	Azeite de fígado de bacalhau, salmão, sardinhas, atum, leite, suco de laranja fortificado, iogurtes, margarina, cereais, ovos e queijo; todos esses quando associados à exposição solar.	Diminuição nos valores de cálcio e fósforo, raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos e espasmos musculares.	Ganho de massa muscular; alterações do humor, depressão e desânimo.	FELL <i>et al.</i> , 2014; GILABERTE, 2010; LEE <i>et al.</i> , 2015; JUN <i>et al.</i> , 2013; FLANAGAN <i>et al.</i> , 2003; CHUNG <i>et al.</i> 2006 e FLYNN <i>et al.</i> 2006; HANGAMANI <i>et al.</i> , 2014
Cálcio	Leite, iogurtes, amêndoas, couve-flor, gergelim, linhaça, folhas de mostarda, ovos, extrato solúvel de soja e tofu.	Diminuição da massa óssea, raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos; fraturas de osteoporose, cálculo renal, câncer de cólon.	Osteoporose, hipocalcemia, melhora da contração muscular e hipoparatiroidismo.	WEAVER, 2006; VILLELA e ROCHA, 2008; WEAVER, 2011 e USDA, 2011; NAUDE <i>et al.</i> , 2012; CAMPOS <i>et al.</i> , 2003; BOLLAND, 2008; PEACOCK <i>et al.</i> , 2000.

1 - Não exaustivo, mas exemplificativa e comparativa;

2 - Seja pelo consumo inadequado ou problemas na absorção ou metabolismo

3.5 NUTRACÊUTICOS E DOENÇAS

3.5.1 ANTIOXIDANTES VERSUS CÂNCER

A demonstração do papel dos antioxidantes endógenos, mas principalmente exógenos na prevenção do câncer tem sido alvo de muitos estudos e matérias televisivas, especialmente quando os assuntos são mecanismos antienvelhecimentos ou beleza da pele (ABDALI, SAMSON e GROVER, 2014).

Entre os compostos antioxidantes endógenos podemos citar o glutathione e a lisozima, que podem limitar os efeitos do estresse oxidativo, entretanto, podem fácil e rapidamente ser saturados por elevadas quantidades de radicais livres, por isso a recomendação frequente do consumo de hortaliças e frutas, onde se concentram a maior quantidade de agentes antioxidantes. Entre as substâncias antioxidantes mais bem estabelecidas encontram-se: os betacarotenos, as vitaminas A, C e E, e o glutathione. Inclusive como potenciais nutracêuticos para prevenção de certos cânceres. (LLACUNA e MACH, 2012).

O câncer destaca-se como uma das doenças mais temidas e instigantes do século XXI. Essa terminologia inclui enfermidades com um aspecto em comum, a transformação de uma célula normal em outra que se comporta de uma forma muito perigosa para o corpo humano. Essa transformação pode ocorrer devido a mudanças ou mutações no DNA (LOUREIRO, 2002).

O organismo, em um estado normal, consegue eliminar essas células diferenciadas, pelos gânglios linfáticos. Outras vezes, essas células cancerosas não são eliminadas, e seguem com vida e acabam se reproduzindo, e então, geram por vezes um grande estrago no tecido onde se alojam; geralmente se multiplicam rapidamente, porque carecem de um mecanismo de controle de crescimento. Depois de ser estabelecido um grande número de células cancerosas, essas se agrupam, pressionando ou bloqueando outros órgãos e impedindo que o trabalho normal

naquele tecido continue. Não satisfeitas, elas tendem a invadir outros locais e podem se estender por zonas distantes daquela onde se originaram, por isso, são denominadas também de invasivas (HATAGIMA, 2002).

Estudo de SOUTHERN (1994) descreveu algumas lesões ocasionadas pelos radicais livres nas células, como a peroxidação de estruturas protéicas, como elastina, colágeno e do ácido hialurônico, entre outras, com mudanças em suas propriedades biofísicas e bioquímicas. Ainda promovem ligações cruzadas mediadas pelos grupos sulfidrilas de alguns aminoácidos. Ainda por ação da proliferação de fibroblastos, consequência da atividade dos fatores de crescimento (mitógenos) e citocinas fibrogênicas produzidas pelos macrófagos, instauram-se fibrose, esclerose, angiogênese e enfermidades autoimunes.

Os radicais livres são átomos com um elétron desemparelhado em sua órbita externa, o que lhes confere uma significativa instabilidade, e uma grande reatividade que os faz extremamente tóxicos e oxidantes, capazes de danificar de maneira indiscriminada as estruturas biológicas das células por reação em cadeia de peroxidação. A peregrinação dos radicais livres pelo organismo humano se caracteriza pela busca insaciável de moléculas estáveis para capturar um elétron. Quando nossas enzimas de defesas são acionadas e se deparam com um número muito grande de radicais livres, inevitavelmente, como produtos das reações resultam uma alta quantidade de OH⁻, com alto poder oxidante e contra o qual não existe nenhum mecanismo natural ou enzimático de defesa (LLACUNA e MACH, 2012).

