

SILVIA M. FRANCISCATO COZZOLINO

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES



Manole

5^a

EDIÇÃO
revisada e
atualizada

Biodisponibilidade de Nutrientes

Biodisponibilidade de Nutrientes

5ª edição revisada e atualizada

SILVIA M. FRANCISCATO COZZOLINO

Professora titular da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP



Manole

Copyright © Editora Manole Ltda., 2016, por meio de contrato com a organizadora.

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho

Editora responsável: Ana Maria da Silva Hosaka

Produção editorial: Marília Courbassier Paris, Rodrigo de Oliveira Silva, Amanda Fabbro

Editora de arte: Deborah Sayuri Takaishi

Capa: Ademar Assaoka

Projeto gráfico: Join Bureau

Diagramação: Departamento editorial da Editora Manole

Crédito foto Silvia Maria Franciscato Cozzolino: Márcia Zoet

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Biodisponibilidade de nutrientes / Silvia M. Franciscato Cozzolino [organizadora].
5. ed. rev. e atual. -- Barueri, SP : Manole, 2016.

Bibliografia.

ISBN 978-85-204-5111-3

1. Nutrição 2. Nutrientes - Biodisponibilidade I. Cozzolino, Silvia Maria Franciscato.

15-10385

CDD-612.39

Índices para catálogo sistemático:

1. Nutrientes : Biodisponibilidade : Fisiologia humana : Ciências médicas 612.39

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.

É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

1ª edição – 2005

2ª edição – 2007

3ª edição – 2009; reimpressão – 2011

4ª edição – 2012; reimpressão – 2013

5ª edição – 2016

Editora Manole Ltda.

Avenida Ceci, 672 – Tamboré

06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Fone: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021

www.manole.com.br

info@manole.com.br

Impresso no Brasil

Printed in Brazil

Com muito amor e carinho, dedico este livro a Federico Cozzolino, meu marido, que soube entender minha paixão pela nutrição e que sempre me incentivou a seguir adiante, superando as dificuldades em busca dos meus objetivos.

Dedico também os meus filhos Flavia Cozzolino Goldfinger e Ciro Cozzolino, e aos meus queridos netinhos Valentina, Helena, Athina e Daniel, amores da minha vida.

SOBRE A ORGANIZADORA



Silvia M. Franciscato Cozzolino

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Mestre e doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da USP. Livre-docente e professora titular da FCF-USP. Responsável por disciplinas da área de Nutrição Humana tanto na graduação quanto na pós-graduação e orientadora dos programas de pós-graduação em Ciências dos Alimentos (FCF-USP) e Nutrição Humana Aplicada (FEA/FCF/FSP-USP). Presidente da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição de 1997 a 2003 e de 2006 a 2009. Pesquisadora nível 1A do CNPq e consultora científica de instituições públicas e privadas. Atualmente, é presidente do Conselho Regional de Nutricionistas da 3ª região (CRN-3) para o triênio 2015-2017.

SOBRE OS COLABORADORES

Ádila da Silva Castro

Nutricionista pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação do Curso de Mestrado em Nutrição e Saúde, da Universidade Estadual do Ceará (UECE).

Adriana Gisele Hertzog da Silva

Farmacêutica bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Mestre em Nutrição Clínica pela New York University.

Alessandro de Carvalho Cruz

Formado em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, mestrado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas e atualmente cursando doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Goiás.

Alexandre Rodrigues Lobo

Nutricionista, mestre e doutor em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Univer-

sidade de São Paulo (FCF-USP). Pós-doutorando junto ao Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da FCF-USP. Coordenador da comissão técnica de divulgação e integrante da Comissão Técnica de Cursos e Eventos da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN).

Andreas Martens

Bacharel em Química e doutor em Química Inorgânica pela Universidade de Oldenburg, Alemanha. Professor e pesquisador em Química Analítica e Química Inorgânica, desde 1992, na Universidade de Braunschweig, Alemanha. Professor visitante da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), em 2001 e 2002.

Ariana Vieira Rocha

Nutricionista graduada pela Faculdade São Lucas (FSL), mestre em Ciência dos Alimentos e doutora em Ciências, área de nutrição experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Arthur Belarmino Garrido Júnior

Professor associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); livre-docente de Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP; chefe do Setor de Cirurgia da Obesidade do Hospital das Clínicas da FMUSP; fundador e presidente honorário da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica; ex-presidente e membro do Comitê Executivo da Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade.

Bárbara Rita Cardoso

Nutricionista graduada pela Universidade Federal de Santa Catarina, pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional pela Universidade Cruzeiro do Sul, Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela USP e Doutora em Ciência dos Alimentos pela mesma universidade. Pós-doutoranda no Florey Institute of Neuroscience – University of Melbourne – Austrália. Vencedora do Prêmio Jovem Cientista 2015 – categoria Mestre-Doutor.

Bruna Zavarize Reis

Nutricionista formada pela Universidade Federal de Sergipe. Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (PRONUT - USP). Doutoranda em Ciências dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Camila Medeiros da Silva Mazzetti

Mestranda em Ciência dos Alimentos pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Carla Cristina de Moraes

Doutoranda em Ciências da Saúde (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás), Mestre em Nutrição e Saúde (Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás). Área de atuação: Nutrigenética e Doenças Cardiovasculares”

Carla Soraya Costa Maia

Nutricionista. Mestre e doutora em Nutrição Humana aplicada USP. Professora Associado da Universidade Estadual do Ceara da graduação em Nutrição e mestrado acadêmico em Nutrição e saúde

Célia Colli

Graduada em Farmácia e Bioquímica, mestre em Análises Clínicas e Toxicológicas e doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP). Foi bolsista da Universidade das Nações Unidas no Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, da Universidade do Chile. É professora doutora do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. É editora científica da *Nutrire*, periódico da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição.

Cintia G. B. Giora

Nutricionista, mestre e doutoranda em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo, atuando nas interfaces da nutrição, bioquímica e biotecnologia de alimentos.

Claudine Lamanna Schirmer

Nutricionista graduada pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Especialista em Saúde da Família e Comunidade pelo Programa de Residência Multiprofissional em Saúde (PREMUS) da PUCRS, Mestre e Doutoranda em Gerontologia Biomédica do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia (IGG) da PUCRS.

Cley Rocha de Farias

Doutorado em endocrinologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP). Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande (2003) e especialização em Terapia Nutricional e Nutrição Clínica pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (GANEP-2010). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia e Metabologia, Tireoidologia, Autoimunidade e suplementação de selênio.

Cristiane Cominetti

Mestre e doutora em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Professora adjunta da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás. Co-organizadora do livro “Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença.”

Daphne Santoro Leonardi de Carvalho

Nutricionista pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), com aprimoramento em “Especialização em Nutrição” pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/USP. Mestranda do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMRP-USP.

Déborah I. T. Fávaro

Bacharel em Química pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), mestre e doutora em Tecnologia Nuclear pela Universidade de São Paulo (USP)/Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), área de Aplicação

da Análise por Ativação Neutrônica na Determinação de Elementos Essenciais e Tóxicos em Alimentos e Dietas. Pesquisadora do Ipen desde 1977.

Denise Mafra

Nutricionista, mestre e doutora em Ciências dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, com pós-doutorado em Nutrição e Nefrologia pela Université Claude Bernarde Lyon I, França. Professora Associada da Faculdade de Nutrição e dos cursos de pós-graduação em Ciências Médicas e em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Dilina do Nascimento Marreiro

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Professora associada do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Piauí.

Eric de Castro Tobaruela

Farmacêutico pela Universidade Federal do Ceará (UFC), mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Ciência dos Alimentos, área de Bromatologia, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Fernanda Beraldo Michelazzo

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Fernanda Grande

Nutricionista pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Mestre e doutoranda em Nutrição Humana Aplicada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Fernando Barbosa Jr.

Graduado em Química pela Universidade de Brasília, doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP), pós-doutorado em Toxicologia

pela New York State Department of Health. Professor associado do Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP). Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia e vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Toxicologia da FCFRP-USP.

Fernando Hélio Alencar

Médico e doutor em Metabolismo e Nutrição pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Pesquisador do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (Inpa), da Coordenação de Pesquisas em Ciências da Saúde (CPCS) e docente da pós-graduação em Ciência de Alimentos da Universidade Federal do Amazonas.

Fernando Salvador Moreno

Médico e doutor em Medicina Interna pela Universidade de Düsseldorf, Alemanha. Pós-doutorado pela Universidade de Toronto, Canadá. Professor titular e coordenador do Laboratório de Dieta, Nutrição e Câncer do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Flávia Troncon Rosa

Nutricionista pelo Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp), mestre em Alimentos e Nutrição pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (Unesp) e doutoranda em Investigação Biomédica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Flavio Finardi Filho

Farmacêutico Bioquímico pela Universidade de São Paulo, mestre e doutor em Ciência dos Alimentos. Atualmente, é Professor Associado do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Foi membro e presidente da Comissão Nacional de Biossegurança (CTNBio).

Franco Maria Lajolo

Farmacêutico bioquímico, doutor pela Universidade de São Paulo (USP), professor titular do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da USP. Entre outras inúmeras funções em instituições públicas e em sociedades científicas, foi diretor da FCF-USP, Pró-Reitor de Pós-Graduação e Vice-Reitor da USP.

Gilberto Simeone Henriques

Nutricionista, mestre e doutor em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Professor adjunto IV da Universidade Federal de Minas Gerais, no curso de Nutrição.

Graziela Biude Silva

Nutricionista graduada pelo Centro Universitário São Camilo. Mestre e doutoranda em Ciência dos Alimentos, na área de Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP).

Hélio Vannucchi

Nutrólogo, Mestre e Doutor em Clínica Médica – Nutrologia pela Universidade de São Paulo. Pós-doutorado pela Universidade da Califórnia em Berkeley. Ex Presidente da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição - SBAN, Ex Presidente da Sociedade Latino Americana de Nutrição – SLAN, Council Member da International Union of Nutritional Science – IUNS. Coordenador do Curso de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão

Helyde Albuquerque Marinho

Farmacêutica bioquímica, mestre em Ciências de Alimentos/Nutrição pela Universidade Federal do Amazonas/Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (Ufam/Inpa). Doutora em Saúde Pública/Nutrição pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Pesquisadora titular do Laboratório de Alimentação e Nutrição (LAN) do Inpa, onde desenvolve, desde 1975, atividades de pesquisa, ensino e extensão na

área de alimentos e nutrição, destacando-se como membro da equipe fundadora do LAN/Inpa, assim como pioneira em estudos sobre vitamina A na Amazônia ocidental brasileira.

Inar Alves de Castro

Engenheira agrônoma pela Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” da Universidade de São Paulo (Esalq-USP). Mestre em Ciência de Alimentos pela Universidade Estadual de Londrina. Doutora e pós-doutora em Nutrição Humana Aplicada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da USP. Professora associada do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da FCF-USP.

Irland Barroncas Gonzaga Martens

Nutricionista pela Universidade Federal do Pará (UFPA), mestre em Ciência dos Alimentos pela Universidade Federal do Amazonas (Ufam), doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Desde 1994, é docente titular nas disciplinas Avaliação Nutricional e Educação Nutricional do Departamento de Nutrição da UFPA. Docente de do Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Saúde Coletiva da UFPA. É autora de livro na área de nutrição e colaboradora em capítulos de outros livros.

Izabel de Arruda Leme

Nutricionista pela Universidade Norte do Paraná; especialista em Técnicas Laboratoriais Aplicadas à Nutrição Humana pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Mestre e doutoranda em Investigação Biomédica pela FMRP-USP.

Janaina Lombello Santos Donadio

Nutricionista pela Faculdade de Saude Publica da USP, mestre e doutoranda pela Faculdade de Ciencias Farmaceuticas da USP.

Juliana Festa Ortega

Farmacêutica Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela FCF-USP.

Juliana Xavier de Miranda Cerqueira

Nutricionista licenciada pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC, Brasil). Mestre em Ciências dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP, Brasil). Doutoranda em Nutrição Clínica pela Faculdade de Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP, Portugal); vinculada ao grupo Genetic Dynamics of Cancer Cells do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (Ipatimup, Portugal). Investigadora no Coeliac Disease Study Group (School of Medicine, University of Tampere, Finlândia). Linha de pesquisa: Genômica Nutricional na modificação do risco de câncer e doença celíaca.

Julio Tirapegui

Professor Associado da Universidade de São Paulo.

Kaluce Gonçalves de Sousa Almondes

Nutricionista, mestre e doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos, área de Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Kátia Rau de Almeida Callou

Nutricionista, especialista em nutrição clínica pela Universidade Gama Filho (UGF), mestre e doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Professora do curso de Graduação em Nutrição da Faculdade Estácio de Sá Recife.

Kyria Jayanne Climaco Cruz

Nutricionista, mestre e doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí.

Léa Silvia Sant'Ana

Engenheira química pela Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), mestre em Ciência de Alimentos pela Faculdade de Farmácia da UFMG, doutora em Ciência dos Alimentos pela

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Docente da Faculdade de Ciências Agrônômicas da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* Botucatu.

Leila Leiko Hashimoto

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP) e doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Liliane Viana Pires

Nutricionista, mestre e doutora pelo Programa de Pós-graduação em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Professora adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Sergipe.

Lina Yonekura

Bacharel em Química pela UFAM, mestre em Ciência de Alimentos pela Kagawa University e doutora em Nutrição pela Ehime University (Japão). Pós-doutorados realizados no National Food Research Institute (Japão), University of Nottingham (Inglaterra) e Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Professora Assistente na Faculty of Agriculture, Kagawa University (Japão).

Lúcia de Fátima Campos Pedrosa

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência de Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Pós-doutorado na Vanderbilt University, Nashville (Estados Unidos). Docente e pesquisadora do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Lucia Kiyoko Ozaki Yuyama

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência de Alimentos, área de concentração em Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Pesquisadora do Instituto Nacional de

Pesquisas da Amazônia e da Coordenação de Pesquisas em Ciência da Saúde, e docente de pós-graduação no programa de Ciência de Alimentos da Universidade Federal do Amazonas.

Luciana C. Antunes

Nutricionista pelo Instituto Metodista de Educação e Cultura. Mestre e doutora em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pós-doutoranda no Laboratório de Dor & Neuromodulação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Luciana Rossi

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Mestre em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêutica da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Doutora em Nutrição Humana Aplicada pelo PRONUT (FSP/FCF/FEA-USP). Especialista em Nutrição em Esportes pela Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN). Coordenadora da Especialização em Nutrição Esportiva em Wellness do Centro Universitário São Camilo. Líder do Grupo de Pesquisa no CNPq de Nutrição Esportiva em Wellness (NEW).

Luciane Luca de Alencar

Nutricionista, mestre e doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Lydiane Bragunci Bedeschi

Bolsista de Aperfeiçoamento Probioc-Fapemig, da Universidade Federal de Minas Gerais/Centro de Pesquisas René Rachou (UFMG/CPqRR/ Fio-cruz).

Maira Chiquito Alves

Nutricionista pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, mestre em Nutrição e Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás-UFG.

Marcelo Macedo Rogero

Nutricionista formado pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Especialista em Nutrição em Esporte pela Associação Brasileira de Nutrição (Asbran). Mestre e doutor em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da USP. Pós-doutorado em Ciência dos Alimentos pela FCF-USP. Professor doutor do Departamento de Nutrição da FSP-USP.

Maria Aderuza Horst

Nutricionista, doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pelo Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Pós-doutorado em Ciência dos Alimentos pela USP. Pós-doutoranda em Biologia Química pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professora do Curso de Especialização no Centro Universitário São Camilo.

Marisilda de Almeida Ribeiro

Nutricionista, mestre em Nutrição na área de Saúde Pública pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Professora-adjunta do Núcleo de Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da UFPE.

Maritsa Carla de Bortoli

Nutricionista, mestre pelo Programa Interunidades em Nutrição Humana Aplicada (Pronut). Doutora em Ciência dos Alimentos pelo Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP).

Nadir do Nascimento Nogueira

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência de Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP); professora associada do Departamento de Nutrição, orientadora nos Programas de Pós-Graduação em Ciências e Saúde e de Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí (UFPI), e vice-reitora de Assuntos Estudantis e Comunitários desta última instituição.

Neuza Maria Miranda dos Santos

Nutricionista, mestre em Ciências de Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Professora-assistente do Departamento de Ciências dos Alimentos da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da ENUFBA. Pesquisadora e estudiosa das práticas alimentares não convencionais há mais de 20 anos.

Paula Garcia Chiarello

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP), mestre e doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Professora doutora do curso de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP.

Renato Heidor

Farmacêutico bioquímico pela Universidade de São Paulo (USP), mestre e doutor em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP). Responsável Técnico pelo Laboratório de Dieta, Nutrição e Câncer do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da FCF-USP.

Roberta Soares Lara Cassani

Mestrado e Doutorado em investigação Biomédica, área concentração Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP). Pesquisadora colaboradora do Laboratório de Genômica Nutricional (LABGEN) Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA) Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Membro do Núcleo de Nutrição e Saúde Cardiovascular do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Membro da Diretoria Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN).

Thomas Prates Ong

Farmacêutico bioquímico, doutor em Ciências dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Uni-

versidade de São Paulo (FCF-USP). Professor doutor do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da FCF-USP.

Túllia M. C. C. Filisetti

Farmacêutica bioquímica, mestre e doutora em Ciências dos Alimentos, área de Bromatologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Professora doutora do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da FCF-USP.

Valdinéia A. O. T. Castro

Nutricionista, mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Ouro Preto. Doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo.

Vanuska Lima da Silva

Nutricionista especialista em Controle de Qualidade de Alimentos, Nutrição e Saúde Pública pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Mestre e doutora em Ciência dos Alimentos, Área de Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Professora adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Vera Akiko Maihara

Bacharel em Química pela Universidade de São Paulo, mestre e doutora em Tecnologia Nuclear pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), onde atua como pesquisadora desde 1982 na área de Análise por Ativação com Nêutrons, com ênfase na determinação dos elementos essenciais e contaminantes presentes em alimentos e dietas.

Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte

Formada em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP), *campus* Ribeirão Preto; mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Professora titular do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Pesquisadora do NEPNE/UFSC. Foi Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC.

Verônica da Silva Bandeira

Nutricionista, mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos, área de Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

SUMÁRIO

Prefácio	XXIX
Apresentação	XXXIII

PARTE 1

Introdução ao estudo da biodisponibilidade de nutrientes

Capítulo 1	Biodisponibilidade: conceitos, definições e aplicabilidade	3
	<i>Silvia M. Franciscato Cozzolino, Fernanda Beraldo Michelazzo</i>	
Capítulo 2	Recomendações de nutrientes	11
	<i>Cristiane Cominetti, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 3	Metodologias para a estimativa da biodisponibilidade de nutrientes	47
	<i>Marisilda de Almeida Ribeiro, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 4	Nutrigenômica e biodisponibilidade de nutrientes	73
	<i>Thomas Prates Ong, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 5	Micronutrientes, compostos bioativos e biomarcadores	89
	<i>Gilberto Simeone Henriques, Lydiane Bragunci Bedeschi, Camila Medeiros da Silva Mazzetti, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	

PARTE 2

Biodisponibilidade de macronutrientes

- Capítulo 6 Biodisponibilidade de proteínas 131**
Julio Tirapegui, Inar Alves de Castro, Luciana Rossi
- Capítulo 7 Biodisponibilidade de carboidratos 191**
*Eric de Castro Tobaruela, Fernanda Grande,
Gilberto Simeone Henriques*
- Capítulo 8 Biodisponibilidade de lipídios 229**
Léa Silvia Sant'Ana
- Capítulo 9 Fibra alimentar e seu efeito na
biodisponibilidade de minerais 253**
*Túllia M. C. C. Filisetti, Alexandre Rodrigues Lobo,
Célia Colli*

PARTE 3

Biodisponibilidade de micronutrientes

- Capítulo 10 Vitamina A (retinol) e carotenoides 295**
*Lina Yonekura, Helyde Albuquerque Marinho,
Fernando Hélio Alencar, Lucia Kiyoko Ozaki Yuyama*
- Capítulo 11 Vitamina D (calciferol) 341**
*Carla Cristina de Moraes, Cristiane Cominetti,
Silvia M. Franciscato Cozzolino*
- Capítulo 12 Vitamina E (tocoferol) 369**
*Maritsa Carla de Bortoli, Verônica da Silva Bandeira,
Silvia M. Franciscato Cozzolino*
- Capítulo 13 Vitamina K 393**
*Bruna Zavarize Reis, Liliane Viana Pires,
Silvia M. Franciscato Cozzolino*
- Capítulo 14 Vitamina C (ácido ascórbico) 417**
*Vanuska Lima da Silva, Luciana C. Antunes,
Silvia M. Franciscato Cozzolino*

Capítulo 15	Vitamina B₁ (tiamina)441 <i>Vanuska Lima da Silva, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 16	Vitamina B₂ (riboflavina)455 <i>Hélio Vannucchi, Daphne Santoro Leonardi de Carvalho, Paula Garcia Chiarello</i>
Capítulo 17	Vitamina B₆ (piridoxina)469 <i>Carla Cristina de Moraes, Cristiane Cominetti, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 18	Niacina 495 <i>Hélio Vannucchi, Flávia Troncon Rosa, Paula Garcia Chiarello</i>
Capítulo 19	Ácido fólico 511 <i>Denise Mafra, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 20	Vitamina B₁₂ (cobalamina)529 <i>Denise Mafra, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 21	Biotina e ácido pantotênico543 <i>Hélio Vannucchi, Izabel de Arruda Leme, Paula Garcia Chiarello</i>
Capítulo 22	Colina 559 <i>Nadir do Nascimento Nogueira</i>
Capítulo 23	Sódio, cloro e potássio 575 <i>Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte, Kátia Rau de Almeida Callou, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 24	Cálcio 599 <i>Adriana Gisele Hertzog da Silva, Liliane Viana Pires, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 25	Fósforo 637 <i>Kátia Rau de Almeida Callou, Adriana Gisele Hertzog da Silva, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 26	Magnésio657 <i>Denise Mafra, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 27	Ferro 674 <i>Gilberto Simeone Henriques, Luciane Luca de Alencar, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>

Capítulo 28	Cobre	705
	<i>Leila Leiko Hashimoto, Lucia de Fátima Campos Pedrosa, Cristiane Cominetti, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 29	Zinco	729
	<i>Graziela Biude Silva, Bruna Zavarize Reis, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 30	Selênio	761
	<i>Janaina Lombello Santos Donadio, Irland Barroncas Gonzaga Martens, Andreas Martens, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 31	Iodo	823
	<i>Leila Leiko Hashimoto, Gilberto Simeone Henriques, Liliane Viana Pires, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 32	Manganês	851
	<i>Adriana Gisele Hertzog da Silva, Janaina Lombello Santos Donadio, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 33	Boro	873
	<i>Liliane Viana Pires, Adriana Gisele Hertzog da Silva, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 34	Cromo	887
	<i>Adriana Gisele Hertzog da Silva, Ariana Vieira Rocha, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 35	Molibdênio	903
	<i>Adriana Gisele Hertzog da Silva, Liliane Viana Pires, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>	
Capítulo 36	Elementos tóxicos	913
	<i>Vera Akiko Maihara, Déborah I. T. Favaro, Fernando Barbosa Jr.</i>	
Capítulo 37	Biodisponibilidade de compostos bioativos de alimentos	949
	<i>Maria Aderuza Horst, Alessandro de Carvalho Cruz, Franco Maria Lajolo</i>	

PARTE 4

Nutrientes em situações especiais

- Capítulo 38** **Nutrição e sistema imune.....991**
Marcelo Macedo Rogero
- Capítulo 39** **Proteínas alergênicas da dieta 1023**
*Flavio Finardi Filho, Cintia G. B. Giora,
 Valdinéia A.O.T. Castro*
- Capítulo 40** **Distúrbios associados ao glúten..... 1049**
*Bárbara Rita Cardoso, Juliana Xavier de Miranda
 Cerqueira*
- Capítulo 41** **Minerais e obesidade 1071**
*Dilina do Nascimento Marreiro, Kyria Jayanne
 Climaco Cruz, Cristiane Cominetti*
- Capítulo 42** **Cirurgia bariátrica e biodisponibilidade
 de micronutrientes 1123**
*Maira Chiquito Alves, Arthur Belarmino Garrido Júnior,
 Cristiane Cominetti*
- Capítulo 43** **Micronutrientes e resistência à insulina 1151**
*Dilina do Nascimento Marreiro, Kyria Jayanne
 Climaco Cruz*
- Capítulo 44** **Minerais e diabetes mellitus..... 1205**
*Liliane Viana Pires, Lúcia de Fátima Campos Pedrosa,
 Luciane Luca de Alencar, Maritsa Carla de Bortoli,
 Silvia M. Franciscato Cozzolino*
- Capítulo 45** **Minerais e doença cardiovascular 1243**
*Maritsa Carla de Bortoli, Roberta Soares Lara Cassani,
 Silvia M. Franciscato Cozzolino*
- Capítulo 46** **Aspectos da quimioprevenção do câncer
 com compostos bioativos presentes nos
 alimentos 1263**
*Renato Heidor, Juliana Festa Ortega,
 Fernando Salvador Moreno*

Capítulo 47	Micronutrientes e leucemia linfoide aguda 1295 <i>Kaluze Gonçalves de Sousa Almondes, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 48	Minerais e doença renal crônica 1311 <i>Denise Mafra</i>
Capítulo 49	Nutrientes e a doença de Alzheimer..... 1327 <i>Bárbara Rita Cardoso, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 50	Selênio, iodo e glândula tireoide 1353 <i>Carla Soraya Costa Maia, Ádila da Silva Castro, Cley Rocha de Farias</i>
Capítulo 51	Minerais e envelhecimento 1371 <i>Vanuska Lima da Silva, Claudine Lamanna Schirmer, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Capítulo 52	Nutrientes e dietas vegetarianas 1399 <i>Neuza Maria Miranda dos Santos, Maritsa Carla de Bortoli, Silvia M. Franciscato Cozzolino</i>
Índice remissivo 1433

PREFÁCIO

A Nutrição ou as Ciências Nutricionais, como gosto de chamá-la, é uma área interprofissional e multidisciplinar, biológica e social tanto nos seus fundamentos quanto em suas aplicações. Estuda todos os mecanismos por meio dos quais os organismos vivos recebem e utilizam as substâncias necessárias ao funcionamento orgânico normal. Em sua multissetoriedade, ocupam enorme e fundamental importância os alimentos, cujas características, composição e funções têm sido objeto de estudos e pesquisas de numerosos especialistas. É dos alimentos que, uma vez consumidos e trabalhados no sistema digestivo, individualizam-se muitas substâncias nutritivas que, absorvidas e metabolizadas, garantem a boa nutrição, fundamental à saúde, ao aprendizado, à capacidade de trabalho, enfim, ao desenvolvimento físico e mental de todas as pessoas. Isso é fundamental para o funcionamento normal do organismo.

É certo também que em outras ocasiões, a falta de alimento ou de determinados constituintes em quantidade e/ou qualidade é responsável pelo aparecimento de distúrbios nutricionais de maior ou menor gravidade. Estudiosos e especialistas de ciências nutricionais têm se dedicado a muitas pesquisas procurando conhecer detalhes do metabolismo orgânico e, cada vez mais, dos mecanismos moleculares necessários para a compreensão da

fisiologia e das diferentes funções de um sem-número de substâncias responsáveis por manter a normalidade nutricional orgânica. Por outro lado, procura-se ao mesmo tempo conhecer melhor e em detalhes as consequências da falta ou do excesso dos nutrientes e, nesse sentido, dos distúrbios patológicos responsáveis por quadros de desnutrição clínica.

A cadeia fisiopatológica nutricional inclui, assim, distúrbios que são dependentes tanto da ingestão dos alimentos quanto de sua digestão e absorção de nutrientes, circulação, reservas orgânicas e influência de várias substâncias nos mais diferentes processos metabólicos orgânicos, gerais e moleculares. Procura-se, desse modo, determinar as consequências de distúrbios nutricionais no mau funcionamento de órgãos e tecidos e como eles são responsáveis por lesões anatômicas clínicas. Todos esses conhecimentos vêm sendo baseados em numerosos estudos e pesquisas que mostram cada vez mais a importância das ciências nutricionais como a base da vida e da qualidade de vida. A nutrição precede a saúde, o aprender, a capacidade de trabalhar e de viver.

E não podemos deixar de assinalar que uma nova era de conhecimentos e estudos nutricionais se abre neste século, a partir de novas técnicas de biologia molecular e do recente conhecimento do genoma humano. As funções dos genes, do DNA e de suas relações com a nutrição molecular deverão ser o grande campo de trabalho da nutrição neste novo século. Seremos levados a reconhecer, cada vez mais, a presença e a função de milhões de proteínas e de metabólitos responsáveis pelo funcionamento orgânico, na boa e na má nutrição.

Mas é preciso dizer que, entre as importantes áreas atuais de estudos nutricionais, certamente devemos incluir a da biodisponibilidade dos nutrientes. Esse é o objetivo do livro coordenado pela professora Silvia M. Franciscato Cozzolino, com a participação de sua equipe de colaboradores. Eles se propuseram a revisar, atualizar e publicar o que existe sobre o assunto, mostrando ao mesmo tempo os trabalhos e as pesquisas que têm realizado sobre esse tema. É preciso ressaltar que, entre os grupos de excelência que trabalham em nutrição em nosso país, o grupo da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo é, por sua tradição na área de ensino de graduação e pós-graduação em pesquisas e atividades comuni-

tárias, uma vanguarda altamente categorizada para apresentar e discutir problemas relacionados à biodisponibilidade de nutrientes. O cuidado no planejamento do livro, os vários temas abordados e a orientação seguida pelos vários colaboradores resultaram em uma publicação séria, atualizada e capaz de se tornar referência básica aos interessados e estudiosos do assunto. São apresentados dados sobre a biodisponibilidade dos nutrientes no organismo normal, assinalando-se suas alterações em várias situações patológicas. Assim, é dada a oportunidade para quem trabalha em nutrição de conhecer e rever a presença e a importância da biodisponibilidade dos diversos nutrientes dos alimentos; como existem, como são absorvidos e como são utilizados. É discutido em detalhe o modo pelo qual, após a ingestão e a digestão dos alimentos, as substâncias nutritivas presentes no lúmen intestinal são metabolizadas e incorporadas ao organismo. São explicados os fatores e os mecanismos facilitadores ou inibidores que influenciam a absorção ativa ou passiva dos nutrientes, como se realiza a progressão intra e/ou paracelular dos nutrientes nos enterócitos e onde e como são absorvidos em diversas porções do intestino. Aspectos sobre a biodisponibilidade de macronutrientes, das proteínas, dos lipídios, dos carboidratos, de vitaminas e especialmente dos mais importantes minerais são revistos e oferecem aos leitores o que há de mais importante e atualizado sobre o assunto. Não faltam no livro referências sobre a biodisponibilidade de nutrientes específicos e sua relação com problemas de saúde nos quais os fatores nutricionais estão direta e indiretamente envolvidos. A biodisponibilidade de nutrientes e o que acontece em determinadas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo distúrbios arteriais e cardiovasculares, hipertensão, diabetes e certos tipos de câncer, são informações encontradas em diversos capítulos do livro. Sinto-me, assim, à vontade para recomendar o livro a alunos, estudiosos e especialistas da área como uma obra de referência e consulta sobre a biodisponibilidade de nutrientes.

Prof. Dr. J. E. Dutra de Oliveira
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

APRESENTAÇÃO

Caros amigos leitores, com muita satisfação apresentamos a vocês a 5ª edição do livro *Biodisponibilidade de nutrientes*, que foi revisado e atualizado para novamente contribuir para a divulgação do conhecimento científico dessa área do conhecimento. Entretanto, na época atual, onde a pesquisa cada vez mais rapidamente tem evoluído no sentido de desvendar os principais mecanismos que regem os processos bioquímicos e fisiológicos que ocorrem em nosso organismo após a ingestão dos alimentos, sugerimos que vocês utilizem as informações deste livro como base e que não deixem de se atualizar com as informações científicas sérias facilmente alcançadas pela leitura de artigos científicos publicados em revistas conceituadas da nossa área.

Nesta edição, como já ocorrido anteriormente, introduzimos novos capítulos com o intuito de acompanhar alguns temas polêmicos, como as questões ligadas ao glúten e a proteínas com potencial alergênico. Esperamos que contribuam com fundamentos científicos no sentido de possibilitar ao leitor um posicionamento crítico quanto a dietas restritivas, nem sempre necessárias.

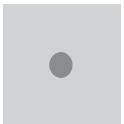
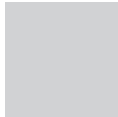
Finalizando, nosso desejo é de que esse livro continue cumprindo o seu propósito de trazer as bases do conhecimento científico atual sobre os nutrientes e substâncias bioativas que fazem parte de nossa alimentação e que contribuem para a nutrição adequada e ao mesmo tempo para a redução do risco de doenças.

Silvia M. Franciscato Cozzolino

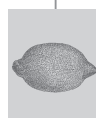


Parte

1



INTRODUÇÃO AO
ESTUDO DA
BIODISPONIBILIDADE
DE NUTRIENTES



BIODISPONIBILIDADE: CONCEITOS, DEFINIÇÕES E APLICABILIDADE

Silvia M. Franciscato Cozzolino
Fernanda Beraldo Michelazzo

O termo biodisponibilidade foi proposto pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para a área de farmacologia com o intuito de estabelecer a proporção em que determinada substância ativa era absorvida na forma farmacêutica (no caso um medicamento), alcançava a circulação e se tornava disponível no sítio de ação, além de conhecer a razão de como isso ocorria¹³. Essa razão dependeria do tamanho da partícula, da forma química da substância e de sua absorção quando introduzida por via oral. A biodisponibilidade, portanto, podia variar em virtude da absorção e da extensão do metabolismo da substância antes de atingir o órgão-alvo¹⁴.

Na década de 1980, esse termo começou a ser também utilizado na área de nutrição, a partir do conhecimento de que a simples presença do nutriente no alimento ou dieta ingeridos não garantia sua utilização pelo organismo. Essa utilização dependeria da forma química do nutriente ocorrendo naturalmente no alimento, da quantidade ingerida e da presença de agentes ligantes e de outros nutrientes nos alimentos que são ingeridos ao mesmo tempo. E ainda, no caso dos micronutrientes, dos mecanismos homeostáticos que regulam a absorção, prevenindo o desenvolvimento de concentrações potencialmente tóxicas¹⁵.

Inicialmente, a biodisponibilidade foi definida como a proporção do nutriente que é digerido, absorvido e metabolizado pelo organismo, capaz

de estar disponível para uso ou armazenamento¹. Entretanto, não deveriam ser incluídos na definição os termos digestão e absorção, já que alguns nutrientes não necessitam ser digeridos para serem absorvidos e outros, mesmo hidrolisados, podem não ser absorvidos. Igualmente no que se refere ao termo metabolizado, pois algumas substâncias podem ser absorvidas, mas não metabolizadas, sendo subsequentemente excretadas, o que sugere a inclusão, na definição, dos termos absorvíveis e metabolizáveis, ou seja, “a proporção do nutriente que realmente é utilizada pelo organismo”¹⁴.

O'Dell¹¹, um renomado bioquímico da Universidade de Missouri (Columbia), descrevendo as técnicas para medir absorção e biodisponibilidade de oligoelementos como ferro, zinco, cobre e selênio, em 1984, propôs a definição do termo biodisponibilidade como a proporção do nutriente nos alimentos que é absorvida e utilizada, por meio de processos de transporte, assimilação e conversão para a forma biologicamente ativa. Além disso, ressaltou a diferença entre os termos absorção verdadeira (a proporção do nutriente nos alimentos que se move do lúmen intestinal através da mucosa) e absorção aparente (a diferença entre o conteúdo de nutriente dos alimentos ingeridos e das fezes), que na ocasião era foco de constante confusão na literatura.

A ideia de utilização da fração do nutriente absorvido para funções fisiológicas ou de estoque se estendeu até 1997, quando, então, na Conferência Internacional de Biodisponibilidade, em Wageningen, Holanda, foi proposta uma redefinição para o termo biodisponibilidade: “refere-se à fração de qualquer nutriente ingerido que tem o potencial para suprir demandas fisiológicas em tecidos-alvo”²³.

Nessa mesma Conferência adotou-se ainda a utilização do termo *slamanghi*, proposto por West e De Pee²², como um mnemônico (técnica de memorização) para representar os fatores potenciais que afetavam a biodisponibilidade de carotenoides, cujo significado representa todos os aspectos que devem ser considerados nos estudos de biodisponibilidade:

S = *Species* (especiação do nutriente)

L = *Linkage* (ligação molecular)

A = *Amount consumed in a meal* (quantidade consumida na refeição)

- M = *Matrix in which the nutrient is incorporated* (matriz onde o nutriente é incorporado)
- A = *Attenuators of absorption and bioconversion* (atenuantes da absorção e bioconversão)
- N = *Nutrient status of the host* (estado nutricional do hospedeiro)
- G = *Genetic factors* (fatores genéticos)
- H = *Host related factors* (fatores relacionados com hospedeiro)
- I = *Interaction* (interações)

Em 2001, no Congresso de Biodisponibilidade em Interlaken, na Suíça, o tema foi mais uma vez discutido, tendo-se concluído que os estudos sobre biodisponibilidade devem considerar três aspectos:

- **Bioconversão:** definida como a proporção do nutriente ingerido que estará biodisponível para a conversão em sua forma ativa. Por exemplo: quanto de pró-vitamina A, carotenoides da dieta, estará disponível para ser convertida em retinol¹⁹.
- **Bioeficácia:** definida como a eficiência com a qual os nutrientes ingeridos são absorvidos e convertidos em forma ativa do nutriente. Por exemplo: quanto de pró-vitamina A, carotenoides da dieta, será absorvida e convertida em retinol²².
- **Bioeficiência:** definida como a proporção da forma ativa convertida do nutriente absorvido que atingirá o tecido-alvo. Por exemplo: correlação inversa entre o risco de o feto apresentar um defeito de tubo neural e o estado nutricional em relação ao folato em eritrócitos maternos¹⁰.

De qualquer forma, a definição precisa para biodisponibilidade de nutrientes ainda hoje é complicada, em particular para os micronutrientes, dadas as diferentes concentrações endógenas (o que se estende às diferentes condições metabólicas decorrentes de doenças), e pela potencialidade dos numerosos metabólitos bioativos. Definir biodisponibilidade de micronutrientes, por exemplo, é reconhecer todos os fatores que a influenciam, como também precisar as taxas de utilização do nutriente absorvido, de suas trocas e excreção, o que varia dramaticamente^{2,8}. As variáveis intrínsecas e

extrínsecas são citadas por Daranyi et al.³ como sendo, respectivamente, os mecanismos de absorção e os processos metabólicos juntamente com suas mútuas interações; e a solubilidade e a dimensão das moléculas, bem como os efeitos químicos sinérgicos ou antagonistas.

Mesmo com a heterogeneidade dos sujeitos pesquisados e a grande variabilidade entre indivíduos e intraindividual demonstradas nos experimentos de biodisponibilidade de nutrientes, a alimentação adequada, que permite a ingestão de todos os nutrientes que o organismo necessita em quantidade e qualidade, tem se efetivado ao longo dos séculos como um dos principais fatores para a promoção e manutenção da saúde, bem como para a redução dos riscos de doenças nutricionais.

Os estudos de biodisponibilidade de nutrientes referem-se à biodisponibilidade quantitativa, por exemplo, relativa à utilização do nutriente pelo teor da fonte na dieta, e à biodisponibilidade qualitativa, por exemplo, relativa à extensão de utilização do nutriente em função da capacidade bioquímica e estrutural do organismo⁹. Portanto, assumir que o uso metabólico dos nutrientes para suprir em potencial as funções fisiológicas dos tecidos está em razão das condições de ingestão, significa que a biodisponibilidade de nutrientes está em função do estado nutricional, que, por sua vez, está de acordo com a dieta.

Daí a importância da determinação precisa da biodisponibilidade de nutrientes em dietas, considerando as diferenças com relação a hábitos alimentares e culturas de cada país. Da mesma forma, as recomendações de ingestão alimentar, considerando a população brasileira, somente terão validade quando pudermos ter maior conhecimento da biodisponibilidade dos nutrientes de acordo com nosso padrão alimentar, levando em conta ainda as diferenças regionais.

Estudos recentes têm mostrado que a necessidade nutricional para prevenir sinais e sintomas de deficiência clínica, visando a atingir um estado nutricional ótimo e reduzir o risco de doenças crônicas não transmissíveis, pode ser substancialmente afetada pelas características genéticas individuais^{4,10,17}. Conseqüentemente, a manutenção da saúde depende da combinação de fatores ambientais, hormonais e genéticos, o que dificulta ainda mais os estudos de biodisponibilidade, sendo essa a principal razão das discussões a respeito dos níveis de recomendação nutricional.

Os nutrientes mais estudados em relação à biodisponibilidade foram as proteínas e, em seguida, os minerais e as vitaminas A e C. Atualmente, têm sido enfatizados também carboidratos (incluindo as fibras), lípidos e demais vitaminas. Entre os nutrientes com maior enfoque em biodisponibilidade encontram-se os minerais, cujos estudos tiveram grande avanço a partir de 1970 com o desenvolvimento de técnicas analíticas mais sensíveis e precisas, que permitiram não apenas a quantificação de elementos encontrados como traços em alimentos e fluidos biológicos, mas também a descoberta de alguns dos mecanismos pelos quais estes exercem suas funções no organismo. Paralelamente, também têm evoluído os estudos de biodisponibilidade de alimentos funcionais ou de substâncias bioativas, cujos resultados serão de extrema importância para a indicação de uso e de quantidades, visando à redução de riscos de doenças.

Assim, a finalidade primordial dos estudos de biodisponibilidade é correlacionar a quantidade dos nutrientes ou outras substâncias presentes na alimentação com o estado de saúde do indivíduo, e muitos passos são necessários para se obter respostas mais precisas sobre cada nutriente em particular.

Tem sido demonstrado que a determinação da biodisponibilidade está em função dos parâmetros fisiológicos utilizados^{4,9}, sendo dependente da precisão da coleta e cálculo de dados do consumo alimentar^{6,7}. Em seguida, alguns aspectos importantes serão pontuados, normalmente fontes de erros na obtenção e interpretação de resultados de pesquisas nessa área:

- *Precisão da coleta de dados de consumo alimentar*: dos vários métodos propostos, todos apresentam algum tipo de erro, e em todo o mundo mais estudos estão sendo desenvolvidos visando a pelo menos minimizá-los. Entre os métodos de avaliação de consumo alimentar mais aceitos, principalmente quando se deseja avaliar micronutrientes, encontra-se o da análise em duplicata da dieta consumida; entretanto, este não é um método que pode ser utilizado para trabalhos que envolvam grande número de indivíduos². Essa metodologia se baseia na análise química da duplicata da dieta consumida pelo indivíduo, avaliada pelo menos em três dias (dois durante a semana e um no final

de semana), em diferentes estações do ano. Com relação ao registro alimentar, também realizado durante o mesmo período, a precisão vai depender da conscientização do indivíduo para a importância dos dados e sua validade dependerá do rigor com que forem anotados os alimentos ingeridos e as medidas adotadas para expressar as quantidades. Esse método engloba também as divergências de conteúdo de nutrientes encontradas nas tabelas de composição de alimentos⁵. O método recordatório de 24 horas¹², muito utilizado por ser de fácil aplicação, tem sido validado para determinados grupos e atualmente é o mais recomendado; entretanto, deve ser avaliado em mais de um dia e, dependendo do nutriente de interesse, o número de dias necessários pode ser muito variável.

- *Cálculo da ingestão do nutriente por meio de tabelas ou programas computadorizados*: no Brasil ainda não estão disponibilizados dados completos sobre conteúdo de nutrientes (macro e micronutrientes) em alimentos nacionais; assim, as fontes de dados para cálculos teóricos são provenientes de tabelas internacionais. Nesse sentido, já obtivemos alguns avanços, com a tabela da FCF-USP, compilada de estudos nacionais, com avaliação metodológica efetiva²⁰ e a tabela TACO, da Unicamp¹⁸, que têm permitido obtenção de dados mais próximos da realidade, embora ainda existam muitas lacunas, principalmente em relação às concentrações de micronutrientes na lista de alimentos analisados.
- *Avaliação da biodisponibilidade do nutriente específico*: de posse dos dados de consumo alimentar e do cálculo de ingestão do nutriente, o pesquisador ainda necessita avaliar a biodisponibilidade desse nutriente na dieta consumida, considerando todos os passos para sua determinação. Portanto, o conhecimento adequado do processo absorptivo, das possíveis interações no lúmen intestinal e do metabolismo do nutriente são indispensáveis. Ainda nesse contexto, quando se quer avaliar a biodisponibilidade de um nutriente em situação de doenças, é necessário um amplo conhecimento da doença em si, dos principais órgãos comprometidos, da influência dos medicamentos

considerando as prováveis interações entre os nutrientes, principalmente se esta condição for crônica.

- *Utilização de biomarcadores sensíveis para avaliação do estado nutricional de indivíduos e grupos da população:* infelizmente, para a maior parte dos nutrientes ainda não existem biomarcadores padrão ouro para avaliação do estado nutricional de indivíduos ou de grupos. A pesquisa tem avançado nesse sentido, e na atualidade já é possível, por meio de técnicas mais avançadas de biologia molecular, a inclusão de novos biomarcadores, mais sensíveis e robustos, para avaliação tanto do estado nutricional dos indivíduos, como também para avaliar eventuais riscos para algumas doenças. Consulte o Capítulo 5 para mais informações sobre esse tema.

Mais considerações sobre cada nutriente em particular poderão ser obtidas nos próximos capítulos deste livro.

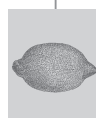
Os avanços tecnológicos e as ferramentas de bioinformática estão abrindo novos caminhos para a pesquisa dos determinantes moleculares das variações interindividuais na biodisponibilidade, principalmente de elementos-traço. É provável que essas pesquisas necessitarão englobar variantes genéticas e epigenéticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENDER, A.E. Nutritional significance of bioavailability. In: SOUTHGATE, I. T.; FENWICK, G. R. (eds.). *Nutrient availability: chemical and biological aspects*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1989, p. 3-9.
2. COZZOLINO, S.M.F. Biodisponibilidade de minerais. *R. Nutr.*, Campinas: PUC, v. 10, n. 2, p. 87-98, 1997.
3. DARANYI, G. et al. The bioavailability of biomineral compounds: Nutritional and pharmacological significance. *Cejoem*, v. 6, n. 2-3, p. 156-60, 2000. Disponível em: <http://www.geocities.yahoo.com.br>. Acessado em: 12 abr. 2003.
4. FAIRWEATHER-TAIT, S.; TEUCHER, B. Calcium bioavailability in relation to bone health. In: INTERLAKEN CONGRESS: BIOAVAILABILITY, 2001. *Resumos...* [Plenary lecture, Session I], 30 maio 2001.
5. GIBSON, R. S. *Nutritional assessment: a laboratory manual*. Nova York: Oxford University Press, 1993.
6. GIBSON, R.S. *Principles of nutritional assessment*. Nova York: Oxford University Press, 1990.

7. GUENTHER, P.M. et al. Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 127, p. 1106-12, 1997.
8. JACKSON, M.J. The assessment of bioavailability of micronutrients: Introduction. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 51, supl. 1, p. 1S-2S, 1997.
9. LOWE, J.A.; WISEMAN, J. A comparison of the bioavailability of three dietary zinc sources using four different physiologic parameters in dogs. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 128, n. 12, p. 2809S-11S, 1998.
10. MOLLOY, A.M. Folate bioavailability and health. In: INTERLAKEN CONGRESS: BIOAVAILABILITY, 2001. *Resumos...* [Plenary lecture, Session III], 1 jun. 2001.
11. O'DELL, B. L. Bioavailability of trace elements. *Nutr. Rev.*, v. 42, p. 301-8, 1984.
12. SAMUELSON, G. An epidemiological study of child health and nutrition in a northern Swedish country. *Nutr. Metabolism*, v. 12, n. 2: Methodological study of the recall technique, p. 321-40, 1970.
13. SHETH, U.K. Bioavailability – plea for a rational approach. *Ind. J. Pharmac.*, v. 6, n. 2, p. 54-60, 1974.
14. SOUTHGATE, D.A.T. Conceptual issues concerning the assessment of nutrient availability. In: SOUTHGATE, D. A. T. et al. *Nutrient availability: chemical and biological aspects*. Norwich: Institute of Food Research, 1989, p.10-2.
15. SOUTHGATE, D.A.T. Minerals, trace elements and potential hazards. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 45, p. 1256-66, 1987.
16. SOUTHGATE, D.A.T. et al. *Nutrient availability: chemical & Biological aspects*. Norwich: Institute of Food Research, 1989.
17. SUNDE, R.A. Genetic polymorphisms and mineral nutrition. In: INTERLAKEN CONGRESS: BIOAVAILABILITY, 2001. *Resumos...* [Plenary lecture, Session I], 30 maio 2001.
18. [TACO] TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. Nepa – Unicamp (Taco). Versão 2. Campinas: Nepa – Unicamp, 2006.
19. TANUMIHARDJO, S. A. Factors influencing the conversion of carotenoids to retinol. In: INTERLAKEN CONGRESS: BIOAVAILABILITY, 2001. *Resumos...* [Plenary lecture, Session III], 1 jun. 2001.
20. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental/BRASILFOODS (1998). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos-USP. Versão 5.0. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tabela>. Acesso em: 20 maio 2015.
21. VAN LIESHOUT, M. et al. Bioefficacy of β -carotene in various matrices consumed by children in Indonesia: studies using a stable isotope method. In: INTERLAKEN CONGRESS: BIOAVAILABILITY, 2001. *Resumos...* [Poster presentation: Vitamins], 1 jun. 2001.
22. WEST, C.E.; DE PEE, S. Dietary carotenoids and their role in combating vitamin A deficiency: a review of the literature. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 50, supl. 3, p. 38S-53S, 1996.
23. YOUNG, V. R. Re-examination of the concept of bioavailability. In: WAGENINGEN INTERNATIONAL CONFERENCE: BIOAVAILABILITY'97, 28 maio 1998.

2



RECOMENDAÇÕES DE NUTRIENTES

Cristiane Cominetti

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Este capítulo visa apresentar os conceitos atuais de recomendações nutricionais (*Dietary Reference Intakes* – DRI –, em português, Ingestão Diária Recomendada) para indivíduos saudáveis, que foram elaborados pelo comitê do Food and Nutrition Board (FNB) do Institute of Medicine (IOM), com a colaboração de cientistas canadenses e norte-americanos, considerando as populações destes países. Vale ainda lembrar que esses conceitos foram baseados nos informes publicados pelo IOM⁶⁻¹³.

HISTÓRICO

Em 1941, o FNB definiu as *Recommended Dietary Allowance* (RDA) para a população dos Estados Unidos, cujo objetivo era “servir de meta para a boa nutrição e como um padrão de medida, por meio do qual se poderia medir o progresso até o alcance da meta”. Como proposto naquela época, ainda hoje se considera que a principal importância dos padrões de referência para ingestão de nutrientes seja avaliar e planejar dietas. Quando se avalia a

dieta, considera-se a probabilidade desta estar ou não adequada e, quando se planeja a dieta, utiliza-se o padrão de referência de ingestão de nutrientes para traduzi-los em alimentos que os forneçam em quantidades adequadas. As RDA foram reavaliadas periodicamente até 1989¹⁴. Da mesma forma, o Canadá estabeleceu a primeira recomendação para ingestão de nutrientes em 1938, as Recommended Nutrient Intakes (RNI), que também foram revisadas periodicamente até 1990⁵.

Após as duas últimas publicações, pelos Estados Unidos¹⁴ e Canadá⁵, os cientistas desses países tiveram a iniciativa de se juntar para revisar as recomendações existentes, tendo finalizado essa tarefa com o estabelecimento das DRIs⁶⁻¹³.

