

Suplementação combinadas de vitaminas C e E com objetivo de redução do risco de doenças

Combined vitamin C and E supplementation for disease risk reduction

Suplementación combinada de vitamina C y E para reducir el riesgo de enfermedades

Recebido: 27/06/2020 | Revisado: 16/07/2020 | Aceito: 29/08/2020 | Publicado: 31/08/2020

Isaac Dias Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-5447>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: consultordequalidade@uol.com.br

Raissa de Melo Matos Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-5895>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: raissammatos@hotmail.com

Mayra Conceição Martins Peixoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1066-4017>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: mayra.martins@ifgoiano.edu.br

Geovana Rocha Plácido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-7191>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: geovana.placido@ifgoiano.edu.br

Rogério Favareto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5293-0451>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: rogerio.favareto@ifgoiano.edu.br

Lilianne Baldoino Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8672>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: lili_balmon@hotmail.com

Erica de Freitas Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9116-4531>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: ericafcabral@gmail.com

Itatiane Catarina Guerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-3948>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil

E-mail: tati-16br2@hotmail.com

Resumo

Esta revisão objetivou compilar os resultados da utilização da suplementação combinada de vitaminas C e E, seus efeitos antioxidantes aplicados em doenças em geral, pesquisados nos últimos anos e comparar com as dosagens recomendadas pela ANVISA, de forma separadamente, publicadas na Instrução Normativa nº28 de Junho/2018. Foi realizado pesquisa bibliográfica em 2 bases de dados sobre a suplementação combinada e a relação sinérgica existente entre as vitaminas C e E. As dosagens utilizadas pelos pesquisadores foram tabuladas para melhor compreensão e os resultados encontrados foram discutidos e comparados com as recomendações estabelecidas por esta instituição. Conclui-se, que ao elaborar uma legislação com os limites máximos e mínimos de ingestão diária de vitaminas C e E, conforme os subgrupos populacionais, a ANVISA definiu os critérios da designação dos compostos bioativos antioxidantes e regularizou a possibilidade de suplementação combinada destes compostos na redução do risco de doenças por meio do estresse oxidativo. Por outro lado, é responsabilidade do pesquisador e/ou profissional de saúde definir previamente o protocolo de suplementação, considerando a relação sinérgica dos constituintes evitando a geração de efeitos pró-oxidantes, o que possivelmente tende a resultar em efeito adverso ao desejado.

Palavras-chave: Antioxidante; Substancia bioativa; ANVISA.

Abstract

This review aimed to compile the results of combined use of vitamin C and E supplementation, their antioxidant effects applied in general diseases, researched in the past years and compare such dosages with the ones separately recommended in Normative Instruction nº 28 published on June of 2018 by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA). Bibliographic research was performed in three databases on combined supplementation and the synergistic relationship between vitamins C and E. The dosages used by the researchers were tabulated for better understanding and the results were discussed and

compared against the recommendations established by ANVISA law. In conclusion, when the maximum and minimum daily intake levels of vitamins C and E was drafted in the legislation, according to the population subgroups, ANVISA defined criteria for the designation of antioxidant bioactive compounds and regulated the possibility of combined supplementation of these compounds in reducing the risk of disease through oxidative stress. On the other hand, on the researcher and / or health professional falls the responsibility to previously define the supplementation protocol, considering the synergistic relationship of the constituents and avoiding the generation of pro-oxidant effects, which possibly tends to result in an adverse effect to the desired one.

Keywords: Antioxidant; Bioactive substances; National Health Surveillance Agency.

Abstracta

Esta revisión tuvo como objetivo recopilar los resultados del uso de la suplementación combinada de vitaminas C y E, sus efectos antioxidantes aplicados en enfermedades en general, investigados en los últimos años y comparar con las dosis recomendadas por ANVISA, por separado, publicadas en la Instrucción Normativa n° 28 de junio. / 2018. La investigación bibliográfica se realizó en 2 bases de datos sobre la suplementación combinada y la relación sinérgica entre las vitaminas C y E. Se tabularon las dosis utilizadas por los investigadores para una mejor comprensión y los resultados encontrados se discutieron y compararon con las recomendaciones establecidas por esta institución. . En conclusión, al redactar la legislación con los límites máximos y mínimos de ingesta diaria de vitaminas C y E, según subgrupos poblacionales, ANVISA definió los criterios para la designación de compuestos bioactivos antioxidantes y regularizó la posibilidad de suplementación combinada de estos compuestos en Reducir el riesgo de enfermedades por estrés oxidativo. Por otro lado, es responsabilidad del investigador y / o profesional de la salud definir con anticipación el protocolo de suplementación, considerando la relación sinérgica de los constituyentes evitando la generación de efectos pro-oxidantes, que posiblemente tiendan a resultar en un efecto adverso al deseado.