PARRILLA, ESTÉBANEZ e CARPIO (2007) discutem quatro teorias que explicam como e o porquê de envelhecermos; entre essas, encontramos a teoria dos radicais livres, na qual a oxidação de moléculas pelas espécies reativas de oxigênio (ROS, em inglês), que incluem os radicais livres e as moléculas similares, ou seja, caracterizadas por uma alta reatividade e fácil oxidação, que provocariam dano ao organismo, por serem altamente reativas, pois possuem elétrons desemparelhados em

suas órbitas externas. E ao tentar se estabilizarem, conseqüentemente degradam outras moléculas estáveis, como por exemplo: proteínas, fosfolípidios da membrana celular e ácidos nucléicos, DNA e RNA, guardiões do material genético, lipoproteínas de baixa densidade, colesterol, enzimas com grupos sulfidrilas (lisozima) ou mitocondriais. E essas pequenas lesões vão se acumulando em número e grau nos sistemas biológicos celulares, até que se tornam irreparáveis (HATAGIMA, 2002).

Entre os mecanismos de defesa, conseguimos manter complexos sistemas com múltiplos antioxidantes, tais como glutathione, as vitaminas C e E, assim como enzimas como a catalase, a superóxido dismutase e várias peroxidases. Baixas concentrações de antioxidantes ou a inibição de enzimas antioxidantes causam estresse oxidativo, e podem lesar em diferentes graus, inclusive com a geração de células cancerosas, ou produzir apoptose. Por isso a importância da ingestão de maiores quantidades de antioxidantes em nossa dieta, para que os sistemas biológicos e químicos presentes em nossos organismos sejam fortificados ao combate dos radicais livres, que possuem o potencial de lesar a integridade dos tecidos e promover envelhecimento e até mesmo cânceres (LLACUNA e MACH, 2012).

Exemplos de mecanismos de ação:

A vitamina E é a principal vitamina antioxidante transportada na corrente sanguínea pela fase lipídica das partículas lipoprotéicas. Junto com o beta-caroteno e outros antioxidantes naturais, chamados ubiquinonas, a vitamina E protege os lipídios da peroxidação. A sua ingestão nas quantidades recomendadas pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares, melhorar a condição imune e modular condições degenerativas importantes associadas com envelhecimento (SOUZA, et al., 2003).

A vitamina E é um componente dos óleos vegetais encontrada na natureza em quatro formas diferentes α , β , γ e δ -tocoferol, sendo o α -tocoferol a forma antioxidante amplamente distribuída nos tecidos e no plasma. A vitamina E encontra-se em grande quantidade nos lipídeos, e evidências recentes sugerem que essa vitamina impede ou

minimiza os danos provocados pelos radicais livres associados com doenças específicas, incluindo o câncer, artrite, catarata e o envelhecimento. A vitamina E possui a capacidade de impedir a propagação das reações em cadeia induzidas pelos radicais livres nas membranas biológicas. Os danos oxidativos podem ser inibidos pela ação antioxidante dessa vitamina, juntamente com a glutatona, a vitamina C e os carotenóides, constituindo um dos principais mecanismos da defesa endógena do organismo” (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

A vitamina C (ácido ascórbico) é, geralmente, consumida em grandes doses pelos seres humanos, sendo adicionada a muitos produtos alimentares para inibir a formação de metabólitos nitrosos carcinogênicos. Os benefícios obtidos na utilização terapêutica da vitamina C em ensaios biológicos com animais incluem o efeito protetor contra os danos causados pela exposição às radiações e medicamentos. Os estudos epidemiológicos também atribuem a essa vitamina um possível papel de proteção no desenvolvimento de tumores nos seres humanos. Contudo, a recomendação de suplementação dessa vitamina deve ser avaliada especificamente para cada caso, pois existem muitos componentes orgânicos e inorgânicos nas células que podem modular a atividade da vitamina C, afetando sua ação antioxidante (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

3.5.2 FITOESTERÓIS VERSUS ARTERIOSCLEROSE

Outra enfermidade que tem se destacado pelo número de mortes nas populações ocidentais é a arteriosclerose. Evidências científicas derivadas de estudos epidemiológicos e prospectivos colocam o colesterol LDL (colesterol de baixa densidade) como o principal responsável da causa e origem dessa doença que lesa os vasos sanguíneos, com uma placa de lipídeos acumulados, o que impede o adequado caminho dos nutrientes e oxigênio para os tecidos e principalmente para o coração (RON, 2015).

Uma das principais profilaxias para esse problema de saúde populacional seria uma alimentação baseada em cereais, verduras, legumes, frutas, azeite de oliva e peixes, o que muitos consideram como uma dieta mediterrânea (JIMENEZ e MIRANDA, 2012). Aliados a um abandono gradual dos alimentos de calorias vazias, que são aqueles que não possuem poder nutritivo, apenas calórico, que os ocidentais parecem ser adeptos fiéis, devido em parte pela mídia massiva desses produtos, e também quanto ao sabor propositalmente viciante que esse tipo de alimento oferece, muito ricos em açúcares e gorduras de rápida absorção (CARVALHO, 2011).