RECOMENDAÇÕES – DRI

As DRIs diferem das RDAs e das RNIs anteriores em seu conceito, conforme descrito a seguir:

- Foram incluídos nas DRIs valores de nutrientes visando à diminuição do risco de doenças crônicas não transmissíveis, quando os dados específicos de segurança e eficácia para o nutriente estavam disponíveis. Portanto, não se considerou apenas a ausência de sinais de deficiência, como anteriormente.
- Foram estabelecidos níveis superiores de ingestão de nutrientes quando havia dados de risco de efeitos adversos à saúde.
- Foram sugeridos mais estudos para o estabelecimento de recomendações de ingestão de componentes dos alimentos (compostos bioativos) que ainda não satisfazem os conceitos convencionais de nutrientes, mas que podem promover algum benefício à saúde quando consumidos regularmente (por exemplo, carotenoides, flavonoides etc.).

As ingestões dietéticas de referência, que se convencionou chamar de DRIs, consideram quatro valores de referência de ingestão de nutrientes,

possuem maior abrangência que as RDAs e foram concebidas para substituí-las. Desse modo, as DRIs podem ser utilizadas para planejar e avaliar dietas, definir rotulagem e planejar programas de orientação nutricional, entre outras ações. Para a construção de seus limites, conforme já mencionado, foram considerados também os dados relacionados à redução de risco para doenças crônicas não transmissíveis e, ainda, foi incluída, quando possível, a recomendação de que a ingestão diária não deve ultrapassar um limite máximo, para evitar riscos de efeitos adversos.

A DRI de cada nutriente refere-se à sua ingestão por indivíduos aparentemente saudáveis, ao longo do tempo. Para sua determinação considerou-se:

- A informação disponível sobre o balanço do nutriente no organismo.
- O metabolismo nos diferentes estágios de vida.
- A diminuição do risco de doenças, considerando as variações individuais nas necessidades de cada nutriente.
- A biodisponibilidade.
- Os erros associados aos métodos de avaliação do consumo alimentar.

Alguns aspectos devem ser acrescentados quando se considera a aplicabilidade desses valores de referência para a população brasileira. No Brasil, em razão principalmente da falta de dados que permitam o estabelecimento de recomendações próprias, as DRIs dos Estados Unidos vêm sendo utilizadas para avaliação e planejamento de dietas⁴, embora alguns grupos ainda preferam as recomendações da Food and Agriculture Organization (FAO)/World Health Organization (WHO)³ ou ainda as estabelecidas para a comunidade europeia^{2,15}. Entretanto, para qualquer uma das opções adotadas, é importante que haja uma avaliação crítica, por parte do profissional ou do pesquisador, na interpretação dos dados para a população local. Assim, alguns aspectos devem ser considerados, como:

- A ingestão alimentar com seu erro associado.
- As interações possíveis nas dietas considerando os hábitos alimentares das diferentes regiões.

- O grau de morbidade da população.
- As diferentes etnias.
- Os perfis antropométricos.

É, sempre que possível, deve-se associar os dados disponíveis de ingestão alimentar com o perfil nutricional bioquímico e clínico do indivíduo. Em resumo, não se deve utilizar simplesmente os valores de recomendação, mas avaliar se o valor apresentado pode ser aplicado para o grupo ou indivíduo de interesse.

DEFINIÇÕES DAS DRIs

Como descrito anteriormente, foram estabelecidos quatro níveis de referência:

Necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement – EAR*)

É um valor de ingestão diária de um nutriente que se estima suprir a necessidade de metade (50%) dos indivíduos saudáveis de um grupo de mesmo gênero e estágio de vida. A EAR corresponde à mediana da distribuição das necessidades de um dado nutriente. Coincide com a média quando a distribuição é simétrica.

Ingestão dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowance – RDA*)

É o nível de ingestão alimentar diária suficiente para atender às necessidades nutricionais da maioria (97 a 98%) dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo de mesmo sexo e estágio de vida. Para a determinação da RDA utiliza-se a EAR.

Ingestão adequada (*Adequate Intake – AI*)

É utilizada quando não há dados suficientes para a determinação da EAR e, conseqüentemente, da RDA. Pode-se dizer que é um valor estimado, prévio à RDA. Baseia-se em níveis de ingestão ajustados experimentalmente ou em aproximações da ingestão observada de nutrientes de um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis. Esses valores serão reavaliados a partir de novos estudos que proporcionem maior grau de confiabilidade sobre aqueles.

Limite superior tolerável de ingestão (*Tolerable Upper Intake Level – UL*)

É o valor mais alto de ingestão diária continuada de um nutriente, que aparentemente não oferece risco de efeito adverso à saúde para a maioria dos indivíduos em um determinado estágio de vida ou gênero. O UL não é um nível de ingestão recomendado. O estabelecimento do UL surgiu com o crescimento da prática de fortificação de alimentos e do uso de suplementos alimentares. Ele ainda não está estabelecido para todos os nutrientes.

ESTABELECIMENTO DA RDA

A RDA é a ingestão diária de um nutriente que se considera suficiente para atender às necessidades nutricionais de praticamente todos (97 a 98%) os indivíduos saudáveis de um determinado grupo de mesmo sexo e estágio de vida (estágio de vida considera a idade e, quando aplicável, a gestação e a lactação).

Para o estabelecimento da RDA é necessário que a EAR tenha sido determinada, isto é, que os dados disponíveis sejam suficientes para estabelecer um valor médio de recomendação que atenda às necessidades de 50% dos indivíduos do grupo considerado. Portanto, se não for possível obter a EAR, o valor de RDA não poderá ser estabelecido.

Considerando a curva normal de distribuição das necessidades, a RDA é situada a dois desvios-padrão positivos da EAR. Ou seja, se os dados sobre a variabilidade das necessidades de determinado nutriente forem insuficientes para se calcular o desvio-padrão, assume-se um coeficiente de variação (CV) de 10%. Assim, o valor de $RDA = 1,2 \text{ EAR}$.

ESTABELECIMENTO DO UL

O UL é o maior nível de ingestão continuada de um nutriente que, com dada probabilidade, não coloca a saúde da maior parte dos indivíduos em risco. À medida que a ingestão excede o UL, o risco de efeito adverso aumenta. O termo ingestão tolerável foi escolhido para evitar implicações com possíveis efeitos benéficos. Por outro lado, o termo tem a intenção de caracterizar o maior nível de ingestão que pode, com grande probabilidade, ser tolerado biologicamente. Não se pretende que o limite superior seja utilizado como nível de recomendação de ingestão. A ingestão de nutrientes por indivíduos saudáveis, em níveis superiores aos valores de RDA ou AI atualmente fixados, aparentemente não traria benefícios.

Os ULs são úteis em razão do aumento da disponibilidade de alimentos fortificados e do aumento do uso de suplementos alimentares. ULs são baseados na ingestão total de um nutriente proveniente dos alimentos, da água e de suplementos se os efeitos adversos estiverem associados à ingestão total. Entretanto, se os efeitos adversos estiverem associados apenas à ingestão de suplementos ou de alimentos fortificados, o valor de UL será baseado na ingestão do nutriente apenas dessas fontes, e não na ingestão total. O UL se aplica ao uso diário crônico e, para muitos nutrientes, os dados são insuficientes para determiná-lo. Entretanto, isso não significa que não existe potencial para efeito adverso resultante da ingestão elevada. Quando os dados sobre efeitos adversos forem extremamente limitados, cuidados extras podem ser necessários.

Modelo para a derivação de UL

Inicialmente considerou-se a possibilidade de se utilizar uma metodologia para derivar os valores de UL que pudesse ser reduzida a um modelo matemático simples e que permitisse aplicação para todos os nutrientes. Concluiu-se, no entanto, que o conhecimento científico atual do fenômeno de toxicidade de nutrientes, no geral e em particular, ainda é insuficiente para garantir o desenvolvimento desse modelo. A informação científica a respeito dos vários efeitos adversos e suas relações com os níveis de ingestão varia muito entre nutrientes e depende da natureza, da compreensão e da qualidade dos dados disponíveis. As incertezas associadas ao problema inevitável de extrapolação, por exemplo, de dados obtidos em laboratório ou clínica para a população saudável, contribuem para a complexidade dessa abordagem.

No estágio atual do conhecimento, qualquer esforço para capturar em um único modelo matemático toda a informação e julgamento científicos necessários para se chegar aos valores de UL não seria consistente com as práticas contemporâneas de determinação do risco. Em seu lugar, o modelo para a derivação dos ULs consistiu no estabelecimento de fatores científicos que devem ser considerados explicitamente. A estrutura sobre a qual esses fatores são organizados é chamada de avaliação do risco. Risco medido¹² é um meio sistemático de avaliação da probabilidade de ocorrência de efeitos adversos à saúde em humanos pelo excesso de exposição a um agente do meio ambiente (nesse caso, um nutriente ou componente do alimento).

Medida de risco e segurança alimentar

Medida de risco é uma garantia científica que tem como objetivo a caracterização da natureza e da probabilidade de resultados danosos pela exposição humana a agentes do meio ambiente. A caracterização do risco sempre contém informações qualitativas e quantitativas, incluindo uma discussão das incertezas científicas daquela informação. Nesse contexto, os agentes de interesse são nutrientes e o meio ambiente refere-se aos alimen-

tos, à água e às fontes não alimentares como suplementos de nutrientes e preparações farmacológicas.

Executar uma avaliação de risco resulta na caracterização de uma relação entre exposição a um agente e a probabilidade de que efeitos adversos à saúde possam ocorrer em membros da população exposta. As incertezas científicas são parte inerente do processo de medida de risco e serão discutidas a seguir. Decidir se a magnitude da exposição é aceitável em circunstâncias específicas não é um componente da avaliação de risco; essa atividade é do domínio do controle de risco. Decisões de controle de risco dependem dos resultados de sua avaliação, mas podem também envolver a significância que o risco tem no que se refere à saúde pública, a praticabilidade técnica de encontrar vários degraus de controle de risco, e os custos econômicos e sociais desse controle. Pelo fato de não haver uma única distinção que seja definida cientificamente entre exposição segura e não segura, a avaliação de risco necessariamente incorpora componentes do que é saudável, tomando decisões práticas que não são dirigidas pelo processo de avaliação de risco.

Essa avaliação necessita da organização de informações disponíveis geradas por estudos epidemiológicos e toxicológicos e da definição das incertezas relacionadas com dados e inferências feitas (por exemplo, extrapolar para humanos os resultados de estudos feitos em animais).

O National Research Council (NRC) propõe um modelo de avaliação de risco contendo etapas. São elas: a determinação do UL para o nutriente e a avaliação da distribuição da ingestão diária desse nutriente pela população em geral. Geralmente, o risco é expresso como a fração da população que ingere em média uma quantidade acima do UL.

Etapas importantes, não incluídas nesse processo, é a discussão sobre as recomendações para a redução do risco e da abrangência do chamado controle de risco.

Limitações

A principal característica do processo da avaliação de risco para substâncias não carcinogênicas é a aceitação duradoura de que nenhum risco de efeito

adverso é esperado a menos que os limiares da dose (ou ingestão) sejam excedidos. O problema crucial é encontrar o método adequado para identificar o limiar de toxicidade para uma população humana tão grande e diversificada.

Os limiares variam entre os indivíduos de uma população. Para um dado efeito adverso, se fosse possível identificar a distribuição do limiar de toxicidade para a população, seria possível estabelecer os valores de UL pela definição de pontos na extremidade inferior da curva de distribuição, que poderiam conferir proteção a grupos específicos da população. Entretanto, os dados ainda não são suficientes para identificar a distribuição de limiares de toxicidade para todos os nutrientes e outros componentes dos alimentos. O método descrito para identificação dos limiares de toxicidade foi proposto para garantir que quase todos os membros da população estejam protegidos, mas não se baseia na análise teórica de distribuição de limiares.

Com a utilização do modelo para derivar o limiar, entretanto, há maior confiança de que a quantidade indicada para o UL do nutriente ou componente do alimento chegue muito perto do extremo inferior de distribuição teórica, e este extremo é que representará os membros mais sensíveis da população. Para alguns nutrientes poderá haver subpopulações que não serão incluídas na distribuição normal, em razão das vulnerabilidades extremas ou distintas para a toxicidade. Tais grupos, que necessitam de supervisão médica, podem não estar protegidos ao se estabelecer o valor de UL.

A Comissão da FAO e da Organização Mundial da Saúde (OMS) para aditivos alimentares tem identificado fatores (chamados Fatores de Incertezas – UF) que verificam diferenças inter e intraespécies em resposta aos efeitos danosos de substâncias, e calculam também outras incertezas. Eles são sempre utilizados para verificar a ingestão diária aceitável de aditivos alimentares e outras substâncias para as quais dados de efeitos adversos são considerados suficientes para atingir os padrões mínimos de qualidade e perfeição.

Quando possível, o UL baseia-se no *No Observed Adverse Effect Level* (Noael), que é o maior nível de ingestão (ou dose oral experimental) de um nutriente que não resultou em efeito adverso observado nos indivíduos estudados. É verificado para uma circunstância específica na identificação de dano e na avaliação da dose-resposta. Se não há dados adequados demonstrando o

Noael, então o *Lowest Observed Adverse Effect Level* (Loael) pode ser utilizado. O valor de Loael é determinado pela ingestão mais baixa (ou dose oral experimental) na qual um efeito adverso tenha sido identificado. A derivação do UL a partir do Noael ou do Loael envolve uma série de escolhas sobre as quais fatores de risco devem ser utilizados para lidar com as incertezas. Fatores de incerteza são aplicados como maneira de lidar com as falhas nos dados e com o conhecimento incompleto sobre as inferências necessárias (por exemplo, a variabilidade esperada nas respostas de uma população humana). Os problemas dos dados e inferências aparecem em todos os passos da avaliação do risco.

O valor de UL não é, por si só, uma descrição de risco para o ser humano. Para determinar se uma população está em risco, será necessário avaliar a ingestão ou a exposição e verificar a proporção da população cuja ingestão exceda o valor de UL.

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade de um nutriente ingerido pode ser definida como sua acessibilidade aos processos metabólicos e fisiológicos normais. A biodisponibilidade influencia o efeito benéfico de um nutriente em níveis fisiológicos de ingestão, mas também pode afetar a natureza e a gravidade da toxicidade quando a ingestão for excessiva. Fatores que afetam a biodisponibilidade incluem a concentração e a forma química do nutriente, o estado nutricional e a saúde do indivíduo, e as perdas por excreção. Dados de biodisponibilidade para nutrientes específicos precisam ser considerados e incorporados ao processo de avaliação do risco.

Alguns nutrientes, como o folato, podem ser mais lentamente absorvidos quando fazem parte de uma refeição que quando ingeridos separadamente. Formas suplementares de alguns nutrientes, como algumas vitaminas do grupo B, fósforo ou magnésio, podem necessitar de consideração especial se tiverem alta biodisponibilidade e, portanto, podem apresentar alto risco de efeito adverso em quantidades equivalentes às de fontes naturais encontradas nos alimentos.

Interações nutrientes *versus* nutrientes

Uma grande lista de efeitos adversos pode ocorrer como resultado da interação entre nutrientes. Os riscos potenciais de interações adversas entre nutrientes aumentam quando existe um desequilíbrio na ingestão destes. A ingestão excessiva de um nutriente pode interferir na absorção, excreção, transporte, armazenamento, função ou metabolismo de um segundo nutriente. Fitatos, fosfatos e taninos estão entre os depressores mais potentes da biodisponibilidade, ao passo que os ácidos orgânicos, como os ácidos cítrico e ascórbico, são fortes promotores da absorção de alguns minerais e elementos-traço.

Embora seja crítico incluir o conhecimento de quaisquer dessas interações na avaliação do risco, é difícil avaliar a possibilidade de interações sem referência a um nível particular de ingestão. Essa dificuldade pode ser superada se o UL para o nutriente ou componente do alimento derivar de outras medidas de toxicidade. A avaliação pode então ser feita para verificar se a ingestão de um nutriente no valor do UL pode afetar a biodisponibilidade de outros nutrientes.

Possíveis interações adversas de nutrientes, então, são consideradas parte da determinação dos valores de UL. Podem ser levados em conta tanto um ponto final crítico, no qual se deve basear a determinação do UL para o nutriente, quanto uma evidência que sustente o valor recomendado de UL com base em outro ponto extremo determinado.

Outros fatores que afetam a biodisponibilidade de nutrientes

Além das interações entre nutrientes, outras considerações são importantes para a avaliação de risco, como o estado nutricional do indivíduo e a forma de ingestão do nutriente, que devem, então, ser pesquisados. A absorção e a utilização da maioria dos minerais, elementos-traço e algumas vitaminas variam segundo o estado nutricional do indivíduo, particularmente com relação à ingestão de outros nutrientes específicos.

Minerais e elementos-traço frequentemente são menos rapidamente absorvidos quando fazem parte da dieta do que quando ingeridos isoladamente ou quando presentes na água de beber. O oposto é verdadeiro para vitaminas lipossolúveis, cuja absorção depende da gordura na dieta. UL precisam basear-se no nutriente como parte da dieta total, incluindo a contribuição da água. Nutrientes provenientes de suplementos, que são ingeridos separadamente dos alimentos, necessitam de consideração especial, desde que, aparentemente, possam ter biodisponibilidade diferente e representar risco de efeito adverso para o indivíduo.

Passos para o desenvolvimento do UL

Identificação do risco:

- Evidência de efeitos adversos para o ser humano.
- Causalidade.
- Relevância dos dados experimentais.
- Mecanismos da ação tóxica.
- Qualidade e abrangência dos dados.
- Identificação de subpopulações distintas e altamente sensíveis.

Componentes da avaliação dose-resposta:

- Seleção dos dados.
- Identificação do Noael ou Loael e ponto final crítico.
- Avaliação das incertezas.
- Derivação dos UL.
- Caracterização da estimativa e considerações especiais.

UTILIZAÇÃO DAS DRI PARA AVALIAÇÃO DE INDIVÍDUOS E DE GRUPOS

Aplicação das DRI para indivíduos

EAR – Examina a possibilidade de inadequação.

RDA – Ingestão habitual acima desse nível tem baixa probabilidade de inadequação.

AI – Ingestão habitual igual ou acima desse valor tem baixa probabilidade de inadequação.

UL – Ingestão habitual acima desse nível coloca o indivíduo em risco de efeito adverso à saúde.

Essa é uma forma simples de abordar os aspectos gerais das DRIs; entretanto, na prática, sua aplicação tem sido difícil. Em vista disso, serão abordados em seguida alguns aspectos importantes para a sua aplicação.

As DRIs para o indivíduo podem ser utilizadas a fim de avaliar a adequação aparente de sua ingestão alimentar, ou seja, a quantidade suficiente para manter o estado nutricional adequado. Esse foi o critério utilizado para definir a recomendação; contudo, as DRIs não servem para avaliar precisamente a adequação de dietas de indivíduos nem para avaliar o estado nutricional exato.

Quando se define recomendação, esta é entendida como a menor quantidade de ingestão continuada de um nutriente que manteria um estado nutricional adequado de um indivíduo segundo um critério definido. Ingestão habitual é definida como a média de ingestão individual por um longo período de tempo; assim, com a avaliação de ingestão alimentar de apenas um dia, não se obtém a ingestão habitual e, em termos de populações, a avaliação de ingestão de mais dias envolveria um custo muito alto e, na maioria das vezes, proibitivo.

Para a determinação da recomendação de ingestão individual exata de um nutriente seria necessário um controle clínico, no qual o indivíduo deveria consumir quantidades determinadas de dado nutriente por certo

período, enquanto medidas bioquímicas e fisiológicas seriam determinadas. Nessa situação, seriam necessários vários dias de levantamento de dados, bem como de utilização de tabelas de composição de alimentos muito precisas. Isto posto, pode-se perceber que a medida exata seria praticamente impossível.

Entretanto, para alguns nutrientes mais estudados, já é possível saber com alguma precisão se determinada ingestão atende às necessidades individuais. Sempre que possível, a avaliação da adequação nutricional aparente deve considerar parâmetros biológicos, como antropométricos, índices bioquímicos (albumina sérica, nitrogênio ureico no sangue, creatinina, proteína ligadora de retinol-RBP, hemoglobina), diagnósticos (doença renal, má absorção), estado clínico e outros fatores, entre eles, a própria dieta.

Ingestão habitual para indivíduos

As DRI podem ser utilizadas para avaliação da adequação aparente ou excesso de ingestão alimentar de um indivíduo. Para tanto, é necessário o conhecimento da ingestão média habitual de longo período e do valor da EAR para um dado nutriente, considerando o estágio da vida e o sexo. Para os nutrientes que não possuem EAR, apenas AI, pode-se somente concluir se os valores se encontram acima ou abaixo, deduzindo uma provável adequação quando acima e uma incerteza quando abaixo. Para os nutrientes que possuem UL, uma ingestão habitual baixa não levará a efeitos adversos. Entretanto, toda interpretação dos resultados deve ser cuidadosa, como todos os outros tipos de informações disponíveis.

Utilização da EAR e da RDA para indivíduos

O primeiro passo é a obtenção de dados precisos de ingestão alimentar (alimentos e suplementos), reconhecendo a imprecisão destes, em razão principalmente dos dados não relatados e da grande variação no consumo

alimentar de um dia para o outro. Assim, devem ser considerados alguns fatores que afetam as variações no dia a dia:

- Variedade *versus* monotonia na escolha individual de alimentos.
- Dia da semana.
- Estação do ano.
- Férias e ocasiões especiais.
- Apetite (pode estar relacionado a mudanças de atividade física ou ciclo menstrual).

Observação: o número de dias considerados para avaliar a ingestão habitual varia de acordo com a precisão desejada da estimativa e do nutriente considerado. Quanto mais variável a ingestão, mais dias são necessários. Se um nutriente é encontrado em poucos alimentos em altas quantidades, será mais difícil obter a ingestão habitual comparada a nutrientes que estão presentes em pequena quantidade em grande número de alimentos. A ingestão de vitamina A, por exemplo, varia muito de um dia a outro, então seriam necessários meses ou talvez anos de avaliação para a compilação de dados mais precisos.

Para a obtenção dos dados de consumo alimentar, várias metodologias e instrumentos têm sido propostos e, mesmo com as numerosas possibilidades de erros, têm sido úteis para avaliar a ingestão habitual por longos períodos, desde que alguns cuidados sejam tomados. Entretanto, por causa da variação da ingestão dia a dia (variação intraindivíduo), a ingestão observada provavelmente não será a mesma da habitual de longo período. Por exemplo, a variação entre três dias de coleta será diferente de outros três dias em outro período, e ambas serão diferentes da verdadeira ingestão habitual. A história alimentar pode levar a menos erros para a variação intraindivíduo, mas o tamanho do equívoco não poderá ser quantificado. É claro que a estimativa de ingestão habitual para um nutriente poderá levar a uma sub ou superestimação, mas esse erro poderá ser avaliado se for conhecida a magnitude da variação intrapessoal da ingestão para o nutriente específico. Acredita-se que a ingestão média observada do próprio indivíduo seja a melhor estimativa para a ingestão habitual do nutriente. Em alguns países, como os Estados Unidos,

um conjunto de estimativas de variabilidade intraindivíduo tem sido obtido de vários inquéritos nacionais e, dessa forma, a magnitude da variação dia a dia de um nutriente indicará se uma média observada de ingestão calculada de poucos dias é mais ou menos precisa para estimar a ingestão habitual de um nutriente por um indivíduo. Portanto, a média de ingestão observada e o conjunto estimado de variabilidade dia a dia de ingestão poderão ser utilizados para dirigir a avaliação alimentar individual.

O segundo passo na avaliação individual é escolher a DRI apropriada para utilizar como padrão de referência. Para acessar a adequação da ingestão individual aparente é importante saber se a ingestão satisfaz as necessidades do indivíduo. Entretanto, essa informação da necessidade individual é rara ou mesmo indisponível. Portanto, a melhor estimativa para a recomendação individual não observável é a EAR. Um coeficiente de variação (CV) de 10% [desvio-padrão da recomendação dividido pela recomendação média x 100] tem sido assumido para a maioria dos nutrientes para os quais a EAR foi estabelecida. Se a recomendação para um dado nutriente tiver uma distribuição normal, um CV de 10% significa que cerca de 95% dos indivíduos deverão ter suas recomendações preenchidas entre 80 e 120% da EAR (mais ou menos dois desvios-padrão). Com um coeficiente de variação de 15%, a variação estaria entre 70 e 130% da EAR (por exemplo, niacina). Quanto maior o CV, maior será a variação de valores possíveis para a recomendação individual daquele nutriente e maior a incerteza sobre a adequação da recomendação individual.

As RDA foram estabelecidas como meta para a ingestão individual, e pode-se assumir que um indivíduo tem uma ingestão adequada quando apresenta ingestão habitual acima dos valores propostos para a RDA. Entretanto, o contrário não é verdadeiro, ou seja, ingestão menor que a RDA não pode ser considerada sempre inadequada. A RDA, por definição, excede a recomendação verdadeira de quase todos os indivíduos, com exceção de 2 a 3%. Desse modo, muitos indivíduos com ingestão habitual abaixo da RDA ainda podem alcançar suas necessidades individuais. Portanto, a simples comparação da média de ingestão individual observada com o valor de RDA não é apropriada para avaliar a adequação do nutriente. Nos casos em que

a EAR não estiver disponível, será utilizada a AI; porém, a avaliação será ainda mais limitada.

O terceiro passo na avaliação individual envolve o número de dias de observação para se obter a ingestão habitual. Qual o grau de confiabilidade e qual o risco de efeito adverso?

Quando se utiliza a EAR, comparar a ingestão individual com a recomendação para o nutriente é difícil por duas razões: é necessário conhecer a recomendação individual e também conhecer a ingestão habitual do nutriente por longo período. Portanto, deve-se considerar:

- A EAR é a melhor informação disponível para a estimativa da recomendação individual.
- Existe variação de pessoa para pessoa nas necessidades. O desvio-padrão da recomendação é um indicador de quanto a recomendação individual para um nutriente pode desviar da necessidade média (EAR) da população.
- Ingestão média observada de um indivíduo é a melhor estimativa de sua ingestão habitual.
- Existe variação dia a dia na ingestão para o mesmo indivíduo. O desvio-padrão intraindivíduo da ingestão é um indicador de quanto uma ingestão observada pode desviar da ingestão habitual.

Assim, uma inferência sobre a adequação de uma dieta individual pode ser feita procurando a diferença entre a ingestão observada e a mediana da recomendação (D).

Assim, se D é a diferença entre a ingestão média (y) observada para o indivíduo e a mediana da recomendação (r) [EAR] para um estágio de vida e sexo ao qual o indivíduo pertence:

$$D = y - r$$

Se a diferença for grande e positiva, é provável que o indivíduo esteja com a ingestão adequada. Contrariamente, se a diferença for grande e negativa, isto é, se a ingestão observada for muito menor que a mediana da recomendação,

é provável que a ingestão individual não esteja adequada. Se estiver entre as duas, há incerteza sobre a adequação da ingestão individual.

A pergunta que se segue é: quão grande é essa diferença para que se conclua com algum grau de confiança se esta ingestão está adequada ou não? Para responder a essa questão é necessário o conhecimento do desvio-padrão de D (DP_D). Este depende do número de dias disponíveis de medidas de ingestão individual, do desvio-padrão da recomendação (estimado em 10 ou 15% da EAR para a maioria dos nutrientes) e do desvio-padrão intrapessoal da ingestão (esse valor pode ser obtido de inquéritos envolvendo grande número de indivíduos de grupos similares). Uma vez que D e DP_D são determinados, a probabilidade de que a ingestão esteja acima ou abaixo das recomendações pode ser obtida examinando a relação de D para DP_D (Quadro 2.1).

Será reproduzido aqui o exemplo fornecido pelos autores das DRIs⁶:

EAR Mg = 265 mg/dia (mulher de 31 a 50 anos, com ingestão habitual de 320 mg avaliada a partir de três recordatórios alimentares).

Desvio-padrão da recomendação (10%) = 26,5 mg/dia.

Quadro 2.1. Valores da razão D/DP_D e a probabilidade de concluir corretamente se a ingestão habitual está adequada ou inadequada

Critério	Conclusão	Probabilidade de conclusão correta
$D/DP_D > 2,00$	Ingestão habitual adequada	0,98
$D/DP_D > 1,65$	Ingestão habitual adequada	0,95
$D/DP_D > 1,50$	Ingestão habitual adequada	0,93
$D/DP_D > 1,00$	Ingestão habitual adequada	0,85
$D/DP_D > 0,50$	Ingestão habitual adequada	0,70
$D/DP_D > 0,00$	Ingestão habitual adequada (inadequada)	0,50
$D/DP_D > - 0,50$	Ingestão habitual adequada	0,75
$D/DP_D > - 1,00$	Ingestão habitual adequada	0,85
$D/DP_D > - 1,50$	Ingestão habitual adequada	0,93
$D/DP_D > - 1,65$	Ingestão habitual adequada	0,95
$D/DP_D > - 2,00$	Ingestão habitual adequada	0,98

Varição (DP) dia a dia para a ingestão de Mg para mulheres nessa faixa etária = 85,9 mg/dia (com base em dados de inquéritos dos Estados Unidos). Nesse caso, o ideal seria dispor de dados individuais de consumo da população brasileira.

Os seguintes cálculos podem ser realizados para determinar se a ingestão de 320 mg/dia será adequada para essa mulher:

- Diferença (D) entre ingestão e EAR: $320 - 265 = 55$ mg
- Utilizando a fórmula para determinar o desvio-padrão de D (DP_D) verifica-se que:

$$DP_D \text{ é de } 56 \text{ mg}$$

$$DP_D = (Vr + V_{\text{dia a dia}/n})$$

Vr = variância da distribuição das necessidades no grupo

$V_{\text{dia a dia}}$ = variância média da ingestão dia a dia do nutriente

Ambas as variâncias são computadas como o quadrado dos desvios-padrão correspondentes. Intuitivamente, quando o número de dias de ingestão (n) disponíveis do indivíduo aumenta, a variância da média de ingestão observada deveria diminuir (isto é, a acurácia da estimativa para y aumenta).

O valor de DP_D é computado como segue:

$$DP_D = \sqrt{(Vr + V_{\text{dia a dia}}/n)}$$

- 1) O DP da ingestão diária para o magnésio em mulheres na faixa etária de 19 a 50 anos é 85,9 mg/dia (dados obtidos em tabela baseada em dados de inquéritos dos Estados Unidos) e, portanto, a variância da ingestão diária é o quadrado do DP ou 7.379 mg.
- 2) Dividindo 7.379 pelo número de dias de ingestão observados (3 dias) obtém-se 2.460.
- 3) Adicionando esse valor ao quadrado do DP da necessidade ($[26,5 \text{ mg/dia}]^2 = 702 \text{ mg/dia}$), o resultado é um valor de 3.162.
- 4) O DP_D é então obtido como raiz quadrada de 3.162, que é 56.

Portanto, $D(55)$ dividido por $DP_D(56)$ é pouco menor que 1, e como um valor próximo de 1 implica 85% de probabilidade de concluir corretamente que essa ingestão é adequada para uma mulher dentro dessas categorias, pode-se, então, aceitar tal ingestão com esse grau de confiabilidade, mesmo que essa mulher ingira quantidade igual à RDA.

Para simplificar esse procedimento para profissionais da área de nutrição, instituições e agências podem desejar estabelecer níveis de ingestão (fixar valores) que considerem adequados para um dado nutriente. Apesar de a recomendação individual e a ingestão habitual não estarem disponíveis para a avaliação da adequação alimentar de indivíduos, algumas inferências sobre adequação individual podem ser feitas, de acordo com as diferenças entre a ingestão observada e a EAR. Essa inferência não deve ser adotada quando a ingestão diária observada não tem distribuição normal ao redor da ingestão habitual individual.

Uma indicação de que a distribuição intraindivíduo não é normal ou simétrica pode ser obtida observando-se a grandeza do desvio-padrão da ingestão intraindivíduo relativo à ingestão média. Quando o desvio-padrão da ingestão diária da pessoa for tão alto que o CV da ingestão diária é maior que 60 a 70%, esse critério não deve ser aplicado. Exemplos de nutrientes que geralmente estão nessa condição são vitamina A, carotenoides, vitamina C, vitamina E e folato, entre outros.

Também é possível calcular níveis de ingestão de nutrientes observados com 85 a 97,5% de confiança de inadequação. Ingestões com alta probabilidade de inadequação estão abaixo das EAR.

Portanto, com finalidades práticas, muitos usuários das DRIs podem achar útil considerar que a ingestão observada de um nutriente abaixo da EAR muito provavelmente necessita ser melhorada e, possivelmente, também aquelas entre EAR e RDA. Somente se a ingestão observada por grande número de dias estiver acima das RDAs, ou se por menos estiver dias bem acima das RDAs, pode-se ter alto nível de confiança de que a ingestão esteja adequada.

Quando um nutriente tem sua EAR determinada, também é viável avaliar a adequação de uma ingestão habitual desse nutriente para o indivíduo.

O método não pode ser empregado quando a distribuição das recomendações para um nutriente não é normal.

Fontes adicionais de erro nessas avaliações:

- Não está claro se o CV de 10 a 15% é uma estimativa segura.
- O desvio-padrão da ingestão diária de um nutriente por um indivíduo é consideravelmente grande (ou pequeno) quando comparado com o utilizado para o cálculo proveniente de grandes inquéritos?
- Os dados de ingestão individual habitual são verdadeiros?

Utilização da AI para indivíduos

A AI representa uma ingestão (não uma recomendação) que provavelmente excede a atual (mas não conhecida) necessidade de quase todos os indivíduos saudáveis em um mesmo estágio de vida e sexo. Nesse aspecto é análoga à RDA; entretanto, em razão de sua natureza, pode frequentemente ser maior do que a RDA seria. Portanto, a única conclusão que pode ser obtida da avaliação pela AI é se a ingestão está acima ou abaixo desta. Assim, se um indivíduo tiver uma ingestão habitual que excede a AI, pode-se concluir que quase certamente estará adequada, mas, se a ingestão estiver abaixo, não se pode estimar quantitativamente essa inadequação.

Quando a EAR não pode ser determinada não há informação sobre a distribuição de necessidades da população.

Há certas restrições em utilizar um modelo de cálculo semelhante ao anterior para avaliação da ingestão habitual em relação à AI. Há uma equação semelhante que utiliza as variabilidades das ingestões diárias para determinar se a ingestão habitual de um indivíduo está acima da AI. A equação consiste em encontrar a diferença (D) entre a ingestão habitual média observada e o valor de AI do nutriente em questão. Em seguida, divide-se o valor encontrado pelo DP intraindividual dividido pela raiz quadrada da quantidade de dias de ingestão observada:

$$z = \bar{y} - AI/DP_{\text{intrap}}/\sqrt{n}$$

Sendo:

\bar{y} = média da ingestão observada durante determinado período

AI = valor de referência estabelecido quando não há condições de se estabelecer uma EAR

DP_{intrap} = desvio padrão intraindividual obtido em estudos que avaliam a ingestão alimentar de grupos populacionais

n = número de dias utilizados para avaliar a ingestão

Depois de realizado o cálculo, compara-se o valor obtido com aqueles do Quadro 2.2 para verificar o nível de confiança com o qual se pode concluir que a ingestão habitual do indivíduo está acima da AI para determinado nutriente. Como visto anteriormente, se o CV da ingestão diária de um nutriente ultrapassa os 60 a 70%, a equação não pode ser utilizada, pois a distribuição da ingestão diária não é normal. Nesses casos, somente é possível realizar interpretação qualitativa da ingestão média observada.

Quadro 2.2. Valores de z e Nível de Confiança Associado para concluir que a Ingestão Habitual de um indivíduo é maior do que a AI ou menor do que o UL

Critério	Conclusão	Probabilidade de Conclusão Correta
$z > 2,00$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,98
$z > 1,65$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,95
$z > 1,50$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,93
$z > 1,25$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,90
$z > 1,00$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,85

(continua)

Quadro 2.2. Valores de z e Nível de Confiança Associado para concluir que a Ingestão Habitual de um indivíduo é maior do que a AI ou menor do que o UL (continuação)

Critério	Conclusão	Probabilidade de Conclusão Correta
$z > 0,85$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,80
$z > 0,68$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,75
$z > 0,50$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,70
$z > 0,00$	Ingestão habitual está adequada (excessiva/segura)	0,50
$z > - 0,50$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,30 (70% de probabilidade de a ingestão habitual estar segura)
$z > - 0,85$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,20 (80% de probabilidade de a ingestão habitual estar segura)
$z > - 1,00$	Ingestão habitual está adequada (excessiva)	0,15 (85% de probabilidade de a ingestão habitual estar segura)

Utilização do UL para indivíduos

Doses iguais ou maiores que as fixadas para o UL observadas em um grande número de dias sugerem risco potencial de efeitos adversos para o indivíduo. Entretanto, se a ingestão do nutriente pelo indivíduo for menor que o valor da UL, também observada por um grande número de dias, provavelmente será segura.

Para saber se a ingestão habitual está abaixo do UL, há uma equação semelhante à aplicada no caso das AIs, com a mesma linha de construção.

Neste caso, porém, o UL é subtraído da ingestão média observada de um indivíduo. Da mesma maneira que anteriormente, a equação não pode ser utilizada quando o CV for maior do que 60 a 70% e, nestes casos, somente avaliações qualitativas da ingestão do indivíduo podem ser realizadas.

$$z = \bar{y} - UL / DP_{\text{intrap}} / \sqrt{n}$$

Sendo:

\bar{y} = média da ingestão observada durante determinado período

UL = nível mais alto de ingestão diária continuada de um nutriente que provavelmente não promove efeitos adversos à saúde

DP_{intrap} = desvio padrão intraindividual obtido em estudos que avaliam a ingestão alimentar de grupos populacionais

n = número de dias utilizados para avaliar a ingestão

A seguir compara-se o valor obtido com aqueles do Quadro 2.2 para verificar o nível de confiança com o qual se pode concluir que a ingestão habitual de um indivíduo está abaixo dos valores de UL para determinado nutriente. Porém, quando este método é utilizado, é importante destacar que os valores estimados dos desvios-padrões da ingestão de indivíduos baseiam-se em dados de nutrientes provenientes apenas de alimentos, não incluindo aqueles de suplementos alimentares.

Aplicação das DRIs para grupos

EAR – Utilizada para estimar a prevalência de ingestão inadequada dentro do grupo.

RDA – Não deve ser utilizada para avaliar a ingestão de grupos.

AI – Ingestão habitual média igual ou superior ao valor proposto implica baixa prevalência de ingestão inadequada.

UL – Utilizado para estimar a porcentagem da população em risco de efeito adverso em razão da ingestão excessiva do nutriente.

A base para avaliar a adequação da ingestão alimentar de um grupo em relação a dado nutriente é saber qual é a proporção de indivíduos no grupo que têm ingestão habitual desse nutriente inferior à recomendação. Esse dado é muito importante do ponto de vista de saúde pública, pois torna possível a implementação de programas para melhoria da qualidade de vida da população. Quanto maior o percentual de indivíduos com ingestão inferior ao recomendado, maior será a gravidade do problema.

Entretanto, se é difícil obter informações seguras sobre o consumo alimentar de indivíduos, pode-se supor que a dificuldade será ainda maior em relação a grupos. Indivíduos em um grupo apresentam variações tanto na quantidade média de nutrientes ingeridos quanto nas suas necessidades para um dado nutriente. Para determinar com acurácia a proporção do grupo que tem ingestão habitual de um nutriente inferior à recomendação seriam necessárias tanto informações da ingestão habitual quanto das necessidades de nutrientes de cada indivíduo do grupo. Com essa informação, verificando quantos indivíduos não teriam ingestão suficiente para alcançar suas necessidades individuais, o cálculo seria direto. O problema nesse caso é que raramente a necessidade individual de um nutriente é conhecida. Portanto, no lugar de observar a prevalência de ingestão inadequada de um grupo, a prevalência pode somente ser aproximada utilizando outros métodos.

Método estatístico de probabilidade

Os dados disponíveis para avaliar a adequação de ingestão de um nutriente pelo grupo incluem a distribuição univariada de ingestão habitual para tal grupo e informação de distribuições univariadas estimadas de necessidades de nutrientes de outros grupos similares à comunidade de interesse (observadas de grandes inquéritos). A proposta probabilística relaciona a ingestão individual com a distribuição das necessidades (recomendações). O primeiro passo para a aplicação do teste de probabilidade é construir uma curva usando a informação da distribuição das recomendações do grupo (mediana e variância).

Uma ingestão em nível da recomendação média tem probabilidade de inadequação de aproximadamente 50% para todos os nutrientes que seguem

uma distribuição normal. O próximo passo no método de probabilidade seria a comparação da curva de distribuição de ingestão habitual para determinar a proporção da população com ingestão inadequada.

Método do ponto de corte pela EAR

Esse método é bastante direto e, surpreendentemente, pode algumas vezes ser tão acurado quanto o probabilístico. Com esse método, a prevalência de ingestão inadequada é simplesmente a proporção da população com ingestão abaixo da EAR. Entretanto, tal método não funciona, por exemplo, para avaliar adequação energética e de ferro para mulheres em idade fértil.

Condições para que o método seja aplicado:

- A ingestão dos nutrientes deve ser medida com acurácia.
- A prevalência de baixa ingestão real no grupo não deve ser nem muito baixa nem muito alta.
- A ingestão habitual de nutrientes estimada dos indivíduos deve ser independente de cada recomendação individual.
- A distribuição das recomendações de ingestão de nutrientes para os indivíduos deve ser simétrica.
- A variabilidade de ingestão entre os indivíduos no grupo deve ser maior que a variabilidade das recomendações individuais.

Os nutrientes que satisfazem esses critérios segundo as DRI são magnésio, fósforo, selênio, vitamina B₁ (tiamina), vitamina B₂ (riboflavina), niacina, vitamina B₆ (piridoxina), folato (ácido fólico), vitamina B₁₂ (cobalamina), vitamina C (ácido ascórbico) e vitamina E (α -tocoferol).

Sabe-se que a dieta exerce efeito crônico sobre as condições de saúde de um indivíduo, portanto é necessário estimar a distribuição das ingestões em longo prazo. Essa distribuição deve ter uma variância que reflita a variação das ingestões de indivíduo para indivíduo de determinado nutriente dentro do

grupo. Na análise de dados de ingestão alimentar, a variância da distribuição é quase sempre muito elevada, pois considera as variações intraindividual e interindividual (indivíduo a indivíduo), o que fornece resultados de prevalência de inadequação provavelmente mais alta que a verdadeira (Figura 2.1).

Nesses casos, é necessário ajustar a distribuição dos valores de ingestão, para que esta reflita somente a variabilidade entre os indivíduos do grupo (Figura 2.2). Considerando a dificuldade em se coletar diversos inquéritos alimentares, esses ajustes podem ser aplicados à média de poucos dias de ingestão de cada indivíduo no grupo. Para isso, é necessário obter ao menos dois recordatórios independentes de 24 horas (ou seja, coletados em dias não consecutivos) ou registros alimentares (de no mínimo três dias se os dados forem coletados em dias consecutivos) de ao menos alguns indivíduos no grupo.

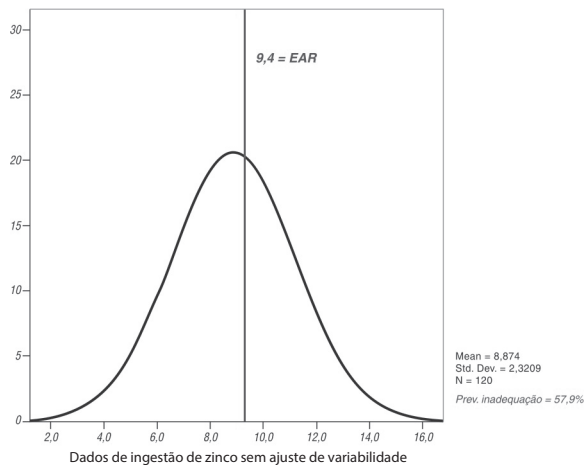


Figura 2.1. Gráfico referente à distribuição não ajustada de ingestões de zinco em grupos de 40 indivíduos. Não remover a variabilidade individual resulta em uma curva de distribuição mais larga e achatada, com prevalência incorreta de ingestões inadequadas.

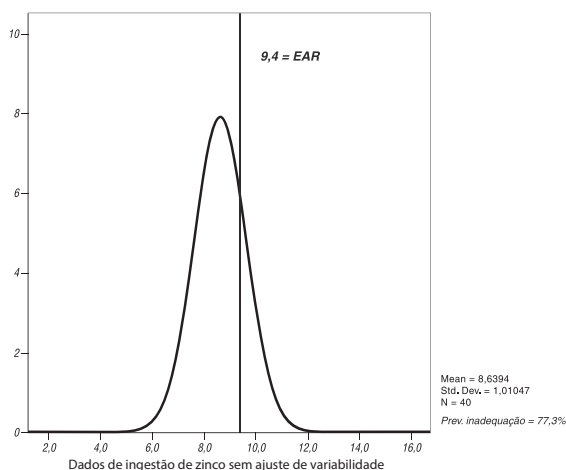


Figura 2.2. Gráfico referente à distribuição ajustada de ingestões de zinco em grupos de 40 indivíduos. O ajuste reduz o desvio-padrão e fornece a prevalência real de indivíduos com ingestões inadequadas.

Para excluir o efeito causado pela variabilidade intraindividual é necessário calcular o valor de ambas as variabilidades inerentes a dados de ingestão alimentar: a **intraindividual** (S_w^2) e a **interindividual** (S_b^2). A extensão dessas variações pode ser avaliada pela análise de variância (Anova), de acordo com as seguintes relações:

$$\text{Variância intraindividual} = MQ_w = S_w^2 \rightarrow S_w^2 = MQ_w$$

$$\text{Variância interindividual} = MQ_b = S_w^2 + k S_b^2 \rightarrow S_b^2 = (MQ_b - S_w^2) / k$$

(Quadro 2.3)

Quadro 2.3. Análise de variância (Anova)

Fonte	Graus de Liberdade	MQ	MQE
Interindividual	$n - 1$	MQb	$S_w^2 + kS_b^2$
Intraindividual	$n(k - 1)$	MQw	S_w^2

MQ = média quadrática; MQE = média quadrática esperada; n = número de indivíduos; k = número de repetições

A variância total (S^2_{obs}) de uma distribuição observada é dada pela soma das variâncias intra e interindividuais, dividida pelo número de repetições:

$$S^2_{\text{obs}} = S_w^2 + (S_b^2) / k$$

Para se obter a relação entre a razão do desvio-padrão observado e o desvio padrão da variação interindividual (S_{obs} / S_b), rearranja-se a equação acima:

$$S^2_{\text{obs}} / S_b^2 = [S_b^2 + (S_w^2/k)] / S_b^2 \rightarrow 1 + S_w^2 / k(S_b^2)$$

Para simplificar, retira-se a raiz quadrada e obtém-se:

$$S_{\text{obs}} / S_b = 1 + [S_w^2 / k(S_b^2)]^{1/2}$$

Para remover a variação intraindividual é possível utilizar a seguinte equação:

Valor ajustado do nutriente = média + (x_i – média) \times S_b/S_{obs} , em que:

média = ingestão média do grupo

x_i = ingestão observada de cada indivíduo

razão S_b/S_{obs} = inverso da equação S_{obs} / S_b , ou seja = $1 / [1 + S_w^2 / k(S_b^2)]^{1/2}$

A seguir, calcula-se a distribuição do nutriente ajustado a partir dos valores da última equação. Por fim, verifica-se a prevalência de ingestões inadequadas com a seguinte equação:

$$z = (\text{EAR} - \text{média}) / \text{DP}, \text{ em que:}$$

média = média ajustada do grupo

DP = desvio padrão da distribuição ajustada

Para a realização desses cálculos é necessário que a distribuição da ingestão do nutriente seja normal. Nos casos em que a distribuição não é normal, deve-se aplicar uma transformação, geralmente a logarítmica, para

remover a assimetria. Ao final dos cálculos compara-se o valor de z encontrado a uma tabela de distribuição normal padrão em que, para cada valor de z , há um valor de P correspondente, o qual determina a porcentagem de inadequação (Quadro 2.4).

Quadro 2.4. Distribuição normal padrão

z	P	z	P	z	P	z	P	z	P	z	P
-4,00	0,00003	-2,05	0,0202	-1,00	0,1587	0,00	0,5000	1,05	0,8531	2,10	0,9821
-3,50	0,00023	-2,00	0,0228	-0,95	0,1711	0,05	0,5199	1,10	0,8643	2,15	0,9842
-3,00	0,0013	-1,95	0,0256	-0,90	0,1841	0,10	0,5398	1,15	0,8749	2,20	0,9861
-2,95	0,0016	-1,90	0,0287	-0,85	0,1977	0,15	0,5596	1,20	0,8849	2,25	0,9878
-2,90	0,0019	-1,85	0,0322	-0,80	0,2119	0,20	0,5793	1,25	0,8944	2,30	0,9893
-2,85	0,0022	-1,80	0,0359	-0,75	0,2266	0,25	0,5987	1,30	0,9032	2,35	0,9906
-2,80	0,0026	-1,75	0,0401	-0,70	0,2420	0,30	0,6179	1,35	0,9115	2,40	0,9918
-2,75	0,0030	-1,70	0,0446	-0,65	0,2578	0,35	0,6368	1,40	0,9192	2,45	0,9929
-2,70	0,0035	-1,65	0,0495	-0,60	0,2743	0,40	0,6554	1,45	0,9265	2,50	0,9938
-2,65	0,0040	-1,60	0,0548	-0,55	0,2912	0,45	0,6736	1,50	0,9332	2,55	0,9946
-2,60	0,0047	-1,55	0,0606	-0,50	0,3085	0,50	0,6915	1,55	0,9394	2,60	0,9953
-2,55	0,0054	-1,50	0,0668	-0,45	0,3264	0,55	0,7088	1,60	0,9452	2,65	0,9960
-2,50	0,0062	-1,45	0,0735	-0,40	0,3446	0,60	0,7257	1,65	0,9505	2,70	0,9965
-2,45	0,0071	-1,40	0,0808	-0,35	0,3632	0,65	0,7422	1,70	0,9554	2,75	0,9970
-2,40	0,0082	-1,35	0,0885	-0,30	0,3821	0,70	0,7580	1,75	0,9599	2,80	0,9974
-2,35	0,0094	-1,30	0,0968	-0,25	0,4013	0,75	0,7734	1,80	0,9641	2,85	0,9978
-2,30	0,0107	-1,25	0,1056	-0,20	0,4207	0,80	0,7881	1,85	0,9678	2,90	0,9981
-2,25	0,0122	-1,20	0,1151	-0,15	0,4404	0,85	0,8023	1,90	0,9713	2,95	0,9984
-2,20	0,0139	-1,15	0,1251	-0,10	0,4602	0,90	0,8159	1,95	0,9744	3,00	0,9987
-2,15	0,0158	-1,10	0,1357	-0,05	0,4801	0,95	0,8289	2,00	0,9772	3,50	0,99977
-2,10	0,0179	-1,05	0,1469	0,00	0,5000	1,00	0,8413	2,05	0,9798	4,00	0,99997

Exemplo de cálculo de prevalência de ingestões inadequadas

Dados de ingestão de zinco foram obtidos de registros alimentares de 3 dias não consecutivos. O grupo foi constituído de 40 homens em idade adulta. Esses cálculos foram realizados com o auxílio do *software* SPSS versão 13.0. Inicialmente, verificou-se a normalidade dos dados por meio do teste *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. O valor de *Asymp. Sig* foi menor que 0,05, determinando que a distribuição dos dados não era normal. Realizou-se, então, a transformação de todas as variáveis em seus logaritmos naturais e, novamente, após o mesmo teste de normalidade, verificou-se que os dados

passaram a apresentar distribuição normal. Na etapa seguinte, realizou-se a análise de variância (*One-Way Anova*) para obter as variações intra e inter-individuais. O resultado deste teste foi o seguinte:

	Soma dos quadrados	df	Mean Square	F	Sig.
Entre grupos	3,673	39	0,094	1,715	0,021
Dentro dos grupos	4,394	80	0,055		
Total	8,068	119			

A próxima fase dos cálculos foi estimar as variâncias intra e interindividuais a partir das equações descritas:

$$\begin{aligned}
 S_w^2 &= MQ_w & S_b^2 &= (MQ_b - S_w^2) / k & S_{obs}/S_b &= 1 + [S_w^2 / k(S_b^2)]^{1/2} & S_b/S_{obs} &= 1 / S_{obs}/S_b \\
 S_w^2 &= \mathbf{0,055} & S_b^2 &= (0,094 - 0,055)/3 & S_{obs}/S_b &= 1 + (0,055/3 \times 0,013)^{1/2} & S_b/S_{obs} &= 1 / 1,5525 \\
 & & S_b^2 &= \mathbf{0,013} & S_{obs}/S_b &= (2,4103)^{1/2} & S_b/S_{obs} &= \mathbf{0,644} \\
 & & & & S_{obs}/S_b &= \mathbf{1,5525} & &
 \end{aligned}$$

Depois de obtidos esses dados, agruparam-se as médias de cada indivíduo para criar um novo banco de dados com os valores médios dos 3 dias de registro alimentar. Foi delineada uma nova estatística descritiva:

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Log_Zn_mean	40	1,85	2,66	2,1499	0,17719
Valid N (listwise)	40				

Com esses valores, as variáveis de cada indivíduo puderam ser ajustadas por meio da equação:

$$\text{Valor ajustado do nutriente} = \text{média} + (x_i - \text{média}) \times S_b/S_{obs}$$

Valor ajustado do nutriente = 2,1499 + (Log_Zn_mean - 2,1499) x 0,644, em que Log_Zn_mean refere-se à média da ingestão de zinco de cada indivíduo, transformada em seu logaritmo natural (neste caso).