Descriptor: Antioxidante; Sustancia bioactiva; Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

1. Introdução

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define suplementos alimentares como produtos para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas,

destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (Brasil, 2018). O documento de base para discussão regulatória, considera que o mercado de suplementos alimentares é formado por produtos com diferentes níveis de risco, forte assimetria de informações em relação aos benefícios e que misturam características de alimentos e de medicamentos (Brasil, 2017).

Em 26 de julho de 2018, a ANVISA publicou a IN (Instrução Normativa) nº 28 que estabelece as listas de constituintes (compostos bioativos), de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Ao definir os limites mínimos e máximos, a ANVISA levou em consideração os valores de ingestão diária recomendados no Codex Alimentarius da Organização das Nações Unidas (FAO), na *Food and Drug Administration* dos E.U.A. e na *Europe Food Safety Agency* da União Européia.

O composto bioativo para ser considerado um antioxidante deverá atender três critérios: (1) a substância deve ser encontrada em dietas humanas; (2) o conteúdo da substância precisa ser mensurado em alimentos comumente consumidos; e (3) a substância diminui os efeitos adversos de espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio in vivo (Monsen, 2000).

Segundo Ashor et. al. (2015), espécies reativas de oxigênio são um subproduto de processos metabólicos, como a geração e inflamação mitocondrial, que prejudicam a função celular, danificando as macromoléculas, incluindo DNA, proteínas e lipídios. Quando espécies reativas atacam os lipídios ou lipoproteínas da membrana plasmática, desencadeia-se uma reação de peroxidação lipídica catalítica conhecida como estresse oxidativo (Coren et. al. 2018).

Assim sendo, podemos afirmar que os dois primeiros critérios já foram definidos pela ANVISA, porém o terceiro critério, o objeto desta revisão, requer maior avaliação devido a característica sinérgica da suplementação combinada de ambas as vitaminas. Basambombo et. al. (2017) relataram em seu estudo que a falta de informações sobre a duração do uso do suplemento, a consistência de adesão ao uso e a dosagem geram uma grande limitação nos estudos e que estas informações muitas vezes foram autorreferidas e sem validação.

No Guia Alimentar para a população brasileira (2014), o Ministério da Saúde informa que a proteção que o consumo de frutas ou de legumes e verduras confere contra doenças do coração e certos tipos de câncer não se repete com intervenções baseadas no fornecimento de medicamentos ou suplementos, e que, a suplementação medicamentosa de nutrientes não reproduz os mesmos benefícios da alimentação e defende a necessidade de um novo enfoque

para a formulação de guias alimentares (Brasil, 2014). Ao avaliar os resultados de suplementação combinada de vitaminas C e E, consolidados no Quadro 4, é possível inferir que a suplementação medicamentosa de nutrientes pode resultar em efeitos benéficos a saúde quando protocolos bem estruturados são seguidos.

Por outro lado, torna-se importante registrar que os produtos disponibilizados pelos fabricantes possuem suas variações e um suplemento de vitamina C para crianças de 1 a 8 anos engloba os grupos populacionais de 1 a 3 anos e 4 a 8 anos, cabendo ao profissional de saúde que prescreve a recomendação diária máxima de consumo do produto, respeitar o limite mais restritivo em ambos os subgrupos populacionais e a quantidade mínima diária do produto (Brasil, 2019) considerando os mecanismos de reação pró-oxidante e antioxidante das interações radicais (Edge, 1997) e os distúrbios de curto e/ou longo prazo que geram o equilíbrio pró-oxidante/antioxidante ou efeitos adversos como o favorecimento da pró-oxidação (Frei, 2001).

Diante disto, há necessidade de compilar os resultados da utilização da suplementação combinadas de vitaminas C e E, entender seus efeitos antioxidantes/pró-oxidantes na redução dos riscos de doenças em geral e comparar com as dosagens recomendadas pela ANVISA.

2. Metodologia

Conforme Pereira (2018), esta pesquisa enquadra-se como exploratória, qualitativa, de revisão bibliográfica e foi realizada da seguinte forma:

- a) pesquisa nos bancos de dados do Scopus e biblioteca legal da ANVISA entre novembro e dezembro/2019;
- b) período pesquisado: compreendidos entre a 2000 a 2020;
- c) critério: artigos de suplementação de compostos bioativos
- d) palavras chaves nos resumos: "vitamina C", "ácido ascórbico", "vitamina E", "tocoferol", "sinergismo", "sinergia", "antioxidante", "pró-oxidante", "suplementação" e "doenças";

O banco de dados trouxe mais de 150 artigos que após a leitura dos resumos de cada artigo, foram selecionados em torno de 23 artigos para leitura completa do conteúdo considerando estudos resultados de ensaios clínicos, estudos de caso controle e de casos realizados em animais e humanos. Foram selecionados artigos que, obrigatoriamente,

registraram como objetivo principal a suplementação das vitaminas C e E, como composto bioativo antioxidante na redução dos riscos de doenças, ou uma descrição da relação sinérgica entre estas duas vitaminas. Foram escolhidas doenças em geral que representam a maioria das causas do estresse oxidativo buscando a diversidade de aplicações em países de pelo menos quatro continentes.

