



## NUTRACÊUTICOS: EFEITOS FISIOLÓGICOS DA VITAMINA C, ZINCO E PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS GÁSTRICAS

### NUTRACEUTICS: PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF VITAMIN C, ZINC AND PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF GASTRIC DISEASES

Márcia Aparecida Passos Estácio<sup>1</sup> Eliana Rezende Adami<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Campos de Andrade, Curitiba, Brasil

<sup>2</sup>Profa Dra em Farmacologia: Centro Universitário Campos de Andrade, Departamento de Análises Clínicas (LEAC), UFPR, Centro Universitário UniDombosco, Curitiba, Brasil.

e-mail: elianaradami@yahoo.com.br

**RESUMO:** As patologias que acometem o sistema gástrico podem desenvolver desequilíbrio fisiológico desencadeando anormalidades intrínsecas como dispepsia funcional ou patogênica. Além da farmacoterapia isolada ou combinadas com antibióticos, são utilizados os nutracêuticos e probióticos que são substâncias bioativas que auxiliam na recuperação estabelecendo o equilíbrio metabólico, como o zinco, ácido ascórbico (vitamina C) e atuam impedindo a formação de espécies reativas de oxigênio e auxiliando na homeostase. O objetivo desse trabalho é descrever os efeitos fisiológicos promovidos pela suplementação de probióticos, vitamina C, zinco como importantes nutracêuticos, através de uma revisão com caráter descritivo de referências bibliográficas. Diante dos estudos realizados foi identificado as manifestações clínicas e os efeitos metabólicos promovidos pela ação dos bioativos. Os ensaios clínicos com probióticos apresentaram uma tolerabilidade durante o tratamento farmacológico, e uma reversão dos tecidos lesionados e redução de infecções do estômago promovido pela *H. pylori*. No entanto, estudos mostram que a lesão e a inflamação do epitélio do sistema gástrico foram restabelecidos com dose (200 mg) de vitamina C por um período mais longo, obteve melhores resultados, comparados com doses maiores em período curto de tempo, a suplementação (27 mg) de zinco apresentou importante ação sistêmica e antioxidante, além dos probióticos mostraram serem capazes de suprimir a *H. pylori*, melhorando o estado imune e promovendo saúde. Desse modo os probióticos, nutracêuticos se destacam como terapias adjuvantes na prevenção e tratamento das doenças do trato gastro intestinal.

**Palavras-chave:** Nutracêuticos, Doenças gástricas, Antioxidantes, Fármacos, Probióticos.

#### **ABSTRACT:**

Pathologies affecting the gastric system may develop physiological imbalance triggering intrinsic abnormalities such as functional or pathogenic dyspepsia. In addition to pharmacotherapy alone or in combination with antibiotics, nutraceuticals and probiotics are used, which are bioactive substances that aid recovery by establishing metabolic balance, such as zinc, ascorbic acid (vitamin C) and act to prevent the formation of reactive oxygen species and assisting in homeostasis. The objective of this paper is to describe the physiological effects promoted by probiotic supplementation, vitamin C, zinc as important nutraceuticals, through a descriptive review of bibliographic. Given the studies performed, the clinical manifestations and metabolic effects promoted by the action of bioactive agents were identified. Clinical trials with probiotics showed tolerability during pharmacological treatment, and reversal of taught tissues and reduction of stomach infections promoted by *H. pylori*. However, studies show that injury and inflammation of the gastric system epithelium were restored with vitamin C dose (200 mg) for a longer period, had better results compared to higher doses in a short period of time, supplementation (27 mg) of zinc showed important systemic and antioxidant action, besides probiotics showed to be able to suppress *H. pylori*, improving the immune state and promoting health. Thus, probiotics, nutraceuticals stand out as adjunctive therapies in the prevention and treatment of gastrointestinal tract diseases.