Realizou-se esse cálculo para todos os indivíduos do grupo.

Em seguida, foi realizada a reconversão das variáveis transformadas logaritmicamente para a unidade original e, a partir de uma nova estatística descritiva desses dados reconvertidos, calculou-se a prevalência de ingestões inadequadas no grupo de estudo:

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Log_Zn_mean	40	7,06	11,95	8,6394	1,01047
Valid N (listwise)	40				

De acordo com o exemplo, a prevalência de ingestões inadequadas é dada por:

$$z = (\text{EAR} - \text{média}) / \text{DP}$$

$$z = (9,4 - 8,6394) / 1,01047$$

$$z = 0,750$$

Consultando a Tabela 2.3, verifica-se que o valor de *P* correspondente a $z = 0,750$ é igual a 0,7734, ou seja, aproximadamente 78% de prevalência de ingestões inadequadas neste grupo. Se apenas os valores médios (sem ajustes) obtidos dos registros alimentares de cada indivíduo tivessem sido utilizados para a determinação da prevalência de inadequação, esta seria de aproximadamente 58%, isto é, subestimada (Figuras 2.1 e 2.2). Cabe destacar que a tabela de *z* refere-se apenas aos percentuais de adequação. Dessa forma, se o resultado de *z* for negativo, deve-se fazer o seguinte cálculo: $1,0 - P$, para obter o valor corresponde ao percentual de inadequação.

A avaliação do consumo alimentar tanto de indivíduos quanto de grupos é suscetível a diversos erros, sendo a comparação de ingestões médias observadas com a RDA o principal deles. É comum a conclusão de que, quando ingestões médias observadas são iguais ou superiores a RDA, estão adequadas. Mesmo que algumas vezes a ingestão média seja comparável com a RDA, esse tipo de conclusão é inadequada e, geralmente, promove

resultados bastante distorcidos. Por definição, com exceção da energia, a ingestão média de determinado nutriente deve exceder os valores de RDA para que a prevalência de ingestões inadequadas seja baixa, devendo-se ainda considerar a variabilidade na ingestão habitual. Portanto, ainda que a média de ingestão de um grupo seja igual ou maior que a RDA, uma proporção dos indivíduos poderá apresentar ingestões menores que suas necessidades. O mesmo acontece quando essas ingestões são comparadas a EAR, ou seja, se os valores forem iguais a esta, uma grande proporção da população apresentará prevalência elevada de ingestões inadequadas, o que está de acordo com a definição desse parâmetro. Dessa maneira, valores de ingestões médias observadas não devem ser utilizados na avaliação da prevalência de inadequação. Para evitar sub ou superestimativas é extremamente importante ajustar as distribuições das ingestões médias observadas, a fim de se obter valores correspondentes às ingestões habituais e assim estimar mais precisamente a proporção de indivíduos em um grupo que apresenta ingestões inadequadas.

Minimizando erros potenciais na avaliação de ingestão individual de grupos

As DRI podem ser ajustadas para serem mais apropriadas para indivíduos ou grupos específicos. Por exemplo, ajustes devem ser feitos para peso corporal, ingestão de energia ou estado fisiológico. Na maioria dos casos, os ajustes não são necessários porque a EAR já é calculada para as variações individuais.

A seguir, algumas sugestões para minimizar os erros de medidas de ingestão alimentar, recomendadas pelas DRI:

- Selecione uma metodologia apropriada.
- De todo alimento consumido, certifique-se:
 - Das omissões, adições e substituições de alimentos nos recordatórios.
 - Do consumo de água e medicamentos para a contribuição de nutrientes.
 - Da utilização de provas de memória para melhorar a acurácia.

- Da manutenção das frustrações da entrevista a um mínimo.
- Da manutenção da atmosfera da entrevista neutra com respeito aos valores sociais.
- Do uso de entrevistadores com conhecimento de cultura e linguagem relacionada a alimentos.
- Determine o mais acuradamente possível os tamanhos das porções consumidas:
 - Utilize alimentos ou modelos de porções.
 - Treine para usar esses modelos.
- Determine o uso de suplementos.
- Considere se a ingestão pode variar sistematicamente como resultado de:
 - Sazonalidade ou periodicidade do uso do alimento.
 - Doença sistemática ou crônica.
 - Transições alimentares rápidas.
- Considere a unidade de observação:
 - Individual.
 - Familiar.
 - Populacional.
- Utilize dados de composição de alimentos acurados, considerando:
 - Variabilidade nas concentrações de nutrientes nos alimentos conforme consumidos.
 - Valores de nutrientes que faltam no banco de dados ou baseados em cálculos no lugar de análises químicas.
 - Inclusão de alimentos específicos da cultura nas tabelas.

Dados de ingestão alimentar são obtidos por meio do uso de uma variedade de instrumentos que fornecem informações sobre tipos e quantidades dos alimentos e bebidas consumidos. Os que têm sido mais extensivamente utilizados e fortemente recomendados são: recordatório de 24 horas, registro alimentar e história alimentar quantitativa. A avaliação quantitativa necessita tanto da determinação acurada quanto da quantidade de alimentos consumidos pelo indivíduo e, ainda, a inclusão de todos os alimentos que contribuam para a ingestão de nutrientes, mesmo que de forma modesta.

Outros fatores a considerar: biodisponibilidade

Para nutrientes com grande variação de biodisponibilidade nos alimentos, a prevalência populacional de ingestão inadequada poderá ser imprecisa se a biodisponibilidade média do nutriente na dieta, em função, provavelmente, do hábito alimentar, diferir da biodisponibilidade assumida pela EAR. A distribuição da ingestão de nutrientes também poderá ser imprecisa se a biodisponibilidade variar dentro da população, mas não for considerada quando a ingestão do nutriente for estimada para cada indivíduo. Os nutrientes que apresentam maior problema quanto a biodisponibilidade são zinco, niacina, ferro e carotenoides pró-vitamina A.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COMINETTI, C.; COZZOLINO, S.M.F. Ingestões dietéticas de referência. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J.E.; Marchini, J.S. *Ciências nutricionais: aprendendo a aprender*. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2008, p.407-27.
2. DEPARTMENT OF HEALTH. *Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom*. Londres: HMSO, 1991.
3. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Human vitamin and mineral requirements*. Roma, 2002.
4. FISBERG, R. M. et al. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos*. Barueri: Manole, 2005.
5. HEALTH AND WELFARE CANADA. *Nutrition recommendations: the report of the scientific review committee*. Ottawa: Canadian Government Publishing Centre, 1990.
6. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary reference intakes: applications in dietary assessment*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
7. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: dietary reference intakes: applications in dietary planning*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2003.
8. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1997.
9. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
10. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
11. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002.

12. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI: dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002.
13. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI: dietary reference intakes: a risk assessment model for establishing upper intake levels for nutrients*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
14. [NRC] NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Recommended dietary allowances*. 10.ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989.
15. SCIENTIFIC COMMITTEE FOR FOOD. *Nutrient and energy intakes for the European Community*. Luxemburgo: Commission of the European Communities, 1993.
16. SLATER, B. et al. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Rev. Saúde Pública*, v. 38, n. 4, p. 599-605, 2004.



METODOLOGIAS PARA A ESTIMATIVA DA BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

Marisilda de Almeida Ribeiro
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Por definição, metodologia significa a “arte de dirigir o espírito na investigação da verdade” ou “os caminhos pelos quais se busca alcançar determinado objetivo”. O conteúdo deste capítulo foi preparado com o intuito de fornecer informações a respeito de novos caminhos no campo da pesquisa na área da ciência dos alimentos e da nutrição.

É incontestável que a nutrição é fator imprescindível à vida. Denomina-se nutrição o ato ou efeito de nutrir(-se), o qual compreende um conjunto de processos que envolvem desde a ingestão do alimento até a sua assimilação pelas células. As consequências benéficas desse ato mostram-se dependentes do suprimento qualitativo e quantitativo de substâncias essenciais, denominadas nutrientes, contidas nos alimentos e que são necessárias para o funcionamento normal do organismo vivo.

Assim, o entendimento acerca do grau de ligação entre adequação nutricional de dietas, saúde e doenças tem se constituído em um desafio para a humanidade ao longo dos séculos^{38,39,41}.

“Que seu alimento seja seu remédio e seu remédio seja seu alimento” são palavras atribuídas a Hipócrates, filósofo grego que viveu no século V a.C., considerado o “pai” da medicina moderna.

Estimativa segura e adequada de ingestão diária de nutrientes, recomendações dietéticas e avaliação da adequação nutricional de dietas têm sido tarefas difíceis para a comunidade científica, tendo em vista a complexidade de fatores envolvidos nas diversas etapas da nutrição. Questiona-se qual a garantia de que a quantidade de um nutriente presente na dieta será realmente utilizada pelo organismo^{38,39}.

Nesse contexto, por volta de 1980, o termo biodisponibilidade, até então utilizado pela área farmacêutica, passou a ser empregado também na área da nutrição para indicar a proporção do nutriente que realmente seria utilizada pelo organismo: a fração de qualquer nutriente ingerido que tem o potencial para suprir demandas fisiológicas em tecidos-alvo.

A palavra potencial, referindo-se à possibilidade, deve-se ao fato de que a biodisponibilidade de um nutriente é o resultado de um processo dinâmico, influenciado por uma diversidade de fatores relacionados tanto à dieta quanto ao indivíduo, não podendo ser considerada propriedade exclusiva do alimento ou da dieta^{11,13}.

MÉTODOS PARA A ESTIMATIVA DA BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

O desenvolvimento tecnológico que marcou o século XX, impulsionado por descobertas nas áreas da química e da física, incontestavelmente contribuiu de forma marcante e direta para o progresso das ciências da vida^{4,20,24,27,36,40,54,56}.

Vários métodos têm sido utilizados para estimar a biodisponibilidade de nutrientes, entre eles: técnica *in vitro*, técnica de balanço químico, técnica de depleção seguida de repleção do nutriente, medidas do aparecimento do nutriente no plasma ou ainda da atividade de enzimas, após a suplementação

do nutriente^{23,25}, uso de traçadores com radioisótopos ou isótopos estáveis, dentre outros mais recentes que utilizam técnicas de biologia molecular, que serão discutidos em outros capítulos^{10,12,26,42,43,45,51,55,58,59}.

Técnica *in vitro*

As técnicas *in vitro*, utilizadas desde meados de 1930, foram desenvolvidas na tentativa de estimar a disponibilidade de elementos inorgânicos considerados essenciais. Essa metodologia é capaz de quantificar a capacidade solúvel ou dialisável do nutriente, mas não sua biodisponibilidade propriamente dita, uma vez que nem todo material solúvel ou dialisável é absorvido. Portanto, o método não reproduz a maioria dos fatores fisiológicos envolvidos na absorção e na utilização do nutriente. Todavia, as técnicas *in vitro* apresentam baixo custo e permitem o controle apurado de variáveis, tornando-se modelos importantes para prever e sugerir estudos *in vivo*.

Na atualidade, novas tecnologias que utilizam células são também recomendadas. Células Caco-2 representam a principal linhagem comercialmente disponível utilizadas para estudos sobre biodisponibilidade de nutrientes; estas são provenientes de adenocarcinoma de cólon e foram isoladas de um caucasiano de 72 anos⁵. Células intestinais Caco-2 representam ferramenta interessante para avaliação *in vitro* da biodisponibilidade de nutrientes, como o ferro e o zinco^{15,52}. No caso específico do ferro, esse sistema tem sido bastante útil para identificar e caracterizar fatores que interferem na absorção intestinal do ferro não heme, bem como classificar refeições e componentes alimentares específicos quanto à biodisponibilidade estimada de ferro³⁵. Em relação ao zinco, células Caco-2 podem ser úteis para estabelecer os mecanismos de absorção intestinal do mineral²². Limitações para seu emprego incluem a necessidade de caracterização da linhagem celular, bem como a otimização e a padronização dos métodos^{15,22}. Além disso, embora esse sistema *in vitro* seja útil para gerar ideias e estabelecer hipóteses, ele não deve ser utilizado isoladamente para estabelecer decisões quanto a programas de fortificação de alimentos ou mesmo desenvolvimento de novos alimentos, sendo necessários, em última instância, estudos conduzidos em humanos¹⁴.

Técnica de balanço químico

O balanço químico é o método tradicionalmente utilizado em estudos de absorção de nutrientes, permitindo quantificar a diferença entre ingestão e excreção de nutrientes. No entanto, exige coleta fecal total, o que dificulta sua utilização sobretudo em experimentos de longa duração. Por outro lado, o método não permite a quantificação direta da excreção endógena, ou seja, da quantidade de nutriente que foi absorvida e novamente excretada no intestino. No caso do zinco, por exemplo, esta é uma via essencial para sua excreção. A prática de uma dieta constante por vários dias, apontada como alternativa para contornar tais limitações, pode levar à indução de mecanismos adaptativos, dificultando ainda mais a interpretação dos resultados^{29,30}. Por esses motivos, o emprego desse método isoladamente não permite avaliar interações e cinética de nutrientes.

Técnica de depleção e repleção

A técnica de depleção e repleção de um nutriente é um método normalmente utilizado em modelo animal; porém, por questões éticas, seu uso não é aconselhado em humanos, embora, em casos isolados de deficiência do nutriente em grupos populacionais ou em indivíduos, possa acrescentar conhecimento sobre a biodisponibilidade dos nutrientes por meio de alimentos ou suplementos medicamentosos.

Técnica de suplementação com o nutriente

A suplementação de nutrientes, por sua vez, tem apontado resultados controversos, o que pode ser atribuído à diversidade quantitativa das doses oferecidas, levando a outros questionamentos como: que dose suplementar? Qual a influência da interação entre nutrientes e/ou outros fatores?

Técnicas com utilização de isótopos radioativos e estáveis

O uso de traçadores radioativos para estudos de biodisponibilidade, por questões éticas, apresenta restrições para aplicação em crianças, gestantes e nutrizes, embora permita o melhor rastreamento do nutriente, até mesmo da estimativa da excreção endógena. Portanto, considerando os diferentes graus de limitação da maioria dos métodos mencionados e ainda o pressuposto de que o melhor modelo para o homem é o próprio homem, o emprego dos isótopos estáveis, como traçadores biológicos, tem se tornado ferramenta importante e caminho promissor para estudos de biodisponibilidade de nutrientes em humanos^{1,8,17}. O número de trabalhos que empregam esse referencial tem crescido nos últimos vinte anos, sobretudo em virtude do aperfeiçoamento das técnicas instrumentais. No Brasil, o uso do método ainda é incipiente.

O que são isótopos?

Cada elemento químico possui um número atômico (Z) e um número de massa (A) que permitem sua identificação, sendo o número atômico representado pelo número de prótons, e a massa atômica pelo somatório de prótons e nêutrons contidos no núcleo do átomo, como mostra a tabela periódica parcialmente representada a seguir:

(Z) = Número atômico = número de prótons = número de elétrons



26	27	28	29	30
Fe	Co	Ni	Cu	Zn
ferro	cobalto	níquel	cobre	zinco
55,8	58,9	58,7	63,5	65,4



(A) = Número de massa ou massa atômica = número de prótons + número de nêutrons

A denominação de isótopos foi dada pelo químico inglês Frederick Soddy (1877-1956) para designar átomos que possuem mesmo número atômico (Z) e propriedades químicas iguais, porém apresentam números de massa (A) diferentes por causa do número de nêutrons modificado.

Uso de isótopos como marcadores biológicos

O uso de isótopos como marcadores biológicos baseia-se no princípio de que, se um isótopo possui mesmo número atômico e características químicas iguais, um elemento quando enriquecido artificialmente em um determinado isótopo deve interagir e comportar-se de maneira semelhante ao elemento que apresenta distribuição isotópica natural, podendo assim ser utilizado como “marcador” ou “traçador”.

Isótopos radioativos e estáveis

Alguns isótopos possuem propriedades físicas que tornam seus núcleos instáveis e sujeitos à desintegração radioativa, conferindo-lhes capacidade de emitir partículas subatômicas. Por essas características são denominados isótopos radioativos, enquanto os que possuem núcleo estável são chamados isótopos estáveis. Na natureza, a maioria dos elementos apresenta-se como uma mistura de isótopos de abundância variada. O Quadro 3.1 mostra a composição isotópica de alguns elementos de interesse na nutrição.

Traçadores radioativos

A capacidade de emitir radiação, característica dos marcadores radioativos, permite que estes sejam identificados e medidos em qualquer local do organismo, razão pela qual são considerados “verdadeiros traçadores”. Eles podem ser adquiridos por preço razoável e a técnica para sua identificação

e medida é tida como simples e sensível, podendo ser realizada em todas as partes do organismo. Por sua facilidade de identificação, doses mínimas são necessárias (equivalentes a menos de um terço do que se recebe em um exame que utiliza raios X). No entanto, o método apresenta algumas desvantagens:

- A capacidade radioativa desses isótopos é temporária, o que limita o tempo da pesquisa, uma vez que alguns têm meia-vida de dias ou horas, como mostrado no Quadro 3.1.

Quadro 3.1. Composição isotópica de alguns elementos minerais de interesse na nutrição

Elemento	Radioisótopos		Isótopos estáveis	
	Nº de massa	Meia-vida	Nº de massa	Abundância (%)
Ca			40	96,9
	45	165 d	42	0,6
	47	4,53 d	43	0,1
			44	2,1
			46	0,004
			48	0,9
Zn	65	243,6 d	64	48,6
	69	13,9 h	66	27,9
			67	4,1
			68	18,8
			70	0,6
Fe	55	2,6 a	54	5,8
	59	45,1 d	56	91,7
			57	2,2
			58	0,3
I		127	0,3	
Cu	64	12,7 h	63	69,2
			65	30,8

d = dias; h = horas; a = anos.

- A manutenção dos equipamentos utilizados para sua medição é dispendiosa e, por questões de segurança, exige cuidados especiais de manuseio. Seu emprego é restrito a um isótopo de cada vez, para evitar o perigo de sobrecarga radioativa.
- Contudo, a maior desvantagem do método com isótopos radioativos está relacionada a questões éticas, sendo seu uso questionável, conforme já salientado anteriormente, em gestantes, nutrízes e crianças, grupos considerados “alvos” de pesquisa em nutrição.

Traçadores estáveis

Com o mesmo número de prótons e características químicas iguais, os isótopos estáveis de um elemento diferem entre si apenas em relação às suas massas atômicas, o que permite serem identificados e quantificados em organismos vegetais e animais. Os marcadores estáveis apresentam vantagens em comparação com os radioativos porque:

- Possuindo núcleos estáveis, não emitem radiação.
- Apresentam massas atômicas diferentes e percentuais de abundância distintos e constantes, como verificado no Quadro 3.1, características que possibilitam a sua diferenciação e medida.
- Estão presentes universalmente na natureza e no organismo humano, o que os caracteriza como inócuos. Seu uso não representa perigo, mesmo para crianças, gestantes e nutrízes.
- A ausência de radiação, decorrente da estabilidade de seu núcleo, permite o emprego de vários isótopos simultaneamente e por repetidas vezes.
- Amostras podem ser estocadas sem prazo de validade.

Pelas razões descritas, os isótopos estáveis têm sido tratados como “perfeitos” no papel de traçadores biológicos, uma vez que o emprego destes é realizado a partir dos princípios de enriquecimento e diluição isotópica. Em

um ambiente onde a distribuição isotópica de um elemento é constante, a razão entre eles também é. Assim, se alterado quantitativamente determinado isótopo, a relação entre eles será, por consequência, modificada, permitindo dessa maneira a quantificação da diferença. Essa técnica, denominada análise por diluição isotópica, permite a quantificação do elemento de interesse em amostras, medindo-se sua razão isotópica, após a adição de uma quantidade conhecida de um isótopo (*spike* = referencial), com percentual de abundância elevado (enriquecido) que o diferencia daquele apresentado no elemento em sua forma natural. O principal mérito dessa técnica é que, uma vez alcançado o equilíbrio isotópico, a precisão e a exatidão das análises não são prejudicadas pela recuperação incompleta do analito e os resultados não são afetados durante os processamentos químicos. Essa metodologia tem sido reconhecida como efetiva na determinação de elementos-traço e amplamente utilizada nas áreas de geologia, agricultura, controle ambiental e medicina^{24,40}. No campo da nutrição, essa técnica possibilita estudos de biodisponibilidade, de interação e necessidades de nutrientes, além de avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação a alguns nutrientes, de toxicidade de elementos essenciais e tóxicos, e ainda da cinética de nutrientes^{31,47}.

Com o princípio do enriquecimento, assume-se que o traçador (elemento enriquecido em determinado isótopo) se comportará da mesma maneira que o elemento natural presente no alimento e no organismo, inclusive nos processos de absorção e metabolismo. Nessas condições, cada indivíduo avaliado num modelo de estudo é considerado controle dele mesmo.

Histórico do uso de isótopos estáveis

O primeiro trabalho realizado com isótopos estáveis foi publicado por Schoenheimer e Rittenberg, em 1935. Os autores utilizaram o ²H, também conhecido como deutério, em estudo do metabolismo intermediário, com modelos animais (camundongos e cachorros) e humanos. Em 1939, quando o ¹⁵N tornou-se disponível, os mesmos pesquisadores publicaram novo estudo, dessa vez com relação ao metabolismo das proteínas. No entanto,

a primeira experiência publicada com isótopos estáveis de um elemento mineral somente ocorreu em 1963, por Lowman e Krivit³³, que utilizaram a técnica de ativação atômica de nêutrons para a quantificação no plasma, do ⁵⁹Fe e ⁵⁸Fe, isótopos radioativos e estáveis, respectivamente, com o objetivo de avaliar os dois métodos simultaneamente. O trabalho, considerado um marco na pesquisa com elementos inorgânicos, só foi possível graças aos avanços tecnológicos ocorridos naquela década, que permitiram a determinação de elementos-traço em amostras biológicas.

DESENVOLVIMENTO DE EXPERIMENTO COM ISÓTOPOS

Preparo e disponibilidade comercial

A produção de isótopos estáveis enriquecidos é feita por empresas especializadas, localizadas sobretudo nos Estados Unidos e na Europa, sendo, normalmente, elas mesmas as próprias fornecedoras. No momento, são conhecidos e utilizados diferentes processos de separação de isótopos com vista a esse tipo de produção, entre eles a separação eletromagnética, por centrifugação, a *laser* e físico-química. Até meados da década de 1970, a separação eletromagnética era a única técnica empregada, cujo processo dependia de um reator nuclear. A partir dessa data, o desenvolvimento de outros processos favoreceu a queda nos custos de produção dos isótopos estáveis, bem como do seu preço no mercado, despertando o interesse de empresas de capital privado para investimentos nesse setor, embora com presença ainda acanhada. A partir de 1987, com a queda das pesquisas no campo da física nuclear e com a constatação dos resultados promissores das novas tecnologias, a indústria dos isótopos estáveis foi então redirecionada para a aplicação destes na área da saúde.

Apesar dos avanços ocasionados pelas novas técnicas de separação, estas ainda são limitadas para muitos isótopos, obrigando o emprego da separação eletromagnética e justificando, assim, o preço elevado de muitos elementos

enriquecidos e a centralização comercial dos isótopos estáveis por empresas estatais. De acordo com Pokidychev e Pokidycheva⁴², no ano de 1997 a contribuição da técnica de separação eletromagnética para a produção de isótopos estáveis, na Rússia, foi de aproximadamente 30%.

Preparo de alimentos com isótopos enriquecidos

Com relação ao alimento para consumo, o enriquecimento ou marcação com isótopos estáveis pode ser realizado de forma intrínseca ou extrínseca. Nos dois casos, utiliza-se uma solução contendo o elemento enriquecido isotopicamente.

A marcação intrínseca consiste no enriquecimento isotópico do alimento ainda na fase inicial de sua produção. Para alimentos vegetais, utiliza-se a imersão da raiz da planta numa solução nutritiva, previamente preparada, contendo a solução enriquecida com o isótopo. Para alimentos de origem animal, o enriquecimento é feito na ração. Nos dois casos, melhores resultados são obtidos quando as doses são injetadas no animal ou no caule da planta. Todavia, por se tratar de processo biológico, a marcação intrínseca do alimento torna-se mais trabalhosa, demorada e dispendiosa, razão pela qual a marcação extrínseca tem sido eleita como melhor opção^{10,17}.

A marcação extrínseca se constitui na adição da solução isotópica ao alimento ou refeição, já pronto para o consumo. Contudo, deve-se ater para que a solução seja cuidadosamente misturada, respeitando um tempo mínimo de espera de doze horas, de forma a permitir a perfeita interação do conteúdo isotópico da solução com aquele naturalmente presente no alimento ou na preparação⁵⁶.

Doses e formas de administração em humanos

Em humanos, a administração de solução com isótopo estável enriquecido pode ser realizada via oral e/ou intravenosa. Habitualmente, as soluções são administradas com sulfato ou citrato, dissolvendo-se no ácido corres-

pondente as quantidades do isótopo, normalmente adquirido na forma de metal ou de óxido. As doses devem permitir sua identificação e medida, sem, no entanto, influenciar a quantidade natural presente no organismo.

As doses podem ser únicas ou múltiplas, exigindo estas últimas maior custo operacional. Tanto a dose oral quanto a intravenosa devem possibilitar a quantificação e o rastreamento do isótopo administrado, razão pela qual torna-se essencial:

- O conhecimento prévio da concentração do nutriente, normalmente apresentada no tecido ou fluido biológico, onde o traçador será rastreado.
- Os percentuais de absorção do nutriente no organismo, considerados em função da ingestão recomendada.

A administração da dose oral é realizada a partir da marcação extrínseca, em que uma quantidade da solução isotópica (dose), de concentração previamente determinada, é acrescentada ao alimento ou preparação antes de ser servido ao indivíduo.

Para a administração da dose intravenosa, vários cuidados são necessários tanto em relação ao seu preparo quanto à sua aplicação. A legislação brasileira determina que soluções injetáveis sejam preparadas sob a responsabilidade de um profissional farmacêutico⁶. No preparo dessa solução é imprescindível o emprego de material apirogênico e esterilizado, além do ajuste dela para o pH sanguíneo. Antes da sua aplicação, exige-se que a solução injetável seja, também, submetida a testes pirogênicos e de esterilidade. A solução deve ser injetada por meio de um cateter, colocado na veia antecubital, seguida da aplicação de 5 mL de solução fisiológica, para lavagem do cateter e garantia de que a dose foi completamente administrada. Todos esses procedimentos e cuidados devem ser realizados com acompanhamento médico e de acordo com os rigores hospitalares. Para melhor se certificar da quantidade do isótopo administrada, é imprescindível a pesagem da seringa, em balança analítica, antes e após a aplicação de seu conteúdo.

Rastreamento do isótopo no organismo

Depois de administrada a solução isotópica, várias técnicas podem ser utilizadas para acompanhamento do enriquecimento do isótopo no organismo. Nesse sentido podem ser medidos a retenção nos tecidos e o aparecimento nas fezes, no plasma e na urina. Na espécie humana, o método favorece estudos longitudinais e dos efeitos de enfermidades no metabolismo, em qualquer estágio de vida, assim como nas condições fisiológicas de crescimento, gestação e lactação.

Retenção nos tecidos

Esse tipo de rastreamento depende da incorporação do nutriente nos tecidos. Em humanos, na prática, essa facilidade só tem sido observada para o ferro, dada sua alta incorporação na hemoglobina. No entanto, verificam-se possibilidades de estudos para o zinco e o selênio. Assumindo-se que 80% da quantidade de ferro ingerida é incorporada à hemoglobina e que o período envolvido no processo é de aproximadamente catorze dias, orienta-se que as amostras de sangue sejam tomadas após esse prazo. As doses de isótopos a serem administradas nesse caso dependem do volume sanguíneo. Assim, quanto maior a área corporal, maior a quantidade de isótopos a ser administrada e adquirida. O método permite avaliar diferentes alimentos em um mesmo indivíduo, desde que respeitado o intervalo mínimo de catorze dias.

Rastreamento fecal

O rastreamento fecal de traçadores utiliza o mesmo protocolo do tradicionalmente conhecido método de balanço químico, quantificando o isótopo excretado. Uma vez que o método não permite a quantificação direta das perdas endógenas, se o isótopo for administrado apenas por via oral, os resultados referem-se à absorção aparente, determinados pela diferença entre o ingerido e o excretado nas fezes. No entanto, se utilizado o enriquecimento

com dois isótopos simultaneamente, a interação de nutrientes também poderá ser verificada, embora o método apresente limitações para nutrientes com percentuais de absorção considerados baixos⁴⁶.

Rastreamento no plasma

Para o rastreamento no plasma, duas técnicas diferentes podem ser utilizadas: o aparecimento ou o decaimento no plasma.

Aparecimento no plasma

Como o próprio nome diz, essa técnica permite medir o aparecimento do isótopo no plasma após sua administração oral. Amostras de sangue são tomadas com intervalos de 5, 15, 30 e 60 minutos e por mais seis horas, após administração oral. O grau de enriquecimento pode ser usado como referência. A absorção é calculada como a área da curva na qual se identifica o aumento do elemento. A técnica favorece apenas estudos comparativos.

Decaimento no plasma

Com essa técnica são usados dois traçadores e duas vias de administração, sendo uma oral e a outra intravenosa. Após a administração dos isótopos, coletas de sangue são realizadas nas seis primeiras horas e, depois, por três dias. Tanto o aparecimento dos isótopos da dose oral quanto o desaparecimento dos administrados por via intravenosa são medidos no plasma. Assim a fração oral absorvida é determinada pelo cálculo do decaimento da concentração dos traçadores.

Rastreamento urinário

Para o rastreamento urinário também são utilizados dois traçadores e as vias de administração oral e intravenosa. Em seguida, coletas de urina de 24 horas devem ser realizadas por um período de sete dias. Destas, de três a cinco amostras serão analisadas, uma vez que deve ser respeitado o tempo necessário para que ocorra no organismo a interação da dose oral com a intravenosa. Esse período dependerá das características metabólicas de cada nutriente. Para o cálcio, por exemplo, esse tempo é de 24 horas, enquanto para o zinco, de 48 horas³⁷. Portanto, o início do dia da coleta, bem como o número de coletas por indivíduo e suas respectivas análises, devem ser considerados de acordo com o nutriente e o desenho metodológico adotado.

A técnica com duplo traçador e rastreamento urinário foi primeiro utilizada por Yergey *et al.*⁶² para determinação da absorção de cálcio, sendo posteriormente modificada por Friel *et al.*¹⁸ para estudos com zinco. A fração absorvida foi calculada considerando a razão da atividade das doses oral e intravenosa administradas. A dose intravenosa foi administrada com a finalidade de normalizar a massa do compartimento de distribuição do elemento no organismo, permitindo o cálculo do *turnover* de zinco no plasma e a avaliação do estado nutricional do indivíduo relativo àquele nutriente. Os resultados encontrados mostraram vantagens no uso de amostras urinárias em relação à técnica de balanço metabólico. Com o compartimento de troca em equilíbrio de massa, a razão dos dois traçadores administrados, presentes na urina, permite a estimativa da fração absorvida do mineral²⁸. A fração oral absorvida é dada pela mudança na razão dos isótopos administrados, segundo a fórmula a seguir.

$$\% \text{ de absorção} = \frac{\% \text{ natural do } ^{67}\text{Zn}}{\% \text{ natural do } ^{70}\text{Zn}} \times \frac{\text{Dose } ^{70}\text{Zn } (\mu\text{g})}{\text{PM } ^{70}\text{Zn na sol.}} \times \frac{R_{\text{oral}} - R_{\text{nat}}}{R_{\text{nat}}} \times 100$$

$$\times \frac{\text{Dose } ^{67}\text{Zn } (\mu\text{g})}{\text{PM } ^{67}\text{Zn na sol.}} \times \frac{R_{\text{IV}} - R_{\text{nat}}}{R_{\text{nat}}}$$

em que:

% natural do ^{67}Zn = percentual de abundância natural do ^{67}Zn (oral);

% natural do ^{70}Zn = percentual de abundância natural do ^{70}Zn (intravenoso);

Dose ^{70}Zn (μg) = dose intravenosa;

Dose ^{67}Zn (μg) = dose oral;

PM ^{70}Zn na sol. = peso molecular do ^{70}Zn solução intravenosa;

PM ^{67}Zn na sol. = peso molecular do ^{67}Zn solução oral;

R_{oral} = razão Zn 67/66 na amostra (resultados obtidos no espectrômetro de massa);

R_{iv} = razão Zn 70/66 na amostra (resultados obtidos no espectrômetro de massa);

R_{nat} = razão Zn 67/66 e Zn 70/66 numa solução-padrão de Zn (resultados obtidos no espectrômetro de massa).

Lowe et al.³² compararam a estimativa da fração de zinco absorvida (FZA) utilizando isótopos estáveis e quatro tipos de monitoração: balanço químico (BQ), monitoração fecal (MF), análise de decaimento no plasma (AD) e razão de duplo traçador isotópico (RDTI). Os quatro métodos foram aplicados em cada uma de um total de seis mulheres. Como referência, foi utilizado um modelo de compartimentos, com base em um estudo com isótopos radioativos. Os autores concluíram que os métodos BQ e MF são trabalhosos e superestimam a FZA. O método AD, apesar de relativamente correto, tem a inconveniência de necessitar de várias coletas de sangue por vários dias, ao passo que a técnica RDTI proporciona a medida correta da FZA, podendo ser utilizada apenas uma porção de urina, obtida durante três dias consecutivos após a administração do traçador, sendo o método recomendado.

Coleta de material biológico

Todos os indivíduos responsáveis pela coleta de material biológico devem ser devidamente instruídos para esse tipo de procedimento, instrução que merece ser lembrada e enfatizada a cada coleta. Todo material utilizado nesse processo necessita de cuidados prévios de limpeza, incluindo a desmineralização, quando das análises de metais.

Coleta de sangue

Para a coleta de sangue devem ser utilizadas agulha e seringa descartáveis, sendo os volumes normalmente retirados da veia antecubital com o indivíduo em jejum de doze horas.

Para a separação das frações sanguíneas (plasma e eritrócitos) é necessária a centrifugação do volume de sangue coletado, tratamento que deve ser realizado imediatamente após a coleta, utilizando tubos de centrífuga, de polipropileno, contendo anticoagulante.

Para armazenamento das frações sanguíneas, estas deverão ser acondicionadas em microtubos (Eppendorfs), com capacidade de aproximadamente 1,5 mL e imediatamente congeladas em temperatura de, no mínimo, 18°C.

Coleta de urina de 24 horas

Entende-se por “urina de 24 horas” o volume de urina coletado a partir da segunda urina de um dia até a primeira do dia seguinte. Normalmente, utilizam-se para as coletas de urina frascos incolores, com capacidade aproximada de 2 L e tampa rosqueada, previamente higienizados e desmineralizados, se o experimento for com minerais, e devidamente identificados. Iniciada a coleta, toda a urina armazenada no período de 24 horas deverá ser mantida sob refrigeração até a entrega do volume total coletado. O volume total de urina excretado nas 24 horas, depois de aferido e cuidadosamente homogeneizado, poderá ser subdividido em alíquotas de aproximadamente 200 mL, armazenados em recipientes menores (300 mL), com a finalidade de serem armazenadas em temperatura de -18°C até tratamento para as análises necessárias. Normalmente, o armazenamento de três alíquotas de cada coleta de 24 horas é considerado suficiente.

Coleta de fezes

As fezes, depois de coletadas em recipientes específicos, devem ser esterilizadas, liofilizadas e homogeneizadas, podendo em seguida ser armazenadas em temperatura ambiente.

Técnicas para a quantificação dos isótopos estáveis

A quantificação dos isótopos estáveis e a determinação das razões destes podem ser obtidas por duas técnicas analíticas: a análise por ativação de nêutrons ou a espectrometria de massa. Na análise por ativação de nêutrons (*neutrons activation analysis* – NAA), a amostra é submetida a fluxo de nêutrons produzido por reator nuclear, que ativa as partículas nucleares permitindo a diferenciação isotópica. Contudo, com o processo de ativação do núcleo, alguns nuclídeos com capacidade radioativa podem ser produzidos e medidos pelo detector, limitando a precisão da técnica para a determinação das razões isotópicas. Embora a separação dos nuclídeos radioativos seja uma alternativa possível, esta exige acréscimo de tempo e mão de obra que elevam os custos desta metodologia. Consequentemente, a espectrometria de massa tem sido a técnica preferida, uma vez que permite a distinção dos isótopos componentes de um elemento, possibilitando quantificar suas concentrações isotópicas⁹.

Para estudos de metabolismo em humanos, a aplicabilidade da razão isotópica depende, basicamente, da exatidão e precisão com que esta razão pode ser medida. Excelente precisão é demonstrada quando os percentuais de desvios para a razão situam-se entre 0,1 e 0,99%, referencial normalmente empregado para a avaliação de desempenho do método analítico⁵⁷.

Na busca por melhor precisão analítica, uma rápida evolução instrumental vem sendo registrada desde 1970. Diferentes tipos de ionização têm sido empregados, favorecendo o uso e o aperfeiçoamento da técnica de espectrometria de massa com disponibilidade de vários métodos de ionização: espectrometria de massa com ionização de elétrons (*electron ionization*

mass spectrometry – EIMS), espectrometria de massa com ionização térmica (*thermal ionization mass spectrometry* – TIMS), espectrometria de massa com bombardeamento atômico rápido (*fast-atom bombardment* – FABMS) e espectrometria de massa com fonte de plasma induzido (*inductively coupled plasma mass spectrometry* – ICP-MS)^{20,27,36,45,48,49,50,60}. Características e aplicações de cada método podem também ser encontradas em Crews et al.⁸

A introdução no mercado de instrumentos com maior grau de eficiência e menor custo aumentou o potencial de uso da espectrometria de massa nas diversas áreas do conhecimento humano, destacando-se as áreas clínicas e da nutrição. Esses avanços têm possibilitado a determinação de concentrações de elementos inorgânicos em amostras biológicas e ambientais, em concentrações de ng/g, bem como a medida de pequenas mudanças na razão isotópica, propiciando maior conhecimento e compreensão da participação e importância dos elementos metais no binômio saúde/doença^{3,8,21,60}. Entre os métodos anteriormente referidos, o TIMS tem apresentado a vantagem da melhor precisão (0,03 a 0,5%), seguido pelo ICP-MS (0,3 a 1%). No entanto, por tratar-se de método monoelementar, o TIMS exige a completa separação química do analito de interesse e tempo de análise por amostra de aproximadamente uma hora, fatores considerados desvantajosos em relação ao ICP-MS, que possui capacidade analítica multielementar com um tempo de 5 a 10 minutos por amostra. Contudo, interferentes poliatômicos, formados pela combinação do argônio (gás utilizado para a formação do plasma) com componentes da matriz analisada, podem ser fator limitante para a precisão esperada para o ICP-MS quando isótopos com abundância <10% são utilizados.

Preparo da amostra para análise

Normalmente, todo método analítico exige a preparação prévia da amostra. Dependendo do método empregado, faz-se necessária a separação do material orgânico e de outros elementos interferentes presentes, implicando o uso de reagentes, equipamentos e materiais auxiliares. Nesse

aspecto, as condições físicas, instrumentais e técnicas do laboratório são pontos considerados essenciais para procedimentos analíticos e êxito no uso da metodologia.

Comitê de Ética

Embora o uso dos isótopos estáveis como traçadores biológicos seja considerado inócuo, todo protocolo de pesquisa que envolva humanos deve ser submetido à apreciação e à aprovação de um comitê de ética para a pesquisa, conforme determinado por legislação pertinente (Resolução n. 196/1996)^{7,61}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do exposto, observa-se que não existe um protocolo ideal de pesquisa. O delineamento de cada estudo dependerá fundamentalmente dos objetivos a alcançar, das características do nutriente de interesse e da população-alvo do estudo. Nesse sentido, para o planejamento de estudos utilizando isótopos estáveis, alguns outros pontos devem ser antecipadamente analisados com cuidado:

- Atenção especial deve ser dada ao entendimento acerca do metabolismo do(s) nutriente(s) de interesse e de suas mudanças segundo o estágio de vida, as condições fisiológicas, o estado clínico e o estilo de vida da população-alvo do trabalho.
- É necessário investigar atentamente as condições analíticas disponíveis, como a precisão instrumental, considerada um dos fatores determinantes para a aquisição dos isótopos e da quantidade de amostra a ser utilizada.
- A formação de equipe multidisciplinar também é imprescindível. A aplicação do método envolve conhecimentos de áreas específicas ligadas ao alimento e ao metabolismo humano, preparo e administração

de soluções orais e intravenosas, além daqueles da química analítica, da operacionalização instrumental e da estatística.

- O grau de enriquecimento dos isótopos é outro ponto importante a ser lembrado, uma vez que quanto melhor a precisão instrumental e menor a abundância natural dos isótopos a serem utilizados, menor também o grau de enriquecimento necessário.
- O preço dos isótopos enriquecidos, por outro lado, dependerá da forma química na qual se deseja adquiri-lo (metal, óxido ou incorporação molecular), do seu percentual de abundância natural, do grau de enriquecimento necessário, da disponibilidade no mercado, do número de fornecedores e da quantidade a ser adquirida. Assim, isótopos com menor percentual de abundância natural e maior percentual de enriquecimento apresentam preço comercial mais elevado, visto que podem ser mais facilmente identificados e medidos. Durante o processo de aquisição dos isótopos devem ser observados, ainda, com detalhes, as taxas de câmbio, o custo do transporte e o tempo de entrega.
- A técnica de espectrometria de massa normalmente exige tratamento prévio das amostras para análise, o que demanda maior tempo de trabalho.
- As análises de elementos metais exigem cuidados especiais de controle de contaminação ambiental, incluindo a lavagem ácida do material, com padronização prévia do método a ser utilizado. O uso de sala limpa, capela de fluxo laminar, reagentes e água com alto grau de pureza é indispensável.

A metodologia com traçadores isotópicos estáveis apresenta-se como oportunidade de resposta a numerosas questões da nutrição e da saúde ainda não esclarecidas.

Porém, além de tudo que foi exposto neste capítulo, também chamamos a atenção para as pesquisas que estarão revolucionando os conhecimentos da nutrição, envolvendo ferramentas e conhecimentos de biologia molecular e de nutrição, denominadas de Nutrigenômica ou de Genômica Nutricional.

Assim, a genômica, a transcriptômica, a proteômica, a metabolômica e ainda a lipidômica, permitirão desvendar mecanismos importantes de como os nutrientes exercem suas funções no organismo. Avaliarão as influências genéticas e do meio ambiente que poderiam interferir na resposta dos indivíduos quanto ao estado nutricional relativo aos nutrientes em particular, e que podem ser de extrema importância para manutenção da saúde e redução do risco de doenças. Permitirão ainda a descoberta de novos biomarcadores em nutrição, que possibilitarão prever o maior ou menor risco de enfermidades antes do seu aparecimento. Com o aumento do conhecimento a respeito da relação alimentos, dietas e genoma, o nutricionista poderá indicar um direcionamento para a nutrição personalizada. Na Figura 3.1, pode-se resumir como deverão ser conduzidas as pesquisas nessa área^{2,16,19,34,44,53,63}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, S.A. Using stable isotopes to assess mineral absorption and utilization by children. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, n. 6, p. 955-64, 1999.
2. BARALLOBRE-BARREIRO, J.; YUEN-LI, C.; MAYR, M. La proteomica y la metabolomica: los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de biomarcadores. *Rev Esp Cardiol.* v. 66, n. 8, p. 657-61, 2013.
3. BARNES, R.M. Advances in inductively coupled plasma mass spectrometry: human nutrition and toxicology. *Anal. Chim. Acta*, Amsterdam, v. 283, p. 115-30, 1993.
4. BECKER, J.S.; DIETZE, H.J. Inorganic trace analysis by mass spectrometry. *Spectrochim. Acta*, part B, Amsterdã, p. 1475-506, 1998.
5. CENCIC, A.; LANGERHOLC, T. Functional cell models of the gut and their applications in food microbiology-a review. *Int. J. Food Microbiol.*, v. 141, suppl. 1, p. S4-14, 31 jul. 2010.
6. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Ministério da Saúde. *Resolução n. 292*, de 24 de maio de 1996.
7. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Ministério da Saúde. *Resolução n. 196*, de 10 de novembro de 1996.
8. CREWS, H. M. et al. Mass spectrometric methods for studying nutrient mineral and trace element absorption and metabolism in humans using stable isotopes. *Analyt.*, Cambridge, v. 119, p. 2491-514, 1994.
9. CREWS, H. M. et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). In: MELLON, F.A.; SANDSTRÖM, B. *Stable isotopes in human nutrition, inorganic nutrient metabolism*. Londres: Harcourt Brace, 1996. p. 97-115.
10. EGAN, C.B. et al. Zinc absorption in women: comparison of intrinsic and extrinsic stable-isotope labels. *J. Clin. Nutr.*, Filadélfia, v. 53, p. 547-53, 1991.

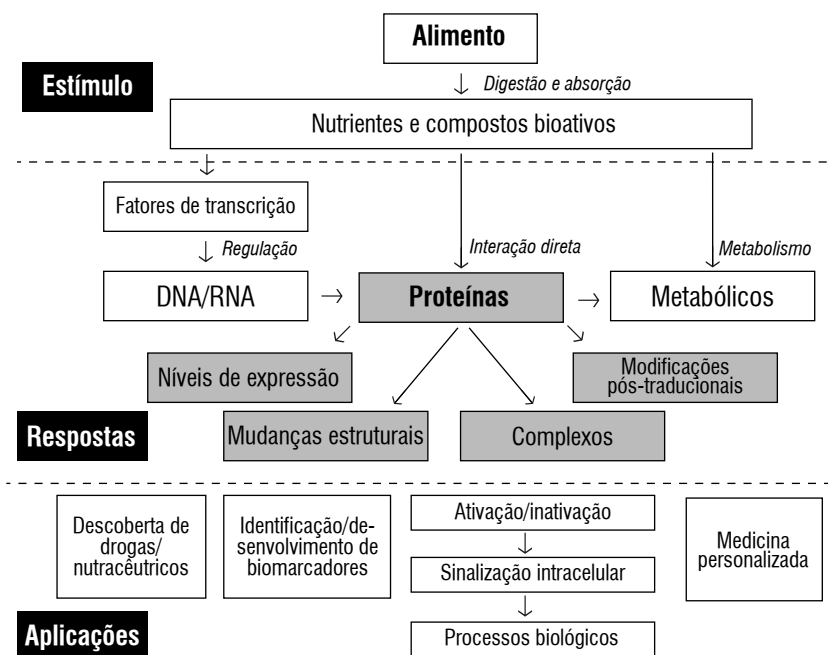


Figura 3.1. Efeito dos nutrientes da dieta nas proteínas e as principais aplicações da nutriproteômica. Alimento digerido é transformado em nutrientes que podem agir estimulando e influenciando a expressão de DNA e RNA (nutrigenômica) por meio de fatores de transcrição, e, indiretamente, a expressão proteica e expressão de metabolitos (nutriproteômica e nutrimetabolômica respectivamente). Proteínas podem ser afetadas diretamente, bem como por meio de interações com os nutrientes dos alimentos, causando modificações pós-translacionais, mudanças estruturais e complexação com outras moléculas. Estudos dessas respostas proteicas podem ajudar nas pesquisas nutricionais envolvendo drogas (medicamentos), nutraceuticos, descoberta de biomarcadores e na medicina personalizada.¹⁹

11. FAIRWEATHER-TAIT, S.J. Bioavailability of trace elements. *Food Chem.*, Oxford, v. 43, p. 213-7, 1992.
12. FAIRWEATHER-TAIT, S.J. et al. The measurement of exchangeable pools of zinc using the stable isotope ^{70}Zn . *Br. J. Nutr.*, Wallingford, v. 70, p. 221-34, 1993.
13. FAIRWEATHER-TAIT, S.J.; HURRELL, R. F. Bioavailability of minerals and trace elements. *Nutr. Res. Rev.*, Wallingford, v. 9, p. 295-324, 1996.
14. FAIRWEATHER-TAIT, S.J. et al. The usefulness of in vitro models to predict the bioavailability of iron and zinc: a consensus statement from the HarvestPlus expert consultation. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 75, n. 6, p. 371-4, nov. 2005.
15. FAIRWEATHER-TAIT, S.; PHILLIPS, I.; WORTLEY, G.; et al. The use of solubility, dialyzability, and Caco-2 cell methods to predict iron bioavailability. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 77, n. 3, p. 158-65, maio 2007.
16. FERGUSON, L.R. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 109, p. 452-8, 2009.
17. FOX, T. E. et al. Intrinsic labelling of different foods with stable isotope of zinc (^{67}Zn) for use in bioavailability studies. *Br. J. Nutr.*, Wallingford, v. 66, p. 57-63, 1991.
18. FRIEL, J. K. et al. The analysis of stable isotopes in urine to determine the fractional absorption of zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 55, p. 473-7, 1992.
19. GANESH, V.; HETTIARACHCHY, N.S. Nutriproteomics: a promising tool to link diet and diseases in nutritional research. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1824 (2012), 1107-17.
20. GEROTTO, M. et al. Interference effects and their control in ICP-MS analysis of serum and saline solutions. *Microchem. J.*, Amsterdã, v. 51, p. 73-87, 1995.
21. HEUMANN, K.G. et al. Precision and accuracy in isotope ratio measurements by plasma source mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.*, Letchworth, v. 13, p. 1001-8, 1998.
22. HOTZ, C. Evidence for the usefulness of in vitro dialyzability, Caco-2 cell models, animal models, and algorithms to predict zinc bioavailability in humans. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 75, n. 6, p. 423-35, nov. 2005.
23. HOUSE, W.A. Trace element bioavailability as exemplified by iron and zinc. *Field Crops Res.*, Amsterdã, v. 60, p. 115-41, 1999.
24. HWANG, T.; JIANG, S. Determination of trace amounts of zinc in water sample by flow injection isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst*, Cambridge, v. 122, p. 233-7, 1997.
25. JACKSON, M.J. The assessment of bioavailability of micronutrients: Introduction. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 51, suppl. 1, p. S1-S2, 1997.
26. JUNQUEIRA-FRANCO, M.V.M. et al. Aplicações clínicas de isótopos estáveis: utilização da técnica de espectrometria de massa. *Cad. Nutrição*, São Paulo, v. 18, p. 35-54, 1999.
27. KASTENMAYER, P. et al. A double stable isotope technique for measuring iron absorption in infants. *Br. J. Nutr.*, v. 71, p. 411-24, 1994.
28. KING, J.C. et al. The double isotope tracer method is a reliable measure of fractional zinc absorption. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Basingstoke, v. 51, p. 787-8, 1997.
29. KING, J.C. et al. Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 130, p. 1360S-6S, 2000.