Os estudos escolhidos foram organizados no Quadro 4 de forma a facilitar a avaliação dos dados de forma sistematizada e permitir uma verificação dos resultados encontrados pelos autores e suas considerações.

Para possibilitar a comparação entre os resultados encontrados nos estudos científicos foram utilizados os números CAS das substâncias. O registro CAS é um identificador numérico único internacional provisionado pela “*American Chemical Society*”, designa apenas uma substância, não tem significado químico e é um *link* para uma riqueza de informações sobre uma substância química específica.

3. Resultados e Discussão

Os compostos bioativos regulados na IN nº 28 são apresentados nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1. Compostos bioativos da vitamina E.

Vitamina E - Lista de Constituintes	CAS
Acetato de dextroalfatocoferol/ Acetato de D-alfa-tocoferol	58-95-7
Acetato de DL-alfa-tocoferol	7695-91-2
Dextroalfatocoferol/ D-alfa-tocoferol	59-02-9
DL-alfa-tocoferol	10191-41-0
Mistura de tocoferóis	-
Succinato ácido de D-alfa-tocoferila	4345-03-3
Succinato ácido de DL-alfa-tocoferila	17407-37-3
Succinato de D-alfa-tocoferil-polietilenoglicol-1000	-

Fonte: Adaptado de Brasil, (2018).

Os Quadros 1 e 2 apresenta as constituintes utilizadas na legislação da Anvisa sobre suplementação. Intencionalmente, foi mantido o registro CAS relacionado, pois somente por meio deste número é possível entender qual composto ou mistura de composto foi utilizado nos artigos escolhidos nos diversos países.

Quadro 2. Compostos bioativos da vitamina C.

Vitamina C - Lista de Constituintes	CAS
Ácido ascórbico	50-81-7
Ascorbato de cálcio	5743-27-1
Ascorbato de sódio	134-03-2
Palmitato de ascorbila/ Ácido 6-palmitoil-L-ascórbico	137-66-6

Fonte: Adaptado de Brasil, (2018).

Os 4 principais constituintes para Vitamina C e seus respectivos CAS estão listados no Quadro 2. Desta forma é possível comparar as dosagens, limites estabelecidos e aplicados nos artigos observados. Os limites recomendados pela ANVISA para suplementação dos compostos bioativos estão listados abaixo no Quadro 3.

Quadro 3. Limites de suplementação.

Substância Bioativa	Un.	Grupo Populacional - Limites Mínimos							
		0-6 meses	7-11 meses	1 a 3 anos	4 a 8 anos	9 a 18 anos	≥ 19 anos	Gestante	Lactantes
Vitamina C	mg	NA	NA	2,25	3,75	11,25	13,5	12,75	18
Vitamina E ¹	mg	NA	NA	0,9	1,05	2,25	2,25	2,25	2,85
		Grupo Populacional - Limites Máximos							
Vitamina C	mg	NA	NA	385	625	1.125,65	1.916,02	1.723,43	1.726,73
Vitamina E	mg	NA	NA	200	300	600	1000	800	800

Considerando a forma sintética disponível comercialmente (rac- α -tocoferil), com atividade de 0,67 x RRR- α -tocoferol, considera-se 1 UI de vitamina E como 1 mg de acetato de rac- α -tocoferil.

Fonte: Adaptado de Brasil, (2018).

O Quadro 3 apresenta os limites máximos e mínimos, divididos por grupos populacionais para suplementação de vitaminas C e E recomendados pela ANVISA para aplicação separadamente, sem considerar aspectos de sinergismo ou pró-oxidação da utilização das duas vitaminas. Observa-se que para menores de 1 ano não há recomendações. Os valores recomendados pela ANVISA estão próximos dos valores utilizados nos Estados Unidos e Europa.