Numerosos estudos clínicos sobre intervenções somente com dieta e com ou sem atividade física em pacientes com alto risco de desenvolverem enfermidade cardiovascular demonstram que a mudança dos padrões alimentares, quando se realizam as trocas de uma dieta baseada em alimentos ricos em gordura animal e açúcares refinados para uma dieta abundante de produtos vegetais ricos em fibras, pode prolongar a sobrevivência de pacientes com enfermidade coronariana, melhorar o controle da pressão arterial e evitar a aparição de diabetes (DE LORGERIL, *et al* 1999; RUBIO, 2010; CAMARO *et al*, 2011;).

THOMPSON *et al.* (2005) discorre que há mais de 40 anos se conhece o papel de determinados tipos de esteróis vegetais, originados de plantas e azeites vegetais, na diminuição dos níveis de colesterol plasmático. O mecanismo como isso exatamente acontece é bem discutido por MARINANGELI e JONES (2010), que explicam o que é feito pela inibição da captação do colesterol da dieta e da bile, no intestino delgado distal, competindo com o colesterol pela sua incorporação no interior das micelas, que são estruturas que carregam os lipídios no sangue, ou seja, as invés de transportarem o LDL, agora elas transportariam, por exemplo o HDL.

Como nosso organismo não possui a capacidade de produzir esses tipos de esteróis, somente conseguimos acesso a eles por meio da ingestão, para assim alcançarmos os níveis de fitoesteróis plasmáticos desejáveis. Estudos demonstram que

a ingestão diária de 2 a 2,5 gramas desses fitoesteróis, reduz em 10 a 15% de colesterol total e colesterol LDL (LIN *et al.*, 2010; KATCHER *et al.*, 2010; e STRANDBERG *et al.*, 2010).

Mecanismo de ação:

A estrutura dos fitoesteróis é muito similar à do colesterol, por meio da inibição intestinal de absorção do colesterol e diminuição de sua síntese no fígado. Eles não são produzidos pelo próprio corpo. Por isso, é necessário incluí-los na alimentação. De acordo com Normén *et al.* (2000), devido à baixa absorção intestinal, os fitosteróis deslocam o colesterol para fora da micela na luz intestinal, bloqueando parcialmente sua absorção, ou seja, reduzem a capacidade de transporte de colesterol pela micela. Portanto, a ingestão de alimentos contendo ésteres de fitosterol reduz a absorção do colesterol dietético. O colesterol não absorvido é eliminado nas fezes juntamente com os fitosteróis, que são muito pouco absorvidos.

O mecanismo de ação dos fitosteróis ocorre da seguinte maneira: para que o colesterol se torne solúvel, há necessidade de ser incorporado às micelas, no intestino, caso contrário, permanecerá insolúvel e será eliminado nas fezes. Quando os fitosteróis estão presentes na dieta, são quebrados em esteróis livres e ácidos graxos, sendo assim introduzidos nas micelas, impedindo a entrada ou o deslocamento do colesterol para elas. Devido à baixa absorção intestinal, os fitosteróis deslocam o colesterol para fora da micela na luz intestinal, bloqueando parcialmente sua absorção, ou seja, reduzem a capacidade de transporte de colesterol pela micela (NORMÉN, 2000). Portanto, a ingestão de alimentos contendo ésteres de fitosterol, como o abacate, reduz a absorção do colesterol dietético. O colesterol não absorvido é eliminado nas fezes juntamente com os fitosteróis, que são muito pouco absorvidos (WESTSTRATE; MEIJER, 1998).

4. DISCUSSÃO

Pelo exposto encontramos que os tipos diferentes de nutracêuticos escolhidos para exemplificarmos a fontes alimentares, metabolismo e usos clínicos podem contribuir significativamente na prevenção de certas doenças, como é o caso do folato para melhora da capacidade cognitiva, e até mesmo o tratamento realizado com vitamina D, por aumentar a sobrevida em mulheres que já possuam o diagnóstico do câncer de mama e também no caso da prevenção de problemas ósseos com a ingestão de cálcio (FUSO, 2012 e MORRIS, 2012).

As discussões na área dos nutracêuticos tornam-se mais comuns a cada ano, tanto pela comunidade científica quanto pela população em geral. Entre os principais temas polêmicos encontramos a eficácia no tratamento de certas doenças, a dose, a posologia e a segurança do paciente (PANDEY, 2010).

Entre os avanços dos nutracêuticos, a mais recente encontra-se no campo da epigenética. E o folato merece destaque demonstrando relação direta entre a nutrição e a epigenética da regulação, pela qual refletem a estabilidade, síntese e metilação do código genético (DNA), sem mudança em sua sequência (SHAEVITZ, 2014).

Outra contribuição do folato é devido à sua função essencial do processo sináptico, no qual contribui para o desenvolvimento cognitivo, por isso esse elemento é um dos mais promissores na área dos nutracêuticos para pesquisas mais detalhadas no tratamento de doenças que envolvem diminuição do processo intelectual (STEENWEG-DE-GRAAFF *et al.*, 2012).