30. KING, J.C. et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 74, n. 1, p. 116-24, 2001.
31. LOWE, N.M. et al. A compartmental model of zinc metabolism in healthy women using oral and intravenous stable isotope tracers. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 65, p. 1810-9, 1997.
32. LOWE, N.M. et al. Comparison of estimates of zinc absorption in humans by using 4 stable isotopic tracer methods and compartmental analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 71, n. 2, p. 523-9, 2000.
33. LOWMAN, J.T.; KRIVIT, W. New in vivo tracer method with the use of nonradioactive isotopes and activation analysis. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 61, p. 1042-8, 1963. In: TURNLUND, J.R. The use of stable isotopes in mineral nutrition research. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 119, p. 7-9, 1989.
34. LIETZ, G.; OXLEY, A.; LEUNG, W.; HESKETH, J. Single nucleotide poly-morphisms upstream from the β -carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. *J Nutr*, v. 142, p. 1615-55, 2012.
35. LYNCH, S. The precision of in vitro methods and algorithms for predicting the bioavailability of dietary iron. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 75, n. 6, p. 436-45, nov. 2005.
36. MARÉCHAL, C.N. et al. Precise analysis of copper and zinc isotopic compositions by plasma-source mass spectrometry. *Chem. Geol.*, Amsterdã, v. 156, p. 251-73, 1999.
37. MELLON, F.A.; SANDSTRÖM, B. *Stable isotopes in human nutrition, inorganic nutrition metabolism*. Londres: Academic Press, 1996.
38. [NRC] NATIONAL RESEARCH COUNCIL; Committee on Diet and Health; Food and Nutrition Board. *Diet and Health: implication for reducing chronic disease risk*. Washington, D.C.: National Academy Sciences, 1989, 749p.
39. [NRC] NATIONAL RESEARCH COUNCIL; Food and Nutrition Board. *Committee improving America's diet and health: interpretation and application of the recommendations in the diet and health report*. Washington, D.C.: National Academy Sciences, 1991, p.84-111.
40. OHATA, M. et al. Isotope dilution analysis of Se in human blood serum by using high-power nitrogen microwave induced plasma mass spectrometry coupled with a hydride generation technique. *Anal. Chem.*, Columbus, v. 70, n. 13, p. 2726-30, 1998.
41. [OMS] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Elementos traço na nutrição e saúde humanas*. São Paulo: Roca, 1998.
42. POKIDYCHEV, A.; POKIDYCHEVA, M. Development of stable isotope manufacturing in Russia. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, Amsterdã, v. A438, p. 7-10, 1999.
43. RENNIE, M. J. An introduction to the use of tracers and metabolism. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 58, n. 4, p. 935-44, 1999.
44. ROESSNER, U.; BOWNE, J. What is metabolomics all about? *Bio-techniques*. v. 46, p. 363-5, 2009.
45. ROTH, E. Critical evaluation of the use and analysis of stable isotopes. *Pure & Appl. Chem.*, v. 69, n. 8, p. 1753-828, 1997.
46. SANDSTRÖM, B. Methods for studying mineral and trace element absorption humans using stable isotopes. *Nutr. Res. Rev.*, Wallingford, v. 6, p. 71-95, 1993.

47. SANDSTRÖM, B. Considerations in estimates of requirements and critical intake of zinc. Adaptation, availability and interactions. *Analyst*, Cambridge, v. 120, p. 913-5, 1995.
48. SANDSTRÖM, B. Overview of isotopes methods and inorganic nutrient metabolism. In: MELLON, F.A.; SANDSTRÖM, B. (eds.). *Stable isotopes in human nutrition: inorganic nutrient metabolism*. Londres: Harcourt Brace, 1996, p.2-9.
49. SARKIS, J.E. et al. Determination of zinc isotope ratio in human urine by HR-ICP-MS. In: RIO SYMPOSIUM ON ATOMIC SPECTROMETRY, 7, 2002, Florianópolis. *Resumos...* Florianópolis: s.n., 2002.
50. SCHRAM, D.C. et al. Fundamental description of spectrochemical inductively coupled plasmas. *J. Anal. At. Spectrom.*, Letchworth, v. 11, p. 623-32, 1996.
51. SERFASS, R.E. et al. Intrinsic and extrinsic stable isotopic zinc absorption by infants from formulas. *Am. Inst. Nutr.*, p. 1661-9, 1989.
52. SHARP, P. Methods and options for estimating iron and zinc bioavailability using Caco-2 cell models: benefits and limitations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 75, n. 6, p. 413-21, nov. 2005.
53. TUCKER, K.L.; SMITH, C.E.; LAI, C-Q.; ORDOVAS, J.M. Quantifying diet for nutrigenomic studies. *Ann Rev Nutr.* v. 33, p. 349-71, 2013.
54. TURNLUND, J.R. The use of stable isotopes in mineral nutrition research. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 119, p. 7-14, 1989.
55. VAN CAMPEN, D.R.; GLAHN, R. P. Micronutrient bioavailability techniques: accuracy, problems and limitations. *Field Crops Res.*, Amsterdã, v. 60, p. 93-113, 1999.
56. VAN DOKKUM, W. et al. Study techniques. In: MELLON, F. A.; SANDSTRÖM, B. (eds.). *Stable isotopes in human nutrition: inorganic nutrient metabolism*. Londres: Harcourt Brace, 1996, p.23-42.
57. VAN HEUZEN, A.A. et al. Precision and accuracy attainable with isotope dilution analysis applied to inductively coupled plasma mass spectrometry: theory and experiments. *J. Anal. At. Spectrom.*, Letchworth, v. 4, p. 483-9, 1989.
58. VANDECASTEELE, C.; BLOCK, C.B. *Modern methods for trace element determination*. Chichester: John Wiley, 1993.
59. VANHAECKE, F. et al. Applicability of high-resolution ICP-mass spectrometry for isotope ratio measurements. *Anal. Chem.*, Columbus, v. 69, n. 2, p. 268-73, 1997.
60. VANHOE, H. et al. Use of inductively coupled plasma mass spectrometry for the determination of ultra-trace elements in human serum. *J. Anal. At. Spectrom.*, Letchworth, v. 9, p. 23-31, 1994.
61. VIEIRA, S.; HOSSNE, W.S. *A ética e a metodologia*. São Paulo: Pioneira, 1998.
62. YERGEY, A.L. et al. Direct measurement of dietary fractional absorption using calcium isotopic tracers. *Biomed. Env. Mass Spectrom.*, v. 14, p. 603-7, 1987.
63. WATERLAND, R.A. Epigenetic mechanism affecting regulation of energy balance. Many questions, few answers. *Annu Rev Nutr.* v. 34, p. 337-55, 2014.



NUTRIGENÔMICA E BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

Thomas Prates Ong
Silvia M. Franciscato Cozzolino

FUNDAMENTOS DA NUTRIGENÔMICA

Nutrigenômica representa uma área-chave para a nutrição que surgiu no contexto do pós-genoma humano⁸. Seu foco de investigação é a interação nutriente e gene que pode ocorrer de duas formas: nutrientes podem influenciar o funcionamento do genoma e, da mesma forma, variações no genoma podem influenciar a resposta individual à alimentação^{7,23}. Prevê-se que o principal impacto da nutrigenômica será a personalização, com base no genótipo, das recomendações nutricionais para a promoção da saúde e a redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis³⁵.

Essa disciplina científica recente baseia-se em um conjunto de princípios¹³:

- Dietas inadequadas, em determinados indivíduos e em determinadas situações, representam fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis.
- Nutrientes e compostos bioativos normalmente presentes nos alimentos alteram a expressão gênica e/ou a estrutura do genoma.

- A influência da dieta na saúde depende da estrutura genética do indivíduo.
- Determinados genes e suas variantes comuns são regulados pela dieta e podem participar de doenças crônicas não transmissíveis.
- Intervenções dietéticas baseadas na necessidade e estado nutricional, bem como no genótipo, podem ser utilizadas para desenvolver uma nutrição personalizada que otimize a saúde e previna ou mitigue doenças crônicas não transmissíveis.

De acordo com o mapeamento do genoma humano, temos cerca de 30 mil genes distribuídos em nossos cromossomos¹⁵. Parte desses genes codifica para proteínas, como enzimas, transportadores, hormônios e receptores necessários a processos, como digestão, absorção, metabolismo e excreção de nutrientes²⁶. Essas macromoléculas são produzidas a partir de informações codificadas no DNA, por meio da expressão gênica¹⁴ (Figura 4.1).

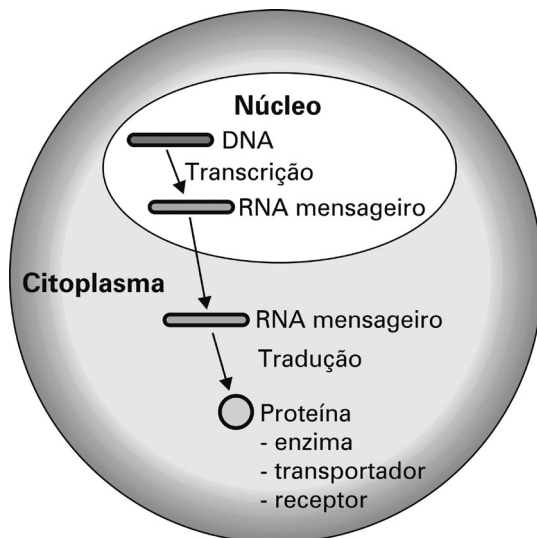


Figura 4.1. Expressão gênica.

Inicialmente, ocorre transcrição de sequência do DNA em RNA, que é, então, traduzido na proteína. Na transcrição, participam a enzima RNA polimerase e diferentes proteínas classificadas como fatores de transcrição. A enzima polimeriza ribonucleotídeos de acordo com a sequência de bases no gene. O RNA não apresenta timina; assim, cada adenina, guanina, timina e citosina no DNA corresponderá a uma uracila, citosina, adenina e guanina na molécula de RNA¹⁴.

Os genes apresentam regiões que codificam ou não para proteínas. Os promotores representam sequências regulatórias que, apesar de não serem codificantes, apresentam papel fundamental para indução da transcrição. Mais especificamente, a ligação de fatores de transcrição a essas regiões específicas nos genes resultam em alterações conformacionais na molécula de DNA, que possibilitam que a RNA polimerase inicie a transcrição. Nesse sentido, promotores podem ser entendidos como “interruptores” que ligam e desligam genes^{11,14}.

Na fase de tradução, o RNAm tem sua sequência traduzida na proteína. Diferentemente da transcrição, que ocorre no núcleo celular, esse processo ocorre no citoplasma, especificamente nos ribossomos. Cada trinca de bases representa um códon, que codifica para um aminoácido ou pode, ainda, sinalizar o término da proteína. Apesar de existirem 64 possibilidades de códons ($4 \times 4 \times 4 = 64$ combinações das bases adenina, citosina, guanina e uracila), existem apenas vinte aminoácidos. Isso ocorre porque diferentes códons podem codificar para um mesmo aminoácido. Nesse sentido, diz-se que o nosso código genético é degenerado ou redundante^{11,14}.

Nutrientes, além de serem importantes como provedores de energia (carboidratos e lipídios) ou cofatores enzimáticos (determinados minerais e vitaminas), também apresentam a capacidade de alterar a expressão gênica³. Os efeitos mais importantes dos alimentos no organismo ocorrem em nível molecular e podem ser tanto benéficos como deletérios, dependendo de quais genes têm a atividade alterada¹².

Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos (CBAs) podem alterar a expressão gênica em nível transcricional, de forma direta ou indireta⁵ (Figura 4.2). No primeiro caso, um nutriente ou seu metabólito tem atuação no

núcleo celular ao se ligar diretamente a um fator de transcrição e induzir a expressão gênica. Existem diferentes classes de fatores de transcrição e parte delas é ativada por nutrientes. Assim, por exemplo, destacam-se os receptores de vitamina D (*vitamin D receptor* – VDR) e vitamina A (*retinoic acid receptor* – RAR), que são ativados por calcitriol e ácido retinoico, respectivamente¹³.

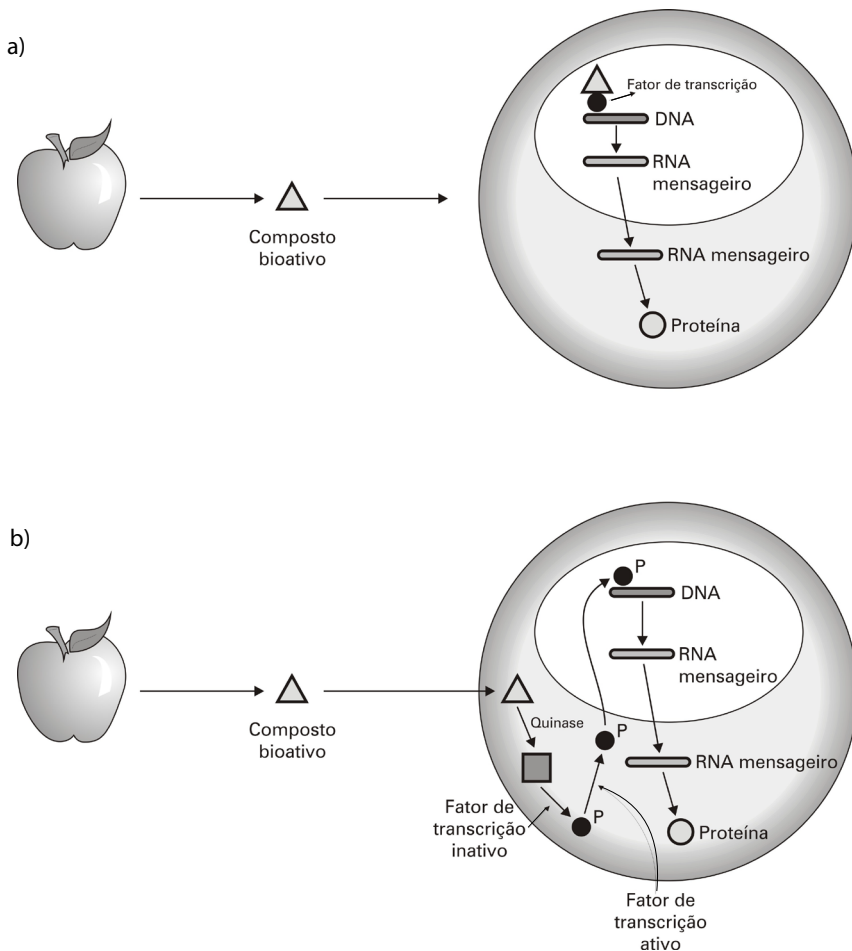


Figura 4.2. Nutrientes e compostos bioativos dos alimentos alteram a expressão gênica de forma direta (a) e indireta (b).

No segundo caso, o nutriente ou CBA atua no citoplasma, ativando, por exemplo, quinases que irão fosforilar um fator de transcrição que estava inativo. O fator de transcrição, ativado indiretamente, será translocado para o núcleo celular e ligado a regiões promotoras, induzindo a expressão gênica. Exemplos de CBAs que atuam dessa forma são o sulforafano (brócolis) e as catequinas (chá-verde)³¹. Descreve-se, ainda, que componentes dos alimentos podem modular a expressão gênica em nível pós-transcricional. Exemplos são o ferro⁵ e o beta-caroteno²¹.

Vale destacar que todo processo metabólico envolve ação de diversas proteínas, que são produzidas a partir da informação contida nas moléculas de RNAm, transcritas em uma determinada célula, tecido ou organismo. Alterações nos níveis de RNAm e de proteínas, como transportadores, enzimas, receptores, fatores de transcrição, entre outros, são importantes determinantes do fluxo de nutrientes ou metabólitos por meio de uma via bioquímica²⁶.

Verifica-se que, apesar de existirem diferenças significativas entre humanos quanto ao fenótipo, a identidade genética é de 99,9%. Nesse sentido, essa pequena diferença de 0,1% na sequência dos genomas está relacionada com características como altura, peso, cor do cabelo e, também, risco para doenças crônicas não transmissíveis e necessidades nutricionais¹³. Entre as diferentes formas de variação genética, destacam-se os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs; pronuncia-se *snips*). Nesse caso, substituições de uma base do DNA, que resultem na alteração do aminoácido codificado, podem ter importantes repercussões na função das proteínas sintetizadas^{7,14}.

Do ponto de vista nutricional, os SNPs poderiam ter papel importante na variação individual quanto à absorção e ao metabolismo de nutrientes²⁰. Nesse contexto, o genótipo poderia influenciar tanto a biodisponibilidade como as necessidades de micronutrientes. Um exemplo de polimorfismo que parece alterar a RDA do ácido fólico é o C677T no gene que codifica a enzima metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR)³⁰. Nesse caso, a substituição de uma citosina por timina na posição 677 do referido gene resulta em uma MTHFR mais termolábil e, em consequência, numa menor atividade enzi-

mática¹³. Indivíduos com esse SNP parecem necessitar de recomendações aumentadas de ácido fólico³⁰. Descreve-se que variações na sequência de genes relacionados com a absorção e metabolismo de micronutrientes deveriam ser considerados um dos principais critérios para suplementação com esses componentes de modo a se obter intervenções mais seguras e efetivas²⁷.

Apesar da importância nutricional dos minerais, são poucos, ainda, os estudos que têm avaliado o impacto do genótipo na biodisponibilidade e nas necessidades de micronutrientes, como cálcio, ferro e zinco²⁰. Nesse contexto, são de particular interesse polimorfismos em genes envolvidos na homeostase desses minerais.

ASPECTOS MOLECULARES DO CONTROLE HOMEOSTÁTICO DE NUTRIENTES

Por conta de sua essencialidade, bem como da toxicidade em altas concentrações, nutrientes como cálcio, ferro e zinco são submetidos a um controle homeostático bastante refinado. Para tanto, é necessária a atuação orquestrada de diferentes proteínas, ou seja, deve haver profundo controle da expressão dos genes que as codificam. Um ponto importante no qual esse controle homeostático ocorre é na regulação da absorção, em nível intestinal, desses nutrientes³⁰.

Cálcio

Em situações em que as concentrações plasmáticas de cálcio se reduzem, o calcitriol (forma ativa da vitamina D) atua no enterócito estimulando a absorção de cálcio proveniente da dieta¹⁷ (Figura 4.3). No núcleo do enterócito, o VDR, por não estar ativado pelos seu ligante (calcitriol), encontra-se associado aos promotores de genes que codificam para proteínas importantes para a absorção intestinal de cálcio². Exemplos são o TRVP6 e a calbindina, responsáveis pela captação e pelo transporte intracelular do mineral, respec-

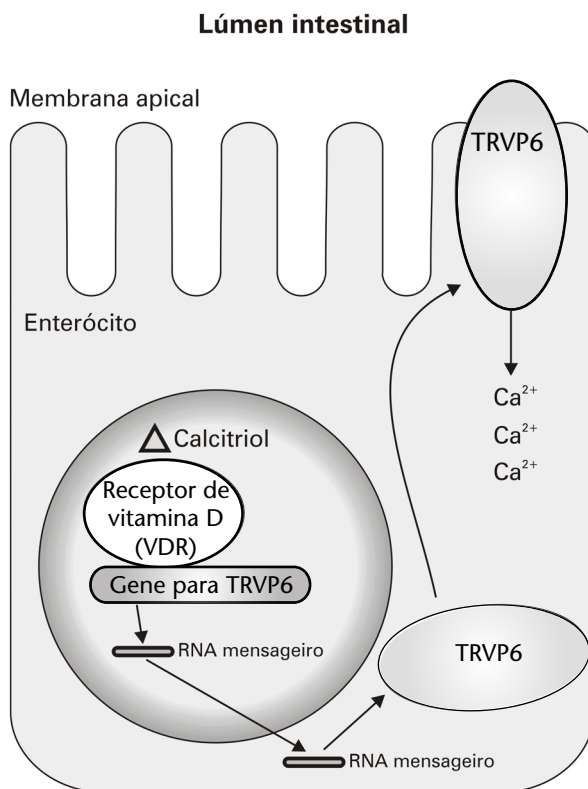


Figura 4.3. Vitamina D induz a expressão de genes relacionados à absorção intestinal de cálcio.

tivamente. Quando o calcitriol se liga ao VDR, alterações conformacionais no DNA permitirão que a RNA polimerase inicie a transcrição, no caso, dos genes para TRVP6 e calbindina. A maior síntese dessas proteínas possibilitará que mais cálcio da dieta seja captado e transportado no interior do enterócito e, então, distribuído no plasma^{2,17}.

Polimorfismos no gene que codifica para VDR poderiam estar associados a diferenças individuais quanto à absorção intestinal de cálcio^{9,32}. Observou-se que indivíduos com polimorfismos na região promotora desse gene apresentam maior risco de fraturas osteoporóticas. Consequências funcionais desses

SNPs envolvem redução da transcrição do gene para VDR, possivelmente em virtude de menor ativação de seu promotor por fatores de transcrição como Cdx-2. Isso poderia resultar em menor número de moléculas do receptor em células-alvo da vitamina D, com menor sensibilização de enterócitos, por exemplo, à sinalização mediada pelo nutriente^{9,32}.

Ferro

A quantidade de ferro no organismo deve ser muito bem regulada. Apesar de o ferro ser essencial e ter diversas funções nutricionais, seu excesso pode resultar em processos deletérios, como o aumento do estresse oxidativo. Considerando que seres humanos não apresentam mecanismos para eliminar o excesso desse micronutriente, sua absorção intestinal deve ser muito bem regulada^{19,29}.

O ferro proveniente da dieta pode se apresentar na forma heme ou não heme, sendo a primeira a mais biodisponível. Atualmente, os mecanismos de absorção do ferro não heme são os mais bem descritos. Nesse caso, têm papel importante diferentes proteínas, como a enzima ferro redutase DCYTB (citocromo B duodenal), o transportador DMT1 (transportador de metal bivalente) e a ferroportina^{10,19,29} (Figura 4.4).

A DCYTB e o DMT1 encontram-se na membrana apical dos enterócitos. A ferro redutase reduz o Fe^{3+} proveniente da dieta a Fe^{2+} , que será, por sua vez, transportado para o interior do enterócito pelo transportador em questão. Lá poderá ser armazenado, ligado à ferritina, utilizado em reações bioquímicas ou, ainda, exportado por meio da ferroportina, que é encontrada na membrana basolateral, para o plasma, no qual será transportado ligado à transferrina e distribuído em nível sistêmico^{19,34}.

A hepcidina, hormônio produzido no fígado, tem papel central na regulação da absorção intestinal de ferro. Quando as concentrações hepáticas de Fe se apresentam elevadas, ocorre indução da expressão do gene para hepcidina. Esse hormônio, secretado no plasma, circulará até os enterócitos e inibirá a expressão de ferroportina, impedindo que o ferro seja exportado

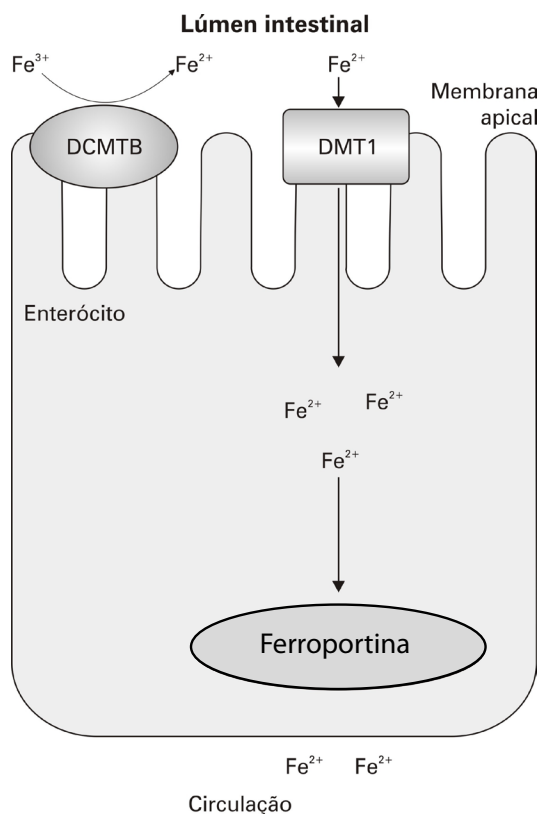


Figura 4.4. Absorção intestinal de ferro não heme.

DCYTb (citocromo B duodenal); DMT1 (transportador de metal bivalente).

para o plasma. Mais especificamente, a hepcidina induz à internalização da ferroportina que é, então, degradada. O ferro acumulado nos enterócitos será excretado nas fezes à medida que essas células forem eliminadas e substituídas no trato digestório^{10,24,34}.

Também em âmbito celular, ocorre controle da captação e armazenamento de ferro. Assim, quando há excesso de ferro na célula, esse nutriente deve ser armazenado ligado à ferritina. Nesse caso, preferencialmente, deve ocorrer expressão do gene da ferritina. Como a célula já apresenta quan-

tidades suficientes de ferro, não haverá necessidade de captação de ferro plasmático, transportado pela transferrina. Desse modo, não deverá ocorrer expressão do gene do receptor de transferrina. Por outro lado, quando as concentrações de ferro se encontram reduzidas, o oposto ocorrerá: haverá expressão preferencial do gene do receptor de transferrina, para aumentar a absorção do nutriente, e menor expressão de ferritina^{6,25}.

Essa regulação da homeostase celular do ferro envolve a participação de proteínas reguladoras de ferro (IRP)^{11,25}, que funcionam como sensores do mineral. Quando há pouco ferro na célula, tais proteínas se ligam à molécula de RNAm para o gene do receptor de transferrina (Figura 4.5). Mais especificamente, essas IRP se ligam a estruturas secundárias que se formam na região não traduzida 3' do RNAm e são denominadas elementos de resposta ao ferro (IRE). Essa parte da sequência do RNAm tem função regulatória e não codifica para a proteína. A ligação das IRP protege a molécula de RNAm da degradação mediada por ribonucleases. A estabilização do RNAm possibilita que a sua tradução ocorra por mais tempo, resultando em maior síntese do receptor em questão. Já quando o mineral está em quantidades adequadas, as IRP se ligam preferencialmente ao ferro, em vez do RNAm para o receptor de transferrina. A desestabilização dessa molécula terá como consequência a inibição de sua tradução, com menor síntese do receptor^{11,22,25}.

Quando há falta de ferro na célula, as IRP também se ligam ao RNAm do gene para a ferritina. Mais especificamente, essa ligação ocorre na região não traduzida na região 5' e a consequência será o oposto do que ocorre no caso do RNAm para o receptor de transferrina. A ligação dessas proteínas ao elemento de resposta ao ferro nessa região específica (5') do RNA impedirá que sua sequência seja traduzida nos ribossomos, uma vez que a leitura é feita da região 5' para a 3'. Por outro lado, o aumento da concentração celular de ferro resultará na ligação das IRP ao ferro e não mais ao RNAm. Dessa forma, a sequência do RNA poderá ser lida nos ribossomos, permitindo que a ferritina seja sintetizada^{11,22,25}.

Observa-se que indivíduos com sobrecarga de ferro apresentam distúrbios na homeostase deste. Mais especificamente, nota-se, em diferentes casos, mutações em genes relacionados ao metabolismo de ferro, como os

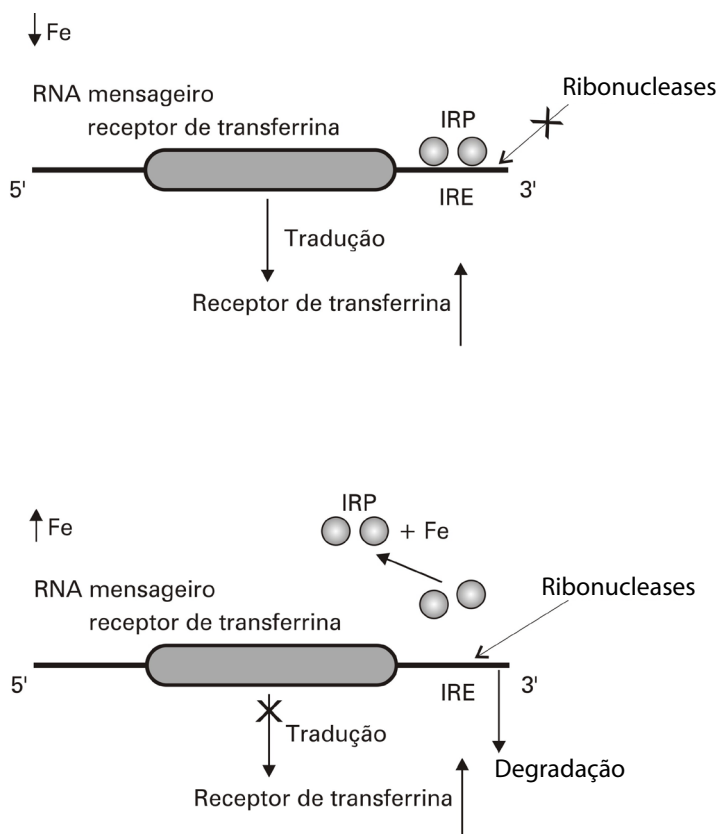


Figura 4.5. Regulação molecular da homeostase celular de ferro. IRE = elementos de resposta ao ferro; IRP = proteínas reguladoras de ferro.

que codificam para receptor de transferrina², hepcidina e ferroportina. Neste último caso, mutações que originassem uma ferroportina mais resistente à ação da hepcidina teriam como consequência maior absorção de ferro^{33,34}.

Zinco

Animais apresentam regulação eficiente de ganho e perda de zinco. Em humanos, diariamente, cerca de 1% da quantidade de zinco corporal é

reposta pela dieta. Isso é obtido por meio do controle estrito de dois processos: absorção intestinal de zinco e perda endógena por meio de secreção pancreática e outras secreções intestinais⁴. Quando a dieta é deficiente em zinco, observa-se aumento marcante da sua absorção intestinal, bem como reduções nas perdas intestinais e urinárias¹⁸.

Diferentes proteínas que incluem duas famílias de transportadores desse mineral, denominadas ZnT e Zip, têm papel importante na homeostase do zinco. Elas parecem apresentar papéis opostos: transportadores ZnT reduzem o zinco citoplasmático por meio de seu efluxo da célula ou para vesículas intracelulares, enquanto transportadores Zip aumentam o zinco citoplasmático por meio de seu transporte do meio extracelular e, possivelmente, de vesículas para o citoplasma^{18,28}.

Descreve-se que diante de reduções de zinco dietético haveria aumento da expressão de Zip4 na membrana apical do enterócito, que poderia aumentar a aquisição do micronutriente (Figura 4.6). Por outro lado, em situações de adequação de zinco na dieta, haveria aumento da expressão de metalotioneínas, proteínas necessárias ao armazenamento de zinco intracelular e a redução na expressão de Zip^{4,18}.

A regulação da expressão de parte desses genes parece ser mediada pelo MTF-1 (fator de transcrição sensível a metais-1), que funciona como sensor intracelular de Zn. A ligação desse micronutriente a domínios presentes no MTF-1, denominados dedos de zinco, resulta na ativação desse fator de transcrição. Isso possibilita que o MTF-1 se ligue ao elemento de resposta a metais presente nas regiões promotoras dos genes para ZnT-1 e metalotioneína, e induza sua transcrição. Assim, em casos de excesso de zinco intracelular, o próprio mineral contribuirá para regulação de sua homeostase (Figura 4.7)^{1,4,16}.

Ressalta-se que polimorfismos em genes que codificam para transportadores ZnT e Zip, que alterem a estrutura dos transportadores e, conseqüentemente, sua atividade e afinidade por zinco, poderiam ter repercussões no metabolismo e necessidade desse micronutriente¹⁸.

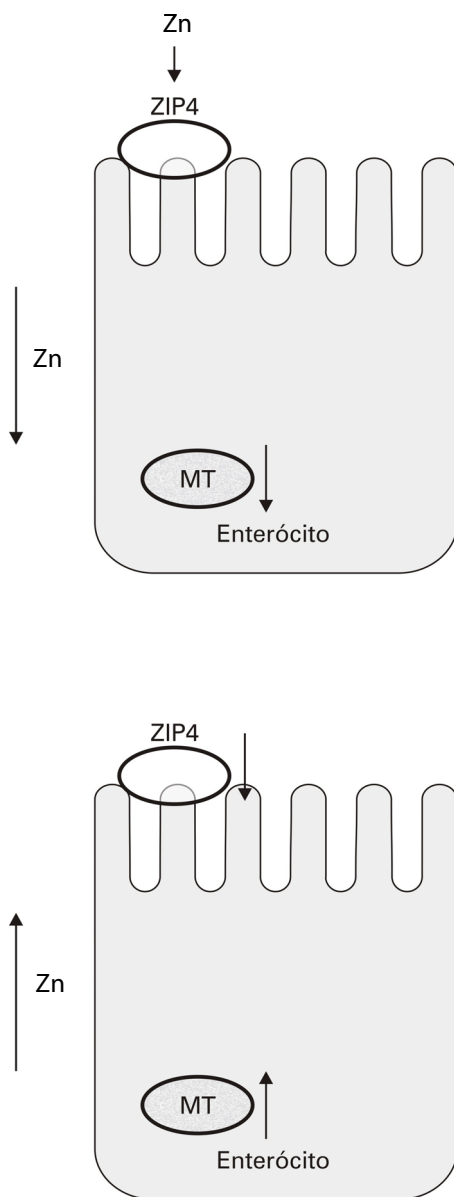


Figura 4.6. Transporte celular de zinco no enterócito em situações de deficiência e adequação da dieta MT (metalotioneína).

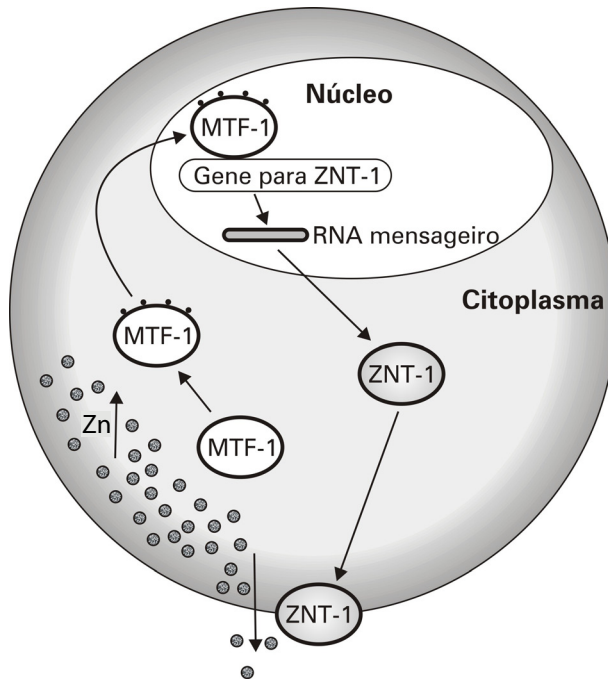


Figura 4.7. Alteração, por meio de MTF-1, da expressão de genes relacionados à homeostase do zinco.

MTF-1 = fator de transcrição sensível a metais-1; ZNT-1 = transportador de Zn-1.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para que a nutrição personalizada, objetivo maior da nutrigenômica, torne-se realidade, é necessário que diferentes desafios sejam superados. Entre eles, destaca-se a elucidação dos aspectos moleculares relacionados à biodisponibilidade de nutrientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDREWS, G.K. Cellular zinc sensors: MTF-1 regulation of gene expression. *Bio. Metals.*, p. 223-37, 2001.
2. BOILLON, R.; VAN CROMPHAUT, S.; CARMELIET, G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. *Cell. Biochem.*, p. 332-9, 2003.
3. CORTHESY-THEULAZ, I. et al. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Ann. Nutr. Metab.*, p. 355-65, 2005.
4. COUSINS, R.J.; LIUZZI, J.P.; LICHTEN, L.A. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J. Biol. Chem.*, p. 24085-89, 2006.
5. DEBUSK, R.M. et al. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *Jada*, p. 589-98, 2005.
6. DE CATERINA, R.; MADONNA, R. Role of nutrients and physical activity in gene expression. *World. Rev. Nutr. Diet.*, p. 107-19, 2005.
7. DE DOMENICO, I.; WARD, D.M.; KAPLAN, J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nature*, p. 72-81, 2008.
8. FAIRWEATHER-TAIT, S.J. Human nutrition and food research: opportunities and challenges in the post-genomic era. *Phil. Trans. S. Royal Lond B.*, v. 358, n. 1438, p. 1709-27, 2003.
9. FANG, Y. et al. Promoter and 3-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study. *Am. J. Hum. Genet.*, p. 807-23, 2005.
10. FRAZER, D.M.; ANDERSON, G.J. Iron Imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, p. G631-5, 2005.
11. HESKETH, J.E. et al. Regulatory signals in messenger RNA: determinants of nutrient-gene interaction and metabolic compartmentation. *Br. J. Nutr.*, p. 307-21, 1998.
12. HIRSCH, J.B.; EVANS, D. Beyond the impact of food on genes. *Food Technol.*, p. 24-33, 2005.
13. KAPUT, J.; RODRIGUEZ, R.L. Nutritional genomics: the next frontier in the post-genomic era. *Physiol. Genomics*, p. 166-77, 2004.
14. KAUWELL, G.P. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr. Clin. Pract.*, p. 75-87, 2005.
15. KUSSMAN, M. et al. OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J. Biotechnol.*, v. 124, n. 4, p. 758-87, 2006.
16. LAITY, J.H.; ANDREWS, G.K. Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal-response element binding transcription factor-1 (MTF-1). *Archives of Biochemistry and Biophysics*, p. 201-10, 2007.
17. LIPS, P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, p. 4-8, 2006.
18. LIUZZI, J.P.; COUSINS, R.J. Mammalian zinc transporters. *Annu. Rev. Nutr.*, p. 151-72, 2004.
19. MACKENZIE, B.; GARRICK, M.D. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, p. G981-6, 2005.
20. MITHEN, R. Effect of genotype on micronutrient absorption and metabolism: a review of iron, copper, iodine and selenium, and folates. *Int. J. Vitam Nutr Res.*, p. 205-16, 2007.

21. MORENO, F.S. et al. Effect of beta-carotene on the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in rat liver. *Cancer Lett.*, p. 201-8, 1995.
22. MUCKENTHALER, M. U.; GALY, B.; HENTZE, M. W. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu. Rev. Nutr.*, p. 1-3, 17, 2008.
23. MÜLLER, M.; KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat. Rev. Genet.*, p. 315-22, 2003.
24. NEMETH, E.; GANZ, T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr.*, p. 323-42, 2006.
25. PANTOPOULOS, K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, p. 1-13, 2004.
26. RIST, M.J.; WENZEL, U.; DANIEL, H. Nutrition and food science go genomic. *Trends Biotechnol.*, v. 24, n. 4, p. 172-8, 2006.
27. SCHWARTZ, B. New criteria for supplementation of selected micronutrients in the era of nutrigenetics and nutrigenomics. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, p.529-38, 2014.
28. SEKLER, I. et al. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol. Med.*, p. 337-43, 2007.
29. SHARP, P.; SRAI, S.K. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J. Gastroenterol.*, p. 4716-24, 2007.
30. STOVER, P.J. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, p. 436S-442S, 2006.
31. SURH, Y. J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat. Rev. Cancer*, p. 768-80, 2003.
32. THIJSSSEN, J.H. Gene involved in the regulation of bone quality. Polymorphisms. *Gynecol. Endocrinol.*, p. 131-9, 2006.
33. WALLANDER, M.L.; ELIZABETH, A. Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, p. 668-89, 2006.
34. WESLING-RESNICK, M. Iron Imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, p. G1-6, 2006.
35. ZHANG, X. et al. Novel omics technologies in nutrition research. *Biotechnol. Adv.*, v. 26, n. 2, p. 169-76, 2008.



MICRONUTRIENTES, COMPOSTOS BIOATIVOS E BIOMARCADORES

Gilberto Simeone Henriques

Lydiane Bragunci Bedeschi

Camila Medeiros da Silva Mazzetti

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O uso de biomarcadores capazes de refletir variações nos conteúdos de micronutrientes entre os compartimentos corporais e a própria interação com o meio externo, como os processos de absorção e excreção de nutrientes e seus metabólitos, é um caminho importante para o entendimento das relações existentes entre a ingestão de micronutrientes e a determinação de seu estado nutricional, além de se constituir em um parâmetro para a manutenção de um organismo saudável²⁹.

Para o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, um biomarcador constitui-se em “toda característica que pode ser objetivamente mensurada e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas”¹⁹.

A escassez de biomarcadores nutricionais é uma lacuna de conhecimento que requer novas aproximações metodológicas nas pesquisas em nutrição, incluindo: 1) a necessidade de biomarcadores que possam prever resultados funcionais, assim como para a instalação e progressão de doenças crônicas, e 2) a necessidade de aprimoramento dos métodos de avaliação e planejamento dietético²⁶.

Um biomarcador dietético pode ser definido objetivamente como um indicador bioquímico da ingestão alimentar ou do estado nutricional de um indivíduo ou de uma população, ser um índice preditivo do metabolismo de certo nutriente ou mesmo um marcador da consequência ou da resposta biológica à ingestão desse nutriente⁵³.

Um biomarcador dietético ideal deveria refletir de maneira precisa os níveis de ingestão, com tamanha especificidade e sensibilidade que pudesse ser aplicável a qualquer população em que fosse alvo de estudo. Entretanto, esse tipo de preditor sofre limitações, seja pelo seu alto custo, seja pelo grau de invasão a que sujeita os indivíduos que a ele se dispõem, gerando uma necessidade de busca por biomarcadores dietéticos não invasivos, de mais baixo custo e que reflitam pontos específicos da dieta⁶⁴. Na realidade, os biomarcadores reconhecidos até o momento não se encaixam perfeitamente nessa categoria, mas são sim funcionais; e mesmo que de forma discutível, têm servido como preditores mais ou menos acurados da ingestão de nutrientes e do estado nutricional, utilizados tanto para estudos de consumo, epidemiológicos e da biodisponibilidade de nutrientes⁵⁸. A grande vantagem da determinação de biomarcadores específicos para nutrientes é que eles são mensurados de maneira objetiva, com métodos analíticos bem definidos, o que os torna independentes dos erros associados aos sujeitos e aos métodos de determinação dos nutrientes nas dietas.

Em geral, os biomarcadores podem ser divididos, conforme a natureza de sua aplicação, como sendo de recuperação, preditivos, de concentração e de repleção. Marcadores de recuperação classicamente são os mais utilizados para corroborar a precisão e a exatidão de dados epidemiológicos coletados de dietas. São exemplos os métodos da água duplamente marcada (utilizada para medidas da taxa metabólica e do gasto energético total) e o método do nitrogênio urinário total, empregado para medir o consumo de proteínas e de potássio. São baseados no conceito de balanço entre aquilo que foi ingerido e o que foi excretado dentro de um determinado intervalo de tempo e são, portanto, preditivos apenas desse período.

Os biomarcadores de concentração são, sem sombra de dúvidas, os mais disponíveis e mais utilizados, e seus métodos analíticos geralmente são mais

viáveis economicamente. São exemplos as dosagens séricas de micronutrientes – vitaminas e minerais, os lipídios séricos e eletrólitos urinários, além de dosagens enzimáticas órgão-específicas. Também podem servir de comparação com os métodos mais usuais de determinação do consumo de nutrientes⁵. Esses biomarcadores não podem ser traduzidos em níveis absolutos de consumo, mas guardam correlações com a quantidade ingerida de determinado nutriente proveniente dos alimentos, ainda que essas correlações possam ser relativamente baixas (abaixo de 60%) quando comparadas aos marcadores de recuperação (geralmente correlações acima de 80%).

Já os biomarcadores de repleção são muito parecidos com os de concentração, ou mesmo com uma subclasse destes, para os quais ainda não há informações plenamente confiáveis, como alguns compostos bioativos recentemente pesquisados como xantinas, fitoestrógenos e alguns tipos de carotenoides e fatores metabólicos (enzimas ou fatores de transcrição)⁴⁶. Uma aplicação comum dos biomarcadores de concentração e de repleção é a estimativa das associações entre o consumo de determinadas dietas e o risco do desenvolvimento de doenças⁵³. Esse tipo de abordagem tem sido muito utilizado em estudos populacionais prospectivos de coorte, nos quais amostras biológicas são coletadas antes da instalação de determinada doença ou em estudos clínicos controlados com ou sem intervenção, com o objetivo de observar determinado tratamento dietético ou mesmo suplementações de nutrientes e sua influência sobre o risco ou a progressão da doença. A ideia por trás desse tipo de estratégia que utiliza biomarcadores dietéticos é a de obter uma classificação de indivíduos mais suscetíveis à exposição para determinado nutriente da dieta que possa ser fortemente correlacionado com os dados dela obtidos.

Embora biomarcadores alimentares geralmente proporcionem uma medida mais fidedigna da ingestão alimentar, fatores que podem não estar contemplados nos métodos de avaliação alimentar tradicionais podem causar vieses relevantes na interpretação de medidas de biomarcadores do consumo alimentar. Tais fatores incluem desde a variabilidade genética, o estilo de vida e fatores fisiológicos (por exemplo, o consumo de tabaco), fatores dietéticos (por exemplo, a interação entre nutrientes), o tipo de amostra biológica e a metodologia analítica¹⁴.

É necessário considerar que os níveis de substâncias medidas no sangue ou em outras amostras biológicas devem ser decompostos em uma série de metabólitos, originários de modificações sofridas durante o processo de absorção, influências da microbiota intestinal (bioconversão, liberação de componentes bioativos da dieta, circulação êntero-hepática), interações entre nutrientes no lúmen intestinal, reciclagem de nutrientes pelos tecidos, metabolismo e padrões de excreção, além de questões pertinentes à bioacessibilidade e biodisponibilidade do nutriente.

Metodologias convencionais para acessar o estado nutricional de micronutrientes podem servir tanto como padrões comuns de diagnóstico quanto como padrões ouro de determinação, o que implica representarem, com elevada fidedignidade, a situação real da concentração e distribuição do elemento analisado no organismo, ou pelo menos que permita, quando analisado em um determinado compartimento, mensurar de forma relativa, porém segura, a provável quantidade retida e a quantidade transitoriamente circulante desse elemento.

Infelizmente, para a maioria dos micronutrientes, esse tipo de padrão ainda é bastante escasso. Considera-se, portanto, que, na maior parte das vezes, o que se tem são parâmetros que, ao longo do tempo, com o acúmulo de dados gerados em análises de diferentes populações, têm sido validados, procurando estabelecer limites destes como marcadores até que de fato possam expressar o estado nutricional. Para tanto é necessário que sejam empreendidos estudos de validação desses parâmetros, construindo uma relação entre situações-teste (geralmente desafios controlados com nutrientes) e as respostas esperadas em alvos específicos que se deseja identificar ou caracterizar – por exemplo, suplementando-se zinco seria possível aumentar a expressão da enzima conversora de angiotensina testicular e, conseqüentemente, otimizar o processo de fertilização?⁵⁴

Como nos campos de conhecimento da dietética e da saúde humana há uma tendência de desenvolvimento de um tipo de nutrição individualizada, biomarcadores que medem ingestão de alimentos específicos, em vez de nutrientes, podem tornar-se um foco prioritário. O conhecimento emergente da metabolômica na nutrição humana pode avançar na descoberta de

novos biomarcadores específicos para certo tipo de ingestão alimentar e, por conseguinte, que reflitam o estado nutricional e de saúde para determinado elemento. A metabolômica tem como objeto a identificação de pequenas moléculas de metabólitos e nutrientes disponíveis em fluidos biológicos (sangue, saliva, urina, etc.), que formam uma intrincada rede denominada metaboloma⁶⁷.

Os metabólitos são os produtos do metabolismo de medicamentos, alimentos, toxinas e substâncias de outras naturezas. A metabolômica tem sido utilizada para identificar padrões de consumo alimentar, identificando as moléculas que variam de acordo com a administração de diferentes dietas, podendo ser útil na determinação de potenciais marcadores de risco de doenças associados à dieta, bem como potencialmente interessante na descoberta de novos biomarcadores para alimentos específicos.

Recentemente, com o advento da nutrigenômica – que se ocupa em verificar como os componentes da dieta influenciam a expressão de genes, a tradução de proteínas e o metabolismo – e da nutrigenética – cujo objeto é a maneira como determinada composição genômica afeta a resposta a uma determinada dieta e seus componentes –, abre-se uma nova fronteira para a determinação de biomarcadores. Assim, será seguro assumir que a variabilidade genética, a interação genes/dieta/nutrientes e entre genes (interações epistáticas) poderão resultar em respostas diferenciadas a fatores dietéticos, levando a mudanças no metabolismo dos nutrientes e no comportamento de biomarcadores moleculares. Alguns exemplos disso, sobre os quais já há evidências, mas que necessitam de ampliação de dados analíticos em diferentes populações, são o do folato e o gene da metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), da vitamina D e o gene do receptor de vitamina D (VDR), e do ferro com o gene relacionado à hemocromatose hereditária (HFE). Todos eles são bons candidatos a biomarcadores nutricionais em nível molecular, que podem, com alto grau de sensibilidade, refletir a exposição dietética aos nutrientes, sugerindo fortemente que a validade de alguns biomarcadores dietéticos populacionais ou individuais pode estar relacionada à carga genética ou a outras características correlatas³⁶.

Torna-se, pois, fundamental perguntar quais biomarcadores de fato são capazes de refletir mudanças no estado nutricional. Para tanto, os estudos de validação desses biomarcadores mantêm o foco em evidências que demonstrem que, ao modificar a ingestão do micronutriente, o biomarcador é de tal maneira sensível, que também altera sua concentração ou conformação. Deve-se considerar também o quanto o biomarcador é capaz de refletir o estado nutricional e qual o significado fisiológico desse fato, além da fronteira que determina o ponto em que, mediante determinada concentração em compartimentos do organismo, um marcador passa a indicar uma condição patológica ou mesmo de carência nutricional¹⁵.

Nessas circunstâncias, as metodologias mais apropriadas para a validação de biomarcadores para micronutrientes são os estudos de dose-resposta e estudos de depleção seguidos de repleção, ambos desenvolvidos em circunstâncias controladas, por longos períodos de tempo, a fim de permitir a acomodação de processos homeostáticos e adaptações para que, no momento da medida do biomarcador, este reflita apenas o estado nutricional verdadeiro, e não condições transitórias decorrentes de adaptações metabólicas. O objetivo principal desses estudos de validação é responder a perguntas como: este marcador serve como um parâmetro de avaliação do estado nutricional intra e interindividual? Há evidências de que a deficiência do nutriente e conseqüente menor expressão do biomarcador leva este a trabalhar com menor eficiência? Qual a relação dose-resposta de um biomarcador diante de variações no estado nutricional de um dado micronutriente?

Embora todas essas perguntas sejam relativamente simples de responder quando o parâmetro apresenta dados consolidados, é necessário ainda considerarmos que vários fatores podem influenciar positiva ou negativamente a medida de biomarcadores dietéticos. Esses fatores encontram-se sumarizados no Quadro 5.1.

Neste capítulo é abordada uma visão concisa dos biomarcadores para minerais mais estudados e em curso de validação, associados ao micronutriente que representam, bem como dados significativos de estudos de sua validação e acreditação como parâmetros capazes de refletir o verdadeiro

estado nutricional de indivíduos ou populações no seu sentido mais amplo, da bioquímica à genômica, das células aos tecidos-alvo.

Quadro 5.1. Fatores que podem afetar a medida e a utilização de biomarcadores em estudos individuais e populacionais³⁵

1) Variabilidade genética:

- Genes que podem afetar os modelos de ingestão dietética, sabor, atração por tipos específicos de alimentos ou grupos de alimentos.
- Variação biológica de absorção de nutrientes, metabolismo, reciclagem tecidual e excreção.
- Variação epigenética e interações gene-gene.

2) Fatores fisiológicos ou do estilo de vida:

- Fumar, consumir álcool, exercício físico, gênero, idade, peso e tamanho corporal, *status* socioeconômico.
- Influência da microbiota do cólon (bioconversão, liberação de compostos bioativos da dieta).
- Circulação êntero-hepática dos nutrientes (p.ex., fitoestrógenos, lignanas).
- Alterações metabólicas ou inflamatórias, estresse, doenças ocultas ou mal diagnosticadas.

3) Fatores da dieta:

- Tamanho ou frequência de consumo de um determinado tipo de nutriente.
- Interações entre nutrientes.
- Biodisponibilidade do nutriente, influência da matriz alimentar.

4) Qualidade e quantidade da amostra biológica:

- Tipo de amostra coletada para a análise de biomarcadores (p.ex., sangue total, plasma, soro, urina).
- Condições de coleta da amostra, transporte, tratamento, condições de estocagem, tempo de estocagem.