**Key-words:** Nutraceuticals, Gastric diseases, Antioxidants, Drugs, Probiotics.

## INTRODUÇÃO

O sistema gástrico é constituído na superfície interna por grande número de células <sup>[1,2]</sup>, quando o mecanismo fisiológico normal do estômago é alterado por alguma patologia ou anormalidade intrínseca, seja por dispepsia funcional ou patogênica <sup>[3]</sup>, as defesas da mucosa falham, o fluxo sanguíneo mucoso se reduz impedindo a restituição epitelial promovendo dor ou desconforto, náusea, vômito, epigastralgia <sup>[4]</sup>, desencadeado pelo processo inflamatório ou infecciosos desenvolvendo lesões teciduais, rompimento da barreira epitelial, além de baixa concentração de prótons, gastrina, somatostatina, interleucina (IL-8), interleucina (IL-1B) contribuindo para o desequilíbrio do estado fisiológico <sup>[5,6]</sup>.

As manifestações clínicas diagnosticadas mais comumente são gastrite aguda definida como inflamação na mucosa gástrica associada a causa exógena de curta duração. Gastrite crônica e/ou úlcera péptica que refere-se a mucosa do estômago atrofiada provavelmente por um processo autoimune, química e/ou bacteriana Gram-negativa denominada de *Helicobacter pylori* <sup>[7]</sup>.

A farmacoterapia mais utilizada para doenças relacionadas a gastrites e úlcera péptica são os inibidores de bomba de prótons (IBP), em alguns casos requerem tratamento de monoterapia ou terapia combinada nas infecções de maior importância <sup>[5,8]</sup>. A terapia medicamentosa pode promover efeitos colaterais, e abandono pelo paciente durante o tratamento e uma possível falha terapêutica pode ocorrer, não obtendo resultado esperado <sup>[7,9,10,11]</sup>.

Pode ocorrer processos inflamatórios que são caracterizados pela perda da homeostase basal, devido a infecção e/ou anormalidades intrínsecas do sistema imunitário, cujas consequências o estresse celular. Esses processos inflamatórios podem ser desencadeados pelo desequilíbrio entre a concentração das espécies reativas de oxigênio (ERO's) são produzidos normalmente no metabolismo celular. No entanto os níveis elevados de ERO's ocorre a cascata oxidativa classificada de radicais livres, pode levar a sua desregulação no organismo, contribuindo diretamente no desenvolvimento da inflamação <sup>[9,12]</sup>. Para evitar os processos inflamatórios são utilizados os nutracêuticos, que foi descrito

pela primeira vez endocrinologista e farmacologista Stephen De Felice em 1989 <sup>[13]</sup>, como produtos desenvolvidos através de extração de fontes naturais e têm propriedades funcionais e fisiológicas de natureza química e moleculares comprovado cientificamente <sup>[14]</sup>, com a finalidade de prevenção e/ou tratamento de doenças agudas e crônicas no processo inflamatório e infeccioso <sup>[15]</sup>.

Os nutracêuticos são classificados como substâncias bioativas administrados por via oral de forma isolada ou associada ao tratamento dos processos inflamatórios, auxilia na recuperação estabelecendo o equilíbrio metabólico, sendo que e na ação metabólica específica do zinco, ácido ascórbico (vitamina C) e probióticos isolados, são compostos funcionais de formulações farmacêuticas em formas variadas de apresentação, constituem-se em agentes antioxidantes como imunomoduladores naturais promovendo atividades enzimáticas e homeostase celular <sup>[16,17]</sup>. Assim, esse estudo visa descrever os efeitos fisiológicos promovidos pela suplementação de probióticos, vitamina C, zinco como importantes nutracêuticos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Revisão com caráter descritivo de referências bibliográficas através de livros, artigos e revistas científicas em português, espanhol e inglês entre o período dos anos 2006 a 2018, disponibilizados no banco de dados PubMed, Scientific Electronic Library (SciElo) e Google Acadêmico. Os critérios utilizados para a escolha dos artigos foi através das Palavras-chaves: Nutracêuticos, Doenças gástricas, Antioxidantes, Fármacos, Probióticos e resumos, para a realização das tabelas foram incluídos estudos clínicos *in vitro*, *in vivo* e estudo controlado, randomizado duplo-cego que abordasse os seguintes assuntos: população em estudo, ingestão recomendada de probióticos, vitamina C e zinco, duração do tratamento, método para avaliação e resultados pelos autores, os textos selecionados foram analisados, dos quais foram extraídas e ordenadas informações para que atendessem ao tema e aos padrões das Tabelas, adotou-se como critério à análise de comparação utilizada pelo autores Ramalho e Curvelo (2006) e doses de probióticos recomendadas baseadas em evidências nos estudos de Guarner (2017), onde foram