A evidência do consumo de fitoesteróides como nutracêutico se faz importante já que de forma tradicional, ainda não se havia considerado que uma quantidade de fitoesteróides provenientes de alimentos naturais, possuiria um efeito significativo sobre o nível sérico de colesterol. Por conseguinte esse trabalho demonstra por meio de estudos epidemiológicos e clínicos recentes que a adição de doses de fitoesteróis incorporadas à dieta habitual tem se relacionado com a diminuição dos níveis séricos

de colesterol total e de colesterol LDL, e consequentemente da arteriosclerose (RUBIO, 2010; CAMARO *et al.*, 2011;).

Portanto, reavaliar as ações na prática da saúde do país faz-se necessário, na qual a determinação de padrões de alimentação, sejam por leis ou políticas, que possam favorecer o aumento da qualidade de vida dos pacientes com risco cardiovascular e também para a população em geral com o objetivo de diminuir o colesterol LDL e, consequentemente, a arteriosclerose (LIN *et al.*, 2010; KATCHER *et al.*, 2010; e STRANDBERG *et al.*, 2010)

Algo que certas empresas e órgãos públicos inserem no seu dia-a-dia é a ginástica laboral, porém ela não é obrigatória. A proposta que sugerimos é a criação de uma lei que obrigasse a prática de no mínimo trinta minutos diários dessa atividade, poderíamos estar incentivando o bem-estar dos trabalhadores. Pois sabemos que a rotina moderna ocidental acaba por diminuir o tempo e também a saúde da população, em razão disso, práticas que obriguem os órgãos a oferecerem tais serviços aos funcionários, seriam importantes normas visando uma melhora da qualidade de vida populacional.

Outra importante questão no campo dos nutracêuticos é a sua segurança. Como comparativo, enquanto a alopatia possui inúmeros efeitos adversos, uma característica do campo dos nutracêuticos é de possuírem efeitos adversos em menor grau, porém isso não significa segurança total, somente uma alternativa aos métodos alopáticos atuais, e também uma maior necessidade de estudos aprofundados do que sempre se utilizou, ou seja, desde que a humanidade existe nos beneficiamos da medicina tradicional e da utilização de alimentos e plantas por meio das comunidades primitivas, o grande desafio é exatamente conhecer os mecanismos de ação desses compostos, embora, muitos já tenham sido desvendados.

A fim de aprimorarmos as indicações, a segurança e também a melhora da aceitação por meio de comprovação científica, fazem-se necessários maiores

trabalhos na área que avaliem esses pontos críticos. Entre os desafios para maiores resultados concretos, encontramos a quantidade de substâncias contidas em apenas um nutracêutico.

Outro desafio dessa área é a falta de regulação concreta no país acerca do tema, embora alimentos funcionais estejam descritos nas resoluções: ANVISA/MS 16/99; ANVISA/MS 17/99 e ANVISA/MS 19/99, o termo nutracêutico ou seu conceito básico ainda não surgiram em regulamentações brasileiras. Embora, No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não reconheça o termo nutracêutico, no entanto, a Resolução RDC nº 2, de 2002, define substância bioativa, conceito mais equiparável aos nutracêuticos. Essa é definida como nutriente ou não nutriente com ação metabólica ou fisiológica específica no organismo, devendo estar presente em fontes alimentares, seja de origem natural ou sintética, sem finalidade medicamentosa ou terapêutica (BRASIL, 2002).

Por outro lado, o cenário brasileiro é exatamente aquele relatado pela diretora e roteirista Estela Renner em seu documentário: “Muito Além do Peso” de 2012, entre muitas questões abordadas, um exemplo chocante é sobre o consumo de refrigerantes, prática comum entre 56% dos bebês com menos de um ano de idade em nosso país, o que reflete diretamente em outro dado que o filme sustenta: 33% das crianças brasileiras são obesas, sendo que quatro de cada cinco delas deverão manter-se nessa condição até o fim de suas vidas que conseqüentemente tendem a ser mais curtas.

Várias bases sustentam esse quadro, que não é exclusividade do Brasil, mas que aqui encontraram um campo fértil; a mídia com seu marketing arrebatador aliado a guloseimas viciantes como açúcar refinado, gordura e carboidratos simples, advindos, por exemplo, da farinha branca, somados ao pouco conhecimento dos pais e das crianças sobre alimentação saudável, todos esses fatores se tornam um meio perfeito pelo qual os lucros das empresas somente crescem ao custo da saúde da população.

Em contrapartida, não existem propagandas televisivas sobre frutas e verduras, ou grandes campanhas midiáticas por outros meios, inclusive do governo, que consigam concorrer com o apelo das empresas milionárias.

O Governo Brasileiro, por meio do Ministério da Saúde e da Educação, não conseguiu até hoje alcançar os ideais da prevenção e promoção da saúde, para que estes tomassem um estágio do tamanho do nosso país. Algo complexo para o quinto maior país do mundo, mas que à exemplo da Austrália, que ocupa a sexta posição em extensão territorial, tem obtido êxitos na promoção e prevenção da saúde com mudanças específicas em seu ensino básico.

Similarmente a Austrália, o Brasil poderia inserir uma maior carga horária semanal sobre alimentação natural e atividade física, inclusive com ênfase sobre os perigos de vício da maioria dos alimentos que a televisão oferece, pois essa relação está diretamente relacionada com a promoção da saúde e também sobre eles serem propagadores de hábitos relevantemente saudáveis.