Conforme apresentado no Quadro 4 abaixo, a suplementação combinada de vitaminas C e E, pode ser utilizada para uma enorme gama de aplicações a saúde com a função antioxidante. Considerando os 23 artigos pesquisados, é possível afirmar que os pesquisadores, ao realizarem a investigação, foram bem sucedidos em mais de 60% das situações. Considerando que alguns dos artigos pesquisados, são artigos de revisão

bibliográfica que avaliam diversos outros artigos publicados, pode-se afirmar que a probabilidade de obter os efeitos sinérgicos desejados, utilizando-se de suplementação combinada de vitaminas C e E é alta.

Quadro 4. Compilado dos principais estudos sobre o sinergismo das vitaminas C e E em suplementação com fins diversos.

Autor / Ano	País ¹	Aplicação na Saúde ²	Dos. Vit. C mg/dia ³	Dos. Vit. E IU/dia ³	Outro ⁴ Antioxd.	Tempo	Indivíduo ⁵	Resultado ⁶
1 - Torkzahrani at. al. (2014)	Irã	Anormalidades lipídicas	250	200	Não	30 dias	humano	Efeitos benéficos
2 - Nikolaidis at. al. (2012)	Grécia	Avaliar suplementação com fins de melhoria do desempenho durante exercícios físicos	Diversos	Diversos	Não	Diversos	humano e animal	Não recomendado
3 - Ashor at. al. (2015)	Reino Unido	Efeito antioxidante na função endotelial	Diversos	Diversos	Não	Diversos	humano	Efeito protetor moderado
4 - Tashima at. al. (2015)	Brasil	neuroproteção no jejuno em diabetes experimental	1	1%	Não	210 dias	Animal	Efeitos benéficos
5 - El-Aal at. al. (2018)	Egito	homens adultos diabéticos (tipo 2) em tratamento com metformina	500	400	Sim	90 dias	Humano	Efeitos benéficos
6 - Zervos at. al. (2011)	Grécia	peroxidação lipídica no cérebro de ratos	200	500	Não	42 dias	Animal	Efeitos benéficos
7 - Barbosa at. al. (2011)	Brasil	Arritmias Ventriculares em Pacientes com Doença de Chagas Crônica	300	800	Sim	180 dias	humano	Efeitos benéficos
8 - Budni at. al. (2013)	Brasil	cardiopatia chagásica crônica	500	800	Sim	180 dias	Humano	Efeitos benéficos
9 - Basambombo at. al. (2017)	Canadá	Prevenção de declínio cognitivo	Diversos	Diversos	Não	10 anos	Humano	Efeitos benéficos
10 - Allagui at. al. (2014)	Espanha	funções hematológicas e hepáticas e estresse oxidativo	150	150	Sim	45 dias	Animal	Efeitos benéficos
11 - Betancor at. al. (2012)	Reino Unido	Superdosagem de Ácido docosahexaenóico	Diversos	Diversos	Sim	21 dias	Animal	Efeitos benéficos

12 - Fabre at. al. (2015)	França	formação de associações moleculares em biomembranas	Não aplicável	Não aplicável	Sim	Não aplicável	Descrição molecular	Efeitos benéficos
13 - Hosseini at. al. (2016)	Austrália	Obesidade	Não informado	Não informado	Não	Não informado	Humanos	Menores taxas de Vit. C e E estão associadas a obesidade
14 - Hughes at. al. (2016)	Estados Unidos	Mal de Parkinson	Diversos	Diversos	Sim	2 anos	Humanos	Nenhum efeito registrado
15 - Sirmali at. al. (2015)	Turquia	lesão renal induzida pela isquemia-reperfusão	50	20	Sim	120 minutos	Animal	Efeitos benéficos
16 - Salonen at. al. (2000)	Finlândia	Progressão em 3 anos da aterosclerose carotídea	500	182	Não	3 anos	Humano	Efeitos benéficos
17 - Petrushev at. al. (2018)	Macedônia	Doença hepática gordurosa não alcoólica	1000	400	Sim	3 meses	Humano	Efeito nulo
18 - Coulter at. al. (2006)	Estados Unidos	Prevenção e tratamento do câncer	Diversos	Diversos	Não	Diversos	humano	Efeitos não relacionados
19 - Hamilton at. al. (2000)	Reino Unido	Avaliação das concentrações plasmáticas	500	73,5	Não	12 semanas	Humano	Efeitos benéficos
20 - Rumbold at. al. (2006)	Austrália	pré-eclâmpsia e complicações perinatais	1000	400	Não	8 semanas	humano	Efeito nulo
21 - NKU-Ekpang at. al. (2016)	Nigéria	Impacto do suplemento nas enzimas antioxidantes - anemia falciforme.	200	1000	Não	6 semanas	humano	Nenhum efeito registrado
22 - Ogli at. al. (2010)	Nigéria	motilidade espermática	15	90	Não	28 dias	Animal	Efeitos benéficos separadamente
23- Asleh (2010)	Israel	doença cardiovascular no diabetes	200	600	Não	45 dias	Animal	Inconclusivo

¹. Foi considerado o país onde a Universidade que realizou o estudo está localizada.