5) Metodologia analítica utilizada:

- Precisão, exatidão, limites de detecção da técnica analítica eleita.
 - Variações interlaboratoriais do método utilizado.
-

BIOMARCADORES E BIODISPONIBILIDADE

Uma aplicação previsível e relevante de biomarcadores está ligada à mensuração da biodisponibilidade dos micronutrientes. Esta última pode ser definida como a eficiência com a qual um componente da dieta é utilizado sistemicamente dentro de vias metabólicas normais. Pode ser expressa como uma porcentagem da ingestão total e reconhecidamente é influenciada por fatores da própria dieta e externos.

Concretamente, a biodisponibilidade pode ser entendida como um circuito no qual o nutriente que se encontra intrínseca ou extrinsecamente ligado à matriz físico-química alimentar é liberado a partir de sua interação com o trato gastrointestinal durante o processo digestório, ligado e captado por estruturas conectadas à mucosa intestinal em diferentes regiões absorptivas; transferido para o meio interno através da transposição ao longo da membrana da borda em escova por transportadores transcelulares ou paracelulares para a circulação portal, sistêmica ou linfática; distribuído em lotes circulantes (*pools*) que atingirão então tecidos-alvo, nos quais serão sequestrados para funções metabólicas ou estocados para posterior utilização. Finalmente, o que não for utilizado e nem estocado estará disponível para excreção pelas vias renal, hepatobiliar ou intestinal.

A partir dessa definição de circuito, é fácil entender que mensurar a biodisponibilidade não é uma tarefa das mais fáceis. Tanto que poucos estudos de alguns micronutrientes são realmente conclusivos no que diz respeito à sua biodisponibilidade verdadeira, e muitos dados infelizmente são provenientes de amostras de pequeno porte e utilizam padronização metodológica duvidosa ou contêm grande variabilidade, imprimindo graus razoáveis de incerteza às mensurações realizadas e pouca fidedignidade aos dados encontrados. Considerando esse grau de incerteza, para a determinação da necessidade fisiológica de um nutriente, tem se utilizado mais comumente o conceito de bioeficácia, que expressa a eficiência com a qual um nutriente ingerido ou seu componente bioativo é absorvido, refletindo tão somente a biodisponibilidade na matriz alimentar e no trato gastrointestinal. Se, por um

lado, esse parâmetro é mais confiável e simples de mensurar, ele traz consigo uma série de dúvidas quanto ao real aproveitamento dos nutrientes após a etapa absorptiva, suas ações e trocas nos tecidos-alvo e as adaptações fisiológicas ocasionadas tanto pelo excesso quanto pela escassez de determinado componente da dieta, tanto para crianças quanto para adultos, ou mesmo em situações fisiológicas específicas como a gravidez e a lactação.

É necessário também entender que há várias outras fontes de incerteza e variabilidade para que valores de biodisponibilidade sejam determinados. Elas incluem diferenças interindividuais, de adaptação fisiológica a determinado componente da dieta, presença de polimorfismos, idade, gênero, maturação dos sistemas fisiológicos, além de fontes de incerteza na mensuração da dieta ingerida, da exposição aos nutrientes, das medidas dos estoques corpóreos, bem como de metodologias analíticas que nem sempre apresentam limites de quantificação e detecção adequados e com graus de significância apropriados à coleta de dados confiáveis. Há que se notar que uma tendência muito comum e que pode conduzir a erros de grande magnitude reside na extrapolação de dados de biodisponibilidade encontrados em determinada população, utilizados para inferir fenômenos observados em outra (por exemplo, dados obtidos em adultos sendo utilizados para aplicação em crianças, de homens para mulheres etc.).

O estudo, pois, de biomarcadores que se tornem parâmetros confiáveis para a medida do estado nutricional real de um micronutriente deve, necessariamente, passar pela mensuração correta da sua biodisponibilidade, ou pelo menos da melhor aproximação possível deste fenômeno, reduzindo máscaras de fundo e incertezas a ele atribuídos, apresentando de forma clara as limitações das medidas, o intervalo de confiança possível quando da extrapolação de dados, os graus de incerteza e variabilidade a ele associados. Encontrar biomarcadores confiáveis e de mensuração simples é, sem dúvida, um caminho para acessar de maneira correta e abrangente os diferentes significados da disponibilidade de um nutriente quando em processo de interação com as estruturas fisiológicas.

BIOMARCADORES DE ZINCO

Zinco no plasma e nos eritrócitos

O zinco é um exemplo de metal de transição que, durante muitos anos, por ausência de técnicas analíticas de execução e de custo viáveis, teve sua mensuração limitada a parâmetros de baixa sensibilidade, como a sua concentração no plasma e até mesmo nos eritrócitos. Não há dúvidas de que esses parâmetros foram sendo consagrados com o passar do tempo por seu largo uso e por responderem, pelo menos parcialmente, aos desafios dos estudos de dose-resposta com concentrações crescentes de oferta do mineral e daqueles que têm como objetivo mensurar seu estado nutricional em diferentes populações. Geralmente, esses parâmetros mantêm uma correlação adequada com o modelo trivariado de absorção do zinco (ingestão do metal, absorção e ingestão de fitato), mas são insuficientes para explicar outros parâmetros de biodisponibilidade, mostrando pouca correlação com a excreção endógena de zinco e possíveis inibidores da sua absorção, como EDTA, cálcio e ferro⁷. Embora esses argumentos sejam bastante convincentes para colocar em xeque esses parâmetros isoladamente como biomarcadores elegíveis da biodisponibilidade de zinco, deve-se considerar que são relativamente fáceis de mensurar e a um custo acessível, quando há a necessidade de análise de grandes quantidades de amostras para a validação de estudos que objetivam aferir o estado nutricional relativo ao metal. Os valores médios padrão para a medida de zinco no plasma são de 75 a 110 µg/dL e para o zinco no eritrócito são de 40 a 44 µg/g de hemoglobina (Hb).

Dados obtidos em diferentes populações demonstram a larga variabilidade dos valores encontrados para o zinco no plasma e nos eritrócitos. Nogueira e Cozzolino⁴⁵ encontraram mudanças na concentração plasmática de zinco em mulheres grávidas, com diminuição nesses níveis mesmo após suplementação com o metal (média de 49 µg/mL). Marreiro et al.⁴¹ também encontraram valores de zinco no plasma e nos eritrócitos diminuídos em crianças obesas. Marques e Marreiro³⁹ verificaram uma diminuição significativa nos níveis eritrocitários de zinco de indivíduos com síndrome de

Down (média de 36 $\mu\text{g/g}$ Hb). Essa diminuição não foi acompanhada de mudanças no zinco plasmático. Cominetti et al.¹⁰ relataram níveis plasmáticos e eritrocitários limítrofes de zinco em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica (média de 65 $\mu\text{g/dL}$ no plasma e 40 $\mu\text{g/g}$ de Hb nos eritrócitos, respectivamente). Mafrá e Cozzolino³⁸, estudando pacientes com doença renal, encontraram concentrações limítrofes de zinco no plasma (média de 74 $\mu\text{g/dL}$) e um aumento significativo nas concentrações de zinco eritrocitário (média de 49 $\mu\text{g/g}$ Hb). Pedrosa e Cozzolino⁵¹, mensurando o zinco no plasma de crianças diabéticas, depararam com níveis plasmáticos elevados (média de 105 $\mu\text{g/dL}$) associados à elevada excreção urinária do metal. Henriques et al.²⁷, em estudo experimental com ratos jovens, cuja ração era deficiente em zinco, encontraram valores médios de 48 $\mu\text{g/dL}$ de zinco no plasma e uma eventual conservação do zinco eritrocitário com média de 42 $\mu\text{g/g}$ de Hb.

Zinco ligado a proteínas e enzimas

Tão importante quanto a medida sérica do zinco é o entendimento e a possibilidade de mensuração das estruturas orgânicas, às quais ele se liga nos compartimentos biológicos e com as quais mantém intensa atividade bioinorgânica. No Quadro 5.2 pode-se visualizar algumas das mais importantes estruturas estudadas até o momento e com alto nível de evidência em relação à dependência da ligação de átomos de zinco. Em seguida utilizaremos, para ilustrar essa relação, o exemplo das metalotioneínas (MT) e da enzima conversora de angiotensina (ECA).

Metalotioneínas

As MT, proteínas de baixo peso molecular e ricas em enxofre, por possuírem alto conteúdo de resíduos do aminoácido cisteína, foram exaustivamente estudadas pelas ciências toxicológicas desde o seu descobrimento e caracterização como “proteínas de Cádmio”, em 1957. Recentemente, o

Quadro 5.2. Exemplos de algumas metaloenzimas nas quais o zinco atua como fator catalítico, cocatalítico ou estrutural

Tipo de átomo de zinco	Enzimas
Catalítico	Álcool desidrogenase, fosfatase alcalina, carboxipeptidase A, enzima conversora de angiotensina (germinal), anidrase carbônica II
Cocatalítico	Cobre-zinco superóxido dismutase, fosfatase alcalina (com dois átomos de zinco e um de magnésio), fosfolipase C, nuclease P1, leucina aminopeptidase
Estrutural	Aspartato carbamoiltransferase, proteínas dedos de zinco (Zif268), ferredoxina

vasto conjunto de conhecimentos acumulados pela bioinorgânica e pela química de coordenação, envolvendo metais essenciais e utilizando como modelos experimentais diversas espécies de mamíferos, vem despertando a atenção dos pesquisadores em nutrição experimental na tentativa de elucidar a implicação de moléculas orgânicas na manutenção da homeostase e da biodisponibilidade dos metais nos organismos vivos¹⁸.

A constante de dissociação média das zinco-metalotiotéínas (Zn-MT) encontra-se em valores muito próximos aos de várias metaloenzimas dependentes de zinco já descritas, o que é compatível com as observações de que, sob determinadas condições, algumas formas de MT contendo este metal servem como doadoras de zinco para apoenzimas deficientes desse metal, restaurando sua atividade catalítica. Um exemplo dessa propriedade importante das MT pode ser visualizado na transferência de íons metálicos para a glutathiona peroxidase (GSH-Px) ou para a timulina em animais de laboratório^{17,52}.

Maior importância foi dada ao zinco e à sua regulação pelas MT em nível molecular desde a descoberta de átomos do metal como constituintes de pelo menos seis proteínas indispensáveis aos processos de replicação e transcrição, entre elas TFIIIA, receptor de glicocorticoides e receptor de estrogênio. De maneira interessante, os sítios de ligação ao zinco nessas proteínas regulatórias também se encontram em níveis altamente organizados, como as estruturas *zinc finger* do TFIIIA, as *zinc twists* do receptor

de glicocorticoides e as *zinc clusters* encontradas em GAL4, uma proteína regulatória encontrada em leveduras⁶³.

Baseando-se nos estudos anteriores, nos quais se observou que em tecidos de ratos a síntese de RNA mensageiro (RNAm) para MT é diretamente proporcional à ingestão alimentar de zinco, Sullivan e Cousins⁵⁹ determinaram que um ensaio experimental com base na medida dos níveis de RNAm para MT serviria como um indicador da ingestão de zinco e provavelmente do estado nutricional deste em seres humanos. Assim, teríamos uma medida baseada na regulação transcricional de um gene responsivo ao metal, ou seja, em função da ligação do zinco a uma região específica do gene, sinalizando o início da síntese de RNAm.

Utilizando a técnica de transcrição reversa, por intermédio da enzima transcriptase reversa, seguida da amplificação do gene por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), Sullivan e Cousins⁵⁹ avaliaram a possibilidade de empregar o RNAm extraído de monócitos de seres humanos. Os resultados mostraram que, assim como já havia sido demonstrado nas duas últimas décadas em animais de laboratório, os níveis celulares de MT modificam-se em resposta ao zinco alimentar ingerido, ou seja, zinco é um indutor direto da expressão do RNAm também em seres humanos. O RNAm para MT em monócitos, assim como a medida dos níveis de MT em eritrócitos pelo método de ELISA, pode servir como um indicador usual da ingestão de zinco em seres humanos. Especula-se que esses métodos também poderiam ser utilizados como indicadores da deficiência de zinco, bastando para isso avaliar a responsividade do RNAm de MT de monócitos à depleção e às variações na ingestão de zinco alimentar.

Em se tratando de tecidos animais, a proteína é mais abundante em tecidos parenquimatosos, como fígado, rins, pâncreas e intestinos. O estado nutricional do organismo em relação a esse mineral é o maior determinante das concentrações hepáticas de MT, e sua deficiência é provavelmente a única condição capaz de reduzi-las. As concentrações plasmáticas de MT são reduzidas a níveis não detectáveis em ratos submetidos a rações deficientes em zinco. A hipozincemia induzida pelo estresse é uma das principais razões que explicam as baixas concentrações de zinco no plasma, mas deve ser interpre-

tada com cuidado, não devendo ser tomada unicamente para o diagnóstico da deficiência de zinco. Se as concentrações desse mineral e de MT no plasma estiverem baixas, a deficiência de zinco poderá então ser confirmada⁹.

De maneira mais significativa que no plasma, as MT são encontradas nas células do sangue e sua concentração diminui de maneira dose-dependente com a redução das concentrações alimentares de zinco, podendo servir como um indicador mais sensível e específico do estado nutricional de zinco que o plasma.

Enzima conversora de angiotensina

A enzima conversora de angiotensina (ECA) EC 3.4.15.1, descoberta em 1954, por meio de sua detecção no plasma de equinos⁵⁵, é uma metaloprotease (dipeptidil carboxipeptidase) dependente de zinco que catalisa a hidrólise de dipeptídeos carboxiterminais a partir de oligopeptídeos como a angiotensina I (AI) e a bradicinina (BK). Possui duas isoformas, uma distribuída sistemicamente, encontrada em grandes concentrações na superfície luminal das células endoteliais vasculares, que é composta de uma cadeia polipeptídica simples e longa (150 – 180 Kd), coordenando dois átomos de zinco, em dois domínios distintos, dos quais apenas um sítio relaciona-se à função catalítica.

Em estudos nos quais a deficiência de zinco foi induzida em ratos pré-púberes, a expressão da ECA foi grandemente reduzida e sua atividade não foi restaurada após um período de sete dias de repleção com o mineral, apontando para uma correlação negativa entre a idade do animal e os efeitos da deficiência do zinco sobre a expressão e a atividade da ECA em sua isoforma testicular. Estudando a transcrição do RNAm que codifica para a ECA testicular, Stallard e Reeves⁵⁶ concluíram que a deficiência de zinco em ratos adultos pode levar à redução do RNAm que codifica para esta enzima. Conseqüentemente, a queda da atividade da enzima está diretamente associada à diminuição de sua concentração. Henriques e Cozzolino²⁶, em estudo sobre o efeito da suplementação com zinco sobre a indução de MT,

encontraram níveis expressivos desta metaloproteína nos testículos de ratos jovens, acompanhados da manutenção dos níveis teciduais de zinco. Em grupos de animais que receberam rações nas quais a biodisponibilidade do metal era menor, essa manutenção se fez à custa da diminuição da concentração de zinco nos fêmures dos animais, sugerindo uma redistribuição do *pool* de zinco para tecidos onde há maior síntese e expressão de metaloproteínas e metaloenzimas. As MT, particularmente por suas baixas constantes de dissociação, são as grandes responsáveis pelo fornecimento de átomos de zinco para proteínas como as *cysteine-rich intestinal protein* (CRIP) nos enterócitos e fatores de transcrição como TFIIIA.

A sensibilidade dessa isoforma da ECA a variações na ingestão de zinco alimentar amplia os horizontes na busca da caracterização de parâmetros bioquímicos que sejam capazes de representar significativamente o estado nutricional referente a esse mineral. Sua escolha para avaliação da biodisponibilidade reúne características importantes que a diferenciam das demais metaloenzimas dependentes de zinco e da sua isoforma sistêmica. Entre elas, encontram-se a maneira única e peculiar de coordenar apenas um átomo de zinco, sua localização em um tecido com funções bem definidas que sofre controle regulatório endócrino, por meio de mecanismos extensamente estudados e elucidados e seu provável intercâmbio com outras metaloproteínas, apontando, inclusive, a tendência em mobilizar o zinco em situações nas quais a deficiência do metal pudesse vir a implicar prejuízos a funções primordiais, como a espermatogênese. Assim, mais investigações devem ser direcionadas à observação dos efeitos da suplementação de zinco alimentar, objetivando um entendimento mais amplo dos três efeitos – deficiência, reposição e suplementação –, bem como de suas correlações e implicações nos processos de aproveitamento e utilização do mineral pelos organismos vivos, conseqüentemente, aumentando o conhecimento a respeito de sua biodisponibilidade.

Estudos conduzidos no Laboratório de Nutrição Mineral, em cooperação com o Laboratório de Biologia Molecular Aplicado ao Diagnóstico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, comprovaram a eficiência e a sensibilidade da técnica de RT-PCR para a

detecção da expressão gênica da isoforma testicular da ECA como parâmetro das quantidades de zinco administradas pela dieta e conseqüentemente do estado nutricional de zinco em um tecido-alvo (Figuras 5.1 e 5.2)²⁷.

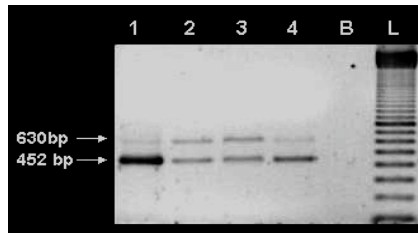


Figura 5.1. Eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos de PCR dos genes da GAPDH (452 bp) e da ECA testicular (630 bp) gerados a partir de cDNA sintetizado a partir do RNA total de amostras de um grupo de animais deficientes em Zn.

B = controle de reagentes; L = marcador de peso molecular (100 bp).

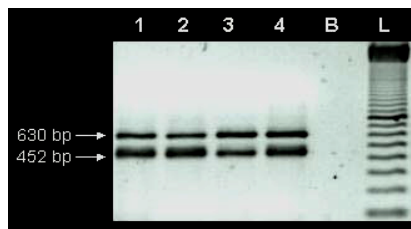


Figura 5.2. Eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos de PCR dos genes da GAPDH (452 bp) e da ECA testicular (630 bp) gerados a partir de cDNA sintetizado a partir do RNA total de amostras de um grupo de animais suplementados com Zn.

B = controle de reagentes; L = marcador de peso molecular (100 bp).

A sensibilidade das isoformas dessas metaloenzimas às variações de ingestão de zinco alimentar torna estratégica a busca da caracterização de parâmetros bioquímicos que sejam capazes de representar significativamente o estado nutricional referente a esse metal essencial. Sua escolha para ava-

liação da biodisponibilidade reúne características importantes, tornando-as biomarcadores para o metal.

BIOMARCADORES DE FERRO

O ferro, pela riqueza de sua espectroscopia, de seus estados de oxidação e de suas propriedades bioinorgânicas, tem sido ao longo dos tempos um dos metais mais bem estudados, o qual possui biomarcadores bem definidos e métodos de detecção precisos e validados. Para que se possa entender a lógica do estabelecimento de biomarcadores para o metal, é necessário entender que o metabolismo de ferro difere de outros metais, uma vez que não há um controle fisiológico de sua excreção. A homeostase do ferro corporal é essencialmente mantida pelo controle de sua absorção intestinal (principalmente na porção do duodeno) e pela liberação das reservas corporais, reguladas conforme a necessidade do organismo. Cerca de 90% das necessidades diárias de ferro são obtidas a partir de fonte endógena, ou seja, do compartimento circulatório de células vermelhas^{31,47}. Cerca de 1 a 2 mg de ferro são absorvidos diariamente pelos enterócitos duodenais para reposição dos estoques biológicos, mas há uma demanda fisiológica diária de 20 a 25 mg de ferro para o desempenho de funções como a eritropoiese, entre outras, que são supridas pelo mecanismo de reciclagem endógena do ferro⁸.

Deve-se levar em consideração também que o ferro alimentar encontra-se em duas formas: heme (proveniente da hemoglobina e mioglobina de alimentos de origem animal) e não heme (presente em tecidos vegetais e animais). Estima-se que o ferro heme (Fe^{2+}) contribua com 10 a 15% do total de ferro consumido em populações que ingerem carne, mas em virtude de sua melhor absorção (entre 15 e 35%) supõe-se que essa forma contribua com 40% do total de ferro absorvido. O ferro não heme (Fe^{3+}), apesar de menos absorvido, está presente em maior concentração na dieta⁴⁰.

Como a deficiência de ferro sempre foi muito prevalente e considerada um problema grave de saúde pública, o estabelecimento de biomarcadores para esse metal sempre foi uma meta prioritária nos estudos de nutrição.

Portanto, a delimitação de parâmetros que pudessem refletir de forma fidedigna o estado nutricional do ferro sempre foi influenciada e permeada pelo conceito de carência do metal. Considerando que a carência de ferro ocorre no organismo progressivamente em três estágios – no primeiro há a depleção dos estoques de ferro, o que representa um período de maior vulnerabilidade em relação ao balanço limítrofe de ferro, podendo progredir até uma deficiência mais grave; no segundo, a deficiência de ferro instala-se com uma eritropoiese ferro-deficiente, caracterizando-se por alterações bioquímicas que refletem a insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e outros compostos férricos, ainda que a concentração de hemoglobina não esteja reduzida; e no terceiro e último se tem a anemia ferropriva propriamente dita, com diminuição drástica das concentrações de hemoglobina –, faz-se necessário que na avaliação do estado nutricional relativo ao ferro utilizem-se parâmetros combinados, garantindo uma avaliação correta do estado nutricional relativo ao ferro de indivíduos ou populações⁴⁹.

Ferro nos eritrócitos e em outras células sanguíneas

Dosagem dos índices hematimétricos e de hemoglobina

São os indicadores que sinalizam primeiro uma possível anormalidade. O volume corpuscular médio (VCM), que avalia o tamanho dos eritrócitos, apesar de não ser específico para a deficiência de ferro, em associação com o índice concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e com a hemoglobina corpuscular média (HCM), pode refletir a quantidade relativa de hemoglobina no eritrócito médio³².

O índice de anisocitose (ou *red cell distribution width* – RDW) pode auxiliar na diferenciação entre anemia ferropriva e β -talassemia heterozigótica, ambas anemias microcíticas. Na anemia ferropriva, em geral, os eritrócitos microcíticos possuem uma variabilidade no grau de redução do seu tamanho, com um valor de RDW mais elevado do que na β -talassemia heterozigótica,

em que o grau de microcitose em geral é maior e mais homogêneo. Os valores de referência variam entre 11 e 14%²¹.

Apesar de serem comumente utilizados para avaliar a deficiência de ferro, os índices de eritrócitos (hematimétricos) são mais úteis em diagnosticar a carência de ferro após a manifestação da anemia, uma vez que células hipocrômicas e microcíticas aparecem em maior quantidade no sangue após um decréscimo na concentração de hemoglobina. Em relação à sensibilidade, tais índices são intermediários entre aqueles que avaliam a eritropoiese ferro-deficiente e os que detectam anemia²¹.

O estágio final da carência de ferro (em que a anemia ferropriva está definitivamente instalada) associa-se a um decréscimo significativo na concentração de hemoglobina. Este é, portanto, o parâmetro universalmente utilizado para definir anemia. Porém, não possui boa especificidade e sensibilidade para avaliar o estado nutricional de ferro, uma vez que pode se encontrar alterado em condições de infecção e inflamação, hemorragia, hemoglobinopatias, desnutrição proteico-calórica, deficiência de folato e/ou de vitamina B₁₂, uso de medicamentos, desidratação, gestação e tabagismo. Além disso, a concentração de hemoglobina é limitada por sua ampla variabilidade entre indivíduos (sexo, faixa etária e etnia). Em crianças, a concentração de hemoglobina modifica-se com o progredir da idade, exibindo diferenças significativas no padrão das mudanças entre os sexos^{3,4,11}. Tem sido observado que o hematócrito fornece informações similares à concentração de hemoglobina, podendo ser utilizado conjuntamente no diagnóstico de anemia. A OMS adotou como valores de referência para o diagnóstico de anemia concentrações de hemoglobina em homens, mulheres em idade fértil e gestantes com valores inferiores a 13 g/dL, 12 g/dL e 11 g/dL, respectivamente⁴⁸.

Zincoprotoporfirina (ZPP) eritrocitária

Durante o processo da biossíntese do heme, uma redução na disponibilidade do ferro resulta no excesso de protoporfirina livre dentro da célula.

O zinco substitui o ferro no anel de protoporfirina IX, formando a ZPP, que permanece no eritrócito e é passível de medição, sendo, portanto, um indicador funcional da utilização do ferro durante o processo de maturação. A avaliação da ZPP é um teste simples, que usa uma quantidade muito pequena de sangue e pode ser medida no sangue total usando-se um hematofluorômetro. Esse teste não está ainda totalmente automatizado e consiste na colocação de uma gota de sangue numa lâmina de vidro que é inserida no instrumento e a fluorescência da ZPP é medida. Doenças crônicas que reduzem a concentração de ferro sérico, mas não os seus estoques, aumentam os níveis de protoporfirina. Outras causas que cursam com aumento da ZPP são envenenamento por chumbo e anemia hemolítica. O ponto de corte usualmente utilizado para a ZPP, acima do qual caracterizaria uma deficiência de ferro, é 60 $\mu\text{mol/mol}$ de heme, variando entre 40 e 70 $\mu\text{mol/mol}$ de heme^{24,32,33}.

Alguns equipamentos hematológicos fornecem a porcentagem de eritrócitos hipocrômicos circulantes, considerados indicadores diretos da deficiência funcional de ferro. Valores reduzidos detectam a eritropoiese deficiente de ferro antes do aparecimento da microcitose. Do mesmo modo, a redução do conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos (células que darão origem aos eritrócitos) precede a porcentagem de eritrócitos hipocrômicos, e acontece poucos dias após a instalação da deficiência de ferro. Nessa fase, a eritropoiese já estará comprometida, mas os níveis de hemoglobina ainda estão preservados. Entretanto, o uso desse parâmetro ainda está limitado a poucos sistemas automatizados.

Ferro no plasma

Ferritina sérica (FS)

A ferritina é uma proteína globular, cuja função primordial é a de acumular o ferro intracelular, protegendo a célula dos efeitos tóxicos do metal livre, constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável. A dosagem

de FS é um parâmetro utilizado para avaliar as reservas corporais de ferro, sendo considerada medida útil por apresentar forte correlação com o ferro em depósito nos tecidos (fígado e baço), além do fato de ser avaliada por métodos com alta precisão. Acredita-se que 1 µg/L de FS corresponde de 8 a 10 mg de ferro em estoque em um indivíduo adulto^{12,21}. Valores reduzidos na concentração de FS são um forte indicador de depleção de ferro, e valores elevados podem ser observados na presença de infecções, neoplasias, doenças hepáticas, leucemias, ingestão de álcool e hipertireoidismo³. A concentração de ferritina circulante varia de 15 a 300 µg/L. Os valores de normalidade são superiores nos homens (15 a 300 µg/L) em relação às mulheres em idade fértil (15 a 200 µg/L). Após a menopausa, esses valores são similares para ambos os sexos. Na criança (< 15 anos), valores inferiores a 12 µg/L são indicativos da deficiência de ferro⁶⁴.

O método utilizado na determinação da FS deve ser especificado, pois existem achados que apontam diferenças significativas entre os valores na FS quando determinada por diferentes métodos. Os métodos mais usuais para determinação da FS são imunoenzimáticos, utilizando anticorpos antiferritina humana, através de técnicas de ELISA ou eletroquimioluminescência, disponibilizados em kits comerciais. A automatização dessas técnicas tem assegurado resultados confiáveis e rápidos a um custo bastante razoável³².

É importante ressaltar que a FS não deve ser usada como único parâmetro na avaliação do estado nutricional relativo ao ferro, uma vez que possui limitações quanto à determinação da prevalência de anemia, especialmente na infância e na gestação, em que os valores médios observados frequentemente encontram-se próximos aos considerados como deficientes.

Transferrina sérica

É uma proteína de transporte que carrega o ferro no plasma e no líquido extracelular para suprir as necessidades teciduais. A medição de receptores de transferrina como parâmetro para avaliação dos *status* de ferro tem sido proposta atualmente, mesmo na ausência da anemia. Esses receptores

encontram-se aumentados na deficiência de ferro, nas anemias hemolíticas autoimunes e β -talassemias, e apresentam-se reduzidos em anemias aplásicas³². Estudos apontam uma boa sensibilidade desses receptores, sendo demonstrada uma boa correlação entre eles com outros parâmetros, como ferro sérico e FS⁶⁴.

Estudos realizados em gestantes apontam a vantagem desse parâmetro em detectar a deficiência de ferro nesse tipo de população. Os achados mostram que a concentração de receptores de transferrina, ao contrário dos outros parâmetros, não é afetada pela gestação nem por processos infecciosos e inflamatórios⁶⁴. O nível médio de receptores de transferrina em indivíduos com anemia por deficiência de ferro é de 18 mg/L.

Ferro sérico (FeS)

O ferro é transportado no plasma pela transferrina. Para determinar a concentração do ferro circulante, ele deve ser dissociado da proteína transportadora pela adição de um ácido que vai precipitar a proteína. O ferro liberado será então quantificado pela adição de um cromógeno, resultando em uma reação de cor. Na redução das reservas corporais de ferro há um correspondente declínio da concentração do FeS^{12,64}. Esse é um parâmetro bastante utilizado, apesar de muito instável, já que a concentração de FeS é alterada, podendo se reduzir após o desencadeamento de processos inflamatórios agudos ou crônicos, de processos neoplásicos e após infarto agudo do miocárdio²¹. Altas concentrações são encontradas na doença hepática, na anemia hipoplásica, na eritropoiese ineficaz e na sobrecarga de ferro⁶⁴. O intervalo de referência normal depende principalmente do método utilizado e, em geral, varia entre 75 e 175 $\mu\text{g/dL}$ (13 a 31 $\mu\text{mol/L}$) em homens adultos, e aproximadamente entre 65 e 165 $\mu\text{g/dL}$ (12 a 29 $\mu\text{mol/L}$) nas mulheres. A determinação do FeS isoladamente é de valor limitado, devendo ser analisado em combinação com outros parâmetros, como a saturação da transferrina e a FS³⁰.

Receptor solúvel da transferrina (sTfR)

Esse biomarcador tem sido apontado como um bom indicador do estado nutricional do ferro funcional, porque não sofre as influências sistêmicas a que estão sujeitos o FeS e a FS. A síntese do receptor solúvel de transferrina é regulada pelos níveis de ferro tecidual e, durante a fase de depleção de estoques, os níveis de sTfR permanecem inalterados. Entretanto, quando ocorre a diminuição do ferro funcional, há o estímulo para a síntese de transferrina e os níveis de sTfR elevam-se. Indivíduos com insuficiência renal crônica podem apresentar níveis diminuídos de sTfR já que a atividade eritropoiética, em geral, está reduzida em função da síntese inadequada de eritropoietina pelos rins. Valores elevados de sTfR são encontrados na deficiência de ferro e quando a atividade eritropoiética está acelerada, como em diversos tipos de anemias hemolíticas hereditárias e adquiridas^{12,64}.

A principal indicação para a dosagem do sTfR é na diferenciação entre anemia ferropriva e anemia da inflamação (ou anemia de doença crônica), já que esse parâmetro mostra-se elevado na primeira e normal na segunda. Os valores de referência variam de acordo com o método utilizado, não havendo até o momento uma padronização para eles. A determinação do sTfR pode ser realizada por testes imunoenzimáticos, como o teste de ELISA, e por nefelometria¹².

Capacidade total de ligação do ferro (CTLF)

É uma medida indireta da transferrina circulante. Na deficiência de ferro há um aumento na síntese de transferrina, cuja capacidade de ligação estará elevada. Havendo diminuição da síntese de transferrina, como acontece na ocorrência de um processo inflamatório, ou aumento do ferro circulante como na hemocromatose, a CTLF estará reduzida, fornecendo assim evidência para diferenciação das duas situações. Porém, deve ser avaliada criteriosamente, uma vez que pode se encontrar dentro da faixa de normalidade quando ambas, inflamação e deficiência, coexistem. A faixa

normal de CTLF varia entre 45 e 70 $\mu\text{mol/L}$ (250 a 390 $\mu\text{g/dL}$). Em função da reduzida especificidade e sensibilidade da concentração do FeS e da CTLF, costuma-se considerar a relação entre as duas medidas (FeS/CTLF), ou seja, a saturação da transferrina¹².

Saturação de transferrina (ST)

A ST é definida como a relação em FeS/CTLF, que é expressa em porcentagem. Normalmente essa relação é de 16 a 50%, e valores inferiores a 16% são indicativos de um déficit de suprimento de ferro para o desenvolvimento dos eritrócitos. A especificidade do teste é limitada, porque tanto o ferro como a CTLF têm seus valores reduzidos na inflamação. Alguns autores sugerem que a ST é mais útil na identificação da sobrecarga de ferro ($ST > 55\%$) que na sua deficiência. A ST é de grande valor no diagnóstico diferencial de talassemia e da anemia ferropriva. Ambas as doenças apresentam uma microcitose e hipocromia, mas a ST é invariavelmente elevada na talassemia.

Uma avaliação precisa e eficaz, em nível populacional, frequentemente necessita da combinação dos diferentes parâmetros apontados para aumentar a especificidade do diagnóstico da deficiência de ferro. Não existe, porém, parâmetro ou combinação ideal para o diagnóstico do estado nutricional relativo ao ferro. A escolha do parâmetro a ser utilizado depende de diversos fatores, entre os quais algumas características inerentes ao indivíduo ou grupo populacional (idade, gestação), a prevalência e a gravidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas e a frequência de doenças hematológicas (hemoglobinopatias, leucemias etc.)^{12,33}.

BIOMARCADORES DE COBRE

Assim como o ferro, o cobre também possui intensa atividade espectroscópica e diferentes estados de oxidação, o que implica grande versatilidade em suas aplicações nos sistemas biológicos. Muitas metaloenzimas que possuem

cobre em seu sítio de coordenação e que dele dependem para seu funcionamento pleno foram identificadas em seres humanos. São responsáveis por uma série de reações metabólicas importantes em diferentes tecidos-alvo no organismo. Dietas contendo baixas concentrações de cobre reduzem a atividade dessas metaloenzimas cuprodependentes. Verificou-se também, como resultado da depleção de cobre, defeitos na síntese de tecido conjuntivo, com consequências vasculares e problemas ósseos, anemia associada com a má utilização do ferro e disfunções no sistema nervoso central. Há também evidências que sugerem disfunções imunológicas na deficiência de cobre⁶¹.

Entre os principais sistemas enzimáticos com os quais o cobre encontra-se envolvido, o das amino-oxidases participa em reações importantes que têm efeitos extremamente diferentes. Por exemplo, a diamino-oxidase desativa a histamina liberada durante reações alérgicas. Já a monoamino-oxidase (MAO) é importante na degradação de serotonina, formando metabólitos que podem ser excretados, e no metabolismo das catecolaminas. Inibidores da MAO são usados como drogas antidepressivas. A lisil oxidase usa a lisina e a hidroxilisina encontradas no colágeno e elastano como substratos pós-traducionais necessários ao desenvolvimento do tecido conjuntivo, incluindo os que compõem ossos, pulmões e sistema circulatório. As ferroxidases são enzimas de cobre encontradas no plasma, com uma função de oxidação do ferro do estado ferroso para o férrico ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$) que é necessária para a ligação do ferro à transferrina. A ferroxidase I, também chamada de ceruloplasmina, é a proteína de cobre predominante no plasma e tem função antioxidante. A ferroxidase II, também encontrada no plasma humano, está intimamente ligada à fixação do ferro em tecidos-alvo. A citocromo C oxidase é uma enzima de unidade submúltipla nas mitocôndrias que catalisa a redução de O_2 para H_2O . Isso estabelece um gradiente de prótons de alta energia necessário à síntese de ATP. Essa enzima de cobre é particularmente abundante em tecidos de grande atividade metabólica, incluindo o coração, o cérebro e o fígado. A dopamina- β monooxigenase usa o ascorbato, o cobre e o O_2 para converter dopamina em norepinefrina, produzida em células glandulares neurológicas e adrenais. L-Dopa, um precursor da dopamina, é também um metabólito usado na formação de melanina, oxidativamente produzido de tirosina por meio da enzima

do cobre tirosinase. A α -amidato monoxigenase (a-AE), também chamada de peptidilglicina a-AE, usa o cobre e o ascorbato para remover dois carbonos de um terminal C glicina de peptídeos. A superóxido dismutase de cobre/zinco (Cu/Zn SOD) usa dois átomos de cobre para a conversão do ânion superóxido (O_2^+) em H_2O e O_2 . A enzima encontra-se em alta concentração no citosol e, com a isoforma mitocondrial que contém magnésio, atua na defesa contra danos oxidativos de radicais superóxido que, se não forem controlados, podem levar à formação de outras espécies de reativas de O_2 , danosas aos tecidos.

O cobre também faz parte de metaloproteínas, como a ceruloplasmina e as metalotioneínas. A ceruloplasmina apresenta múltiplas funções, como de transporte do cobre no sangue, atividade antioxidante, oxidase e ferroxidase, além de ser promotora do crescimento celular²².

Tanto os marcadores enzimáticos quanto outros parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao cobre têm sido estabelecidos por meio da mensuração dos efeitos da deficiência do metal em adultos. Entre os indicadores utilizados para diagnosticar sua deficiência, incluem-se os níveis de cobre plasmáticos diminuídos, concentração e atividade da ceruloplasmina e superóxido dismutase de cobre e zinco dos eritrócitos diminuídos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) aumentada, lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuída, entre outras que têm se mostrado sensíveis à repleção com o mineral. Também como no caso do ferro, a grande disponibilidade de candidatos a marcadores com possibilidade de mensuração e a pouca especificidade de cada um deles tem levado ao consenso de que para avaliar o estado nutricional relativo ao cobre é necessário que sejam considerados não apenas níveis séricos do metal e de algumas proteínas que o carregam, mas também a atividade enzimática em tecidos-chave do metabolismo, como fígado e rins. Nenhum indicador isolado pode prover uma base adequada para estimar a necessidade de cobre, como veremos a seguir¹⁴.

Concentrações séricas de cobre

A concentração sérica de cobre é um indicador da deficiência de cobre e encontra-se muito baixa em indivíduos com deficiência no metal. O limite

mínimo no qual se pode considerar um nível normal de cobre sérico é de 10 $\mu\text{mol/L}$ (porém com variações de 64 a 160 $\mu\text{g/dL}$). Essas concentrações em geral são sensíveis à suplementação com cobre e voltam rapidamente ao normal após ingestões agudas. Enquanto a concentração sérica é considerada um índice de deficiência de cobre, ela não costuma refletir adequadamente a ingestão alimentar do metal, pois costuma haver mecanismos de homeostase por meio da troca de cobre livre no soro e o ligado à ceruloplasmina, que pode mascarar a quantidade real circulante de cobre biodisponível¹³.

Concentração de ceruloplasmina

A concentração de ceruloplasmina também é um indicador confiável da deficiência de cobre. A ceruloplasmina carrega cerca de 60 a 95% do cobre sérico, e, portanto, mudanças na concentração sérica de cobre estão intimamente ligadas à concentração de ceruloplasmina no sangue. A ceruloplasmina também diminui a níveis críticos com a deficiência de cobre, geralmente abaixo de 180 mg/L , e reage rapidamente à repleção com o metal¹³. Assim como o cobre sérico, sua sensibilidade ao cobre alimentar (em níveis normais de ingestão) é baixa. Geralmente a proteína é sensível à ingestão apenas até atingir um platô, além do qual sua concentração não mais se modifica. A ceruloplasmina é uma proteína de fase aguda e aumenta consideravelmente com a presença de várias condições patológicas, entre elas doenças hepáticas, alguns tipos de câncer, doenças inflamatórias, infarto do miocárdio etc.⁴² Também está sensivelmente aumentada na gravidez e durante o uso de contraceptivos orais, podendo mascarar o verdadeiro estado nutricional relativo ao cobre.

Atividade eritrocitária de superóxido dismutase (SOD)

A atividade eritrocitária da SOD, apesar de não ser tão específica quanto as concentrações séricas de cobre ou ceruloplasmina, pode ser um indicador confiável do estado nutricional de cobre, podendo mesmo ser um indicador mais sensível. Ele não sofre alterações de viés, tal como as proteínas do soro;

no entanto, pode aumentar em situações que produzem estresse oxidativo. Existe uma limitação grave para o seu uso, pois os métodos de análise não são totalmente padronizados e validados e, portanto, não há certificação sobre o que considerar nível normal para a atividade de SOD. Seu uso, pois, está restrito a estudos controlados, nos quais as quantidades de cobre ingerido podem ser mensuradas precisamente²².

Concentração plaquetária de cobre e atividade plaquetária de citocromo oxidase

Alguns estudos sugerem que tanto a concentração plaquetária de cobre quanto a atividade plaquetária da citocromo oxidase podem responder mais rapidamente a ingestões alimentares muito baixas de cobre que os indicadores discutidos anteriormente. Em geral, tem se detectado que ambos os indicadores diminuem drasticamente quando há ingestões marginais de cobre (em torno de 570 µg/dia). A concentração plaquetária de cobre aumenta após a repleção com o metal, acompanhada mais tardiamente da atividade plaquetária da enzima citocromo oxidase⁴⁵. Por seu maior nível de sensibilidade, quando comparado ao cobre sérico, aos níveis de ceruloplasmina e à atividade de SOD eritrocitária, as dosagens plaquetárias de cobre e de citocromo oxidase têm sido recomendadas para estudos controlados, nos quais se deseja aferir mudanças pontuais nos níveis de ingestão de cobre alimentar.

Cobre urinário

A excreção de cobre pela urina é extremamente baixa e não contribui significativamente para o balanço do metal; porém, foram encontradas reduções significativas no cobre urinário quando as dietas ingeridas continham quantidades muito baixas do metal, associadas à mudança drástica em outros parâmetros de aferição do estado nutricional relativo ao cobre⁶². Vale ressaltar que, assim que os níveis de ingestão alimentar aumentam, o cobre urinário passa a não responder a aumentos na concentração do metal ingerido. Nova-

mente, em estudos controlados, uma redução na excreção de cobre urinário pode ser usada como evidência de ingestão inadequada do metal.

Atividade de lisil oxidase (LO), peptidil glicina α -amidato monoxigenase (PAM) e diamino-oxidase (DAO)

A atividade dessas três enzimas tem sido bastante estudada como potenciais biomarcadores de cobre. A atividade de LO em células epiteliais diminui significativamente com baixas ingestões de cobre na dieta, e é sensível à repleção com o metal. A atividade de PAM em soro de ratos é sensível a ingestões alimentares do metal². Indivíduos portadores da doença de Menkes, que apresentam como sintoma principal uma grave deficiência de cobre (resultado de falhas metabólicas no transporte do metal), possuem níveis plasmáticos elevados de PAM quando comparados a indivíduos-controle sadios. Essas evidências colocam a PAM como um biomarcador elegível do estado nutricional relativo ao cobre. Por fim, a atividade da DAO, outra cuproenzima, aumentou significativamente quando suplementos contendo 2 e 6 mg³⁷ de cobre foram administrados diariamente, um resultado que sugere que a enzima pode ser sensível a aumentos no cobre de origem alimentar. Porém, descobriu-se que condições patológicas do trato gastrointestinal e danos oxidativos inespecíficos podem afetar a atividade da DAO, o que torna limitado, *a priori*, seu uso como indicador do estado nutricional relativo ao metal.

BIOMARCADORES DE SELÊNIO

O selênio é incorporado em 25 selenoproteínas com atividades biológicas, como proteção contra a peroxidação lipídica, sequestro de espécies reativas de oxigênio, metabolismo dos hormônios tireoidianos, regulação de células T imunitárias e modulação de resposta inflamatória.

A selenoproteína mais abundante no sangue é a selenoproteína P, que representa 50% dos átomos de selênio no plasma, e a glutathiona peroxidase

(GPx), que responde por 10 a 30% desse elemento circulante, dependendo do estado nutricional dos indivíduos.

Há 25 genes que codificam para selenoproteínas devidamente conhecidos e mapeados em humanos, com uma grande variedade de funções biológicas. Várias das selenoproteínas, que incluem as do tipo P e W e as GPx 1, 3 e 4, têm sido amplamente utilizadas como biomarcadores de selênio⁶⁵.

Biomarcadores funcionais só são úteis se puderem ser medidos em tecidos facilmente acessíveis, como o sangue. Atualmente, o marcador mais promissor parece ser a selenoproteína P, que pode atingir um platô após duas a quatro semanas de suplementação com o metal, em testes com cobaias e humanos, e é bem correlacionada com o selênio encontrado no plasma, independentemente do estado nutricional do indivíduo. A selenoproteína P normalmente representa cerca de metade do selênio no plasma, e é geralmente mais sensível que outras selenoproteínas, como as GPx, tanto na deficiência como na repleção. Além disso, a resposta da selenoproteína P para as diferentes formas de selênio provenientes da ingestão alimentar parece ser semelhante³⁴.

Biomarcadores de selênio foram recentemente objeto de revisões sistemáticas, em que a resposta de cada biomarcador para níveis diferentes de depleção ou suplementação foi determinada e avaliada para diferentes grupos populacionais. No entanto, para a maioria dos biomarcadores havia uma escassez de dados para o subgrupo significativo de dose-resposta ou análise.

O selênio no plasma foi o biomarcador mais comumente medido nos estudos encontrados e respondeu positivamente à intervenção com suplementação, bem como sangue total e selênio dos eritrócitos, selenoproteína P plasmática e plaquetas, além da atividade das isoformas de GPx, embora com significativa heterogeneidade em cada caso¹⁶.

Selênio no plasma

O selênio plasmático, embora não seja comumente considerado um biomarcador ideal do *status* de selênio, é o mais amplamente utilizado na literatura. Resultados demonstram que, em geral, o selênio no plasma aumenta

significativamente após a suplementação com o mineral, mostrando-se um bom biomarcador para adultos de ambos os sexos.

Selênio plasmático é claramente um biomarcador útil do estado nutricional de selênio em muitas situações diferentes, como descrito nos estudos, porém são necessárias maiores investigações que avaliem a fonte de respostas heterogêneas causadas pela suplementação com o mineral. Até o momento, são considerados normais níveis de selênio plasmático da ordem de 60 a 120 $\mu\text{g/L}$ ⁶.

Selênio nos eritrócitos

Os dados encontrados na literatura mais recente sugerem que o selênio dos eritrócitos pode constituir-se em uma opção mais refinada e sensível de biomarcador do estado nutricional de selênio, sendo apontado como um indicador expressivo do estado nutricional relativo ao selênio corporal a longo prazo. Contudo, mais estudos com maior sensibilidade são necessários para confirmar essa situação e explorar as razões para níveis distintos de respostas observadas em diferentes situações fisiológicas. Têm sido adotados como referência valores na ordem de 100 ng/g de hemoglobina²³.

Selênio no sangue total

Os dados sugerem que o selênio no sangue total é um biomarcador de baixa especificidade do estado nutricional relativo ao selênio, apresentando grande heterogeneidade de resposta quando comparado a outros marcadores de selênio. Esse biomarcador não apresenta diferenças significativas quando comparado aos valores encontrados para o selênio eritrocitário, podendo refletir o selênio incorporado ao organismo em longo prazo.

Selênio urinário

Os dados de estudos com populações distintas e com número significativo de análises sugerem que o selênio urinário pode ser um marcador útil quando complementado com dados da dieta e/ou suplementação dos

indivíduos analisados. É, sem dúvida, um marcador importante da excreção do mineral, mas deve-se ressaltar que só é significativo quando comparado ou correlacionado aos dados de ingestão. Os valores aceitos de excreção urinária de selênio são de 30 a 40 $\mu\text{g}/\text{L}$ ⁵⁰.

GPx plasmática

Com a participação de maior número de indivíduos e de variabilidade de características fisiológicas, os estudos com a GPx plasmática têm demonstrado que a atividade dessa enzima é um marcador importante de selênio, podendo refletir o estado nutricional relativo ao metal.

As atividades das GPx1 e GPx4 plaquetárias são consideradas um reflexo exato do estado de selênio, embora a resposta da atividade de GPx1 em plaquetas atinja um platô quando a concentração de selênio no plasma é relativamente baixa, ou seja, em torno de 100 ng/mL. Sendo assim, a utilização da atividade GPx plaquetária como um biomarcador do estado nutricional relativo ao selênio é potencialmente limitada em populações com baixa concentração de selênio corpóreo⁴³.

GPx em outros compartimentos sanguíneos

Alguns estudos avaliaram a atividade da GPx nos compartimentos sanguíneos, como plaquetas e eritrócitos, encontrando relevância significativa no aumento dos índices de GPx quando o selênio foi ingerido como suplemento em animais de experimentação. Porém, os autores afirmam serem necessários mais estudos para melhor analisar a função da GPx nas plaquetas e nos eritrócitos como biomarcadores de selênio³⁴.

Selenoproteína P

A selenoproteína P representa 50% de selênio no soro e estudos recentes têm demonstrado sua eficiência como um biomarcador útil da situação

nutricional de selênio. Outros relatórios confirmam que é um biomarcador relativamente viável em populações com ingestão de selênio variando de relativamente baixa a moderada, mas não em populações com ingestão elevada de selênio⁶⁵.

Hill et al. verificaram que a concentração plasmática de selenoproteína P é um indicador útil do estado nutricional relativo ao selênio, uma vez que esta foi mais baixa em indivíduos residentes em uma área deficiente em selênio quando comparada a indivíduos residentes em uma área que recebia suplementação do mineral e em outra que apresentava ingestões naturalmente altas. Em todos os locais, as concentrações plasmáticas de selenoproteína P se correlacionaram com as concentrações de Se no plasma. Concluiu-se que a avaliação da concentração de selenoproteína P no plasma é útil como medida da determinação do estado nutricional relativo ao selênio em humanos²⁹.

Xia et al. estudaram os níveis de ingestão de selênio necessários para otimizar as concentrações de selenoproteína P no plasma e também compararam esta medida a outros biomarcadores plasmáticos do *status* de Se. Os autores verificaram que a concentração plasmática de selenoproteína P é o melhor biomarcador (dentre aqueles avaliados) para determinar a expressão ótima de todas as selenoproteínas, visto que sua otimização necessita de uma ingestão superior de Se quando comparada àquela exigida pela GPx⁶⁶.

Outros biomarcadores de selênio

A presença do selênio em importantes sistemas biológicos, destacadamente os de controle metabólico, suscita a possibilidade da eleição de novos biomarcadores para o estado nutricional relativo ao mineral. Porém, moléculas orgânicas promissoras, como a tri-iodotiroxina plasmática, a relação da tiroxina (T3/T4) e homocisteína plasmática total, não se mostraram estatisticamente relevantes nos estudos que as analisaram como biomarcadores para determinar os níveis de selênio corpóreo.

Determinou-se a pouca probabilidade de que a relação T3:T4 plasmática, as concentrações plasmáticas de tiroxina ou de homocisteína total

sejam biomarcadores específicos de selênio, pois as concentrações desses três parâmetros bioquímicos podem ser alteradas por outros componentes alimentares e fatores externos. Por exemplo, a homocisteína plasmática pode ser alterada pela ingestão de folato e de vitamina B₁₂, e a relação T3:T4 plasmática e a tiroxina podem ser alteradas pela ingestão de iodo, de certas drogas e em decorrência de várias doenças¹.

BIOMARCADORES E COMPOSTOS

Bioativos: perspectivas futuras

Desde 1999, estudos longitudinais, como o Relatório Nacional sobre Indicadores Bioquímicos e de Nutrição para a População Americana, empreendido pelo Centro para o Controle de Doenças (CDC), têm reportado séries históricas de avaliação de pelo menos 29 marcadores bioquímicos. Dentre esses, encontram-se marcadores tradicionais como os de carotenoides (soma de α -caroteno, β -caroteno e cis e trans-licopeno), vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (α -tocoferol), B-12 no sangue total, cobalamina total, ferro corpóreo, ferritina, folato, piridoxal-5-fosfato (PLP), 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D, 4PA, 4-ácido piridóxico, receptor solúvel de transferrina (sTfR).