inseridos os dados de pesquisas realizadas por vários autores a fim de fundamentar o uso de probióticos, vitamina C e zinco e os efeitos fisiológicos no tratamento das doenças gástricas.

### DESENVOLVIMENTO

Estudo clínicos e pesquisas com métodos de análise e experimentos de diferentes aplicações descrito nas (Tabela 1 e 2), foram desenvolvidos para apresentar a importância da administração correta dos componentes bioativos e os efeitos fisiológicos dos antioxidantes. A suplementação de antioxidante promovida pelas coenzimas (vitaminas e minerais) contribuem nos danos causados por alguma patologia, auxiliando na recuperação da mucosa gástrica lesionada, podendo ser usada isolada ou combinada [4].

Os nutracêuticos são substâncias isoladas promotoras do bom funcionamento celular, utilizado na prevenção ou tratamento de doenças, atribuindo propriedades funcionais

e fisiológica de natureza bioquímica e moleculares comprovados [17]. Desse modo, o ácido ascórbico e zinco são nutrientes isolados de fontes naturais que possuem atividades antioxidantes, restabelecendo o sistema imunológico [18]. Além dos tratamentos convencionais farmacológicos, a suplementação de zinco é essencial na conduta não farmacológica, pois tem ação antioxidante promovendo melhoras dos sintomas de forma sistêmica [19,20].

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas exercem benéficos para a saúde do hospedeiro [21], apresentam-se como bioterapêuticos, bioprotetores e bioprolifáticos, considerados estimuladores do sistema imunológico devido a alta competitividade contra patógenos e fungos através das células macrófagas e atuam positivamente na absorção de minerais e vitaminas através da síntese de bacteriocinas [15].

**Tabela 1.** Resumo dos principais estudos clínicos dos efeitos fisiológicos suplementados com probióticos no tratamento da *Helicobacter pylori*.

Ensaio clínico	População em estudo	Ingestão recomendada	Duração do tratamento	Método para avaliação	Resultados	Referências
Avaliação de estudo controlado e randomizado duplo-cego a ação do probiótico <i>Saccharomyces cerevisiae</i> sobre os efeitos colaterais da terapia de erradicação do <i>H. pylori</i> .	Estudo realizado com 69 pacientes. Masculino 15 e Feminino 54.	administração de 01 flaconete do probiótico <i>Saccharomyces cerevisiae</i> duas vezes por dia, durante 14 dias ou placebo.	35 dias de uso contínuo.	Os pacientes foram submetidos a um questionário composto de 46 questões, verificou-se resultados dos exames de endoscopia, após os pacientes foram submetidos ao esquema triplice de erradicação do <i>H. pylori</i> .	Tratamento com probióticos <i>S. cerevisiae</i> Pode observar-se melhora da tolerabilidade durante o tratamento farmacoterapêutico	[23] Santos, et. al.; 2011.