². Foi considerado o motivo principal da suplementação combinada de vitaminas C e E.

³. Nos artigos que fazem a revisão de diversos outros artigos o termo "diversos" foi utilizado no lugar do valor de dosagens.

⁴. Esta coluna avalia com um "sim" ou "não" quando, além da suplementação combinada de vitaminas C e E, foi realizado a suplementação, combinada ou não de outros antioxidantes sintéticos ou naturais.

⁵. A coluna indivíduo agrupa os artigos por estudos realizados em pessoas (humanos) ou animais (roedores, peixes)

⁶. Os resultados estão padronizados conforme as informações apresentadas na "Conclusão" de cada artigo.

Fonte: Adaptado de Brasil, (2018).

Observa-se que ao investigar as variáveis como dosagem, duração da suplementação, aplicação, indivíduo, e outras não listadas no Quadro 4, tais como, mas não limitadas a: estado de saúde dos pacientes, administração das dosagens, intervalos entre uma suplementação e outra, combinação dos antioxidantes, biomarcadores avaliados, entre outros, fica demonstrado a complexidade que existe na avaliação da capacidade antioxidantes de um composto bioativo, definido no critério 3, em uma aplicação de suplementação alimentar.

Esta complexidade fica evidente no Quadro 4 ao registrar que em torno de 40% dos resultados de estudos tem como conclusão "efeitos nulos", "nenhum efeito registrado" ou "não recomendado". Hughes et. al. (2016) realizaram um estudo complexo e longo sobre consumo de alimentos com vitaminas C, E e beta caroteno. Porém, ao final da pesquisa, chegaram à conclusão que uma maior ingestão de vitaminas antioxidantes pode não reduzir o risco de Mal de Parkinson. Este artigo suporta a afirmação de que, ciente dos limites máximos e mínimos diários, a suplementação farmacologicamente administrada, é preferível, ao caso de avaliação do tratamento contra doenças, a uma dieta de variada de alimentos como é proposto pelo Guia alimentar para a população brasileira (Brasil, 2014).

Um dos princípios da alimentação saudável é a variedade, sendo assim quanto mais variado e colorido for uma refeição maior a quantidade de nutrientes um indivíduo poderá consumir. Os nutrientes se completam e conversam entre si, trazendo benefícios para aqueles que estão consumindo. A suplementação pode e deve ser indicada em alguns casos, levando em consideração marcadores bioquímicos e patologias associadas, porém nada substitui uma alimentação natural e variada.

A ANVISA utiliza o mesmo fator de conversão do FDA. (US, 2016), 1 IU para 0,67 mg for *d*-alfa-tocoferol (natural) e 1 IU para 0,9mg for *dl*-alfa-tocoferol (sintético), um pouco diferente do EFSA (2010), que considera a biopotência das formas, sendo: 1 mg de rac- α -tocoferil acetato (0,74mg) de RRR- α -tocoferila acetato e como 0,67mg RRR- α -tocoferol. Considerando que os estudos (1, 5, 7, 8, 16, 17, 19, 20 e 21) foram realizados com adultos maiores que 19 anos, ao fazer a conversão das dosagens e comparar com as permitidas na IN nº 28/2018, os pesquisadores foram conservadores nas dosagens dos antioxidantes.

Os estudos 5, 7, 8, 14 e 17 do Quadro 4 foram realizados combinando-se a suplementação de Vitamina C e E com outro antioxidante, dois tiveram efeitos insatisfatórios e os efeitos dos outros três, não podem ser considerados como resultado exclusivo da ação antioxidante das vitaminas C e E.

Porém, Fabre et. al. (2015), ao avaliarem o sinergismo entre a quercetina e as vitaminas C e E concluíram que a quercetina pode facilmente formar associações não

covalentes com as vitaminas C e E nas membranas, permitindo assim a regeneração da vitamina E por meio da vitamina C. BÖHM et. al. (1998) informaram que os principais resultados de seus estudos são que o beta-caroteno com vitaminas C e E oferece uma proteção celular sinérgica contra ânion peroxinitrito e dióxido de nitrogênio, duas espécies reativas de nitrogênio.

Conforme o documento Perguntas & Respostas - Suplementos Alimentares, publicado pela ANVISA em 04 de fevereiro de 2019, a combinação de diferentes ingredientes em um único produto é permitida desde que os constituintes estejam listados na IN nº 28/2018 e que não haja restrições expressamente descritas na norma (Brasil, 2019). Desta forma, as vitaminas C e E podem ser suplementadas em combinação com outros compostos bioativos para atingir os objetivos necessários, necessitando apenas que o protocolo de estudo seja elaborado de forma a evidenciar a ação de cada constituinte da suplementação combinada.