No entanto, uma série de novos indicadores referentes à dosagem de compostos bioativos e que caminham para a avaliação da funcionalidade dessas substâncias quando ingeridas por via alimentar tem se destacado na literatura, bem como moléculas como a DAZ, daidzeína (DAZ), DMA, O-desmetilangolensina (DMA), equol (EQU), enterodiol (ETD), enterolactona (ETL), FOL, genisteína (GNS), ácido metilmalônico (MMA), xantofilas (XAN - soma da luteína, zeaxantina e b-criptoxantina) e homocisteína (Hcy). Esses marcadores têm demonstrado boa força de correlação com dados populacionais relacionados a doenças crônicas e estilo de vida em amostras longitudinais americanas de grande porte e seguidas por um intervalo de

tempo suficientemente significativo⁶¹, para indicar que dentro em breve também estarão validados para a análise do estado nutricional de indivíduos, cuja demanda é cada vez mais personalizada e passível de alterações intervencionais e impactantes que vão desde a fortificação de alimentos, de maneira mais geral e irrestrita, até o uso de suplementos alimentares, como em casos mais específicos de atletas e indivíduos em situações nutricionais clínicas especiais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estabelecimento de biomarcadores confiáveis e que reflitam de forma fidedigna o estado nutricional relativo a micronutrientes essenciais ao ser humano baseia-se em parâmetros biológicos de maior ou menor especificidade, cuja mensuração vem sendo aprimorada à medida que métodos quimiométricos têm sua sensibilidade aumentada e o nível de refinamento de técnicas que utilizam biologia molecular ou outras tecnologias que envolvem o uso de sistemas *in vivo* são integradas de forma a mimetizar o comportamento fisiológico. O conhecimento do estado da arte de biomarcadores apresentado neste capítulo para alguns minerais essenciais – zinco, ferro, cobre e selênio – deixa claro que há um longo caminho a ser percorrido, que passa necessariamente pelo conhecimento detalhado da biodisponibilidade e de suas diversas interfaces, além da variabilidade de interações e de respostas impressas pelos polimorfismos apresentados pelos diferentes tipos celulares humanos, que compõem sistemas de interação com os minerais. Entendê-los e compreender suas variantes em diferentes populações e as influências de variáveis ambientais, como a ingestão de nutrientes, é de suma importância para que se possam determinar as necessidades reais por determinado elemento e o impacto de sua ingestão e aproveitamento sobre o estado nutricional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASHTON, K.; HOOPER, L.; HARVEY, L. J. et al. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 2025S-39S, 2009.
2. BACH KRISTENSEN, M.; HELS, O.; MORBERG, C. et al. Pork meat increases iron absorption from a 5-day fully controlled diet when compared to a vegetarian diet with similar vitamin C and phytic acid content. *Br. J. Nutr.*, v. 94, p. 78-83, 2005.
3. BEARD, J. L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D. J. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr. Rev.* v. 54, p. 295-317, 1996.
4. BEATON, G. H.; COREY, P. N.; STEELE, C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 50, p.575-88, 1989.
5. BINGHAM, S.; LUBEN, R.; WELCH, A. et al. Associations between dietary methods and biomarkers, and between fruits and vegetables and risk of ischaemic heart disease, in the EPIC Norfolk Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.*, v. 37, p. 978-98, 2008.
6. BURK, R. F.; NORSWORTH, B. K.; HILL, K. E. et al. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 15, p. 804-10, 2006.
7. CASGRAIN, A.; COLLINGS, R.; HARVEY, L. J. et al. Micronutrient bioavailability research priorities. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 91, p. 1423S-9S, 2010.
8. CHASTON, T. et al. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut.*, v. 5, p. 374-82, 2008.
9. CHMIELNICKA, J.; SOWA, B. Variations in metallothionein, Zn, Cu and Fe concentrations and ceruloplasmin activity in pregnant rat dams and their fetuses. *Ecotox. Environ. Safety.*, v. 46, n. 2, p. 130-6, 2000.
10. COMINETTI, C.; GARRIDO JR., A. B.; COZZOLINO, S. M. F. Zinc nutritional status of morbidly obese patients before and after rouse-en-y gastric bypass: a preliminary report. *Obes. Surg.*, v. 16, p. 448-53, 2006.
11. COOK, J. D.; FINCH, C. A. Assessing iron status of a population. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 32, p. 2115-9, 1979.
12. COOK, J. D. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.*, v. 18, n. 2, p. 319-32, 2005.
13. DANKS, D. M. Copper deficiency in humans. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 8, p. 235-57, 1988.
14. DANZEISEN, R.; ARAYA, M.; HARRISON, B. et al. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br. J. Nutr.*, v. 98, p. 676-83, 2007.
15. FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; HARVEY, L.; HEATH, A. L.; ROE, M. Effect of SNPs on iron metabolism. *Genes Nutr.*, v. 2, p. 15-9, 2007.
16. FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; COLLINGS, R.; HURST, R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 91, p. 1484S-91S, 2010.
17. FORMIGARI, A.; IRATO, P.; SANTON, A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects. *Comp. Biochem. Physiol. Pt. C.*, v. 146, p. 443-59, 2007.
18. FRAÚSTO DA SILVA, J. J. R.; WILLIAMS, R. J. P. Zinc: Lewis acid catalysis and regulation. In: _____. (eds). *The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life*. Nova York: Oxford University Press, 1994. p. 299-318.

19. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessment. Validity in dietary assessment methods*. Nova York: Oxford University Press, 2005, p. 149-96.
20. GRACE, P. B.; TAYLOR, J. I.; LOW, Y.L. et al. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v.13, p. 698-708, 2004.
21. GROTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842010005000046&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 15 jul. 2010.
22. HARVEY, L. J.; ASHTON, K.; HOOPER, L. et al. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 2009S-24S, 2009.
23. HASSAN, A. M. Selenium status in patients with aspirin-induced asthma. *Ann. Clin. Biochem.*, v. 45, p. 508-12, 2008.
24. HASTKA J. et al. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin. Chem.*, v. 40, p. 768-73, 1994.
25. HEDRICK, V.E.; DIETRICH, A.; ESTABROOKS, P.A. et al. *Nutrition Journal*. v. 11, n. 109, p. 2-14, 2012.
26. HENRIQUES, G. S.; COZZOLINO, S. M. F. Determination of metallothionein levels in tissues of young rats fed zinc-enriched diets. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 14, n. 3, p. 163-9, 2001.
27. HENRIQUES, G. S.; SILVA, A. G. H.; HIRATA, R. D. C. et al. Transcrição reversa na determinação da expressão do mRNA para a enzima conversora de angiotensina testicular em animais tratados com zinco. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 18, n. 6, p. 705-814, 2005.
28. HILL, K. E.; XIA, Y.; AKESSON, B.; et al. Selenoprotein P concentration in plasma is an index of selenium status in selenium-deficient and selenium-supplemented chinese subjects. *J. Nutr.*, v. 126, p. 138-45, 1996.
29. HOOPER, L.; ASHTON, K.; HARVEY, J.; et al. Assessing potential biomarkers of micronutrient status by using a systematic review methodology: methods. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 1953S-9S, 2009.
30. HRISTIVA, E. M.; HENRY, J. B. Intermediários metabólicos, íons inorgânicos e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. In: HENRY, J. B. (ed.). *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*. 20. ed. Barueri: Manole, 2008.
31. HUNT, J. R.; BEISEIGEL, J. M. Dietary calcium does not exacerbate phytate inhibition of zinc absorption by women from conventional diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 839-43, 2009.
32. HUNT, J. R.; ZITO, C. A.; JOHNSON, L. K. Body iron excretion by healthy men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 1792-8, 2009.
33. [INACG] INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTIVE GROUP. *Measurement of iron status [report]*. Washington, D.C.: [s. n.], 1985.
34. JABLONSKA, E.; GROMADZINSKA, J.; REZKA, E. et al. Association between GPx1 Pro 198, Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. *Eur. J. Nutr.*, v. 48, p. 383-6, 2009.

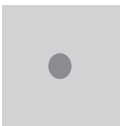
35. JENAB, M.; SLIMAN, N.; BISTASH, M. et al. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum. Genet.*, v. 125, p. 507-25, 2009.
36. KAPUT, J. Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. *Curr. Opin. Biotechnol.*, v. 19, p. 110-120, 2008.
37. KEHOE, C. A.; TURLEY, E.; BONHAM, M. P. et al. Responses of putative indices of copper status to copper supplementation in human volunteers: the FOODCUE project. *Br. J. Nutr.*, v. 84, p. 151-6, 2000.
38. MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 17, n.1, p. 79-87, 2004.
39. MARQUES, R. C.; MARREIRO, D. N. Metabolic and functional aspects of zinc in Down syndrome. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 4, 2006.
40. MARTÍNEZ-NAVARRETE, N. et al. Iron deficiency and iron fortified food – a review. *Food Research International*, v. 35, p. 225-31, 2002.
41. MARREIRO, D. N.; FISBERG, R. M.; COZZOLINO, S. M. F. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. *Biological Trace Element Research*, v. 100, p. 137-49, 2004.
42. MASON, K. E. Aconspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J. Nutr.*, v. 109, p. 1979-2066, 1979.
43. MEPLAN, C.; CROSELY, L. K.; NICOL, F. et al. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 87, p. 1019-27, 2008.
44. MILNE, D. B.; NIELSEN, F. H. Effects of a diet low in copper on copper-status indicators in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 63, p. 358-64, 1996.
45. NOGUEIRA, N. N.; COZZOLINO, S. M. F. Mudanças na concentração plasmática de zinco e ácido fólico em adolescentes grávidas submetidas a diferentes esquemas de suplementação. *Cad. Saúde Pública*, v. 19, n. 1, p. 155-60, 2003.
46. NORAT, T.; BOWMAN, R.; LUBEN, R. et al. Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 88, p. 392-7, 2008.
47. OATES, P. S. The role of the hepcidin and ferroportin in iron absorption. *Histology and Histopathology*, v. 22, p. 791-804, 2007.
48. [OMS] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Anemias nutricionais*. Genebra: OMS, 1972. (Série de Informes Técnicos, 456).
49. PAIVA, A. A.; RONDÓ, P. H. C.; GUERRA-SHINOHARA, E. M. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 421-6, 2000.
50. PEDRERO, Z.; MADRID, Y. Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: a review. *Anal. Chim. Acta*, v. 634, p. 135-52, 2009.
51. PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 27, n. 4, p. 266-70, 1993.
52. PLUM, L. M.; RINK, L.; HAASE, H. The essential toxin: Impact of zinc in human health. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v. 7, p. 1342-65, 2010.
53. POTISCHMAN, N.; FREUDENHEIM, J. L. Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status: an overview. *J. Nutr.*, v. 133, suppl. 3, p. 873S-4S, 2003.

54. RUTJES, A. W. S.; REITSMA, J. B.; COOMARASAMY, A. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard: a review of methods. *Health Technol. Assess.*, v. 11, p. 50, 2007.
55. SKEGGS, L. T.; MARSH, W. H.; KAHN, J. R. The existence of two forms of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*, Nova York, v. 99, p. 275-82, 1954.
56. STALLARD, L.; REEVES, P. G. Zinc deficiency in adult rats reduces the relative abundance of testis-specific angiotensin-converting enzyme mRNA. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 127, p. 25-9, 1997.
57. STEMBERG, M.R.; SCHLEICHER, R.L.; PFEIFFER, C.M. Regression modeling plan for 29 biochemical indicators of diet and nutrition measured in NHANES 2003–2006. *J. Nutr.* v. 143, p. 948S-956S, 2013.
58. SUGAR, E. A.; WANG, C. Y.; PRENTICE, R. L. Logistic regression with exposure biomarkers and Xexible measurement error. *Biometrics*, v. 63, p. 143-151, 2007.
59. SULLIVAN, V. K.; COUSINS, R. J. Competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction shows that dietary zinc supplementation in human increases monocyte metallothionein mRNA levels. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 127, p. 694-8, 1997.
60. THOMPSON, F.E.; SUBAR, A.F.; LORIA, C.M.; et al. Need for technological innovation in dietary assessment. *J Am Diet Assoc.* v. 110, P. 48-51, 2010.
61. TURLUND, J. R.; JACOB, R. A.; KEEN, C. L. et al. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 79, p. 1037-44, 2004.
62. TURNLUND, J. R.; KEYES, W. R.; KIM, S. K. et al. Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 81, p. 822-8, 2005.
63. VALEE, B. L.; AULD, D. S. Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry*, Washington, v. 29, p. 5647-59, 1990.
64. VAN DEN BROEK, N. R. et al. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Brithish Journal of Haematology*, v. 103, p. 817-24, 1998.
65. VAN OMMEN, B.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; FREIDIG, A. et al. A network biology model of micronutrient related health. *Br. J. Nutr.*, v. 99, suppl. 3, p. S72-80, 2008.
66. XIA, Y.; HILL, K. E.; LI, P. et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 92, p. 525-31, 2010.
67. ZIVKOVIC, A.; GERMAN, J. Metabolomics for assessment of nutritional status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* v. 12, p. 501-507, 2009.



Parte

2



BIODISPONIBILIDADE DE MACRONUTRIENTES



BIODISPONIBILIDADE DE PROTEÍNAS

Julio Tirapegui
Inar Alves de Castro
Luciana Rossi

INTRODUÇÃO

A proteína foi o primeiro nutriente considerado essencial para o organismo. À semelhança de gorduras e carboidratos, contém carbono, hidrogênio e oxigênio. No entanto, é a única que possui nitrogênio (16%), enxofre e alguns outros minerais, como fósforo, ferro e cobalto. As proteínas são formadas por combinações dos vinte aminoácidos em diversas proporções e cumprem funções estruturais, reguladoras, de defesa e de transporte nos fluidos biológicos.

Proteínas são moléculas formadas a partir da ligação peptídica entre dois aminoácidos com uma ampla diversidade funcional. Sob o aspecto nutricional, podem ser classificadas como *completas*, *parcialmente completas* e *incompletas*, em virtude de sua composição em aminoácidos essenciais, isto é, aminoácidos que não são sintetizados pelo organismo humano a partir de outros compostos orgânicos.

A qualidade nutricional de uma proteína pode ser avaliada por diferentes procedimentos *in vivo* ou *in vitro*, refletindo sua capacidade de fornecer aminoácidos essenciais nas quantidades necessárias ao crescimento e à

manutenção. Portanto, além de presentes na estrutura polipeptídica, esses aminoácidos devem estar biodisponíveis para o organismo.

Vários fatores podem influenciar nessa biodisponibilidade, como conformação estrutural, presença de compostos antinutricionais, efeito das condições de processamento e complexação com outros nutrientes.

Quanto à conformação estrutural, observa-se que quanto menos complexa for a estrutura na qual se estabiliza a cadeia polipeptídica, mais fácil será o acesso das enzimas digestivas, aumentando a digestibilidade da proteína e a biodisponibilidade de seus aminoácidos para o organismo.

Fatores antinutricionais, como inibidores de tripsina e quimiotripsina (tipo Kunitz e Bowman-Birk) e lectinas, interferem negativamente na atividade de determinadas enzimas digestivas, reduzindo a digestibilidade e a qualidade nutricional das proteínas.

Em relação aos efeitos do processamento térmico, reações com açúcares redutores e grupamentos epsilon-amino também decrescem a digestibilidade dos resíduos de lisina, sendo a reação de Maillard ou “reação de escurecimento não enzimático” aquela que apresenta o maior impacto sensorial e nutricional. Outras reações, como as interações com radicais livres, compostos fenólicos, solventes halogênicos e nitritos, também contribuem para reduzir a digestibilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade das proteínas.

Portanto, na avaliação da qualidade nutricional de proteínas não se deve considerar apenas sua composição de aminoácidos essenciais, mas principalmente a capacidade de utilização destes pelo organismo, cuja eficiência dependerá de vários outros fatores envolvidos no processamento do alimento proteico.

Alguns aminoácidos denominados essenciais devem ser fornecidos pela dieta; sua falta ocasiona alterações nos processos bioquímicos e fisiológicos e na síntese proteica. Em crianças, provoca diminuição do crescimento e profundas alterações bioquímicas. Os aminoácidos livres estão em equilíbrio dinâmico na célula e nos fluidos biológicos decorrentes do anabolismo e catabolismo, processo denominado *turnover* proteico. Os principais responsáveis por esse equilíbrio são o tecido muscular e as vísceras, as quais são responsáveis pela síntese de várias proteínas sanguíneas

fundamentais na homeostase celular. As melhores fontes proteicas são as de origem animal; no entanto, a ingestão de misturas de cereais e leguminosas fornece também as quantidades necessárias de aminoácidos para a síntese proteica. Diferentes tipos de processamentos afetam a estrutura e a qualidade nutricional das proteínas. A deficiência deste nutriente durante o crescimento provoca, em crianças, a doença conhecida como *kwashiorkor*, com profundas alterações bioquímicas, fisiológicas e anatômicas.

ESTRUTURA DOS AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos representam a unidade estrutural básica das proteínas e são constituídos de um átomo de carbono- α ligado de forma covalente a um átomo de hidrogênio, um grupamento amino (contendo nitrogênio), um grupamento carboxila e um grupamento lateral, que irá caracterizar o aminoácido em relação a diferentes propriedades físico-químicas (Figura 6.1).

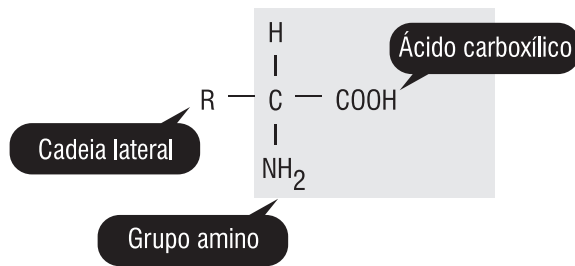


Figura 6.1. Fórmula estrutural dos aminoácidos.

Classificação dos aminoácidos e proteínas em uma abordagem nutricional

Aminoácidos

Os aminoácidos podem ser classificados em diversas categorias, de acordo com suas propriedades físico-químicas e nutricionais. Com base

na capacidade de interação das cadeias laterais com a água, os aminoácidos podem apresentar características hidrofóbicas, como os apolares com cadeias laterais alifáticas (alanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina e valina) ou aromáticas (fenilalanina, triptofano e tirosina), e os polares não carregados (serina, treonina, asparagina, glutamina, glicina e cisteína), ou características hidrofílicas, como os aminoácidos polares carregados (ácido aspártico e glutâmico, arginina, histidina e lisina). Dessa forma, a polaridade da cadeia lateral do aminoácido, que poderá ser alterada segundo vários fatores, determinará seu comportamento em solução e sua disponibilidade para reagir com outros componentes presentes tanto nos alimentos quanto no trato gastrointestinal¹¹.

Do ponto de vista nutricional, duas categorias foram inicialmente propostas: aminoácidos essenciais e não essenciais. Os essenciais são os que não podem ser sintetizados pelo organismo animal a partir de substâncias ordinariamente disponíveis para as células em uma velocidade proporcional à demanda para atender ao crescimento normal. Essa classificação, a princípio, forneceu base para a abordagem nutricional, mas a partir das informações obtidas em pesquisas recentes sobre o metabolismo aminoacídico, uma reavaliação tornou-se necessária. Portanto, uma terceira classe foi introduzida: aminoácidos condicionalmente essenciais, definidos como aqueles que podem ser considerados essenciais para o organismo em determinado estado fisiológico de desenvolvimento ou em função de uma determinada condição clínica (Quadro 6.1).

Em resumo, os aminoácidos essenciais devem ser supridos por meio de dieta balanceada, em proporção adequada às necessidades individuais, para que possam ser finalmente absorvidos e metabolizados pelo organismo com o máximo de eficiência.

Proteínas

Proteínas são moléculas orgânicas formadas a partir da ligação peptídica entre dois aminoácidos, sendo sua estrutura constituída de diferentes

Quadro 6.1. Classificação nutricional dos aminoácidos⁵⁰

Essenciais	Condicionalmente essenciais	Não essenciais
Fenilalanina	Glicina	Alanina
Triptofano	Prolina	Ácido Aspártico
Valina	Tirosina	Ácido Glutâmico
Leucina	Serina	Asparagina
Isoleucina	Cisteína e Cistina	
Metionina	Taurina	
Treonina	Arginina	
Lisina	Histidina	
	Glutamina	

combinações entre apenas vinte aminoácidos (Figura 6.2), resultando em moléculas com ampla diversidade funcional.

Proteínas podem ser classificadas sob diferentes critérios, como de acordo com a sua função, estrutura e composição^{21,46}:

- **Função:** considerando as funções específicas adquiridas pelas diversas combinações aminoacídicas presentes na composição da proteína, como hormônios (insulina), enzimas (tripsina), proteínas contráteis (actina e miosina), proteínas estruturais (colágeno), proteínas de reserva nutritiva (caseína) e outras.
- **Estrutura:** dependendo da sua conformação, isto é, sua configuração espacial, as proteínas podem apresentar diferentes níveis de complexidade estrutural, desde a mais simples (primária) até a mais complexa (quaternária).
- **Composição:** assim classificadas a partir do produto de sua hidrólise, podendo ser simples, quando resultam somente em aminoácidos, ou compostas, quando também liberam outros componentes orgânicos ou inorgânicos, designados por grupos prostéticos.

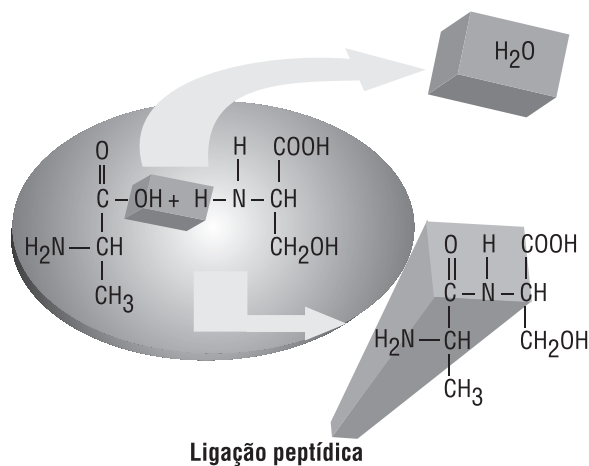


Figura 6.2. Ligação peptídica entre dois aminoácidos e formação de um dipeptídeo, alanil-serina.

Especificamente em relação à biodisponibilidade, a classificação de maior interesse seria a que considera a qualidade nutricional da proteína, definida pela sua concentração fisiologicamente disponível de aminoácidos essenciais, isto é, sua capacidade em fornecer nitrogênio e os aminoácidos essenciais nas quantidades adequadas às necessidades de cada organismo específico. De acordo com essa classificação, as proteínas podem ser completas, parcialmente incompletas e totalmente incompletas. Exemplos de proteínas completas seriam aquelas derivadas de alimentos como carne, leite, ovos, peixes e aves, que apresentam todos os aminoácidos essenciais ao homem em quantidades adequadas a seu crescimento e manutenção. As proteínas parcialmente incompletas seriam as que fornecem aminoácidos em quantidade suficiente apenas para a manutenção orgânica, como algumas proteínas provenientes de leguminosas, oleaginosas e cereais. Por fim, proteínas totalmente incompletas, como a gelatina e a zeína, seriam aquelas que não fornecem aminoácidos essenciais em quantidade suficiente nem mesmo para a manutenção do organismo^{12,18,31,40}.

O Quadro 6.2 apresenta a composição de aminoácidos de diferentes tipos de proteínas comparada à composição ideal recomendada pela Food and Agriculture Organization (FAO) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para crianças de 2 a 5 anos, na qual podem ser observados exemplos de proteínas completas (caseína e albumina), parcialmente incompletas (soja e trigo) e totalmente incompletas (gelatina).

Quadro 6.2. Composição de aminoácidos (mg/gN) de algumas proteínas alimentares comparada às necessidades de aminoácidos essenciais para crianças de 2 a 5 anos¹³

Aminoácidos	Gelatina ^a	Caseína ^c	Glúten (trigo) ^a	Albumina ^c	Soja ^a	FAO/OMS ^b
Ácido Aspártico	455,7	481,9	164,7	653,8	677,5	---
Treonina	108,2	290,0	140,8	292,5	209,4	212,5
Serina	180,9	381,3	249,1	426,9	298,7	---
Ácido Glutâmico	612,2	1.500,0	2.158,0	875,0	1.230,6	---
Prolina	790,3	732,5	690,8	235,0	328,8	---
Glicina	1.378,6	125,0	176,7	224,4	243,1	---
Alanina	536,1	206,3	140,8	374,4	253,1	---
Valina	140,4	428,1	213,2	423,8	286,9	218,7
Metionina	56,6	188,8	108,3	239,4	93,7	---
Cistina	---	29,4	173,85	175,6	112,5	---
Isoleucina	84,9	335,0	196,6	330,0	282,5	175,0
Leucina	167,6	635,0	383,6	547,5	485,0	412,5
Tirosina	27,2	377,5	169,9	275,0	198,7	---
Fenilalanina	98,2	341,9	304,95	388,1	337,5	---
Histidina	88,2	185,6	137,4	140,6	190,0	118,7
Lisina	285,3	527,5	83,2	436,3	385,0	362,5
Triptofano	11,1	81,9	33,6	91,3	57,5	68,7
Arginina	528,9	231,9	175,0	355,6	471,2	---
(Met + Cis)	56,6	---	282,1	---	206,2	156,2
(Fen + Tir)	125,4	---	474,8	---	536,2	393,7

^a Castro e Tirapegui⁸

^b FAO/OMS¹⁴

^c Sarwar et al.⁴¹, modificado para mg/gN com fator de 6,25.

Pode-se concluir que a composição de aminoácidos teria a mesma importância que a quantidade de proteína consumida na dieta, uma vez que o consumo contínuo e isolado de uma proteína parcial ou totalmente incompleta poderia interferir de maneira negativa em vários processos metabólicos, levando o organismo a recorrer inicialmente aos mecanismos fisiológicos adaptativos até chegar ao comprometimento total das funções vitais. A qualidade nutricional proteica estaria, portanto, relacionada à capacidade de satisfazer as necessidades básicas do ser humano, promovendo um crescimento normal em crianças e a manutenção no indivíduo adulto.

QUALIDADE NUTRICIONAL DAS PROTEÍNAS

Proteínas vegetais e animais

Proteínas de origem animal são em sua maioria consideradas completas e utilizadas como referência em termos de composição de aminoácidos. Considera-se que os alimentos de origem animal, como carnes, aves, peixes, leite, queijo e ovos, possuem proteínas consideradas de boa qualidade, suficientes para torná-los as melhores fontes de aminoácidos essenciais para o organismo humano.

Alimentos de origem vegetal também são fontes significativas de proteínas, sendo classificados, em sua maioria, como parcial ou totalmente incompletos. As leguminosas são as mais adequadas, contendo de 10 a 30% de proteínas, eventualmente apresentando alguma deficiência em aminoácidos sulfurados, como metionina e cisteína. Os cereais apresentam teor proteico menor que as leguminosas, de 6 a 15% em média, sendo geralmente deficientes em lisina. Entretanto, apesar dessa deficiência em aminoácidos essenciais específicos, as proteínas vegetais contribuem consideravelmente para a ingestão proteica total da população, uma vez que representam as fontes proteicas de menor custo e, portanto, de maior consumo, sobretudo nos países de menor nível socioeconômico. Frutas e hortaliças são fontes pobres de proteína, representando cerca de 1 a 2% do peso total^{21,42,46}.

Apesar das limitações nutricionais apresentadas pelas proteínas vegetais, deve-se enfatizar que, na dieta normal de um indivíduo, vários tipos de alimentos são consumidos simultaneamente, podendo ocorrer um efeito complementar em termos de aminoácidos essenciais^{6,11}. Dessa forma, uma mistura adequada de cereais (arroz, trigo, milho) com leguminosas (feijão, soja, ervilhas) consumida em uma mesma refeição em proporções balanceadas poderia apresentar valor nutricional, do ponto de vista proteico, equivalente àquele apresentado pelas proteínas de origem animal. Um bom exemplo desse tipo de complementação seria da mistura consumida tipicamente no Brasil, de arroz com feijão, representando um exemplo clássico para o sinergismo de qualidade proteica entre cereais e leguminosas.

Segundo Friedman¹⁵, três alternativas básicas podem ser utilizadas para melhorar a qualidade nutricional de proteínas:

- Combinação de diversas fontes com adequado balanço aminoacídico.
- Suplementação com aminoácidos limitantes.
- Técnicas de biologia molecular para o melhoramento genético.

Pela identificação do aminoácido limitante, é possível obter informações sobre possíveis complementações com outras fontes proteicas. Entretanto, a maior parte dos estudos que avaliam a qualidade nutricional de misturas proteicas tem limitado a fixação das proporções de cada componente no total da mistura, assim como o número de proteínas utilizadas. Basicamente utilizam-se duas proteínas ou pré-misturas combinadas com outra fonte proteica alternativa (Figura 6.3). A aplicação de novos delineamentos e modelos matemáticos, como os utilizados para a obtenção de superfícies de resposta, além de ampliar o número de proteínas avaliadas e a possibilidade de combinações entre elas, também pode ser usada para estimar a resposta nutricional *in vivo* com excelente precisão, exigindo número mínimo de ensaios experimentais. A combinação de diferentes proteínas pode apresentar vários tipos de interação, sendo o sinergismo o de maior interesse para otimização nutricional de misturas proteicas^{8,10}.

Nesse caso, a qualidade nutricional da mistura de duas proteínas diferentes é superior ao resultado de cada uma individualmente, mais alta que

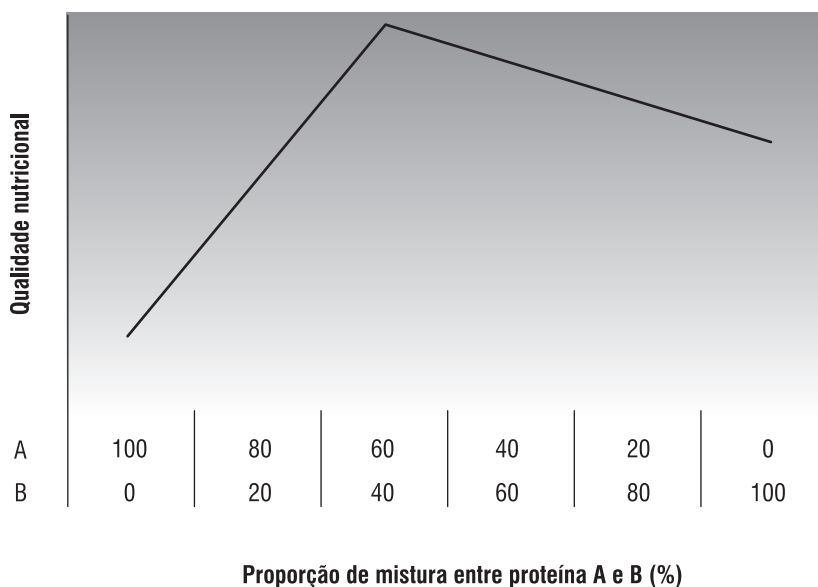


Figura 6.3. Resposta do tipo III, em que a qualidade nutricional pode ser avaliada por diferentes métodos, sendo A e B duas fontes proteicas diferentes.

Fonte: Adaptado de Bressani⁶.

o esperado a partir da composição de aminoácidos, e ocorre quando uma das proteínas apresenta concentrações elevadas do aminoácido limitante da outra, de forma recíproca.

Em geral, proteínas de menor qualidade nutricional são mais acessíveis por apresentarem custo inferior ao das proteínas de maior qualidade. Portanto, esforços para a otimização do balanço aminoacídico devem continuar sendo estimulados para que populações de menor renda também tenham acesso a misturas proteicas de melhor qualidade nutricional, fundamentais ao crescimento adequado e à manutenção do estado de saúde^{19,29}.

Métodos de avaliação da qualidade proteica

Em 1991, a FAO e a OMS recomendaram como metodologia para avaliação da qualidade proteica de alimentos o método conhecido por *protein*

digestibility-corrected amino acid score (PDCAAS), que sugere como padrão de referência (exceto para alimentos substitutos do leite materno) as necessidades de aminoácidos essenciais para crianças de 2 a 5 anos.

O método considera a capacidade da proteína de fornecer aminoácidos essenciais nas quantidades necessárias ao organismo humano para crescimento e manutenção^{12,13,23,24}.

O perfil de aminoácidos essenciais de uma proteína pode ser determinado por técnicas de cromatografia clássica de troca iônica, cromatografia gasosa ou líquida de alta resolução, com especial atenção à hidrólise das amostras. Os resultados podem ser expressos em “mg de cada aminoácido/g de proteína ou de nitrogênio”, permitindo a utilização de fatores de conversão mais adequados e específicos à proteína avaliada.

O índice de digestibilidade (TD) utilizado para corrigir o escore pode ser obtido por várias metodologias, como ensaios biológicos e métodos *in vitro*, como o pH-stat, que se baseia no consumo de álcali provocado pela redução de pH, em virtude da liberação de prótons durante a ação de enzimas proteolíticas sobre as ligações peptídicas, ou o método conhecido por *immobilized digestibility enzyme assay* (Idea), que quantifica os grupamentos alfa-amino liberados pela proteólise enzimática, determinando diretamente o número de ligações peptídicas hidrolisadas^{1,2,29,43}.

Desde a adoção do método PDCAAS na avaliação da qualidade nutricional de proteínas, estudos que utilizam métodos biológicos têm sido empregados com menor frequência. De forma geral, os métodos biológicos consideram a qualidade de uma proteína como a relação entre a sua ingestão e o crescimento físico apresentado por animais no mesmo período.

Determinação da qualidade proteica

- **PDCAAS** – *Protein digestibility-corrected amino acid score*

$$\text{PDCAAS} = \left[\frac{(\text{mg de aminoácidos essenciais}^{(1)} \text{ em 1 g de proteína teste})}{(\text{mg de aminoácidos essenciais}^{(1)} \text{ em 1 g de proteína de referência}^{(2)})} \right] \times \text{TD} - \text{true digestibility}$$

⁽¹⁾ Aminoácidos essenciais para humanos

⁽²⁾ Padrão para crianças de 2 a 5 anos

- **PER** – *Protein efficiency ratio*
 $PER = (\text{ganho de peso} / \text{g de proteína ingerida})$
- **NPR** – *Net protein ratio*
 $NPR = [(\text{ganho de peso} - \text{perda de peso do grupo apteico}) / (\text{g de proteína ingerida})]$
- **AD** – *Aparent digestibility*
 $TD = [(Ni - Nf) / Ni] \times 100$, em que
 Ni = nitrogênio ingerido
 Nf = nitrogênio fecal
- **TD** – *True digestibility*
 $TD = [Ni - (Nf - Nfe) / Ni] \times 100$, em que
 Nfe = nitrogênio fecal endógeno
- **BV** – *Biological value*
 $BV = \{[Ni - (Nf - Nfe) - (Nu - Nue)]\} / \{[Ni - (Nf - Nfe)]\} \times 100$
 em que
 Nu = nitrogênio urinário
 Nue = nitrogênio urinário endógeno
- **NPU** – *Net protein utilization*
 $NPU = TD \times BV$

O Quadro 6.3 apresenta a qualidade nutricional de diversos tipos de proteínas expressa em diferentes índices biológicos.

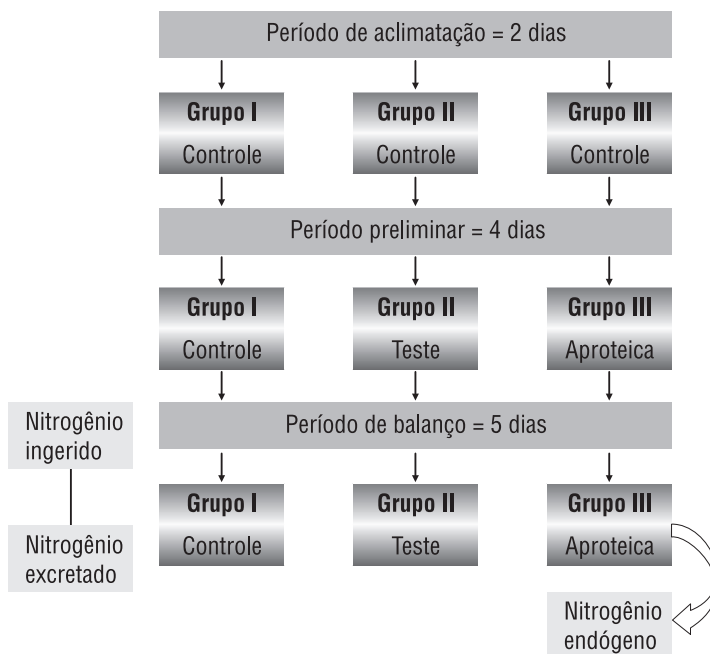
FATORES QUE AFETAM A DIGESTIBILIDADE DE PROTEÍNAS E A BIODISPONIBILIDADE DE AMINOÁCIDOS PARA O ORGANISMO

Embora a composição de aminoácidos essenciais seja um indicador da qualidade nutricional de uma proteína, a extensão pela qual o organismo irá utilizá-los dependerá inicialmente do resultado da ação de enzimas proteolíticas.

Quadro 6.3. Qualidade nutricional de diversos tipos de proteínas expressa em diferentes índices biológicos

Proteína	Qualidade nutricional		
	PDCCAAS	NPR	PER
Carne bovina (fígado) ¹⁹	---	---	3,03±0,05
Carne de frango ¹⁹	---	---	3,36±0,05
Carne suína ¹⁹	---	---	2,87±0,03
Caseína+ Met ¹	---	5,59±0,11	4,52±0,07
Caseína ¹⁹	---	---	2,62±0,04
Caseína ⁴⁰	103,3	---	---
Feijão-preto cozido ³⁹	84	1,97	0,87
Feijão-preto <i>in natura</i>	72	0,00	0,00
Feijão ¹⁹	---	---	1,44±0,08
Gelatina hidrolisada ⁸	16±0,3	0,6±0,1	---
Gelatina ¹⁹	0,0	---	---
Glúten de trigo ⁸	23±0,3	1,3±0,2	---
Isolado proteico de soja ³⁹	100	3,66	2,69
Isolado proteico de soja ⁸	80±1,7	2,3+-0,3	---
Isolado proteico de soja ¹	---	3,53+-0,12	2,49±0,07
Leite desnatado ¹	---	4,66±0,11	3,50±0,09
Leite ¹⁹	---	---	3,12±0,07
Lentilha ¹	---	1,57±0,08	0,46±0,06
Milho ¹⁹	---	---	1,58±0,07
Ovo ¹	---	---	3,40±0,04
Proteína de soja ⁴⁰	78,2	---	---
Trigo ¹⁸	---	---	1,30±0,02
Zeína ⁴⁰	1	1,45	0,00

ticas na hidrólise da cadeia polipeptídica, que caracteriza a “digestibilidade”, isto é, a proporção de nitrogênio ingerido que será absorvida após a ingestão, conforme pode ser visualizado na Figura 6.4. Com base nessa estrutura, a digestibilidade *in vivo*, TD (*true digestibility* ou *digestibilidade real*), pode ser determinada, como descrito anteriormente, utilizando modelos com animais em crescimento³⁹⁻⁴¹. A Figura 6.4 apresenta um esquema básico de protocolo experimental para avaliação da TD para diferentes fontes proteicas.



TD (%) = $[(Ni - (Nf - Ne))/Ni] \times 100$, em que:

TD = *True digestibility* ou Digestibilidade real

Ni = Nitrogênio ingerido

Nf = Nitrogênio fecal

Ne = Nitrogênio endógeno fecal perdido

Proteína na dieta → 10% de proteína na dieta para assegurar que seja utilizada em sua totalidade para fins de crescimento e manutenção³⁶

Animais → Ratos Wistar, recém-desmamados, pesando aproximadamente 50 g, acondicionados em gaiolas de aço inoxidável individuais, com temperatura e umidade controladas.

Controle → Grupo de animais alimentados com ração contendo *caseína* como única fonte proteica da dieta.

Teste → Grupo de animais alimentados com ração contendo a *proteína a ser avaliada* como única fonte proteica da dieta.

Aproteica → Grupo de animais alimentados com ração isenta de proteínas.

Figura 6.4. Protocolo básico para a determinação da digestibilidade *in vivo*, utilizando um modelo com ratos em crescimento.

Fonte: Adaptado de Castro e Tirapegui⁸.

O Quadro 6.4 apresenta os valores de digestibilidade obtidos de proteínas vegetais e animais, em que se observa que estas últimas apresentam, em geral, os índices mais elevados, contribuindo para a melhor biodisponibilidade de seus aminoácidos essenciais.

Quadro 6.4. Digestibilidade real (TD) e aparente (AD) de diferentes proteínas em alimentos obtidas por métodos *in vivo*

Proteína	Digestibilidade <i>in vivo</i>	
	Real (TD)	Aparente (AD)
Atum ⁴¹	97±0,04	87±0,4
Carne bovina (fígado) ¹⁹	83,4±0,4	---
Carne de frango ¹⁹	88,3±0,5	---
Carne suína ¹⁹	90,0±0,6	---
Caseína+ Met ⁴¹	100±0,2	92±0,5
Caseína ¹⁹	91,8±0,7	---
Caseína ²³	81,3±3,4	79,5±3,5
Caseína	98,6±0,5	---
Concentrado proteico de soja ⁸	84,3±0,3	77,2±0,3
Feijão-preto cozido ³⁹	83	---
Feijão-preto <i>in natura</i> ³⁹	71	---
Feijão ¹⁹	62,2±0,9	---
Gelatina hidrolisada ⁸	97,6±1,7	90,5±1,7
Gelatina ³⁹	56,3±6,8	48,2±7,5
Glúten de trigo ⁸	98,3±1,3	90,9±1,3
Isolado proteico de soja ⁸	94,7±2,0	87,3±2,0
Leite desnatado ¹	95±0,9	---
Leite ¹⁹	87,0±0,4	86±0,9
Lentilhas ⁴¹	84±1,4	---
Milho ¹⁹	82,5±1,2	75±1,5
Ovo ¹⁹	88,5±0,6	91,94
Proteína de soja ²³	74,5±5,3	---
Trigo ¹⁹	90,7±0,8	---
Zeína ³⁹	63	---

Fatores relacionados à proteína em sistemas alimentares

Conformação estrutural

A conformação estrutural de uma proteína influencia sua hidrólise pelas proteases. Proteínas nativas são, em geral, hidrolisadas em menor proporção que proteínas parcialmente desnaturadas. As proteínas podem apresentar quatro níveis de configuração estrutural:

- Estrutura primária: refere-se à sequência linear na qual os aminoácidos que constituem a cadeia estão unidos por ligações covalentes, conhecidas por ligações peptídicas. Nessa sequência, todos os resíduos de aminoácidos apresentam-se na configuração L.
- Estrutura secundária: é o arranjo espacial dos átomos da cadeia polipeptídica no qual dois padrões de repetição são possíveis, isto é, alfa-hélice ou folha pregueada, em geral estabilizada por pontes de hidrogênio; o percentual da cadeia polipeptídica assume, em cada uma dessas estruturas, uma característica específica da proteína.
- Estrutura terciária: refere-se ao arranjo espacial da cadeia polipeptídica obtida da interação de regiões com estrutura regular (alfa-hélice ou folha pregueada). Do ponto de vista energético, a formação dessa estrutura envolve a otimização de várias interações (hidrofóbicas, eletrostáticas, van der Waals e pontes de hidrogênio), de forma que a energia livre das moléculas seja a mínima possível. O mais importante arranjo geométrico que acompanha a redução da energia livre, durante a formação da estrutura terciária, é o posicionamento da maioria dos resíduos hidrofóbicos no interior da estrutura proteica, assim como dos resíduos hidrofílicos, especialmente aqueles carregados nas interfaces externas.
- Estrutura quaternária: trata-se da configuração espacial de proteínas formadas por várias cadeias polipeptídicas iguais ou diferentes. A formação dessas estruturas oligoméricas é o resultado de interações “proteína-proteína” específicas, estabilizadas por pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e eletrostáticas.

A importância da estrutura proteica na biodisponibilidade de aminoácidos para o organismo está relacionada, sobretudo, ao acesso das enzimas digestivas (proteases) à cadeia polipeptídica, uma vez que quanto menor a complexidade estrutural, mais fácil se torna a ação dessas enzimas proteolíticas na clivagem de ligações peptídicas específicas, com consequente liberação de peptídios e aminoácidos para o processo de absorção.

Um dos fatores que alteram a conformação espacial das proteínas a partir de seu estado nativo é o processo conhecido como desnaturação. Nele a ação de diferentes agentes químicos ou físicos, como temperatura, irradiação, pressão, solventes orgânicos, pH e outros, tem por consequência a ruptura das interações que mantêm as estruturas mais complexas que envolvem as cadeias polipeptídicas. Desse modo, promove o “desenrolamento da molécula” e reduz a configuração original nativa a uma estrutura linear, dependendo do agente desnaturante utilizado e da intensidade do processo de desnaturação^{11,21,42,49}.

Dessa forma, pode-se afirmar que, em geral, a desnaturação sob condições controladas facilita o acesso das enzimas proteolíticas à cadeia polipeptídica, resultando no aumento de sua digestibilidade e na melhor utilização de seus aminoácidos pelo organismo. Além disso, o tratamento térmico traz efeitos benéficos, incluindo a inativação de toxinas de origem proteica, como a toxina botulínica produzida pelo *Clostridium botulinum* e a enterotoxina do *Staphylococcus aureus*, inativação de enzimas responsáveis por alterações sensoriais negativas, aumento da vida útil do alimento, entre outros.

Fatores antinutricionais

Fatores antinutricionais são compostos naturalmente presentes em alimentos que interferem negativamente na atividade de determinadas enzimas digestivas, reduzindo a digestibilidade e a qualidade nutricional das proteínas^{4,28}.

A maior parte dos isolados e concentrados de proteínas vegetais contém inibidores de tripsina e quimiotripsina (tipo Kunitz e Bowman-Birk) e lectinas.

Os inibidores impedem a completa hidrólise das proteínas provenientes de plantas oleaginosas e leguminosas pelas proteases pancreáticas. Tais inibidores podem se complexar com enzimas digestivas, reduzindo sua atividade biológica e induzindo o pâncreas à produção e à secreção excessiva com o objetivo de compensar a perda de atividade destas e, conseqüentemente, causando aumento desproporcional deste órgão, distúrbio conhecido como hipertrofia pancreática.

Lectinas são glicoproteínas que se ligam às células da mucosa intestinal e interferem na absorção de aminoácidos. Lectinas e inibidores de proteases do tipo Kunitz são termolábeis, ao passo que inibidores do tipo Bowman-Birk mantêm-se estáveis sob condições de processamento térmico. Portanto, proteínas vegetais tratadas termicamente são, em geral, mais digeridas que isolados proteicos nativos, apesar de conterem ainda algum resíduo do tipo Bowman-Birk. Proteínas vegetais também contêm outros fatores antinutricionais, como taninos e fitatos. Taninos, que são produtos condensados de polifenóis, reagem covalentemente com grupamentos épsilon-amino dos resíduos de lisina. Isso inibe a quebra dessa ligação peptídica catalisada pela tripsina. Por essa razão, não se recomenda o hábito inglês de se misturar chá, rico em polifenóis, com leite, fonte de aminoácidos para o organismo^{1,2,4,42}.

Em relação às proteínas de origem animal, destaca-se a albumina do ovo, que apresenta em sua constituição cerca de 11% de ovomucoide e 0,1% de ovinibidores, ambos com atividade antitriptica. O leite contém vários tipos de inibidores de proteases que, assim como os presentes nos ovos, podem ser inativados pelo calor.

Processamento e complexação com outros nutrientes

Proteínas sofrem alterações químicas significativas, envolvendo seus resíduos de aminoácidos, principalmente quando expostas a altas temperaturas e pH alcalino. Essas alterações podem reduzir sua digestibilidade e, conseqüentemente, seu aproveitamento pelo organismo. Reações com açúcares redutores e grupamentos épsilon-amino também diminuem a

digestibilidade dos resíduos de lisina. Exemplo clássico é representado pela conhecida reação de Maillard ou “reação de escurecimento não enzimático”, que entre as várias alterações químicas induzidas pelo processamento térmico é aquela que apresenta o maior impacto sensorial e nutricional.

A reação de Maillard refere-se a um complexo conjunto de reações iniciadas pela interação entre aminas e resíduos carbonila, as quais sob elevada temperatura decompõem-se e, eventualmente, condensam-se em compostos insolúveis de coloração marrom conhecidos por “melanoidinas”. Essa reação não ocorre apenas em alimentos durante o processamento, mas também em sistemas biológicos. Em ambos os casos, proteínas e aminoácidos tipicamente fornecem o componente amina e açúcares redutores (aldoses e cetoses), ácido ascórbico e compostos carbonílicos e, em geral, derivados de processos oxidativos fornecem o componente carbonila⁴².

Algumas das carbonilas derivadas da sequência de reações do escurecimento não enzimático reagem rapidamente com aminoácidos livres, o que resulta na degradação dos aminoácidos em aldeídos, amônia e dióxido de carbono, sendo essa reação conhecida por “degradação de Strecker”. Os aldeídos contribuem para o desenvolvimento dos aromas durante a reação de escurecimento. Na “degradação de Strecker”, cada tipo de aminoácido resulta em um aldeído específico com aroma diferenciado. A Figura 6.5 apresenta um esquema simplificado para ilustrar as principais etapas da reação de Maillard.

Essa reação reduz o valor nutricional da proteína. Alguns de seus produtos podem ser tóxicos, mas, provavelmente, não são perigosos à saúde por causa da concentração relativamente baixa dos aldeídos nos alimentos. Uma vez que o grupamento épsilon-amino da lisina é a maior fonte de aminas primárias em proteínas, ele está frequentemente envolvido na reação amina-carbonila e, em geral, sofre a maior perda de biodisponibilidade quando essa reação ocorre. A extensão de perda de lisina depende do estágio no qual a reação de escurecimento se encontra. A lisina envolvida nos estágios iniciais de escurecimento, incluindo a “base de Schiff”, é biologicamente ativa. Ainda nessa fase inicial, os compostos formados são hidrolisados em lisina e açúcares redutores pelas condições ácidas do estômago. Entretanto, após o

estágio de cetosamina (produtos de Amadori) ou aldosamina (produtos de Heyns), a lisina passa a ser biologicamente indisponível. É importante notar que nessa fase ainda não ocorre o desenvolvimento da coloração. Embora os sulfitos inibam a formação de pigmentos escuros, eles não impedem a perda de biodisponibilidade da lisina, uma vez que não previnem a formação dos compostos de Amadori ou de Heyns.

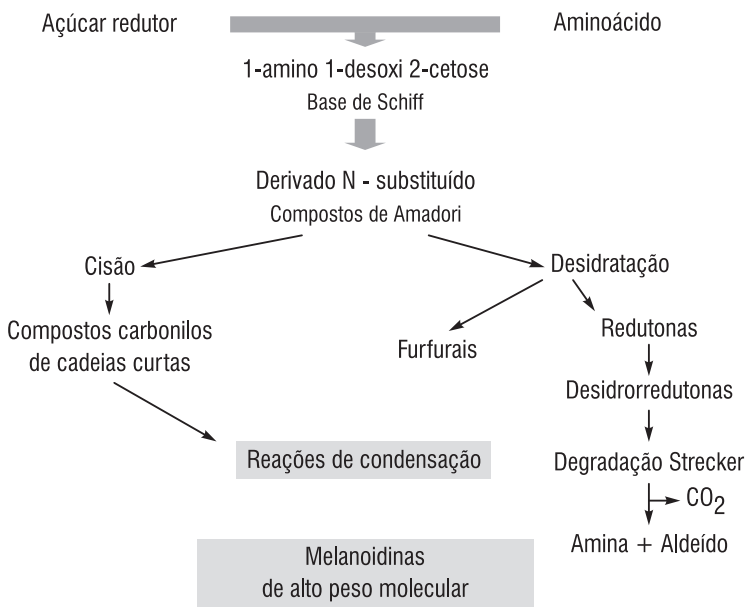


Figura 6.5. Esquema simplificado da reação de Maillard e formação de melanoidinas.

Fonte: Adaptado de Sgarbieri⁴².