Atividades antimicrobianas <i>in vitro</i> com <i>Lactobacillus casei</i> realizado no ensaio em triplicatas para cada <i>H. pylori</i> isolado.	150 pacientes, examinados 71,33% totalizando 107 pessoas com uréase positiva.			Estudo de identificação morfológica, identificação microscópica e reações bioquímicas incluindo testes para a presença de oxidase, catalase e uréase, foi realizado cepa <i>L. casei</i> sobre 107 de <i>H. pylori</i> isolado e a realização do ensaio em poço de Agar para verificar a resistência <i>L. casei</i> aos antibióticos.	Observou a inibição do diâmetro de 11,0 a 15,0 mm, promovido pelos <i>L. casei</i> .	[24] Enany S, Abdalla S.; 2015.
--	---	--	--	--	--	---------------------------------

Fonte: Tabela adaptada de RAMALHO; CURVELO [22].

**Tabela 2.** Resumo dos principais efeitos fisiológicos de substâncias antioxidantes no tratamento do processo inflamatório do estômago.

Ensaios clínicos	População em estudo	Ingestão recomendada	Duração do tratamento	Método para avaliação	Resultados	Referências
Estudo <i>in vivo</i> com Indução de lesões gástricas promovido por etanol 70% desencadeando a formação de úlceras pépticas. Formação de EROs e	Ratos	Administração de 27 mg/kg de zinco.		Análise micro/macrosscópicas e histopatológicas nos tecidos gástricos de ratos com alterações.	O zinco apresentou ação antioxidante com capacidade de reverter as lesões do estômago.	[9] Ineu, et. al.; 2008.

defesa antioxidante promovido pelo Zinco.						
Avaliação dos efeitos da vitamina C em pacientes com gastrite crônica ou com úlcera péptica. Estudo aleatório, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com gastrite crônica sem infecção e pacientes com úlcera péptica não controlada.	21 pacientes, os quais receberam vitamina C e 17 placebo.	Vitamina C de 500 mg 5 g/dia durante 4 semanas.	Durante de 28 dias.	Todos os pacientes apresentavam resultado de positividade para a infecção por <i>H. pylori</i> , antes do tratamento após foram submetidos aos testes respiratórios C-uréia 2 meses desde o término do tratamento.	Não houve diminuição da carga bacteriana. A taxa de erradicação resultante foi de 0%, com intervalo de confiança de 95% entre 0% a 32% e também efeitos adversos, entretanto houve melhoras do apetite e da dor provocado pelo processo inflamatório.	[25] Kamiji M M, Oliveira R. B. de.; 2006.
Pesquisa realizada com pacientes com dispepsia não ulcerosa positiva para <i>H. pylori</i> .	Total de 348 pacientes que terminou o estudo.	Vitamina C de 500 mg/dia.	Duração de 30 dias.	Foram divididos aleatoriamente em quatro grupos. Grupo A e C receberam somente tratamento farmacológico com IBP, antibióticos e antiácidos durante 14 dias e o Grupo B e D, além dos medicamentos receberam suplementação de 500 mg de Vitamina C, por 30 dias.	A suplementação de vit. C na erradicação da <i>H. pylori</i> em úlcera crônica não foi estatisticament e mais eficaz.	[26] Demirci, et. al., 2015.

**Fonte:** Tabela adaptada de RAMALHO; CURVELO [22].

## DISCUSSÃO

Conforme apresentado na Tabela 1, o sistema gástrico na presença da bactéria *H. pylori* produz a secreção da enzima uréase observado na pesquisa *in vitro*, sendo que na utilização dos probióticos *Lactobacillus sp* é capaz de reduzir a secreção enzimática durante a produção de ácido láctico promovendo inibição da *H. pylori* e estimulando a imunoglobulina (IgA) na resposta imune contra infecções. As cepas de probióticos dos gêneros *Saccharomyces sp* e *Lactobacillus sp* mostraram serem capazes de inibir a *Helicobacter pylori* melhorando tolerabilidade diante dos efeitos adversos durante o tratamento com antibióticos, resultado encontrado nos voluntários estudados [23,24].