Rietjens (2002) registram em sua pesquisa que em doses mais altas ou sob certas condições, ingredientes alimentares funcionais do tipo antioxidante (vitamina C, vitamina E, carotenoides e polifenóis como flavonoides) podem exercer atividades pró-oxidantes tóxicas. Asleh (2010) argumentou em seu artigo sobre diabetes que vários ensaios clínicos prospectivos intervencionistas que empregaram as vitaminas C e E não demonstraram nenhum benefício clínico contra aterosclerose, pelo contrário, existem fortes evidências de que esses antioxidantes podem ser de fato prejudiciais e paradoxalmente aumentar a mortalidade quando administrados como suplementos em doses elevadas. Com base em evidências conflitantes (estudo 1) sobre os efeitos da ingestão mais alta de vitamina C e/ou E no desempenho do exercício e na homeostase redox, Nikolaidis (2012) não recomendaram a indivíduos saudáveis uma ingestão permanente de doses não fisiológicas de vitamina C e/ou E. Ao comparar as doses recomendadas pela ANVISA no Quadro 3 e as doses utilizadas nos estudos compilados no Quadro 4, é possível verificar que os pesquisadores foram conservadores ao aplicarem doses bem inferiores aos valores recomendados e afirmar que a suplementação combinada destas vitaminas permite a utilização de doses menores com efeitos melhores do que quando administradas isoladamente.

Ao avaliar o uso de suplementação combinada de vitaminas C e E, (Basambombo et. al. 2017) descreveram o papel protetor no risco de Doença de Alzheimer e demência por todas as causas. Betancor et. al. (2012) concluíram que a dosagem aumentada de vitamina C na dieta de larvas de robalo contendo 5% de DHA e 3.000 mg/kg de alfa-Tocoferol mostrou ser bem-sucedida em compensar, em certa medida, o efeito da oxidação lipídica e reduziu as deformidades cranianas e valores de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico),

um importante indicador de estresse oxidativo. Dependendo da sua biodisponibilidade, vitamina C, E e flavonóis são conhecidos por serem sequestradores de substâncias reativas de oxigênio altamente eficientes em diferentes fases, a saber: Vitamina E nas membranas, Vitamina C no plasma ou citosol e os flavonóides na interface membrana/água (Fabre et al. 2015). Nku-Ekpang et al. (2016) concluíram que suplementação combinada de vitaminas C e E reverteu os níveis reduzidos de atividade das enzimas eliminadoras de radicais livres (glutathione peroxidase e superóxido dismutase) e em indivíduos com anemia falciforme. Harats et al. (1998) registraram em sua pesquisa com indivíduos adultos que ingeriram uma dieta rica em gorduras saturadas que a suplementação com vitamina C aumentou o tempo de latência da oxidação das lipoproteínas lipofílicas, a proteção ao tocoferol no estado reduzido foi reestabelecida com a interação biologicamente significativa entre vitamina E e C em indivíduos normolipidêmicos.

Em nossa pesquisa não foram encontrados estudos relativos aos grupos populacionais com idade inferior a 18 anos. Esta é uma limitação deste artigo e um trabalho recomendado para as próximas pesquisas.

4. Considerações Finais

Conclui-se, que ao elaborar uma legislação com os limites máximos e mínimos de ingestão diária de vitaminas C e E, conforme os subgrupos populacionais, a ANVISA definiu os critérios 1 e 2 da designação dos compostos bioativos antioxidantes e regularizou a possibilidade de suplementação combinada destes compostos na redução do risco de doenças por meio do estresse oxidativo. Por outro lado, é responsabilidade do pesquisador e/ou profissional de saúde definir previamente o protocolo de suplementação, considerando a relação sinérgica dos constituintes e evitando a geração de efeitos pró-oxidantes, o que possivelmente tende a resultar em efeito adverso ao desejado no terceiro critério da avaliação.

Torna-se de suma importância registrar que em 39% dos artigos avaliados, os pesquisadores realizaram a suplementação combinada de Vitamina C e E, com mais um composto bioativo antioxidante sintético ou natural. Na maioria dos estudos avaliados, a suplementação é realizada em adultos. Os resultados nem sempre são expressos em números ou porcentagem, as vezes trata-se de anamnese realizado por um profissional de saúde ou por questionários de percepção do paciente e/ou avaliação médica.