Por isso a importância de mais trabalhos e campanhas que incentivem a inclusão de não somente alimentos saudáveis, mas também um estilo de vida mais humano, com escolhas mais conscientes, nas quais, por exemplo, seja proibido o uso de açúcar e sal nas mesas de todos os restaurantes e cafés do país, a exemplo do que aconteceu com o sal em Montevideu - Uruguai, e tem resultado positivamente. Com certeza no começo dessa mudança drástica, da retirada do sal das mesas, resultou inicialmente em uma repulsa coletiva à iniciativa, mas com o tempo o hábito foi se tornando cada vez mais natural, e o ganho para a saúde daquele país tem sido significativamente reconhecido.

Mesmo outras campanhas em saúde pública, à exemplo do outubro rosa – mês da prevenção quanto ao câncer de mama; ou mesmo a campanha de vacinação – com a personagem do Zé Gotinha, entre outros chamamentos públicos, tem sido considerados bem sucedidos para o fim ao que se propuseram, que é exatamente o

de alertar, educar e refletir sobre o assunto. Da mesma forma a Promoção da Saúde espera o dia em que conquistará um mês somente para ela, ou então algum personagem que a identifique e que possua um significado de ação ou outra estratégia que realce sua importância na saúde do povo brasileiro.

Uma conquista da sociedade brasileira foi anunciada em cinco de novembro de 2015, a fim de proibir propagandas sobre leite em pó, chupeta, mamadeira e papinhas. As embalagens deverão ser modificadas e não poderão ter fotos, desenhos e textos que induzam o consumo. Todas essas medidas possuem o objetivo de incentivar o aleitamento materno. O decreto, que regulamente a Lei no 11.265, de 2006, foi assinado durante a 5ª edição da Conferência Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional, em novembro de 2015, que teve como tema: “Comida de verdade no campo e na cidade: por direitos e soberania alimentar”. As embalagens devem trazer também informações corretas para o consumo e, no caso de chupetas, mamadeiras e bicos, é preciso informar também sobre os prejuízos que o uso desses materiais pode causar ao aleitamento materno (BRASIL, Lei nº 11.265, de 3 de janeiro de 2006).

Faz-se necessário a mudança do foco das políticas em saúde no Brasil, que ainda são mais remediativas do que preventivas. O que torna os serviços de saúde, tanto públicos quanto privados, mais onerosos, e também possuem impacto negativo direto na saúde da população brasileira.

5. CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos mencionados, entendemos que os benefícios esperados para a saúde não se conseguem habitualmente com o consumo de somente um alimento, por mais funcional ou nutracêutico que esse seja, mas sim por um conjunto de hábitos alimentares caracterizados por uma distribuição adequada e equilibrada de nutrientes saudáveis, cujo protótipo seria basear a alimentação na maior quantidade de fibras possíveis, originárias de frutas, legumes, hortaliças, azeite de oliva e peixes, também associados ao aumento do consumo de água, à atividade física regular e à mínima ou à negativa ingestão dos produtos industriais viciantes, que a cada propaganda, surgem com mais gorduras hidrogenadas e açúcares refinados.

Para isso, é imprescindível que maior importância seja dada aos nutracêuticos, pois os conhecendo profundamente e analisando seus reais e comprovados benefícios é que poderemos avançar para tratamentos mais eficazes, seguros e menos onerosos para todas as esferas da sociedade. Estratégias sobre os meios de fazermos isso existem muitas, mas que só podem alcançar o sucesso se forem financiadas pelo governo, e que este possua real interesse pelo assunto, que só tente a trazer benefícios a população.

Ações como essa fariam com que nossa sociedade desse maior atenção à saúde, com o olhar da prevenção e promoção. Ao invés de somente fazer-se lembrar da saúde, quando alguma doença já se encontra instaurada, e que além de gerar um enorme custo, fazem com que profundas marcas sejam para sempre lembradas, como no caso das doenças metabólicas, crônicas e degenerativas, possivelmente o mal desse século.

6. REFERÊNCIAS

ABDALI, Daniyal; SAMSON, Sue E.; GROVER, Ashok Kumar. **How Effective Are Antioxidant Supplements in Obesity and Diabetes?** Med Princ Pract, 2014.

ANGELL, Marcia. **A Verdade Sobre as Indústrias Farmacêuticas.** Editora Record, p. 319, 2007.

ARANTES, H.P.; KULAK, C.A.; FERNANDES, C.E. *et al.* **Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial.** Osteoporos Int. Vol. 24(10); p 2707-12; 2013.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, AMB. **Automedicação.** Rev. Med. Bras., v. 47, n.4, p. 269-270, 2001.

BAUER, M. E. **Estresse: como ele abala as defesas do organismo.** Ciência Hoje. v. 30. n. 179. p. 20-25. Jan./Fev., 2002.

BERNAL, José Luiz. *et al.* **Advanced Analysis of Nutraceuticals.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 55, p. 758-774, 2011.