Em estudos clínicos realizados com voluntários diagnosticados com *H. pylori* e suplementados com ( $10^8$  CFU) de *L. acidophilus sp* durante três semanas foram capazes de suprimir em até 64% dos casos e os indivíduos que receberam ( $10^{10}$  CFU) *Bifidobacterium animalis sp* e *L. acidophilu sp* duas vezes por dia durante seis semanas apresentaram uma melhora na infecção e nos efeitos colaterais provocados pelo uso dos antibióticos. Os probióticos quando administrados em quantidade adequada e suplementados regularmente, mostraram ser capazes de inibir a carga bacteriana [4]. Entretanto, náuseas e dor abdominal, mal estar, azia, vômitos, os quais desencadeia desconfortos a cada refeição, são os relatos mais comum entre pessoas que fazem tratamento de gastrite e úlcera péptica. O probióticos além de diminuir as infecções também são capazes de minimizar estes sintomas, auxiliando no processo imune, na reparação e integridade da mucosa gástrica [21].

De acordo com a Tabela 2, o zinco apresenta importante ação catalítica, estrutural e regulatória de forma sistêmica imune,

desenvolve atividades 5'NT (ecto-5-nucleotidade) na membrana celular auxiliando a produção de linfócitos T e B, [27] recuperando lesões de tecido gástrico, o qual foi estudada nos ensaios *in vivo* [9].

O estudo realizado com pacientes diagnosticados com gastrite crônica e úlcera péptica descrito na Tabela 2, demonstram que os efeitos da vitamina C isolada administrada em alta dose não foi possível a erradicação da *H. pylori*, no entanto houve efeitos benéficos como melhora do apetite e na dor de estômago [25]. A redução dos sintomas da esofagite de refluxo, também foram observados por Aparecido-Gonçalves e colaboradores (2016), após o tratamento com suplementação de 200 mg vitamina C revestida como adjuvantes no tratamento, melhorando o quadro do paciente não havendo recidivas de sintomas.

A vitamina C utilizada como tratamento adicional para alcançar taxas de erradicação para *H. pylori*, foram ineficazes nas pesquisas apresentadas [26]. Entretanto, pode auxiliar indivíduos com baixa capacidade imune, sendo que a vitamina C tem importante ação oxidativa afeta as células imunes, como neutrófilos, linfócitos e fagócitos, permitindo a resistência do organismo contra doenças [28].

A suplementação (vitaminas e minerais) como forma farmacêutica como fontes de nutrientes na forma concentrada, isolados ou em combinação, comercializados em cápsulas, comprimidos, pós, soluções etc., que são formulados para serem ingeridos em pequenas quantidades [29]. Administração de zinco e vitamina C utilizados diariamente em dose e/ou período adequado pode obter resultados positivo no processo inflamatório por meio de atividades antioxidantes [30], como também as doses dos probióticos adequados nos casos de patologias infecciosas com base nas pesquisas demonstradas na Tabela 3 [31].

**Tabela 3.** Doses de probióticos recomendadas baseadas em evidências.

Ação fisiológica	Cepa	Dose recomendada	Comentários /Estudos
Terapia coadjuvante para erradicação do <i>H. pylori</i> .	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	$6 \times 10^9$ duas vezes ao dia.	Redução dos efeitos secundários relacionados na terapia de primeira linha.

<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 <sup>8</sup> –10 <sup>10</sup> bactérias vivas duas vezes ao dia.	Redução dos efeitos secundários relacionados com a terapia.
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 <sup>8</sup> , UFC três vezes/dia.	Redução dos efeitos secundários relacionados na terapia de segunda linha com levofloxacino.
Mistura de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> e galactooligosacarídeos	5 × 10 <sup>8</sup> + 1 × 10 <sup>9</sup> , células vivas duas vezes ao dia.	Melhora a adesão ao tratamento na terapia sequencial.
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 <sup>6</sup> , 2.5 × 10 <sup>6</sup> , 5 × 10 <sup>3</sup>	Melhora as taxas de erradicação na terapia de primeira linha.

Fonte: GUARNER <sup>[21]</sup>.