Referências

- Allagui, M. S., Feriani, A., Bouoni, Z., Alimi, H., Murat, J. C., & El Feki, A. (2014). Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin co-administration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 70(3), 713-723.
- Ashor, A. W., Siervo, M., Lara, J., Oggioni, C., Afshar, S., & Mathers, J. C. (2015). Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 113(8), 1182-1194.
- Asleh, R., & Levy, A. P. (2010). Divergent effects of α -tocopherol and vitamin C on the generation of dysfunctional HDL associated with diabetes and the Hp 2-2 genotype. *Antioxidants & redox signaling*, 12(2), 209-217.
- Barbosa, J. L., Thiers, C. A., de Bragança Pereira, B., do Nascimento, E. M., Ribeiro Frazon, C. M., Budni, P., & Pedrosa, R. C. (2016). Impact of the use of benznidazole followed by antioxidant supplementation in the prevalence of ventricular arrhythmias in patients with chronic Chagas disease: pilot study. *American journal of therapeutics*, 23(6), e1474-e1483.
- Betancor, M. B., Caballero, M. J., Terova, G., Cora, S., Saleh, R., Benitez-Santana, T., & Izquierdo, M. (2012). Vitamin C enhances vitamin E status and reduces oxidative stress indicators in sea bass larvae fed high DHA microdiets. *Lipids*, 47(12), 1193-1207.
- Basambombo, L. L., Carmichael, P. H., Côté, S., & Laurin, D. (2017). Use of vitamin E and C supplements for the prevention of cognitive decline. *Annals of Pharmacotherapy*, 51(2), 118-124.
- Böhm, F., Edge, R., McGarvey, D. J., & Truscott, T. G. (1998). β -Carotene with vitamins E and C offers synergistic cell protection against NOx. *FEBS letters*, 436(3), 387-389.
- Brasil. (2014) Guia alimentar para a população brasileira. Ministério da Saúde. Recuperado de https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf .

Brasil. Suplementos alimentares: Documento Base para discussão regulatória. Junho de 2017. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/Documento+Base.pdf/8a931dd3-6de7-4bd7-8546-23e91f73f331> .

Brasil. RDC N° 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. Publicada no DOU n° 144, de 27 de julho de 2018. Recuperado de http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15.

Brasil. Instrução Normativa n° 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Publicada no DOU n° 144, de 27 de julho de 2018. Recuperado de http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1.

Brasil. Ministério da Saúde. Perguntas e Respostas - Suplementos Alimentares, 4ª edição Brasília, 4 de fevereiro de 2019. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/2810640/Suplementos+Alimentares/a6fd2839-6d80-496a-becb-8b2122eff409> .

Budni, P., Pedrosa, R. C., Dalmarco, E. M., Dalmarco, J. B., Frode, T. S., & Wilhelm Filho, D. (2013). O carvedilol potencializa o efeito antioxidante das vitaminas E e C na cardiopatia chagásica crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 101(4), 304-310.

Coren, C. Fascículo Vitamina E (1). *International Life Sciences Institute*. 2018, Brasil. Recuperado de <https://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2018/10/Fasc%C3%ADculo-VITAMINA-E-1.pdf>

Coulter, I. D., Hardy, M. L., Morton, S. C., Hilton, L. G., Tu, W., Valentine, D., & Shekelle, P. G. (2006). Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. *Journal of general internal medicine*, 21(7), 735-744.

Abd El-Aal, A., Abd El-Ghffar, E. A., Ghali, A. A., Zughbur, M. R., & Sirdah, M. M. (2018). The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4), 483-489.

Edge, R., & Truscott, T. G. (1997). Prooxidant and antioxidant reaction mechanisms of carotene and radical interactions with vitamins E and C. *Nutrition*, 13(11-12), 992-994.

EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). (2010). Scientific Opinion on the safety and efficacy of vitamin E as a feed additive for all animal species. *EFSA Journal*, 8(6), 1635.

Fabre, G., Bayach, I., Berka, K., Paloncýová, M., Starok, M., Rossi, C., & Trouillas, P. (2015). Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes. *Chemical Communications*, 51(36), 7713-7716.

Frei, B., & Traber, M. G. (2001). The new US Dietary Reference Intakes for vitamins C and E. *Redox report*, 6(1), 5-9.

Hamilton, I. M., Gilmore, W. S., Benzie, I. F., Mulholland, C. W., & Strain, J. J. (2000). Interactions between vitamins C and E in human subjects. *British Journal of Nutrition*, 84(3), 261-267.

Hadzi-Petrushev, N., Dimovska, K., Jankulovski, N., Mitrov, D., & Mladenov, M. (2018). Supplementation with Alpha-Tocopherol and Ascorbic Acid to Nonalcoholic Fatty Liver Disease's Statin Therapy in Men. *Advances in pharmacological sciences*, 2018.