Para quantificar a atividade biológica da lisina em diferentes etapas da reação de Maillard, adiciona-se 1-flúor-2,4-dinitrobenzeno (FDNB) seguido de hidrólise ácida. O FDNB reage com os grupamentos épsilon-amino dos resíduos de lisina e o hidrolisado é, então, extraído com etil-éter para remover o FDNB não reagente, cuja concentração é determinada por absorvância a 435 nm. Pode-se utilizar também o ácido sulfônico 2,4,6-trinitrobenzeno

(TNBS) e, nesse caso, a determinação da concentração (e-TNP-lisina) é feita a 346 nm.

O escurecimento não enzimático não causa apenas as maiores perdas de lisina, mas também provoca a oxidação de vários outros aminoácidos essenciais, especialmente Met, Tir, His e Trip. Ligações cruzadas de proteínas por compostos carbonila produzem escurecimento, reduzindo sua solubilidade e digestibilidade.

Além dos açúcares redutores, outros aldeídos e cetonas presentes nos alimentos podem fazer parte das reações carbonila-amina. Notavelmente, o gossipol na semente de algodão, o glutaraldeído adicionado às rações proteicas para controlar a desaminação no rúmem e aldeídos, especialmente o malonaldeído, provenientes da oxidação de lipídios, podem reagir com os amino grupos das proteínas. Aldeídos bifuncionais, como os malonaldeídos, podem formar ligações cruzadas e polimerizar proteínas. Isso resulta na insolubilização, perda da digestibilidade e da biodisponibilidade da lisina, e perda das propriedades funcionais das proteínas⁴².

Em geral, outras reações que envolvem proteínas em alimentos, reduzindo sua biodisponibilidade para o organismo, seriam:

- Ligações cruzadas e polimerização decorrente da interação com radicais livres produzidos pela oxidação de lipídios insaturados também presentes no alimento.
- Interação com compostos fenólicos, como ácido hidroxibenzoico, catecóis, gossipol e outros derivados de tecidos vegetais, que durante o processo de maceração são oxidados e, em pH alcalino, levam à formação de “quinonas”. Estas, por sua vez, são altamente reativas e interagem com sulfidrilas e grupamentos amino das proteínas, resultando, em certos casos, na formação de compostos de coloração marrom e elevado peso molecular, conhecidos como “taninos”. Reações “quinona-grupos amino” decrescem a digestibilidade e a biodisponibilidade dos resíduos lisina e cisteína ligados à proteína.
- Solventes orgânicos halogenados, frequentemente usados na extração do óleo e de fatores antinutricionais, podem reagir sobretudo com resíduos Cis, His e Met nas proteínas.

- Reações de nitritos com aminas secundárias e, em alguma extensão, com aminas primárias e terciárias, resultam na formação de “N-nitrosaminas”, que estão entre os compostos mais carcinogênicos formados em alimentos. Os nitritos, usados no processamento de alimentos cárneos para melhorar a coloração e prevenir o crescimento bacteriano, reagem principalmente com os resíduos Pro, His, Trip, Arg, Tir e Cis, em condições ácidas e sob elevada temperatura.

NECESSIDADES DE PROTEÍNAS E DE AMINOÁCIDOS

O conceito de necessidades de aminoácidos e proteínas tem sido objeto de muitas discussões em várias reuniões de especialistas, e vem sofrendo modificações ao longo do tempo. A necessidade de uma proteína é a quantidade que deve ser ingerida pelo ser humano em determinado período de tempo para contrabalançar os gastos orgânicos nesse mesmo período.

Dois métodos fisiológicos, o fatorial e o do balanço, têm sido usados para avaliar as necessidades de nitrogênio ou proteína no homem. O método fatorial consiste em somar todas as perdas diárias obrigatórias de nitrogênio pelo organismo (nitrogênio endógeno urinário, nitrogênio metabólico fecal, suor, descamação, ar expirado) quando submetido a uma dieta aprotéica.

A essas necessidades de manutenção somam-se as quantidades necessárias à formação de novos tecidos nos casos de crianças em crescimento, na lactação e na gestação. Essa soma representa as necessidades de nitrogênio do indivíduo por dia.

O método do balanço nitrogenado (BN) indica se houve perda ou retenção de nitrogênio no organismo, as quais podem ser determinadas medindo a ingestão total de nitrogênio menos as perdas de nitrogênio urinário, fecal e outras. O BN consiste na determinação direta da quantidade mínima de proteína necessária para se obter equilíbrio nitrogenado em não gestantes e adultos. Como fator limitante, pode-se assinalar que há poucos dados disponíveis sobre os valores de BN nos diversos grupos etários submetidos às

várias proteínas. Esse método também é passível de erros técnicos associados, por exemplo, à dificuldade de avaliação precisa de perdas através da pele, transpiração e outros fatores. No entanto, os dois métodos se equivalem e chegam a valores similares para as necessidades proteicas.

Em ambos os métodos, os indivíduos estudados devem ter características similares e classificação por categorias, classes ou grupos, de acordo com sexo, idade, atividade física etc. O nível recomendado de ingestão proteica deve satisfazer às necessidades fisiológicas de todos os indivíduos de uma determinada categoria^{11,21,42}.

De acordo com o Comitê de Peritos da OMS, FAO e ONU¹⁴, a quantidade mínima de perdas de nitrogênio urinário tem sido estimada em 37 mg N/kg de peso corporal para homens adultos.

Em dieta sem proteína, a perda de nitrogênio nas fezes representa enzimas e células descarnadas do intestino que não foram completamente digeridas e reabsorvidas. Essa quantidade é de 12 mg N/kg de peso corporal. A soma das perdas de nitrogênio urinário, fecal, cutâneo e outras vias menores é de cerca de 54 mg N/kg de peso corporal para um adulto. Assim, o valor médio de perdas diárias de nitrogênio é de 0,34 g de proteína/kg de peso corporal (Quadro 6.5).

Esse valor médio representa a necessidade diária de proteína para adultos. O relatório da OMS e da FAO sugere um coeficiente de variação individual de 15% para as perdas do nitrogênio na urina e nas fezes. Consequentemente, um adicional de 30% (duas vezes o coeficiente de variação de 15%) é agregado para cobrir as perdas individuais de 97,5% da população. Com essa soma, o limite superior da quantidade de proteína a ser substituída chega a ser 0,45 g/kg de peso corporal e mais 30% seriam necessários para cobrir as perdas na eficiência da utilização proteica, passando as necessidades proteicas diárias para 0,59 g/kg de peso corporal. Como esses estudos têm por base a proteína do ovo, considerada de alto valor biológico, e a maioria da população consome dietas mistas (valor proteico comparativo por volta de 75%), o valor de 0,59 passaria para 0,79 g/kg/dia, resultando finalmente em 56 g de proteína para um homem de 70 kg, ou 44 g para uma mulher de 55 kg^{11,21,42}.

Quadro 6.5. Recomendação diária de proteínas

Idade	Proteína de boa qualidade	EAR^d (g/kg/dia)	Proteína contida em alimentação mista^{a,b,c} (g/kg/dia)
Crianças			
4-6 meses	1,85	-----	2,50
7-9 meses	1,65	1,10	2,20
10-12 meses	1,50	1,10	2,00
1,1-2 anos	1,20	0,88	1,60
2,1-3 anos	1,15	0,88	1,55
3,1-5 anos	1,10	0,76	1,50
5,1-12 anos	1	0,76	1,35

^a Calculado com base nas recomendações da FAO e OMS¹⁴.

^b Leite ou ovo. Os dados para menores de seis meses são aplicados para crianças cuja proteína da alimentação não seja proveniente exclusivamente do leite materno.

^c Proteína com digestibilidade verdadeira de 80-85% e qualidade aminoacídica de 90% em relação ao leite ou ao ovo.

^d EAR (IOM)²⁰.

É necessário assinalar que, de modo geral, as necessidades de proteínas representam quantidade específica para a manutenção da saúde em indivíduos normais. Condição fundamental para se garantir as necessidades de proteína de um organismo é que estejam satisfeitas suas necessidades energéticas. A deficiência energética faz com que o organismo desvie as proteínas de suas funções plásticas ou reparadoras normais para produzirem energia. Nos períodos de crescimento intenso, a taxa de síntese e degradação tissular aumenta; conseqüentemente, cresce a quantidade de proteína a ser ingerida. Uma explicação para esse fato é que alguns aminoácidos são oxidados e necessitam, diariamente, de mais proteína de origem alimentar para cobrir os gastos diários desse nutriente.

No que diz respeito às necessidades de aminoácidos essenciais no adulto (Quadro 6.6), os estudos basearam-se principalmente no método do BN, ao passo que, em bebês e em crianças, foram realizados considerando as menores quantidades desses aminoácidos para um máximo crescimento. Os cálculos

fnais foram feitos por equações de regressão, obtendo-se as necessidades médias para cada grupo da população e em determinadas situações fisiológicas especiais. Os mesmos cuidados sobre variabilidade individual, já comentados nas necessidades de proteínas, devem ser considerados também para as necessidades de aminoácidos essenciais.

Com relação às controvérsias quanto às necessidades de aminoácidos essenciais em jovens adultos, diversos pesquisadores têm estudado as recomendações dos aminoácidos essenciais, considerando as perdas que ocorrem na oxidação celular^{26,27,53,58}. Há evidências de que as recomendações de aminoácidos essenciais estão subestimadas e corresponderiam atualmente, no adulto, a valores duas ou três vezes maiores que aqueles obtidos anteriormente pelo método do balanço nitrogenado. No entanto, a validade dessas estimativas obtidas de cálculos teóricos não tem sido completamente testada e mais estudos são necessários para comprovar essa teoria. Outros estudos indicam que, quando apresentados esses valores de aminoácidos essenciais por quilograma de peso corporal, as necessidades de proteínas diminuem progressivamente com o aumento da idade (Quadro 6.6). No entanto, as recomendações de aminoácidos essenciais diminuem de forma mais acentuada em relação aos valores apresentados para a proteína total. Consequentemente,

Quadro 6.6. Recomendações diárias de aminoácidos essenciais^{14,20}

Aminoácido (mg/g de proteína)	Lactantes	Pré-escolares	Adultos
Histidina	26	19	11
Isoleucina	46	28	13
Leucina	93	66	19
Lisina	66	58	16
Metionina + Cistina	42	25	17
Fenilalanina + Tirosina	72	63	19
Treonina	43	34	9
Triptofano	17	11	5
Valina	55	35	13

(continua)

Quadro 6.6. Recomendações diárias de aminoácidos essenciais (*continuação*)^{14,20}

EAR de aminoácidos essenciais

Aminoácido (mg/g de proteína)	Lactantes	Pré-escolares	Adultos
Histidina	23	18	17
Isoleucina	57	25	23
Leucina	101	55	52
Lisina	69	47	16
Metionina+Cistina	38	25	23
Fenilalanina+Tirosina	87	47	41
Treonina	47	27	24
Triptofano	18	8	6
Valina	56	32	29

RDA de aminoácidos essenciais

Aminoácido (mg/g de proteína)	Lactantes (0 a 6 meses)	Pré-escolares (4 a 8 anos)	Adultos (= 19 anos)
Histidina	23	16	14
Isoleucina	88	22	19
Leucina	156	49	42
Lisina	107	46	38
Metionina+Cistina	59	22	19
Fenilalanina+Tirosina	135	47	33
Treonina	73	24	20
Triptofano	28	6	5
Valina	87	28	24

a proporção das necessidades da proteína total, representada pelos aminoácidos essenciais, cai de 43% em crianças com menos de 10 anos para 36% em crianças de 10 a 12 anos, e para 19 a 20% em adultos. Outros pesquisadores encontraram um equilíbrio nitrogenado em adultos quando receberam só de 13 a 15% de nitrogênio da dieta na forma de aminoácidos essenciais²².

DIGESTÃO DAS PROTEÍNAS

A digestão das proteínas (Quadro 6.7) começa no estômago, com a pepsina secretada no suco gástrico, seguida pela ação das enzimas proteolíticas provenientes do pâncreas e da mucosa do intestino delgado. Essas enzimas não são secretadas na forma ativa, senão como proenzimas ou zimogênios; posteriormente, pela ação de outros compostos, são ativadas pela perda de uma pequena parte da cadeia polipeptídica por meio de uma hidrólise parcial. Assim, por exemplo, o ácido clorídrico do estômago desnatura as proteínas e transforma o pepsinogênio em pepsina. Esta enzima começa a clivagem das proteínas dos alimentos, principalmente as ligações peptídicas que envolvem aminoácidos aromáticos e leucina.

As proenzimas pancreáticas são ativadas pela enteroquinase do suco intestinal, que transforma o tripsinogênio em tripsina por meio de uma hidrólise. Esse processo é continuado por uma ativação em cascata das outras proenzimas pancreáticas pela ação da tripsina. A secreção de enzimas proteolíticas parece ser regulada pela presença de proteína da dieta no intestino delgado^{11,15,49}.

Quadro 6.7. Resumo da ingestão, absorção e utilização de proteínas

Estrutura	Proteína
Boca	Tritura os alimentos
Estômago	Ácido clorídrico desnatura proteínas e a pepsina inicia hidrólise
Intestino delgado	No lúmen intestinal, as enzimas delgado-pancreáticas digerem a proteína alimentar (e a endógena) a dipeptídios e tripeptídios; dipeptidases e tripeptidases na bordadura em escova das células da mucosa digerem dipeptídios e tripeptídios em aminoácidos
Fígado	Mantém o balanço dos aminoácidos plasmáticos, sintetiza proteínas essenciais, enzimas, lipoproteínas e albumina Converte esqueleto carbônico do aminoácido em glicose
Sistema circulatório	Sangue, transporta aminoácidos absorvidos e proteínas sintetizadas
Rim	Sintetiza ureia do excesso de nitrogênio e o elimina pela urina
Intestino grosso	Elimina material não digerido que pode ser fermentado pela flora intestinal

Algumas plantas, como feijão e soja crus, possuem inibidores de tripsina que inibem a tripsina intestinal e estimulam, em consequência, a secreção de mais proteína pelo pâncreas, produzindo alterações metabólicas que resultam até mesmo em redução do crescimento. Esses fatores antinutricionais devem ser inativados termicamente e sua presença deve ser controlada, sobretudo em produtos industrializados^{42,59,60}.

Os eventos que ocorrem no intestino durante a digestão de proteínas estão bem estabelecidos. As enzimas do suco pancreático mostram uma grande especificidade, especialmente nas ligações adjacentes à lisina ou à arginina (tripsina) ou em aminoácidos aromáticos (quimotripsina) e, ainda, nos que contêm aminoácidos alifáticos neutros (elastase).

Entre as exopeptidases, ou enzimas que liberam aminoácidos da cadeia polipeptídica, incluem-se as carboxipeptidases, que liberam o aminoácido com a carboxila livre, e as aminopeptidases, que liberam aqueles com os grupos NH_2 livres.

As aminopeptidases junto com as dipeptidases são produzidas nas microvilosidades da mucosa intestinal e completam ali a digestão dos peptídios em aminoácidos. Junto com estes, existe também absorção direta de dipeptídios nas células da mucosa intestinal. Todo esse processo é controlado primeiro pela chegada do alimento ao trato intestinal e pela presença dos diferentes hormônios gastrintestinais responsáveis pela estimulação das secreções do suco gástrico, pancreático e intestinal. Entre esses hormônios, é necessário ressaltar sobretudo a gastrina do estômago, a secretina e a colecistoquinina-pancreozimina secretadas pelas células da mucosa intestinal, ao lado de outros hormônios gastrintestinais locais¹⁵.

Absorção de aminoácidos

A maior parte da proteína que entra no intestino, de origem dietética ou endógena, é digerida e absorvida na forma de aminoácidos. Para uma ingestão diária média de proteína de 90 a 100 g, a contribuição das secreções digestivas endógenas equivale aproximadamente a 60 a 70 g (enzimas e produtos de descamação intestinal), que no intestino são digeridas e absorvidas; proteínas

plasmáticas \approx 2 g e 6 a 12 g de proteína de outras fontes aparecem nas fezes; portanto, conclui-se que cerca de 150 a 200 g de proteínas são digeridos por dia e absorvidos por um mecanismo altamente eficiente.

Outro fator importante na absorção das proteínas dos alimentos é sua digestibilidade, definida como a relação entre proteína ou nitrogênio absorvido e proteína ou nitrogênio ingerido, já comentado^{8,15,16}.

METABOLISMO DE PROTEÍNAS, ANABOLISMO E CATABOLISMO

Após a absorção intestinal, os aminoácidos são transportados diretamente ao fígado pelo sistema porta. Esse órgão exerce um papel importante como modulador da concentração de aminoácidos plasmáticos. Cerca de 20% dos aminoácidos que entraram no fígado são liberados para a circulação sistêmica, cerca de 50% são transformados em ureia e 6%, em proteínas plasmáticas. Os aminoácidos liberados na circulação sistêmica, especialmente os de cadeia ramificada (isoleucina, leucina e valina), são depois metabolizados pelos músculos esqueléticos, pelos rins e por outros tecidos.

O fígado é o órgão regulador do catabolismo de aminoácidos essenciais, com exceção dos de cadeia ramificada, que são degradados principalmente pelo músculo esquelético. No fígado, parte dos aminoácidos é usada na síntese de proteínas que são secretadas, como albumina e fibrina, e na síntese de proteínas de vida média mais curta, como enzimas, necessárias ao catabolismo dos aminoácidos que ficam na própria célula hepática.

A Figura 6.6 esquematiza a participação do fígado no metabolismo das proteínas.

O destino do aminoácido em cada tecido varia de acordo com as necessidades do momento daquele tecido, havendo um equilíbrio dinâmico das proteínas tissulares com os aminoácidos ingeridos pela dieta e os aminoácidos circulantes (Figuras 6.7 e 6.8).

O corpo de um adulto de 70 kg contém por volta de 10 a 13 kg de proteína, que estão distribuídos nos diferentes tecidos do organismo. Não há reservas de proteínas em humanos, portanto, sua perda resulta em alterações

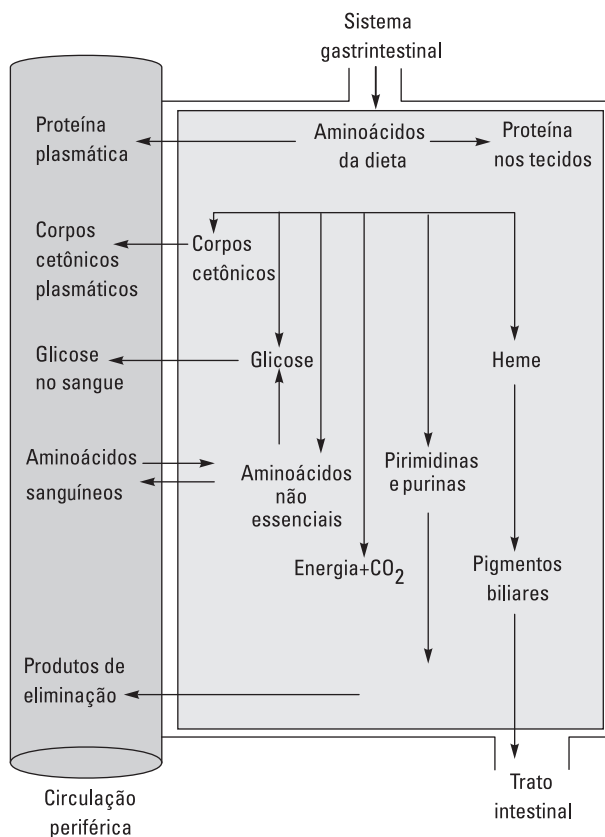


Figura 6.6. Participação do fígado no metabolismo proteico.

da estrutura celular, e as diferentes funções dos tecidos ficam prejudicadas. A maior parte da proteína do organismo é encontrada no músculo esquelético e em menor parte no *pool* de proteínas viscerais. Esta última compreende tanto as proteínas do soro, eritrócitos, granulócitos e linfócitos, como também as provenientes de fígado, rins, pâncreas e coração. As proteínas do músculo esquelético, denominadas também proteínas somáticas, e as proteínas das vísceras constituem as proteínas disponíveis do organismo. As outras proteínas componentes do organismo são encontradas no tecido conectivo intracelular e na estrutura não celular da cartilagem.

Há um processo dinâmico contínuo de síntese e catabolismo proteico, específico em cada tecido, denominado, como já exposto, *turnover* proteico.

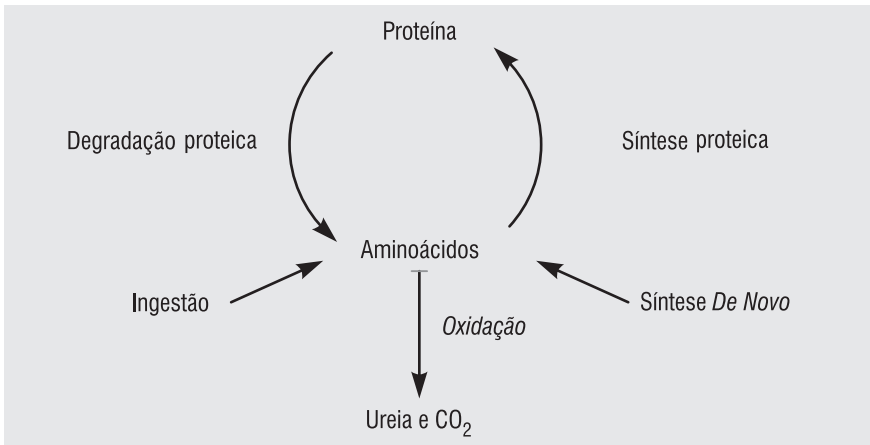


Figura 6.7. Principais funções dos aminoácidos.

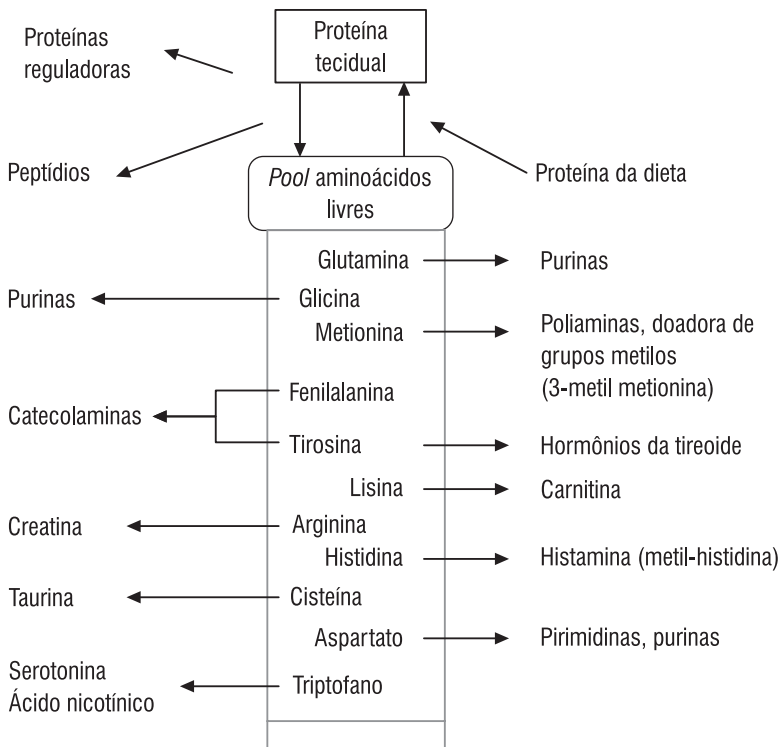


Figura 6.8. Formação de compostos fisiologicamente importantes derivados de aminoácidos.

A vida média de uma proteína corresponde ao tempo que o organismo leva para renovar a metade da quantidade dessa proteína. Certas enzimas intracelulares têm vida média de algumas horas; já a hemoglobina tem vida média de 120 dias e o colágeno, cerca de 365 dias.

A velocidade do *turnover* proteico depende da função da proteína e do tipo de tecido ou órgão. A taxa média diária de proteína renovada no adulto é da ordem de 3% do total proteico do organismo. Na pele, perdem-se e renovam-se 5 g de proteínas por dia; no sangue, 25 g; no trato intestinal, cerca de 70 g e no tecido muscular, ao redor de 75 g por dia^{19,21,47} (Figura 6.9).

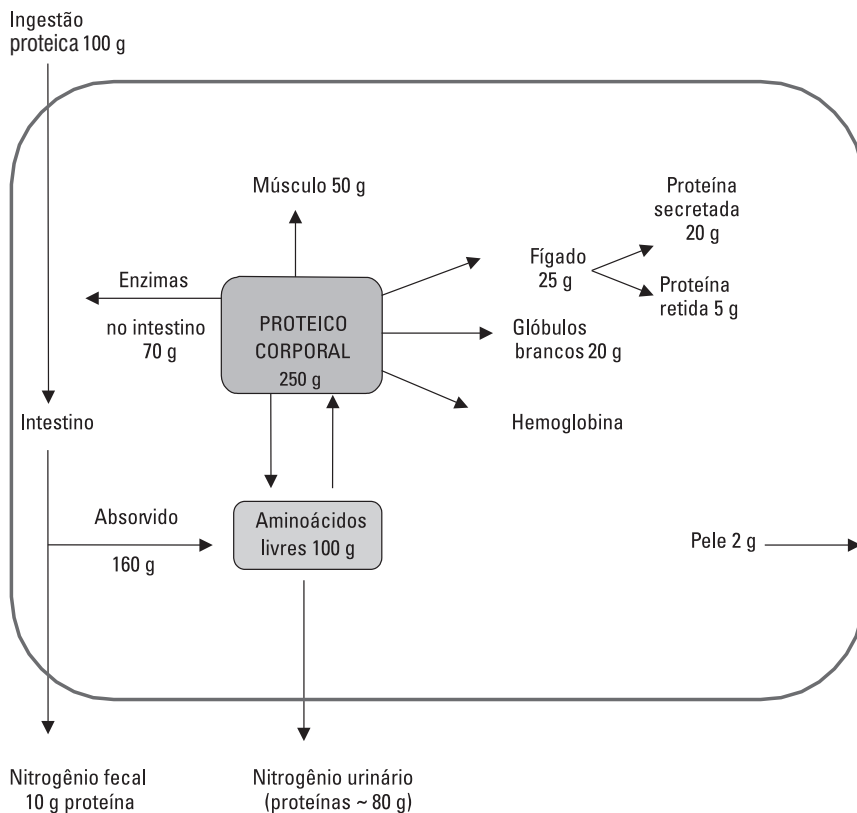


Figura 6.9. Turnover proteico diário corporal em um indivíduo de 70 kg.

Fonte: Tirapegui⁴⁷.

O uso fundamental dos aminoácidos diz respeito à síntese de proteínas, como enzimas, hormônios, vitaminas e proteínas estruturais. O desenvolvimento normal de um indivíduo é caracterizado por anabolismo (síntese) intenso e depende de suprimento adequado de nutrientes, entre os quais as proteínas exercem papel fundamental, pois a forma essencial de desenvolvimento é padronizada e regulada pela síntese das diferentes proteínas que compõem os diversos tecidos do corpo.

A síntese proteica necessita que todos os aminoácidos desse processo estejam disponíveis ao mesmo tempo. Todos os essenciais devem estar presentes e os não essenciais devem ser fornecidos como tal, ou pelo menos o esqueleto carbônico e grupos amino, derivados de outros aminoácidos, devem estar disponíveis pelo processo de transaminação (Figura 6.10).

A síntese de uma proteína é controlada em cada célula pelo ácido desoxirribonucleico (DNA), o material genético (genes) do núcleo celular. O

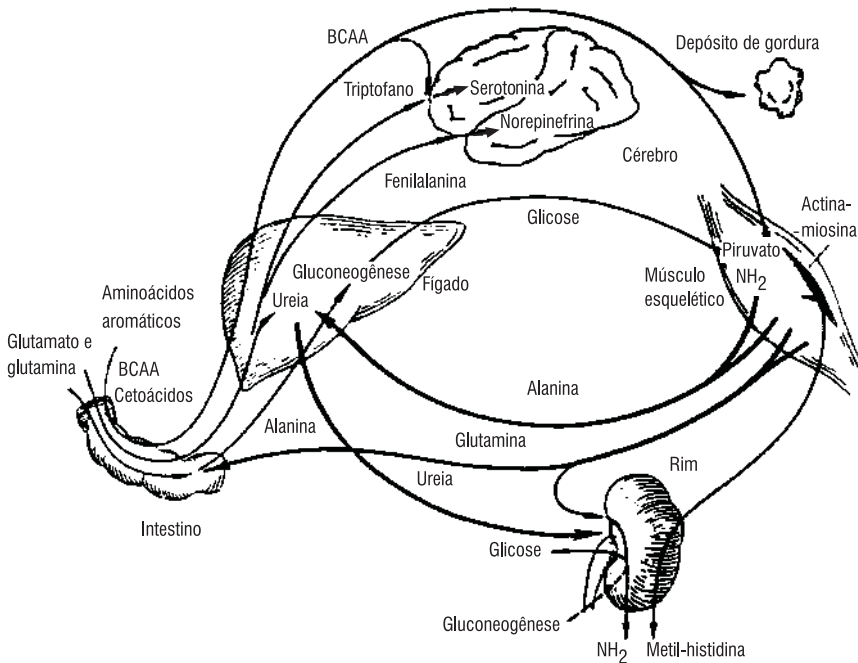


Figura 6.10. Destino dos aminoácidos entre os diferentes tecidos.

DNA funciona como molde ou modelo para a síntese de várias formas de ácido ribonucleico (RNA) que participam da síntese proteica. A energia para a realização desse mecanismo é fornecida pela adenosina trifosfato (ATP) obtida do metabolismo intermediário em nível celular^{46,52,56,57} (Figura 6.11).

Com relação ao catabolismo de proteínas e aminoácidos, antes da oxidação do esqueleto carbônico do aminoácido, o grupo amino deve ser separado. Isso é realizado pela desaminação oxidativa com a consequente formação do cetoácido, processo que ocorre principalmente no fígado (Figura 6.12). O esqueleto carbônico é convertido nos mesmos compostos intermediários formados durante o catabolismo de glicose e dos ácidos graxos. Esses com-

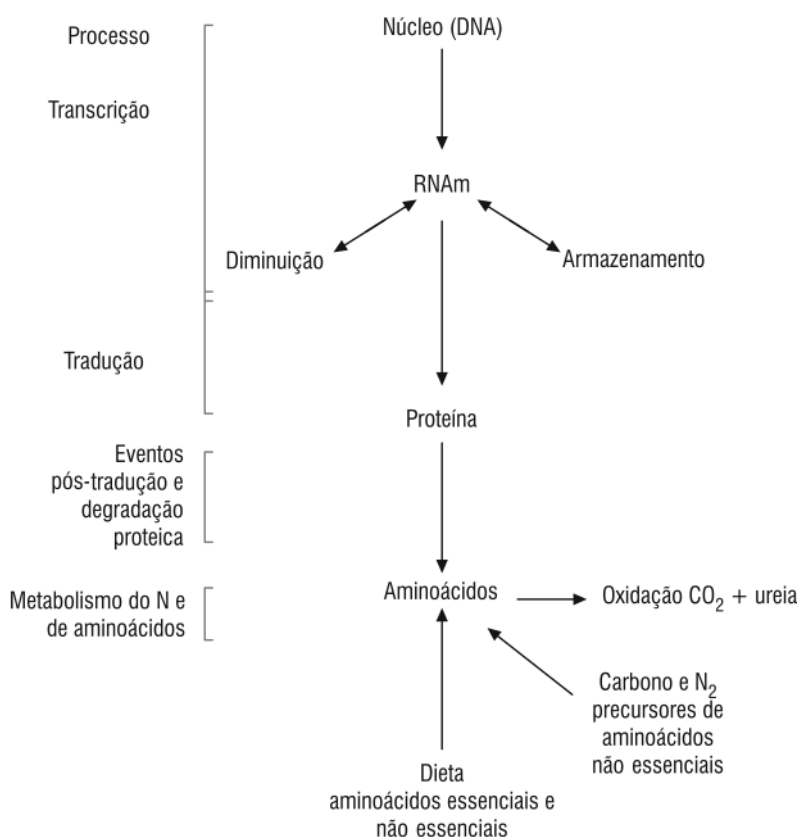


Figura 6.11. Esquema da síntese proteica.

1. AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS

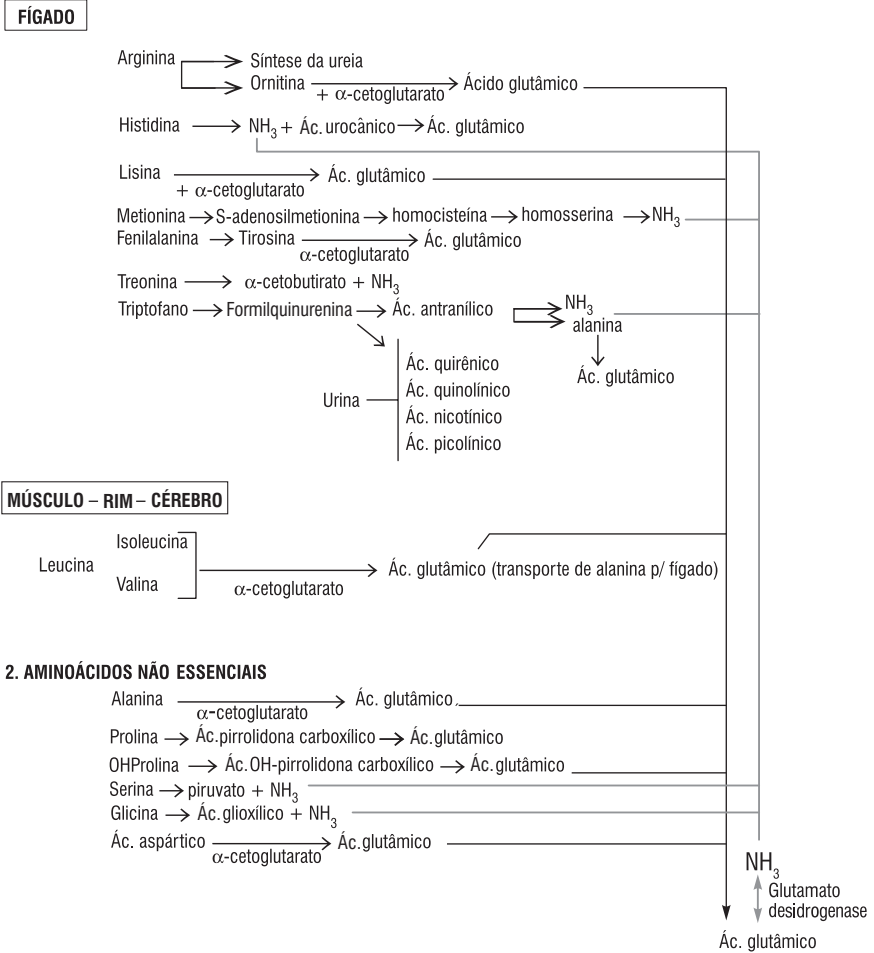


Figura 6.12. Degradação dos aminoácidos.

postos podem ser transportados para tecidos periféricos, os quais entram no ciclo do ácido cítrico para produzir ATP. Podem também ser usados para produzir glicose a partir de gorduras. Aproximadamente 58% da proteína consumida pode, dessa maneira, ser convertida em glicose. A maioria dos aminoácidos, particularmente a alanina, é glicogênica.

O piruvato proveniente da oxidação da glicose no músculo é aminado (recebe grupo amino) para formar alanina; esta é transportada ao fígado, no qual é desaminada e o esqueleto carbônico é reconvertido em glicose⁵².

O ciclo da alanina é importante fonte de glicose durante um fornecimento exógeno deficiente nesse carboidrato. É também um método de transportar nitrogênio do músculo ao fígado sem a formação de amônia. O ciclo glicose-alanina (Figura 6.13) funciona com dupla finalidade: transportar grupos amino do músculo esquelético ao fígado, para serem convertidos em ureia, e fornecer ao músculo em trabalho a glicose sanguínea sintetizada pelo fígado a partir do esqueleto carbônico de alanina.

O grupo amino, pelo processo de desaminação, é liberado como amônia, a qual é usada em reações de síntese ou transportada ao fígado, no qual será convertida em ureia e dessa forma será eliminada pela urina (Figura 6.14). Pelo fato de a amônia ser altamente tóxica, é transportada em combinação com ácido glutâmico, formando a glutamina.

A síntese de ureia ocorre pelo ciclo da ornitina. O CO₂ e a amônia se unem com a ornitina por uma série de reações bioquímicas para produzir arginina, a qual será hidrolisada para produzir ureia e ornitina. Assim, a molécula de ornitina é repetidamente usada, formando arginina e ureia.

Os hormônios participam tanto do mecanismo de síntese como da degradação proteica. O hormônio de crescimento estimula a síntese proteica, aumentando assim a concentração de proteína nos tecidos. No período de intenso crescimento em crianças, o hormônio de crescimento é regulado pela somatomedina C ou *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sintetizada por vários órgãos, especialmente pelo fígado. A insulina também estimula a síntese proteica, acelerando o transporte de aminoácidos através da membrana celular. A falta de insulina diminui a síntese proteica^{44,46,53}.

A testosterona é outro hormônio que estimula a síntese proteica durante o período de crescimento. Os glucocorticoides estimulam a degradação proteica muscular fornecendo substrato para a gliconeogênese e para a cetogênese. A tiroxina afeta indiretamente o metabolismo proteico, aumentando sua velocidade em todas as células e, conseqüentemente, a velocidade das reações anabólicas e catabólicas das proteínas. Em doses fisiológicas e

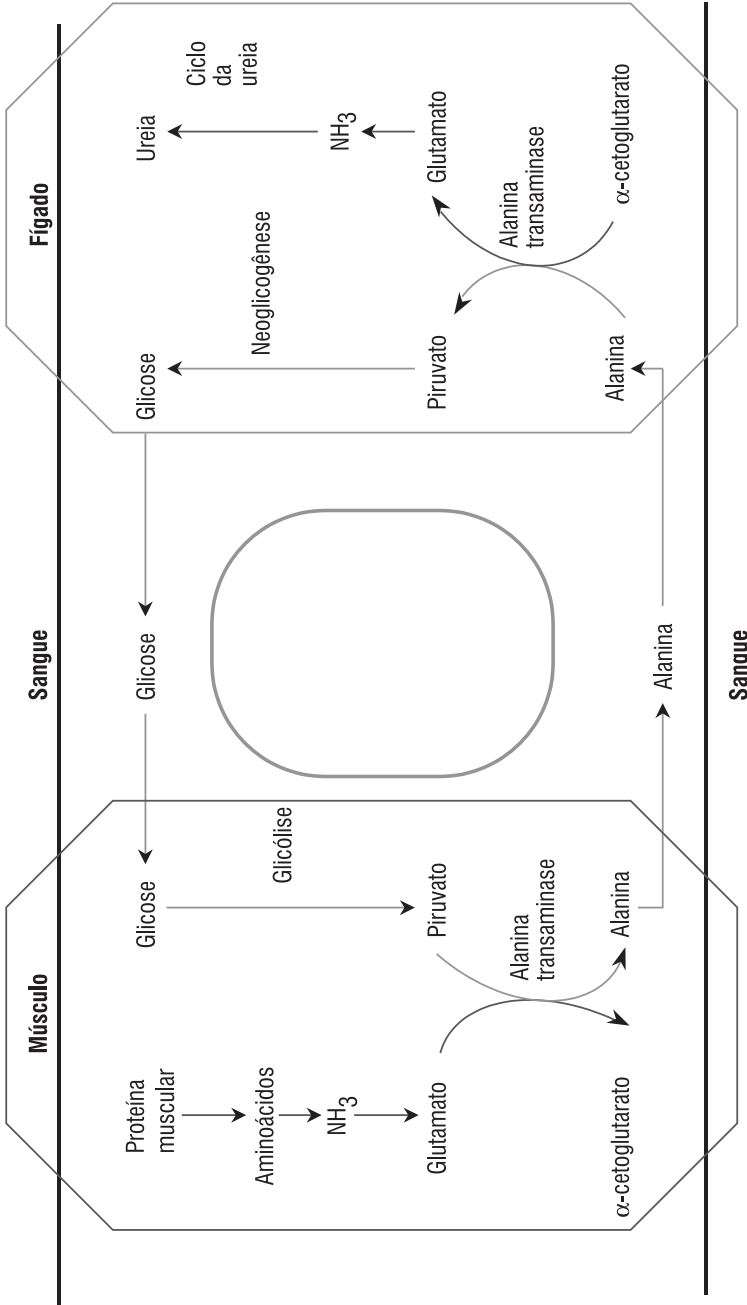


Figura 6.13. Ciclo alanina-glicose.

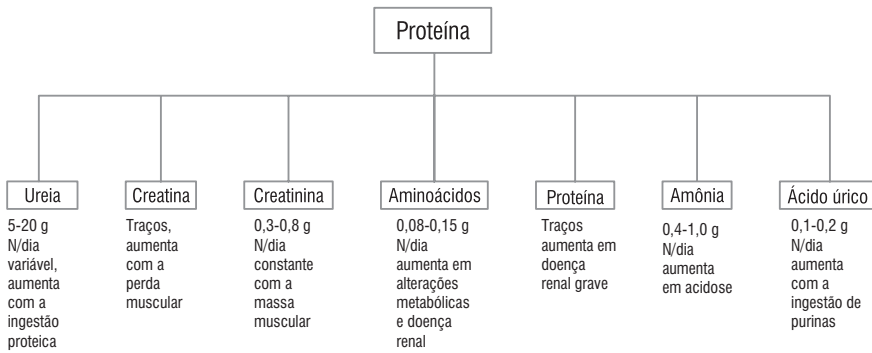


Figura 6.14. Eliminação de nitrogênio (N) na urina normal e as circunstâncias nas quais a excreção é aumentada.

com adequada ingestão energética e de aminoácidos, a tiroxina aumenta a síntese proteica. No entanto, em situações de deficiência energética ou em grandes doses não fisiológicas, a tiroxina tem efeito contrário, catabólico no metabolismo proteico.

DESNUTRIÇÃO PROTEICO-ENERGÉTICA

A desnutrição é definida como um estado patológico de diferentes graus de intensidade e variadas manifestações clínicas. É produzida pela deficiente assimilação dos componentes do alimento.

O comitê de peritos em nutrição da FAO e da OMS definiu a desnutrição proteico-energética (DPE) como o “espectro de situações patológicas que provêm da falta, em várias proporções, de proteínas e calorias, ocorrendo mais frequentemente em pré-escolares e comumente associada a infecções”. Nesse conceito são compreendidas, além das formas graves de DPE, como o marasmo e o *kwashiorkor*, suas formas intermediárias ou moderadas e a deficiência em outros nutrientes (vitaminas e minerais), muitas vezes associadas ao déficit proteico-energético^{17,50,51}.

A desnutrição proteico-energética pode, quanto à origem, ser primária (dietética) ou secundária (condicionada). Na desnutrição primária, o consumo inadequado de nutrientes é o determinante. A forma secundária é causada por outros fatores, diferentes da ingestão alimentar deficiente, como a interferência na ingestão, absorção e utilização dos nutrientes em consequência de alguma afecção ou de necessidades nutricionais aumentadas.

A DPE é muito menos comum e menos grave em adultos. Já sua ocorrência em crianças compromete a velocidade de crescimento e desenvolvimento, muitas vezes com alterações irreversíveis se a deficiência nutricional ocorrer durante a gestação e a lactação ou nos primeiros anos de vida.

Na DPE, independentemente da forma clínica encontrada, há deficiência proteica. Mesmo nos casos em que há ingestão proteica adequada, a deficiência calórica faz com que as proteínas sejam utilizadas para fins energéticos.

O período entre a gestação e os cinco anos de idade é nutricionalmente o mais vulnerável do ciclo da vida do homem. O crescimento rápido, a perda da imunidade passiva e o desenvolvimento do sistema imunológico determinam necessidades dietéticas mais específicas e menor flexibilidade em relação a períodos mais tardios da vida. Estados patológicos, como infecção e parasitismo, são situações agravantes. O sinergismo entre desnutrição e infecção é bem conhecido: a infecção acarreta desnutrição por vários mecanismos, sendo, talvez, o aumento do catabolismo o efeito mais importante.

A interação dos diferentes fatores ligados ao agente, ao hospedeiro e ao meio ambiente precipitam a passagem do período pré-patogênico para o patogênico.

Métodos de avaliação da DPE

Utiliza-se para avaliação da DPE o inquérito nutricional em quatro etapas: 1) socioeconômico e de hábitos alimentares; 2) alimentar ou dietético; 3) bioquímico; e 4) clínico. Os inquéritos socioeconômico e dietético analisam o problema no período pré-patogênico e avaliam os fatores de risco da população para DPE. Essa metodologia apenas descreve o risco dessa população estar desnutrida. É necessária a complementação com os demais

componentes do inquérito nutricional, ou seja, os inquéritos bioquímicos e clínicos. O inquérito bioquímico é particularmente útil quanto ao metabolismo proteico. Esse estudo pode indicar diferentes condições nutricionais, como níveis sanguíneos ou de excreção urinária de vários nutrientes ou de seus metabólitos, podendo assinalar a situação das “reservas orgânicas”. No entanto, a maior contribuição dos estudos bioquímicos tem sido observada para as carências específicas de micronutrientes, como na hipovitaminose A e na anemia ferropriva. O inquérito clínico, incluindo a antropometria, objetiva demonstrar a existência de alterações anatômicas, ou seja, sinais clínicos bem definidos e característicos das doenças nutricionais^{11,57}. A Figura 6.15 esquematiza a história natural da DPE e os métodos de avaliação.

Métodos utilizados na avaliação do estado nutricional proteico

Os principais métodos são: proteína somática; proteína visceral; alterações metabólicas; função muscular; e função imune.

Na avaliação da proteína somática são usadas a excreção urinária de creatinina (frequentemente expressa como índice creatinina/altura) e de 3-metil-histidina. Este último é usado para avaliar a depleção proteica da massa muscular em crianças com marasmo e o grau de repleção, após longo período de recuperação nutricional. Esse parâmetro também é utilizado em condições de sépsis generalizada e traumas.

Para avaliar a proteína visceral, são medidas as concentrações de uma ou mais proteínas plasmáticas. As mais utilizadas são as proteínas totais plasmáticas, como albumina, transferrina, proteína transportadora de retinol e pré-albumina unida à tiroxina. As determinações de albumina e transferrina são as mais frequentes em pacientes hospitalizados; essas dosagens não são recomendadas para verificação das alterações agudas do estado nutricional proteico.

Para acompanhar as alterações agudas da proteína visceral, durante a convalescência, utiliza-se a proteína transportadora de retinol e tiroxina unida à pré-albumina. Essas proteínas séricas existem em pequena quantidade

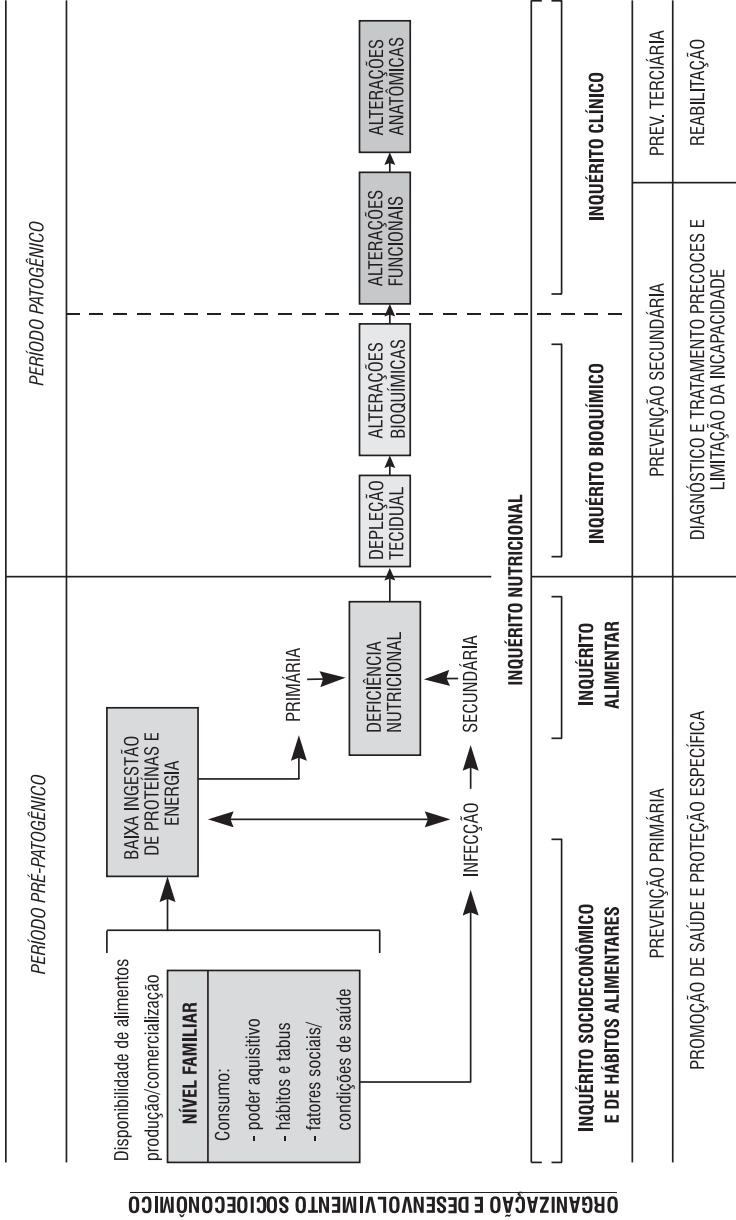


Figura 6.15. História natural da DPE – Método de avaliação.

no organismo, têm uma meia-vida curta e uma especificidade relativamente alta, quando comparadas à albumina e à transferrina. Atualmente está aumentando o uso de somatomedina-C ou IGF-I na avaliação do estado nutricional proteico. Há evidências de que é um dos métodos mais sensíveis para determinar as alterações agudas do estado nutricional proteico quando comparado com outras proteínas plasmáticas.

A restrição proteica diminui os níveis de insulina e IGF-1 no sangue, com conseqüente aumento dos receptores celulares e de proteínas transportadoras no músculo esquelético, fenômeno que não ocorre no fígado. Há ainda aumento da especificidade dos receptores, impedindo, por exemplo, que o IGF-1 se ligue aos receptores de insulina. Esses processos apontam uma adaptação do organismo, restringindo a ação do IGF-1 e, provavelmente, também de insulina, a tecidos periféricos⁴⁵⁻⁴⁷.

O tratamento de apoio nutricional promove rápido retorno às concentrações normais de IGF-1, com rápida elevação nas primeiras seis horas e com total restabelecimento em 24 horas, anterior a modificações das concentrações de albumina, transferrina, ou ainda, em parâmetros bastante sensíveis, como a proteína transportadora de retinol (RBP) ou a proteína transportadora de tiroxina e pré-albumina (TBPA). Dessa forma, torna-se evidente a importância do IGF-1 como indicador do estado nutricional em casos de má nutrição. Nas doenças inflamatórias, ou ainda em pacientes afetados por imunodeficiências, também ocorrem baixos níveis de IGF-1, fortemente relacionados com a albumina plasmática⁵⁷.

A obesidade parece diminuir os níveis de hormônio de crescimento (GH), apesar de crianças obesas crescerem acima da média. Tratamentos de perda de peso são de grande eficácia quando há o tratamento conjunto com GH e dieta rica em carboidratos, diminuindo a perda de nitrogênio e inibindo a perda de massa magra. Na obesidade, parece que as concentrações de IGF-1 são menos variáveis com a ingestão energética, o que leva a supor que haja maior utilização de gorduras como fonte de energia, preservando o IGF-1 para síntese proteica.

Na ingestão de dietas hiperproteicas, há um aumento do IGF-1 no plasma, porém sem alterações em receptores, nem em proteínas transportadoras.

Esse mecanismo pode estar retratando uma forma de o organismo manter constantes os valores plasmáticos e teciduais de IGF-1.

Obviamente, ao se relacionarem diretamente as consequências das deficiências ou dos excessos alimentares sobre os níveis de IGF-1, deve-se ter em mente que os prejuízos ou benefícios serão maiores ou menores dependendo do momento do desenvolvimento, da duração e da intensidade em que ocorreram as alterações⁴⁷.