No entanto, a Legislação brasileira que reconhece as substância bioativas é definida pela RDC nº 2, de 2002, a qual estabelece uso racional e terapêutico de componentes biotativos devendo apresentar perfil de segurança sem risco de toxicidade ou efeitos adversos para o consumo humano durante o tratamento <sup>[32]</sup>, visto que o consumo dessas substâncias isoladas, sem uma forma de administração correta e posologia certa, não promoverá os efeitos desejados <sup>[33]</sup>.

## CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou a importância dos componentes bioativos e efeitos fisiológicos promovidos pela suplementação de ácido ascórbico ou vitamina C, zinco e probióticos. Os resultados servem como estratégia de tratamento nas manifestações clínicas provocadas pelo processo inflamatório e infecciosos nas doenças gástricas.

No entanto, a suplementação de vitamina C e zinco existem poucas evidências na erradicação da *Helicobacter pylori*, mas útil como agente coadjuvante na recuperação da mucosa gástrica e no processo inflamatório. Os probióticos apresentaram melhores resultados na inibição da *H. pylori*, além tolerabilidade durante o tratamento farmacoterapêutico,

promovido pelas reações adversas provocadas pelos medicamentos.

Associados ao tratamento farmacológico os nutracêuticos atuam na homeostase celular devido a presença de substâncias bioativas antioxidantes, promotoras da reestruturação do sistema imune promovendo saúde.

## REFERÊNCIAS

- [1] Guyton AC, Hall JE. **Tratado de fisiologia médica**: 12<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Editora ELSEVIER, 2011.
- [2] Arai AE, Gallerani SMC. **Uso Crônico de Fármacos Inibidores da Bomba de Prótons: Eficácia Clínica e Efeitos Adversos**. 61 folhas. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia. Londrina, 2011.
- [3] Mahan LV, Escott-Stump S. **Krause Alimentos, Nutrição. Dietoterapia**: 12<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Editora ELSEVIER, 2012.

- [4] Vomero ND, Colpo E. Nutritional Care in Peptic Ulcer. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 298-302, 2014.
- [5] Heimesaat MM. Helicobacter Pylori Induced Gastric Immunopathology is Associated With Distinct Microbiota Changes in the Large Intestines of Long-term Infected Mongolian Gerbils. **PLoS one**, v. 9, n. 6, p. e100362, 2014.
- [6] Mascarenhas C dos S. Superioridade Farmacológica do Dexlansoprazol de Liberação Modificada: **Uma Revisão de Literatura**. 2017.
- [7] Sterbini FP. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-associated Microbiota in Dyspeptic Patients. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 82, n. 22, p. 6633-6644, 2016.
- [8] Veloso AR, Caporossi C, Amaral NM do. Helicobacter Pylori Recidivado: qual o tratamento? **Revista Coorte**, n. 04, 2017.
- [9] Ineu RP, Pereira ME, Aschner M, Nogueira CW, Zeni G, Roha JBP. **Diphenyl diselenide reverses gastric lesions in rats: Involvement of oxidative stress**. 2008. 91 folhas. Tese de Doutorado - Universidade Federal de Santa Maria.
- [10] Neckel CAR. **Uso del Omeprazol en Comparación con Otros Inhibidores de la Bomba de Protones**. 2017. 20 folhas - Universidad Complutense de Madrid.
- [11] Horta RP. **Microextração em Fase Líquida com Fibra oca na Determinação de Fármacos Inibidores da Bomba de Prótons em Amostras de Plasma Humano por Cromatografia Líquida e Detecção Espectrofotométrica**. 2017.
- [12] Avelar TMT, Storch AS, Castro LA, Azevedo GVMM, Ferras L, Lopes PF. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved?. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 4, p. 231-239, 2015.
- [13] Vanenzuela AB. Alimentos Funcionales, Nutraceuticos y Foshu: Vamos Hacia un Nuevo Concepto de Alimentación? **Revista Chilena de Nutrición**, v. 41, n. 2, p. 511-518, 2014.
- [14] Suleria HAR. Marine-based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. **Marine drugs**, v. 13, n. 10, p. 6336-6351, 2015.
- [15] Moraes FP, Colla LM. Alimentos Funcionais e Nutraceuticos: Definições, Legislação e Benefícios à Saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 109-122, 2006.
- [16] Pereira IRO, Bajo KG. Alimentos e Correlatos Comercializados em Farmácias e Drogarias. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 4, p. 23, 2012.
- [17] Dias MIMF. **Cultura in vitro e Técnicas de Microencapsulação: Aumento da Produção e da Estabilidade de Compostos Bioativos de Espécies Vegetais**. 2017. Acesso em 08 set. 2019 <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/103647/2/188103.pdf>
- [18] Vidal PCI, Freitas G. Estudo da Antioxidação Celular Através do Uso da Vitamina C. **Revista Uningá Review**, v. 21, n. 1, 2018.
- [19] Andrez JHA. **Suplementos Alimentares: Mercado Global e Estratégias de Marketing**. 73 folhas. Tese de Doutorado - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015.
- [20] Aparecido-Gonçalves T dos S, Amaral PFGP do, Soares AA, Rodrigues M de L, Bertineli LMS, Germano R de M. A conduta Dietoterápica no Tratamento da Doença do Refluxo Gastroesofágico – relato de caso. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 20, n. 3, p. 199-203, set./dez. 2016.
- [21] Guarner F et. al. **Probióticos e Prebióticos. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia**. 2017:10-17.