BBC – British Broadcasting Corporation. Reporte Code: GA-085R. Published: 2002. **Evolving nutraceutical.** Disponível em: <<http://www.bccresearch.com/food/GA085R.html> >. Acessado em: xx de xx de 2015.

BBC - British Broadcasting Corporation. **Report Code: FOD013D.** Published: 2011. *Nutraceuticals: Global Markets and Processing Technologies.* Disponível em: <<http://www.bccresearch.com/market-research/food-and-beverage/nutraceuticals-markets-processing-technologies-fod013d.html> >. Acesso em xx de xx de 2015.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. Revista de Nutrição. V. 12; N.2; p. 123-130, 1999.

BOAS, W. V. *et al.* **Metabolism and gene polymorphisms of the folate pathway in Brazilian women with history of recurrent abortion.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. v.37 n.2 Rio de Janeiro. Feb. 2015.

BLAU, Lorena; MENEGON, Renato F. e CHUNG, Man C. **Prodrug activation by enzyme, a promising strategy for chemotherapy.** Quím. Nova Vol. 29 nº6. São Paulo; Nov./Dec. 2006.

BOLLAND, Mark J *et al.* **Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial.** BMJ.Vol. 336. p 262–6, 2008.

BUSS, Paulo Marchiori. **Promoção da saúde e qualidade de vida.** Ciência & Saúde Coletiva, Vol. 5(1) p 163-177, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos.** Resolução nº 18, de 3 de dezembro de 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem.** Resolução nº 19, de 10 de dezembro de 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos e ou novos ingredientes.** Resolução nº 16, de 3 de dezembro de 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 2, de 07 de janeiro de 2002. **Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e probióticos isolados com alegação o de Propriedade funcional e ou de Saúde.** Diário Oficial da União, 2002.

BRASIL. **Lei nº 11.265, de 3 de janeiro de 2006.** *Regulamenta a comercialização de alimentos para lactentes e crianças de primeira infância e também a de produtos de puericultura correlatos.* Diário Oficial da República Federativa do

Brasil. Brasília, DF, 4 de janeiro de 2006. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11265.htm> Acesso em 05 de novembro de 2015.

CABRAL, M.A.; BORGES, C.N.; MAIA, J.M., *et al.* **Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics.** Clin Interv Aging.Vol.8; p 1347-51; 2013.

CAMARO, A., *et al.* **Interacción de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen com las rutas de señalizacion celular.** Clin Invest Arterioscl. Elsevier Españã. v. 23, n. 6, p. 262-268, 2011.

CAMPOS, L.M.A *et al.* **Osteoporosis in childhood and adolescence.** Jornal de Pediatria. v. 79, n. 6, 2003.

CASTRO, Luiz Claudio G. **The vitamin D endocrine system.** Arq Bras Endocrinol Metab. Vol. 55; nº8; p 566 – 75; 2011.

CARAFOLI, Ernesto. **Calcium signaling: A historical account.** Biol. Res. v. 37, n. 4, Santiago, 2004.

CARVALHO, Fernando. **Açucar: O Perigo Doce.** São Paulo: Editora Alaúde, p. 343, 2011.

CLAPHAM, D.E. **Calcium Signaling.** Cell, v. 80, p. 259-268, 27 de janeiro de 1995.

CHUNG, M.K., *et al.* **Differential antiproliferative effects of calcitriol on tumor-derived and matrigel-derived endotelial cells.** Cancer Res. v. 66, n. 17, p.8565-8573, 2006.

DEFELICE, S. L. **The nutraceutical revolution: its impact on food industry research and development.** Trends in Food Science & Technology, v.6, p. 59–61., 1995.

DE LORGERIL, M., *et al.* **Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications alter myocardial infarction.** *Circulation*. v. 99, p. 779-85, 1999.

FELL, G.L, *et al.* **Skin β -endorphin mediates addiction to UV light.** *Cell*; v.157, n. 7, p 1527-34, 2014.

FLANAGAN, J.N., *et al.* **Efficacy of Vitamina D compunds to modulate estrogen receptor negative breast cancer growth and invasion.** *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* v. 84, n. 2-3, p. 181- 192, 2003.

FLYNN, G., *et al.* **Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) selectively inhibits proliferation of freshly isolated tumor-derived endothelial cells and induces apoptosis.** *Oncology*, v. 70, n. 6, p. 447-457, 2006.

FUSO, A. **The 'golden age' of DNA methylation in neurodegenerative diseases.** *Neurobiol. Aging* v. 51, p. 523–534, 2012.

GILABERTE, Y. *et al.* **La vitamin D: evidencias y controversias.** *Actas Dermosifiliogr.* v. 102, n. 8, p. 572-588, 2011.

GILABERT, Y. e GONZÁLEZ, S. **Novedades em fotoprotección.** *Actas Dermosifiliogr.* v. 101, n. 8, p. 659-672, 2010.

HATAGIMA, Ana. **Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility.** *Cad. Saúde Pública*; v. 18, n. 2; p 357-377; 2002.

HIDALGO, Cecilia. **Calcium Signaling: A Universal Mechanism of Cellular Communication.** *Biol. Res.* v.37, n.4 Santiago, 2004.