Harats, D., Chevion, S., Nahir, M., Norman, Y., Sagee, O., & Berry, E. M. (1998). Citrus fruit supplementation reduces lipoprotein oxidation in young men ingesting a diet high in saturated fat: presumptive evidence for an interaction between vitamins C and E in vivo. *The American journal of clinical nutrition*, 67(2), 240-245.

Hosseini, B., Saedisomeolia, A., & Allman-Farinelli, M. (2017). Association between antioxidant intake/status and obesity: a systematic review of observational studies. *Biological trace element research*, 175(2), 287-297.

Huang, J., & May, J. M. (2003). Ascorbic acid spares α -tocopherol and prevents lipid peroxidation in cultured H4IIE liver cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 247(1-2), 171-176.

Hughes, K. C., Gao, X., Kim, I. Y., Rimm, E. B., Wang, M., Weisskopf, M. G., & Ascherio, A. (2016). Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(12), 1909-1914.

Monsen, E. R. (2000). Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 100(6), 637.

Nikolaidis, M. G., Kerksick, C. M., Lamprecht, M., & McAnulty, S. R. (2012). Does vitamin C and E supplementation impair the favorable adaptations of regular exercise?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012.

Nku-Ekpang, O. A. T., Ofem, O. E., Oka, V. O., & Jaja, S. I. (2016). Impact of Vitamins C and E supplement on anti-oxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase) and lipid peroxidation product (malondialdehyde levels) in sickle subjects. *Tropical Journal of Medical Research*, 19(2), 100.

Ogli, S. A., Enyikwola, O., & Odeh, S. O. (2009). Evaluation of the efficacy of separate oral supplements compared with the combined oral supplements of vitamins C and E on sperm motility in Wistar rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 24(2).

Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Rietjens, I. M., Boersma, M. G., de Haan, L., Spenkeliink, B., Awad, H. M., Cnubben, N. H., & Koeman, J. H. (2002). The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environmental toxicology and pharmacology*, *11*(3-4), 321-333.

Rumbold, A. R., Crowther, C. A., Haslam, R. R., Dekker, G. A., & Robinson, J. S. (2006). Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *New England Journal of Medicine*, *354*(17), 1796-1806.

Salonen, J. T., Nyssönen, K., Salonen, R., Lakka, H. M., Kaikkonen, J., Porkkala-Sarataho, E., & Tuomainen, T. P. (2000). Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *Journal of internal medicine*, *248*(5), 377-386.

Sevanian, A., & Ursini, F. (2000). Lipid peroxidation in membranes and low-density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radical Biology and Medicine*, *29*(3-4), 306-311.

Sirmali, R., Armağan, A., Öktem, F., Uz, E., Kirbaş, A., Dönmez, S., & Sirmali, M. (2015). Protective effects of erdosteine, vitamin E, and vitamin C on renal injury induced by the ischemia-reperfusion of the hind limbs in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *45*(1), 33-37.

Tashima, C. M., Hermes-Uliana, C., Perles, J. V. C. M., de Miranda Neto, M. H., & Zanoni, J. N. (2015). Vitamins C and E (ascorbate/ α -tocopherol) provide synergistic neuroprotection in the jejunum in experimental diabetes. *Pathophysiology*, *22*(4), 241-248.

Torkzahrani, S., Heidari, A., Mostafavi-pour, Z., Ahmadi, M., & Zal, F. (2014). Amelioration of lipid abnormalities by vitamin therapy in women using oral contraceptives. *Clinical and experimental reproductive medicine*, *41*(1), 15.

US. Food and Drug Administration. Recommended Daily Allowances- 1968. Amendments in May 2016. Recuperado de <https://dietarysupplementdatabase.usda.nih.gov/Conversions.php> . Acessado em 05/12/2019.

Zervos, I. A., Nikolaidis, E., Lavrentiadou, S. N., Tsantarliotou, M. P., Eleftheriadou, E. K., Papapanagiotou, E. P., & Taitzoglou, I. A. (2011). Endosulfan-induced lipid peroxidation in rat brain and its effect on t-PA and PAI-1: ameliorating effect of vitamins C and E. *The Journal of toxicological sciences*, 36(4), 423-433.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Isaac Dias Bezerra – Autoria 40%

Raissa de Melo Matos Ferreira – Autoria – 25%

Mayra Conceição Martins Peixoto – Revisão – 10%

Geovana Rocha Plácido – Orientação – 5%

Rogério Favareto – Orientação – 5%

Lilianne Balduino Monteiro – Pesquisa - 5%

Itatiane Catarina Guerra – Pesquisa – 5%

Erica de Freitas Cabral – Pesquisa – 5 %