- [22] Ramalho AT, Curvelo S. Substâncias Cosmetologicamente Activas Caracterização, Indicação, Eficácia e Segurança: Cafeína. **Revista lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, (3) 2:183-190 - Lisboa, Portugal, 2006.
- [23] Santos SB, Lima JÁ, Caminha C, Rangel H, Lima A, Cherpak G. Efeito da Administração Oral do *Saccharomyces cerevisiae* na Tolerabilidade à Terapia de Erradicação do *Helicobacter pylori* e na Redução de Sintomas Indesejáveis. **GED Gastroenterol. Endosc. Dig.** 30(4):168-173, 2011.
- [24] Enany S, Abdalla S. *In vitro* Antagonistic Activity of *Lactobacillus casei* Against *Helicobacter pylori*. **Sociedade Brasileira de Microbiologia**, v.46, n.4, 1201-1206, 2015.
- [25] Kamiji MM, Oliveira RB de O. Efeito da administração de vitamina C sobre a colonização do estômago por *Helicobacter pylori*. **Arq Gastroenterol.** v. 42 – no.3 – jul./set. 2006.
- [26] Demirci H, İlikhan SU, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, Köktürk F, Uygun A. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. **Turk J Gastroenterol**, 26: 456-60, 2015.
- [27] SARNI, Roseli OS et al. Micronutrientes e sistema imunológico. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, v. 33, n. 1, p. 8-13, 2010.
- [28] Sezikli M, Cetinkaya ZA, Guzelbulut F et. al. Efficacy of Vitamins Supplementation to Therapy on *Helicobacter pylori* Eradication in Patients With Lowantioxidant Capacity. **Clin Res Hepatol Gastroenterol.** 35: 745-9, 2011.
- [29] Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n° 32, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de suplementos vitamínicos e ou de minerais. **Diário Oficial da União 1998**; 15 jan.
- [30] Abe-Matsumoto LT, Sampaio GR, Bastos DHM. Suplementos Vitamínicos e/ou Minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 31(7):1371-1380, jul, 2015.
- [31] Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. **Nutrition research reviews**, v. 23, n. 1, p. 37-46, 2010.
- [32] Brasil. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde. **Diário Oficial da União de 09 de janeiro de 2002.**
- [33] GOMES, A.S.; MAGNUS, K.; SOUZA, A.H. de. Riscos e Benefícios do uso de Nutracêuticos para a Promoção da Saúde. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 11, n. 9, p. 57-75, 2017.