HOLICK, M.R. *Vitamin D deficiency.* *N Engl J Med.* V. 357, p. 266-281, 2007.

IMS, Health Incorporated. **Annual Report 2008.** Disponível em: <https://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/About%20IMS/Corporate%20Responsibility/AR_2008.pdf>. Norwalk, CT, Estados Unidos da América, 2008.

JIMENEZ, F. F. & MIRANDA, J.L. **Using natural products from the diet with bioactive therapeutic effects at the population level.** Clin Invest Arterioscle. v. 24, n.1, p. 1-2, Elsevier España, 2012.

KALTRA, Ekta. **Nutraceutical-definition and introduction.** AAPS PharmSci; v. 5, n. 2. Artigo 25, 2003.

KATCHER, H.I., *et al.* **Lifestyle approaches and dietary strategies to lower LDL-cholesterol and triglycerides and raise HDL-cholesterol.** Endocrinol Metab Clin North Am. v. 38, p. 45-78, 2009.

LACCUNA, L. E MACH, N. **Papel de los antioxidantes em la prevención del câncer.** Rev Esp Nutr Hum Diet. V. 16, n. 1, p. 16-24, 2012.

LATOUCHE, Serge. **Pequeno Tratado do Decrescimento Sereno.** [Título Original: *Petit Traité De La Décroissance Sereine*]. São Paulo: Editora WMF, Martins Fontes, p. 170, 2009

LAVENDER, N. *et al.* **Evaluation of Oxidative Stress Response Related Genetic Variants, Pro-oxidants, Antioxidants and Prostate Cancer.** AIMS Med Sci.; v. 2, n.4, p 271-294. Set 2015.

LEE, S.M. *et al.* **1,25-Dihydroxyvitamin D3 Controls a Cohort of Vitamin D Receptor Target Genes in the Proximal Intestine That Is Enriched for Calcium-regulating Components.** J Biol Chem; v. 290, n.29, p. 18199-215, Jul 2015.

LIN, X., *et al.* **The effects of phytosterols present in natural food matrices on cholesterol metabolism and LDL-cholesterol: A controlled feeding trial.** Eur J Clin Nutr. v. 64, p. 1481-7, 2010.

LOUREIRO, Ana Paula M.; Di Mascio, Paolo; Medeiros, Marisa H. G. **Exocyclic DNA adducts: implications in mutagenesis and carcinogenesis.** Quím. Nova; v. 25, n. 5, p. 777-793; 2002.

MAEDA, S.S.; SARAIVA, G.L.; KUNII, I.S., *et al.* **Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES).** BMC Endocr Disord.;Vol.13(1) p14; 2013

MORA, J. Rodrigo; Iwata, Makoto, e Andrian, Ulrich H. **Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage.** Nat Rev Immunol. Setembro; v. 8, n.9, p. 685–698, 2008.

MARINANGELI, C.P.F. & JONES, P.J.H. **Plant sterols, marine-derived omega-3 fatty acids and other functional ingredients: A new frontier for treating hyperlipidemia.** Nutrition e Metabolism. v. 7, p. 76-83, 2010.

MORRIS, M.S. **The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline.** Adv. Nutr. (Bethesda, MD) v. 3, p. 801–812, 2012.

NAUDE, C. E. *et al.* **Vitamin D and Calcium Status in South African Adolescents with Alcohol Use Disorders.** Nutrients. V. 4, n.8, p. 1076–94. Ago 2012.

NORMÉN, L. **Soy sterol esters and β -sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel.** American Journal Clinical Nutrition, Vol. 71; p. 908-913; 2000.

NGUYEN, C.T., Gracely, E.J., Lee, B.K., 2013. **Serum folate but not vitamin B-12 concentrations are positively associated with cognitive test scores in children aged 6–16 years.** J. Nutr. v. 143, p. 500–504.

PANDEY, Manisha, *et al.*, **Nutraceuticals: new era of medicine and health.** Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. v. 3 n. 1, p. 11-15, 2010.

PARRILLA, F.M., ESTÉBANEZ, E. Q. e CARPIO, E. G. **Antioxidantes Orales. Servicio de Dermatología.** Hospital Arnau de Vilanova. Valencia – España. Piel. v. 22, n. 2, p. 95-9, 2007.

PEACOCK, M. *et al.* **Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60.** J Clin Endocrinol Metab. v. 85, p 3011–9; 2000.

EIU – The Economist Intelligence Unit. **The Learning Curve – Educação e Habilidades para Toda a Vida - Relatório 2014.** Publicado por PEARSON, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/Pri/Downloads/A%20Curva%20de%20Aprendizado%202014_Pearson.pdf >. Acessado em 10 de dezembro de 2015.

Paulo V. PeixotoI; Marcius A.P. KlemII; Ticiania N. FrançaIII; Vivian A. NogueiraIII, **Vitamin D poisoning in animals.** Pesq. Vet. Bras. Vol.32 nº.7. Rio de Janeiro, July 2012.

PERVEEN, Shahnaz; YASMINA, Arfa e KHANB, Khalid M. **Quantitative Simultaneous Estimation of Water Soluble Vitamins, Riboflavin, Pyridoxine, Cyanocobalamin and Folic Acid in Nutraceutical Products by HPLC.** *The Open Analytical Chemistry Journal.* v. 3, p. 1-5, 2009.

PINTO, Neto AM *et al.* **Consenso brasileiro de osteoporose 2002.** Rev Bras Reumatol. Vol. 42; p 343-54; 2002.

PIJAMASURF. **Premio Nobel de Medicina: Farmacéuticas bloquean fármacos que curan porque no son rentables.** Entrevista, 04/02/2011. Disponível em: <<http://pijamasurf.com/2011/02/premio-nobel-de-medicina-farmaceuticas-bloquean-farmacos-que-curan-porque-no-son-rentables/>>. Acessado em 02 junho de 2015.

PLOTNIKOFF, G. A. **Weather or not: the importance of vitamin D status monitoring and supplementation.** Minn Med. v. 92, n.11, p. 43-46, 2009.

RACETTE, S.B., *et al.* **Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism: a controlled feeding study.** Am J Clin Nutr. v. 91, p. 32-8, 2011.

RENNER, Estela. **Muito Além do Peso**. Obesidade, a maior epidemia infantil da história. Ficha Técnica - Produção Executiva: Marcos Nisti. Direção de Produção: Juliana Borges. Fotografia: Renata Ursaia. Montagem: Jordana Berg. Trilha Sonora: Luiz Macedo. Documentário, 1 hora e 24 minutos, 2012. Disponível em: <<http://www.muitoalemdopeso.com.br/>>. Acessado em 03 novembro de 2015.

RON, Do *et al.* **Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction**. *Nature*; Vol. 518(7537); p 102-6; 5 Feb 2015.

RUBIO, M.A., *et al.* **Diet and Prevention of Coronary Heart Disease**. *Clin Invest Arterioscl*, v. 22, n. 2, p. 58-69, 2010.

SOUZA, P. H. M.; SOUZA NETO, M. H.; MAIA, G. A. **Componentes funcionais nos alimentos**. *Boletim da SBCTA*. Vol.. 37; N. 2; p. 127-135, 2003.

SCHAEVITZ, L.R, *et al.* **Carbon metabolism in neurodevelopmental disorders - using broad-based nutraceuticals to treat cognitive deficits in complex spectrum disorders**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 46 p. 270–284. 2014.

SCHAEVITZ, L.R., *et al.* **Glutamate carboxypeptidase II and folate deficiencies result in reciprocal protection against cognitive and social deficits in mice: implications for neurodevelopmental disorders**. *Dev. Neurobiol.* v. 72, p. 891–905, 2012.

STEENWEG-DE-GRAAFF, J., Roza, S.J., Steegers, E.A., Hofman, A., Verhulst, F.C., Jaddoe, V.W., Tiemeier, H., **Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study**. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 95, p. 1413–1421. 2012.

STRANDBERG, T.E., *et al.* **Role of naturally-occurring plant sterols on intestinal cholesterol absorption and plasmatic levels.** J Physiol Biochem. 210: 282-7, 2009.

STÜCKER, Ananda. CYTRYNOWICZ, Monica. **Origens e Trajetória da Indústria Farmacêutica no Brasil.** São Paulo: Narrativa Um, , p.33-52. 2007.

TEIXEIRA, W. S. Bomfim, E. T. Araújo, R. F. **Análise da lucratividade na cadeia de valor: um estudo no segmento farmacêutico.** XIX Congresso Brasileiro de Custos, Bento Golçalves – Rio Grande do Sul, de 12 a 14 de novembro de 2012.

THAEME, G., *et al.* **Folato, Vitamina B12 e Ferritina Sérica e Defeitos do Tubo Neural.** RBGO. (Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia) v. 20, n. 8, p. 449-453, 1998.

THOMPSON, G.R., *et al.* **History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purpose.** Am J Cardiol. v. 96, p. 3D – 9D, 2005.

URUGUAI – **Decreto N° 34.952 de 20 de fevereiro de 2014.** La Junta Departamental de Montevideo. Montevideo. En empresas de preparación y servicio de alimentos donde se expedan comidas para su consumo en lugar, se adoptarán las siguientes medidas com el objetivo de reducir el consumo excesivo de sal y condimentos com alto contenido en sodio.

VILLELA, N.B. & ROCHA, R. **Manual básico para atendimento ambulatorial em nutrição.** 2nd. Salvador: EDUFBA. 120 p. ISBN 978-85-232-0497-6,p-17-18, 2008.

VEENA, S.R., *et al.* **Higher maternal plasma folate but not vitamin B-12 concentrations during pregnancy are associated with better cognitive functionscores in 9- to 10-year-old children in South India.** J. Nutr. v. 140, p 1014–1022, 2010.

WEAVER, C. M. *et al.* **Modern nutrition in health disease.** 10th ed. Baltimore (MD): Lippincott Williams & Wilkins; p 194–210, 2006.

WEAVER, C.M. **Calcium.** American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.* v. 2, p. 290–292, 2011.

WESTSTRATE, J. A.; MEIJER, G. W. **Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects.** *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 52, N° 5, p. 334-343; 1998.