Para diferenciar *kwashiorkor* do marasmo, alguns parâmetros bioquímicos podem ser usados. O índice hidroxiprolina em combinação com a razão de aminoácidos essenciais e não essenciais no plasma (NE/E) tem sido utilizado, apesar de serem determinações de baixa sensibilidade e especificidade. Em pacientes hospitalizados, a excreção de ureia na urina, em 24 horas, junto com os dados da ingestão de nitrogênio, são necessários para estimar o balanço nitrogenado. Essas determinações são importantes na avaliação de pacientes em recuperação nutricional (Figura 6.16).

Os índices funcionais do estado nutricional proteico referem-se à função muscular e às determinações imunológicas. A função muscular diz respeito

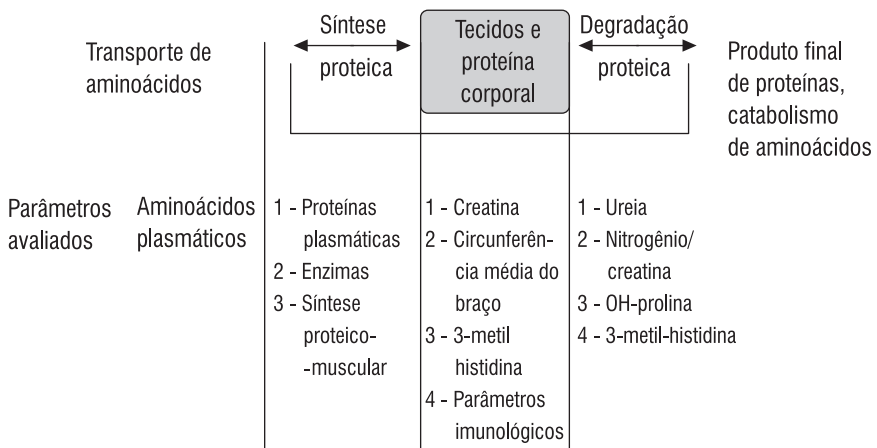


Figura 6.16. Avaliação bioquímica do estado nutricional proteico em diferentes etapas metabólicas.

Fonte: Adaptado de Young et al.⁵⁷.

à determinação da contratibilidade muscular e à velocidade de relaxamento. Testes de imunocompetência são algumas vezes usados como índices funcionais de estado proteico, apesar de sua baixa especificidade e sensibilidade. Todos os parâmetros do sistema imunológico podem ser prejudicados na deficiência nutricional. Essas determinações imunológicas incluem contagem de linfócitos, hipersensibilidade cutânea, determinação de linfócitos timo-dependentes etc.^{17,52,53}

Baixa ingestão proteica pode ser bem tolerada por adultos e crianças, dependendo da qualidade da proteína ingerida e do nível da ingestão energética. O nitrogênio urinário cai drasticamente com a ingestão de dietas hipoproteicas, indicando um mecanismo de adaptação do organismo. Após quatro ou cinco dias de balanço nitrogenado negativo, o equilíbrio é restabelecido a um nível menor. Se continuar o balanço nitrogenado negativo, o organismo não consegue se adaptar e a deficiência proteica é acompanhada de edema, perda de massa muscular, fígado gorduroso, dermatose, diminuição da resposta imune e debilidade geral. A deficiência proteica atinge principalmente crianças, pois as necessidades de proteínas e energia por quilograma de peso corporal são maiores, além de haver grande suscetibilidade a fatores como infecção, o que aumenta as necessidades proteicas.

A DPE provoca uma variedade de alterações clínicas decorrentes de deficiência proteica e energética, normalmente acompanhadas de alterações fisiológicas, trauma e estresse. Essas alterações são normalmente agravadas por infecções e acompanhadas por outras deficiências nutricionais, como de vitamina A e ferro^{17,45}.

Formas graves de DPE

As formas mais graves de DPE são o marasmo ou deficiência energética; o *kwashiorkor*, caracterizado por deficiência proteica; e o marasmo-*kwashiorkor*, com deficiências em proteína e energia. As principais diferenças entre marasmo e *kwashiorkor* estão listadas no Quadro 6.8.

Quadro 6.8. Principais diferenças entre marasmo ou subnutrição global grave e *kwashiorkor* ou má nutrição proteica grave

Dados	Marasmo ou subnutrição grave	<i>Kwashiorkor</i> ou má nutrição
Dieta:		
Tipo	Carência global com déficit calórico de substâncias histoplásticas e de elementos protetores: conservação das relações normais quantitativas entre os diferentes nutrientes	Carência predominante de proteínas com ingestão calórica pouco alterada. Perda do equilíbrio quantitativo entre os diferentes nutrientes
Ingestão	Contínua	Intermitente
Dados clínicos		
Idade prevalente	0 a 12 meses	24 a 48 meses
Edema clínico	Ausente	Presente
Atrofia muscular	Presente	Presente
Gordura subcutânea	Ausente	Presente
Lesões de pele	Raras	Frequentes
Alterações de cabelos	Raras	Frequentes
Alterações bioquímicas	Menos intensas	Mais intensas
Esteatose hepática	Mínima	Intensa

Marasmo é uma deficiência crônica de energia. Em estados avançados é caracterizado por perda da massa muscular e ausência de gordura subcutânea. É encontrado em crianças de todas as idades e, usualmente, por causa da deficiência de alimentação durante o período de lactação ou por uso de fórmulas muito diluídas.

O *kwashiorkor* é encontrado em crianças no último período de lactação, desmame e após desmame, geralmente de 1 a 4 anos de vida. Está associado com deficiência crônica em proteínas, que leva a um quadro de hipoalbuminemia, edema e fígado gorduroso. A gordura subcutânea é geralmente preservada; no entanto, a perda muscular é mascarada pelo

edema. O marasmo-*kwashiorkor* apresenta uma mistura da sintomatologia dos dois estados comentados anteriormente. Nesse caso, a perda de gordura subcutânea é acentuada, especialmente quando o edema é reduzido nas primeiras etapas do tratamento.

Há deficiência proteica no Brasil? A DPE pode ser encontrada em todas as partes do mundo e em todas as idades, ocorrendo, principalmente, em crianças pobres que vivem em países em desenvolvimento. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (Inan), do Ministério da Saúde, em uma pesquisa realizada em 1989, comprovou-se que a prevalência de desnutrição em crianças menores de 5 anos atingia 30,7%, sendo a desnutrição leve de 25,6% e o índice de desnutrição moderada ou grave de 5,1%. Esse mesmo estudo demonstrou que crianças com desnutrição crônica se encontram em famílias com renda abaixo de dois salários mínimos. O cenário mais dramático é o da zona rural nordestina, onde 50,8% das crianças fazem parte de famílias chefiadas por trabalhadores com renda de até meio salário mínimo.

As crianças brasileiras, na média geral, estão apresentando baixa estatura, contudo sem apresentarem magreza excessiva, o que pode ser causado pela ingestão de alimentação desbalanceada. Os dados do Inan, para a população infantil de 0 a 5 anos, indicam que o déficit crônico de crescimento é cumulativo, aliado ou não ao baixo peso, sendo o principal problema nutricional. Cerca de 2,5 milhões de crianças brasileiras nessa faixa etária têm altura abaixo do valor mínimo aceitável para as respectivas idades.

A prevalência de baixa estatura por idade é maior no sexo masculino, entre crianças de famílias de rendas menores, e predomina na população rural, principalmente no Nordeste. O déficit de estatura crônico gera alta prevalência de “nanicos” entre os adultos jovens. Calcula-se que 1 em cada 5 brasileiros de 20 a 26 anos tenha altura inferior ao mínimo aceitável para sua idade. A maior gravidade desse fenômeno encontra-se novamente nas regiões Norte e Nordeste e nas populações menos favorecidas economicamente^{21,46}.

Na recuperação do desnutrido, em geral, é necessário tratar inicialmente o episódio agudo, suprimir outras doenças associadas, como infecção, e, finalmente, uma dieta adequada. Com a recuperação nutricional, geralmente

desaparecem as lesões anatômicas, há normalização das funções, correção das alterações bioquímicas plasmáticas e o acúmulo normal das reservas de nutrientes. Nesse caso, todos os parâmetros bioquímicos analisados voltam aos níveis normais (Figura 6.17).

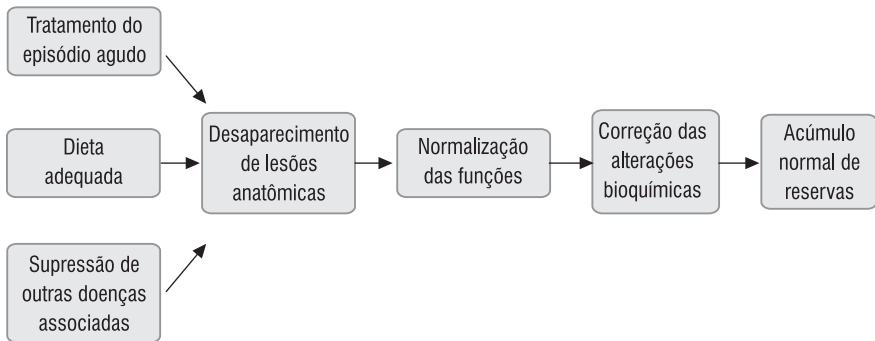


Figura 6.17. Reabilitação do desnutrido.

NECESSIDADES DE PROTEÍNAS NA ATIVIDADE FÍSICA

Ainda é bastante discutida a recomendação proteica para os atletas, mas já se estabeleceu que a necessidade de consumo é maior do que aquelas recomendadas para indivíduos sedentários, ou seja, 0,8 g/kg/dia de peso corporal (PC). Dependendo do tipo de atividade e da fase de treinamento, essa recomendação pode variar, porém dentro de uma faixa entre 1 e 2,4 g/kg PC/dia. O valor ou a quantidade de 2,4 g/kg PC/dia foi observado em um estudo como o máximo que o organismo conseguiria absorver para síntese proteica; acima disso a proteína pode ser desviada para produção de energia (síntese de compostos intermediários do ciclo de Krebs), gliconeogênese ou excretada, já que não há tecidos de reserva proteica.

Para atividades de resistência, preconiza-se a recomendação de cerca de 1 g/kg PC/dia para intensidade moderada, 1,1 a 1,7 g/kg PC/dia para intensidade pesada e 1,8 g/kg PC/dia para extremamente pesada. Já nos

exercícios de força, um indivíduo treinado deve consumir de 1 a 1,5 g/kg PC/dia e um iniciante, até 1,8 g/kg PC/dia. Essas quantidades devem representar, no cômputo final, de 10 a 35% do valor energético total segundo a Recommended Dietary Allowances (RDA), o que implica um aumento proporcional de energia quando se eleva a ingestão proteica absoluta. Se a quantidade de proteína ingerida não é acompanhada de aumento no valor calórico total da dieta, as porcentagens proteicas podem superar os valores de referência e com isso diminuir seu aproveitamento pelo organismo. Isso quer dizer que sua propriedade construtora estará limitada, pois o excedente se transformará em energia^{7,47}.

Em algumas situações, a ingestão de proteína é maior para atividades de resistência em comparação às de força, porque a capacidade oxidativa é maior nos exercícios aeróbios intensos, nos quais as proteínas possuem papel importante na geração de energia, sobretudo os aminoácidos de cadeia ramificada que são preferencialmente oxidados pelo músculo. Contudo, nas atividades extremamente pesadas, o valor aumentado na ingestão de proteínas pode ser devido ao desgaste muscular intenso, no qual os aminoácidos são utilizados para a reparação do tecido lesado. Em atividades muito intensas, o indivíduo trabalha em uma faixa na qual o metabolismo glicídico anaeróbio é muito acentuado e o piruvato não chega a entrar na mitocôndria para participar da fase oxidativa da glicólise.

Há pouco tempo, o papel proteico na geração de energia era tido como desprezível, por esse nutriente ser um elemento estrutural; porém, hoje, sabe-se que 60% das proteínas consumidas geram calor e, portanto, estão envolvidas no processo de fornecimento de energia, assim como carboidratos e lipídios. É claro que sua participação não é superior a destes, e nem é viável consumir mais proteína em detrimento dos outros macronutrientes para esses fins. Excesso da degradação proteica pode diminuir substancialmente a massa muscular do organismo, uma vez que é o primeiro local propício à oxidação de aminoácidos. Nesse caso, o excesso da ingestão acentua a via de geração de energia pelos aminoácidos. Isso mostra que é necessário um equilíbrio e que nem sempre a falta ou o excesso de proteínas vai trazer os benefícios que se imagina.

Os alimentos proteicos não devem ser consumidos muito próximos do início da atividade, porque sua digestão é mais demorada e, com isso, provocam desconforto estomacal durante o exercício. Imediatamente após o exercício também não é um bom momento, por causa da prioridade do organismo em produzir glicogênio; a proteína que deveria ser direcionada para sintetizar massa muscular será quebrada, e sua cadeia carbônica poderá ser aproveitada na gliconeogênese (formação de glicose) e incorporada ao glicogênio. O grupo amina (NH_2) transforma-se em amônia (NH_3), que é detoxificada no fígado, incorporando-se à ureia que será excretada pela urina⁴⁷.

Visto isso, os alimentos proteicos devem ser consumidos distante dos horários de treino e de forma fracionada, ou seja, em várias refeições, para que haja melhor aproveitamento dos aminoácidos pelos tecidos, principalmente o muscular. Se o indivíduo não treina no período da noite, este seria o momento adequado para a ingestão maior de proteínas, principalmente pelo fato da maior liberação de hormônios anabólicos.

Após o treino ou a competição, a proteína pode estar associada ao carboidrato no intuito de acentuar a secreção de insulina e, conseqüentemente, promover maior captação de glicose. Para que isso ocorra é necessário que haja uma proporção de 1 g de proteína para 2,5 g de carboidrato. Sabe-se que a arginina é um aminoácido secretagogo de hormônios anabólicos, como o hormônio de crescimento (GH) e a insulina, porém sua adição em bebidas glicosiladas altera a palatabilidade da solução e isso é um ponto importante para a aceitação por parte do atleta. A arginina torna a solução amarga e seus efeitos sobre a liberação de insulina são semelhantes aos observados com aminoácidos variados que compõem uma proteína. Visto isso, a adição de arginina a bebidas glicosiladas pode ser substituída por proteínas inteiras, uma vez que o efeito obtido será o mesmo, com a vantagem de não deixar o sabor da bebida desagradável. Essa combinação pode ser administrada em dois momentos: após o treino, para otimizar a ressíntese de glicogênio, e em horas mais distantes, para que os hormônios anabólicos liberados favoreçam preferencialmente a síntese proteica, uma vez que não há necessidade iminente de restabelecer os níveis de glicogênio.

O excesso de proteína não é estocado pelo organismo; se o músculo não tiver condição de utilizar os aminoácidos para síntese de tecido muscular, as cadeias carbônicas serão utilizadas na gliconeogênese e o nitrogênio excedente será excretado pela urina. A excreção aumentada de nitrogênio necessita de maior quantidade de água, uma vez que ele é incorporado à ureia, e esta à urina. Portanto, em longo prazo, pode sobrecarregar os rins e, de forma aguda, causar desidratação. Grandes ingestões de proteínas devem ser acompanhadas de maior consumo de água^{47,52,53}.

O aumento da massa muscular não se dá pela ingestão isolada de proteína; são necessários estímulos, como treinamento para hipertrofia muscular e maior consumo de alimentos ricos em energia e carboidratos. Além do músculo necessitar de energia para hipertrofiar, um conteúdo adequado de glicogênio é fundamental para preservar a propriedade plástica da proteína; em outras palavras, para garantir seu direcionamento para a síntese proteica e não para a geração de energia e gliconeogênese.

Contudo, o exercício de *endurance* de intensidade leve e moderada não afeta a necessidade diária de proteínas. No início de um programa de treinamento de *endurance* ou durante um aumento na demanda de treinamento ocorre um aumento transitório na necessidade proteica; todavia, o organismo rapidamente adapta-se para a elevação da necessidade por meio de um aumento da eficiência proteica corporal.

O consumo de 1,7 a 1,8 g de proteína/kg de massa corporal/dia é recomendado para indivíduos que estão iniciando um programa de treino de força vigoroso. A atividade contrátil aumenta as respostas anabólicas, tanto que o treinamento habitual torna o metabolismo proteico mais eficiente ante a ingestão de proteínas, ou seja, a necessidade proteica de atletas de força, com longo período de treinamento e engajados na manutenção da massa muscular, diminui para 1,2 g de proteína/kg de massa corporal/dia. A ingestão de 0,9 g de proteína/kg de massa corporal/dia é recomendada para indivíduos engajados em treino de força, mas que não são atletas.

É fundamental ressaltar que a ingestão em excesso de proteínas não implica maior síntese proteica. Um estudo investigou os efeitos da ingestão de proteína na dieta sobre a força e composição corporal em indivíduos

treinados e sedentários. Ambos os grupos ingeriram 0,86 g, 1,4 g e 2,4 g de proteína/kg/dia, durante treze dias, com um período de oito dias de *washout*. Os atletas de força apresentaram maior necessidade proteica (1,4 g/kg/dia), contudo o aumento da ingestão proteica (2,4 g/kg/dia) não acarretou aumento da síntese proteica. Embora esse resultado demonstre maior necessidade de ingestão proteica em atletas de força, também se observa um platô para o aumento da taxa de síntese proteica, apesar do aumento da ingestão de proteínas pela dieta.

De acordo com as recomendações citadas, tanto para indivíduos engajados em exercícios de *endurance* quanto de força, é relevante ressaltar que essas quantidades proteicas podem ser obtidas a partir de uma dieta mista, que contenha de 10 a 15% de energia na forma de proteína. Aliado a este fato, o aumento do gasto energético imposto pelo exercício acarreta um aumento da ingestão calórica total, o que favorece o consumo de proteínas em valores superiores àquele recomendado para indivíduos sedentários^{32,48-50}.

Metabolismo proteico e exercício de força

Proteínas estão constante e simultaneamente sendo sintetizadas e degradadas. A reparação de proteínas lesadas e o remodelamento de proteínas estruturais parecem ocorrer como resultado da incitação induzida pelo exercício de força, que representa um potente estímulo para a ocorrência de hipertrofia na fibra muscular em humanos. O processo de hipertrofia ocorre quando a taxa de síntese proteica muscular excede a taxa de degradação, acarretando um saldo positivo do balanço proteico muscular³².

O exercício de força pode induzir alterações no tipo de fibra muscular e aumentar o diâmetro da fibra. Contudo, em humanos, o processo de *turnover* proteico miofibrilar, ao menos aquele induzido pelo exercício de força, é relativamente lento. Esse *turnover* lento de proteínas musculares demonstra que, durante o treinamento de força, há a necessidade de sucessivos estímulos e de um período relativamente prolongado (seis a oito semanas) antes que alterações visíveis no fenótipo, como alteração no tipo de fibra e hipertrofia, sejam observadas. Sendo assim, verifica-se que o exercício de força induz

ao crescimento muscular – após semanas ou meses de treinamento – como consequência das elevações crônicas e transitórias na síntese proteica, que supera a degradação proteica, durante o período de recuperação entre as sessões consecutivas de treinamento. O exercício de força não induz um aumento agudo no *turnover* ou na oxidação de proteínas durante o exercício. Por outro lado, é no período pós-exercício que ocorrem as alterações no *turnover* proteico, mais especificamente um aumento na síntese proteica muscular^{3,33,34}.

O balanço proteico muscular (síntese menos degradação) após o exercício de força é caracterizado por um aumento substancial da síntese proteica muscular (em alguns casos > 150% dos valores basais) concomitante a um aumento de menor magnitude da degradação proteica, o que resulta em um balanço proteico muscular menos negativo quando comparado aos valores basais – no estado não alimentado, o saldo do balanço proteico muscular é negativo (Figuras 6.18, 6.19 e 6.20)^{5,16,32}.

Todavia, o balanço proteico muscular negativo torna-se positivo por meio da ingestão de alimentos proteicos que, posteriormente ao processo

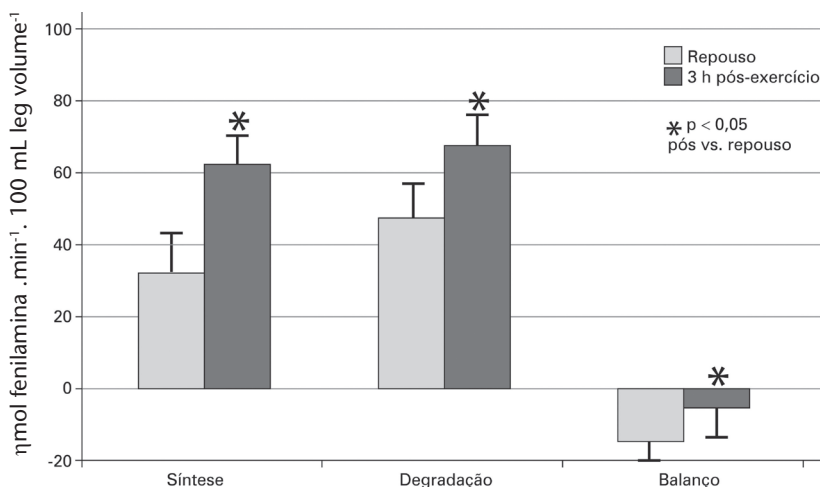


Figura 6.18. Balanço proteico muscular no repouso e três horas pós-exercício de força em indivíduos não treinados no estado pós-absortivo.

Fonte: Adaptado de Biolo et al.³

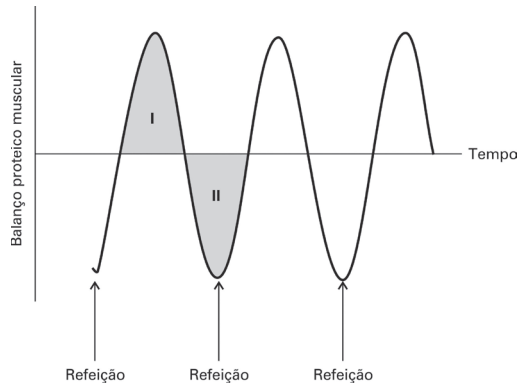


Figura 6.19. Balanço proteico (síntese menos degradação) no músculo esquelético. A área sob a curva no estado alimentado (I) seria equivalente à área sob a curva no estado de jejum (II); consequentemente, a massa muscular é mantida pela alimentação.

Fonte: Modificado de Phillips³⁴.

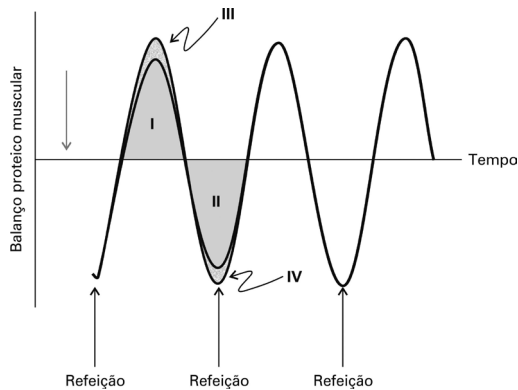


Figura 6.20. Balanço proteico (síntese menos degradação) no músculo esquelético: ganho induzido pelo estado alimentado e perda induzida pelo estado de jejum associados ao efeito induzido pelo exercício de força. Neste contexto, o ganho a partir do estado de jejum é aumentado pela estimulação da síntese proteica induzida pelo exercício de força (III). Além disso, as perdas no estado de jejum parecem ser menores (IV) em razão da persistente estimulação da síntese proteica nesse estado.

Fonte: Modificado de Phillips³⁴.

de digestão e absorção, fornecem aminoácidos para o tecido muscular. Essa estimulação da síntese proteica muscular induzida pela alimentação tem demonstrado ser independente da insulina, sendo prioritariamente decorrente do aumento da oferta de aminoácidos para o músculo. Contudo, cabe ressaltar o papel da insulina no balanço proteico muscular, uma vez que esse hormônio favorece a diminuição da degradação proteica muscular, ao mesmo tempo que estimula o influxo de aminoácidos a partir do plasma para o tecido muscular. Portanto, pode-se concluir que a adequada hidratação e a ingestão de nutrientes (carboidratos e proteínas) no período pós-exercício colaboram para a obtenção de um balanço proteico muscular positivo^{25,35,36,55}.

Diversos estudos demonstram que o exercício de força estimula a síntese de proteínas musculares em indivíduos treinados e não treinados. O período de duração da elevação da taxa de síntese proteica no músculo exercitado após uma sessão de exercício de força parece ser diferente em indivíduos não treinados, nos quais as alterações na taxa de síntese proteica muscular persistem por até 48 horas pós-exercício. Por outro lado, em indivíduos treinados ocorre uma atenuação da resposta aguda da síntese proteica muscular induzida por uma sessão isolada de exercício de força, o que indica uma adaptação geral em resposta ao treinamento. Desse modo, conclui-se que indivíduos treinados necessitam de menos proteína após o período de treinamento para manter uma resposta de síntese proteica máxima para um determinado exercício^{35,36}.

Influência hormonal na hipertrofia muscular induzida pelo exercício de força

O treinamento de força, com elevado volume e intensidade, e que utiliza grandes grupamentos musculares, resulta em significativa liberação de GH. Além disso, a maior demanda pela glicólise anaeróbica promove aumento das concentrações séricas de GH. Estudos demonstram a ocorrência de

aumento agudo na concentração sérica de GH pós-exercício de força. Contudo, o modelo de resposta do IGF-1 não consistentemente segue aquele do GH. Esse fato sugere que o maior estímulo para a hipertrofia e aumento da potência e força musculares ocorre por meio da síntese local de IGF-1, ou seja, no músculo esquelético. Cabe ressaltar que a secreção de IGF-1 pode ser estimulada tanto pela contração muscular *per se*, isto é, localmente, quanto pela estimulação induzida pelo GH na secreção hepática de IGF-1. Grande parte do estímulo para a síntese proteica ocorre por meio do IGF-1, com menor contribuição decorrente da interação GH-receptor de GH na membrana celular, promovendo aumento da síntese de proteínas intracelulares^{5,9,55}.

A influência da insulina sobre o metabolismo proteico muscular tem sido amplamente estudada, porém existem ainda algumas controvérsias. Posteriormente à descoberta da insulina, foi verificado que o tratamento com esse hormônio melhorava o quadro de degradação proteica muscular associado ao diabetes. Todavia, atualmente, não há consenso sobre os mecanismos de ação da insulina sobre a síntese proteica muscular *in vivo*. É possível, contudo, elucidar algumas ações da insulina se os resultados são observados no contexto da disponibilidade de aminoácidos para a síntese proteica. A infusão sistêmica de insulina causa uma redução significativa na concentração sanguínea de aminoácidos, diminuindo a oferta destes para o tecido muscular e a disponibilidade para a síntese proteica. Quando a concentração sanguínea de aminoácidos não é aumentada pela ingestão ou pela infusão durante a hiperinsulinemia, observa-se que a síntese proteica muscular também não é aumentada. Por outro lado, se aminoácidos são fornecidos durante o quadro de hiperinsulinemia, a síntese proteica aumenta. Além disso, a síntese proteica muscular é também aumentada quando a insulina é infundida localmente, de tal modo que a concentração sistêmica de aminoácidos não é afetada. Desse modo, parece que um aumento na concentração sérica de insulina promove o aumento da síntese proteica muscular, enquanto a disponibilidade de aminoácidos é mantida^{5,36,54-56}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da diminuição da incidência de desnutrição proteica ser fato comprovado, esse nutriente ainda é considerado elemento fundamental em todos os processos fisiológicos e bioquímicos do organismo, nos mais diversos estágios da vida.

Vale salientar que para o completo aproveitamento das proteínas é preciso que sejam satisfeitas as respectivas necessidades dos outros nutrientes. Dessa forma, garante-se que as proteínas sejam destinadas à síntese proteica, como reparação e manutenção dos tecidos, e ao processo de crescimento e desenvolvimento (Figura 6.21).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZIZ, S. A. et al. In vivo rat assay for true protein digestibility and protein quality of beef and meat products extended with soy protein. *Intern. J. Foods Nutr.*, v. 48, p. 51-6, 1997.
2. BARCA, A. M. C. et al. Enzymatic modification of the functional, nutritional and sensorial properties of soy protein for special nutrition. *Arch. Latinoam. Nutr.*, v. 50, p. 26-34, 2000.
3. BILOLO, G. et al. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am. J. Physiol.*, v. 268, p. E514-E520, 1995.
4. BOLLINI, R. et al. Removal of antinutritional factors from bean (*Phaseolus vulgaris* L.) seeds. *Biotechnol. Agron. Soc. Environn.*, v. 3, p. 217-9, 1999.
5. BORSHEIM, E. et al. Essential amino acids and muscle protein recovery from resistance exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 283, p. E648-E657, 2002.
6. BRESSANI, R. Protein complementation of foods. In: KARMAS, E.; HARRIS, R. (eds.). *Nutritional evaluation of food processing*. 3. ed. Nova York: AVI Book, 1989.
7. CAMPOS, P. L.; RIBEIRO, S. M. L.; LUZ, S.; et al. Exercise x BCAA supplementation in young trained rats: what are their effects on body growth? *J Sports Sci Med*, v. 10, p. 483-490, 2011.
8. CASTRO, I. A.; TIRAPEGUI, J. Qualidade nutricional de misturas proteicas. In: TIRAPEGUI, J. (ed.). *Fundamentos e aspectos atuais*. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 223-32.
9. CHANG, H. I. et al. Protein digestibility of alkali and fructose-treated protein by rat true digestibility assay and by the immobilized digestive enzyme assay system. *J. Agric. Food Chem.*, v. 38, p. 1016-8, 1990.
10. CORNELL, J. A. *Experiments with mixtures: designs, models and the analysis of mixture data*. 2.ed. Nova York: John Wiley & Sons, 1990.

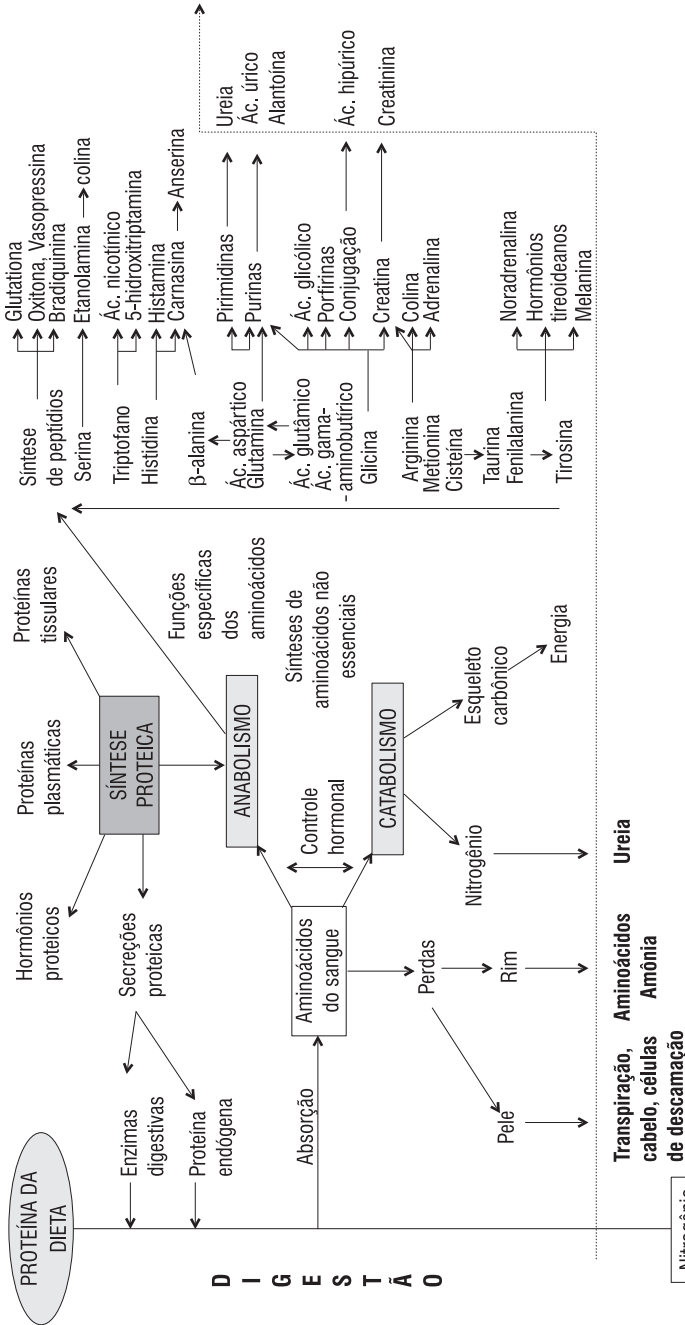
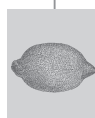


Figura 6.21. Metabolismo proteico em mamíferos.

11. CRIM, M. C.; MUNRO, H. N. Protein and amino-acids. In: SHILS, M. E. et al. (eds.). *Modern nutrition in health and disease*. 8.ed. v. 1. Filadélfia: Lea & Febiger, 1994, p. 3-35.
12. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Protein quality evaluation*. Report of Joint FAO/WHO, Expert consultation committee on protein quality evaluation. Paper 51, Roma, 1989.
13. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Série de informes técnicos 724*. FAO: Roma, 1985.
14. FINLEY, J. W.; HOPKINS, D. T. *Digestibility and amino acid availability in cereals and oil seeds*. St. Paul: American Association Cereal Chemists, 1985.
15. FRIEDMAN, M. *Absorption and utilization of amino acid*. Boca Raton: CRC Press, 1989.
16. GIBALA, M. J. Nutritional supplementation and resistance exercise: what is the evidence for enhanced skeletal muscle hypertrophy?. *Can. J. Appl. Physiol.*, v. 25, p. 524-535, 2000.
17. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessment*. Nova York: Oxford University Press, 1990.
18. HENLEY, E. C.; KUSTER, J. M. Protein quality evaluation by protein digestibility – corrected amino acid scoring. *Food Technol.*, v. 48, p. 74-7, 1994.
19. HERNÁNDEZ, M. et al. The protein efficiency ratios of 30:70 mixtures of animal: vegetable protein are similar or higher than those of the animal foods alone. *J. Nutr.*, v. 126, p. 574-81, 1996.
20. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, D.C.: National Academies Press, 2005.
21. LAJOLO, F. M.; TIRAPEGUI, J. Proteínas e aminoácidos. In: OLIVEIRA, J. E. D.; MARCHINI, J. S. (eds.). *Ciências nutricionais*. São Paulo: Sarvier, 1998, p. 39-60.
22. MARCHINI, J. S. et al. Calculation for recommendations regarding protein intake: the application to children and adult taking brazilian foods. *Rev. Saúde Publ.*, v. 28, p. 146-52, 1994.
23. MCDONOUGH, F. E. et al. In vitro assay for protein digestibility: interlaboratory study. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, v. 73, p. 622-5, 1990.
24. MCDONOUGH, F. E. et al. In vivo rat assay for true protein digestibility. Collaborative study. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, v. 73, p. 801-5, 1990.
25. MILLER, S. L. et al. Independent and combined effects of amino acid and glucose after resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 35, p. 449-455, 2003.
26. MILLWARD, D. J. Can we define indispensable amino acid requirements and assess protein quality in adult? *J. Nutr.*, v. 124, p. 1509S-1515S, 1994.
27. MILLWARD, D. J. The nutritional value of plant-based diet in relation to human amino acid and protein requirement. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 58, p. 249-60, 1999.
28. NISHINO, N. et al. Response of intestinal proteinase activities to the feeding of isolated winged bean (*Psophocarpus tetragonolobus*) and soy bean (*Glycine max*) trypsin inhibitors in rats. *J. Sci. Food Agric.*, v. 81, p. 1055-9, 2001.
29. PEDERSEN, B.; EGGUM, B. O. Prediction of protein digestibility by an *in vitro* enzymatic ph-stat procedure. *Z. Tierphysiol. Tierernahrg. U Fittermittelkde*, v. 49, p. 265-77, 1983.
30. PEDERSEN, B.; EGGUM, B. D. The influence of milliry on the nutritive value of flour form cereal grains s. maize qud plant. *Plant Foods Hum. Nutr.*, v. 33, p. 299-311, 1983.

31. PHILLIPS, R. D. Nutritional quality of cereal and legume storage proteins. *Food Technol.*, v. 51, p. 62-6, 1997.
32. PHILLIPS, S. M. Short-term training: when do repeated bouts of resistance exercise become training? *Can. J. Appl. Physiol.*, v. 25, p. 185-93, 2000.
33. PHILLIPS, S. M. Protein requirements and supplementation in strength sports. *Nutrition*, v. 20, p. 689-95, 2004.
34. PHILLIPS, S. M.; PARISE, G.; ROY, B. D. et al. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, v. 80, p. 1045-53, 2002.
35. RASMUSSEN, B. B. An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise. *J. Appl. Physiol.*, v. 88, p. 386-92, 2000.
36. REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY JR., G. C. AIN-93 Purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J. Nutr.*, v. 123, p. 1939-51, 1993.
37. RENNIE, M. J. Control of muscle protein synthesis as a result of contractile activity and amino acid availability: implications for protein requirements. *Int. J. Sport Nutr. Exer. Metab.*, v. 11, p. S170-S176, 2001.
38. ROGERO, M.; BORGES, M.; CASTRO, I. et al. Effects of dietary glutamine supplementation on the body composition and protein status of early-weaned mice inoculated with *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin. *Nutrient*, v. 3, p. 792-904, 2011.
39. ROGERO, M. M. et al. Nutrição e atividade física. In: DE ANGELIS, R. C.; TIRAPEGUI, J. (eds.). *Fisiologia da nutrição humana: aspectos básicos, aplicados e funcionais*. São Paulo: Atheneu, 2007, p. 344-70.
40. SARWAR, G.; MCDONOUGH, F. E. Evaluation of protein digestibility – corrected amino acid score method for assessing protein quality of foods. *J. Assoc. Off Anal. Chem.*, v. 73, p. 347-56, 1990.
41. SARWAR, G. et al. Relationship between amino acid scores and protein quality indices based on growth. *Plant Foods Human Nutr.*, v. 39, p. 33-44, 1989.
42. SARWAR, G. et al. Digestibility of protein and amino acids in selected foods determined by rat balance method. *Plant Foods Hum. Nutr.*, v. 39, p. 23-32, 1989.
43. SGARBIERI, V. C. *Proteínas em alimentos proteicos: propriedades – degradações – modificações*. São Paulo: Livraria Varela, 1996.
44. STEINKE, F. H. et al. Nutritional evaluation (PER) of isolated soybean protein and combinations of food proteins. *J. Food Sci.*, v. 45, p. 323-7, 1980.
45. TIPTON, K. D.; WOLFE, R. R. Exercise, protein metabolism, and muscle growth. *Int. J. Sport Nutr. Exer. Metab.*, v. 11, p. 109-32, 2001.
46. TIRAPEGUI, J. et al. Dietary energy, glucocorticoids and the regulation of long bone and muscle growth in the rat. *Clin. Sci.*, v. 87, p. 599-606, 1994.
47. TIRAPEGUI, J. Effect of insulin-like growth factor-1 on muscle and bone growth in experimental model. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v. 50, p. 231-6, 1999.
48. TIRAPEGUI, J. *Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física*. 2.ed. São Paulo, Atheneu, 2012. 455 p.
49. TIRAPEGUI, J. *Nutrição: Fundamento e Aspectos Atuais*. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2013. 476p.

50. TIRAPEGUI, J.; ROGERO, M. M. Aspectos actuales sobre ejercicio físico y nutrición. *Cuadernos Nutr.*, México, v. 29, p. 165-72, 2006.
51. TIRAPEGUI, J.; RIBEIRO, S. M. L. Avaliação Nutricional: Teoria e Prática. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, 348 p.
52. TORUN, B.; CHEW, F. Protein-energy malnutrition. In: SHILS, M. E. et al. (eds.). *Modern nutrition in health and disease*. 8. ed., v. 2. Filadélfia: Lea & Febiger, 1994, p. 951-76.
53. WATERLOW, J. C. et al. *Protein turnover in mammalian tissue, and the whole body*. Amsterdã: North Holland Biomedical Press/Elsevier, 1978.
54. WATERLOW, J. C. The requirements of adult man for indispensable amino acids. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 50, p. 151-79, 1996.
55. WATERLOW, J. C. *Malnutrición proteico-energética*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1996. (Publicación Científica, 555).
56. WOLFE, R. R. Effects of amino acid intake on anabolic processes. *Can. J. Appl. Physiol.*, v. 26, p. S220-S227, 2001.
57. YOUNG, V. R.; MARCHINI, J. S. Mechanism and nutritional significance of metabolic response altered intake of protein and amino acid with reference tonutritional adaptation in human. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 51, p. 270-89, 1990.
58. YOUNG, V. R. et al. Assessment of protein nutritional status. *J. Nutr.*, v. 120, p. 1496-502, 1990.
59. YOUNG, V. R. Adult amino acid requirements: the case for a major revision in current recommendations. *J. Nutr.*, v. 124, p. 1517S-1523S, 1994.
60. YOUNG, V.R. Soy protein in relation to human protein and aminoacid nutrition. *J. Am. Diet Assoc.*, v. 91, p. 828-35, 1991.



BIODISPONIBILIDADE DE CARBOIDRATOS

Eric de Castro Tobaruela
Fernanda Grande
Gilberto Simeone Henriques

INTRODUÇÃO

A classe de compostos orgânicos denominados carboidratos tem importância secular na alimentação animal, sobretudo para a sobrevivência da espécie humana, sobrevivência essa garantida tanto pela energia indispensável contida em suas moléculas quanto pelo seu valor comercial, que dominou a economia do mundo durante várias gerações. Estudados sob os mais diferentes prismas científicos desde então, reconheceu-se a necessidade de elucidar os processos de digestão e absorção dos diferentes tipos de carboidratos, os quais o homem foi capaz de obter do ambiente, processar, acrescentar à sua alimentação habitual e, finalmente, aproveitar as frações absorvidas como substratos para o seu metabolismo. Dessa noção clássica de biodisponibilidade, em que se baseou a grande maioria dos estudos dos nutrientes até pouco tempo atrás, emergiu um corpo de conhecimentos mais específicos e direcionados que apontam não apenas as transformações e interações a que o nutriente está sujeito ao entrar em contato com as estruturas e as secreções do trato gastrointestinal, mas também o seu potencial fisiológico, de suprir demandas em determinados tipos celulares. A partir dessa nova conceituação, o estudo dos carboidratos alcançou grande desenvolvimento,

ocupando páginas de destaque na literatura científica, culminando, nos anos 2000, com a caracterização de algumas de suas frações como integrantes de um grupo de nutrientes com propriedades funcionais reconhecidas.

CLASSIFICAÇÃO DOS CARBOIDRATOS

Em razão de sua importância como nutrientes que há séculos predominam como fonte de energia em vários tipos de dieta em todo o mundo, os carboidratos mereceram a atenção de estudiosos de diversas áreas, desde a fisiologia vegetal até a nutrição humana. Conseqüentemente, cada uma dessas áreas desenvolveu e acrescentou conceitos e classificações a respeito dos carboidratos, à medida que os métodos analíticos avançavam, e com o desenvolvimento de modelos experimentais reprodutíveis e confiáveis que mimetizassem as condições fisiológicas naturais tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Dentro dessa perspectiva, surgiu a classificação química clássica, na qual carboidratos são moléculas orgânicas que apresentam a fórmula empírica $(CH_2O)_n$, possuindo como grupo funcional o radical aldeído (chamados poli-hidroxialdeídos) ou cetona (chamados poli-hidroxicetonas), bem como seus derivados⁴⁶. No entanto, para que se pudesse estabelecer maiores aplicações à ciência dos alimentos e à nutrição, fez-se necessário ampliar a classificação química, associando-a ao alto poder de resolução das técnicas de química analítica, organizando as moléculas de carboidratos de acordo com seu grau de polimerização (GP), ou seja, número de unidades de monossacarídeos, e então subdividindo-as segundo seus tipos de ligações glicosídicas e características químicas específicas.

Ao longo dos anos, tais critérios têm sido utilizados no desenvolvimento de modelos para a classificação dos carboidratos, sendo as classificações preconizadas pela Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)¹¹ e por Cummings e Englyst⁶ duas das mais importantes (Quadro 7.1).

Em 1998, a FAO publicou seu modelo para classificação segundo GP, classificando tais nutrientes em três grandes grupos: açúcares (GP 1-2);

Quadro 7.1. Classificação química e características fisiológicas dos carboidratos^{6,11}

FAO (1998)			Carboidratos (exemplos)	Cummings e Englyst (1995)		
GP	Grupos	Subgrupos		Tipos de carboidrato	GP	
1 – 2	Açúcares	Monossacarídeos	Glicose	Monossacarídeos	1	
			Frutose			
			Galactose			
		Polióis	Xilitol			
			Manitol			
			Sorbitol			
		Dissacarídeos	Sacarose	Dissacarídeos		2
			Maltose			
			Lactose			
		Polióis	Maltitol			
Isomalte						
Lactitol						
3 – 9	Oligossacarídeos	Maltoligosacarídeos	Maltodextrinas	Oligossacarídeos	3 – 10	
			Outros oligossacarídeos			
		Estaquiose				
		Frutoligosacarídeos				
>9	Polissacarídeos	Amido	Amilose	Amido	Polissacarídeos	>10
			Amilopectina			
		Polissacarídeos não amido	Celulose	Polissacarídeos não amido		
			Hemicelulose			
			Pectinas			
			Inulina	Polissacarídeos de armazenamento		
			Guar			
			Ispaghula	Gomas de plantas, exsudatos e mucilagens de sementes		
Sterculia						
Karaya						

GP = grau de polimerização.

oligossacarídeos (GP 3-9) e polissacarídeos (GP >9). Entretanto, sabendo-se que a classificação dos carboidratos segundo GP trata-se de uma classificação química, Cummings e Englyst⁶ (bem como outros autores) propuseram modificações na classificação preconizada inicialmente pela FAO, reagrupando carboidratos de GP 1 e 2 em diferentes grupos e subgrupos. Outra divergência conceitual trata-se do GP limite para o grupo dos oligossacarídeos, havendo classificações que preconizam 9 ou 10 unidades monossacarídicas.

Na década de 1990, aproveitando o embasamento do grande número de estudos experimentais que utilizaram sistemas de digestão enzimática *in vitro*, ou que contaram com a colaboração de indivíduos ileostomizados (até o momento, o modelo *in vivo* válido é o mais fidedigno para a simulação do processo de digestão de carboidratos), foi possível acrescentar à classificação por GP dados significativos a respeito da digestibilidade, da absorção e dos possíveis efeitos fisiológicos decorrentes do consumo regular de carboidratos com diferentes arranjos moleculares, o que enfim a torna mais interessante do ponto de vista nutricional².

Um dos principais desafios ao tentar-se classificar carboidratos é a dificuldade em conciliar aspectos químicos (grau de polimerização) e possíveis efeitos fisiológicos. Qualquer classificação baseada puramente em estrutura química dificulta o estabelecimento da relação entre os carboidratos e os possíveis efeitos decorrentes do seu consumo, uma vez que cada um dos grupos de carboidratos está relacionado com mais de um efeito fisiológico e o oposto também é observado¹⁰.

Tendo em vista estes aspectos, foram desenvolvidos novos termos e conceitos, capazes de abranger grupos e subgrupos de carboidratos que possuem efeitos fisiológicos similares^{2,7}, tais como os conceitos de carboidratos disponíveis, carboidratos não disponíveis, fibra alimentar e amido resistente.

Os conceitos de carboidrato disponível e não disponível foram propostos inicialmente por McCance e Lawrence³⁰ após perceberem que nem todos os carboidratos podem ser digeridos, metabolizados e “utilizados”, fornecendo energia para o organismo humano. Este conceito revelou-se importante, pois evidenciou o fato de alguns carboidratos não serem digeridos e absorvidos no intestino delgado, podendo ser fermentados pela microbiota ao atingirem o

intestino grosso. No entanto, o conceito de carboidrato não disponível deve ser utilizado com cuidado, pois mesmo os carboidratos que não são digeridos podem ser capazes de fornecer energia ao organismo por meio dos ácidos graxos de cadeia curta produzidos durante o processo de fermentação^{11,30}.

Mono e dissacarídeos

Os açúcares mais abundantes contidos em uma dieta são os monossacarídeos, glicose e frutose, além da sacarose, um dissacarídeo composto por uma unidade de glicose unida por uma ligação glicosídica α -(1 \rightarrow 2) a uma unidade de frutose. Outro dissacarídeo importante, a lactose, também é bastante comum, porém sua quantidade na dieta depende da frequência da ingestão de leite e derivados lácteos. Dentre os dissacarídeos, a lactose é uma exceção, pois é o único açúcar com esse grau de polimerização que contém uma ligação β entre uma unidade de glicose e outra de galactose. A β -galactosidase (EC 3.2.1.23) é uma das únicas enzimas com isomeria β sintetizada em quantidades suficientes pelo trato gastrointestinal humano, embora parte da população adulta no mundo sofra de sua deficiência. A maltose, outro dissacarídeo, é largamente utilizada na indústria de alimentos e está presente em grande número de alimentos processados, mas em baixas concentrações nos alimentos *in natura*.

Os polióis, carboidratos derivados de alcoóis, como sorbitol, maltitol, manitol e xilitol, contidos nesses grupos, estão presentes em pequenas quantidades, como ingredientes de alimentos para fins nutricionais específicos, ou mesmo como artifício tecnológico, conferindo propriedades específicas a determinados produtos alimentícios processados industrialmente.

Os açúcares simples (mono e dissacarídeos), em geral, conferem sabor doce aos alimentos, tornando-os agradáveis ao paladar humano, além de serem largamente utilizados pela indústria de alimentos como conservantes, conferindo textura e sabor característicos a produtos de panificação e biscoitos. Glicose e outros açúcares redutores são os substratos iniciais das reações de Maillard, cujos produtos conferem aroma e sabor característicos a alguns tipos de alimentos.

Digestibilidade e biodisponibilidade dos mono e dissacarídeos

Juntos, mono e dissacarídeos são os carboidratos mais simples que existem e são capazes de se tornar glicose disponível às células de diversos tecidos do organismo mais rapidamente, constituindo um grupo denominado em 1929, por McCance e Lawrence³⁰, de carboidratos glicêmicos, termo não mais utilizado. Atualmente, em vez de classificar os carboidratos como simples ou complexos, recomenda-se verificar não somente seu grau de polimerização, mas também o tipo de ligação (se houver) entre as unidades de monossacarídeos, a disposição de suas cadeias (consequentemente, a disposição espacial da molécula orgânica) e a possibilidade de o carboidrato se tornar glicose rapidamente disponível. A partir desse tipo de avaliação mais criteriosa, é possível reunir um número de características e informações que permitem classificar os carboidratos em questão como disponíveis ou não disponíveis.

Efetivamente, todas essas variáveis convergem para a avaliação do papel fisiológico e do aproveitamento verdadeiro das mais diversas frações de carboidratos pelos diferentes organismos que delas dependem para sua sobrevivência, reforçando a importância do aumento da amplitude do conceito de biodisponibilidade em todos os níveis de classificação atribuídos aos nutrientes essenciais.

Oligossacarídeos

A posição intermediária dos oligossacarídeos, entre as moléculas mais simples de mono e dissacarídeos e os longos arranjos espaciais dos polissacarídeos, manteve essa classe de carboidratos longe do cenário de evidência científica durante décadas. Desde que, em 1935, Widdowson e McCance⁴⁹ desenvolveram métodos para análise de açúcares redutores, sacarose e amido, e as frações de oligossacarídeos só obtiveram reconhecimento e uma classificação científica fundamentada na década de 1980²². A partir de então, avolumaram-se os estudos a respeito de seus papéis fisiológicos e de suas características funcionais.

Por definição, oligossacarídeos são carboidratos com grau de polimerização de 3 a 9, embora a nomenclatura bioquímica da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) de 1982 considere oligossacarídeos todos os carboidratos que contenham de 2 a 19 unidades de monossacarídeos. A principal divergência conceitual acerca dos oligossacarídeos trata-se do GP limite para este grupo de carboidratos, havendo classificações que preconizam 9 ou 10 unidades monossacarídicas. Apesar disso, a maioria dos pesquisadores e das agências regulamentadoras da legislação de alimentos considera os polissacarídeos como sendo carboidratos com grau de polimerização superior a 9^o.

Carboidratos que contenham cadeias com essas características incluem os tri e tetrassacarídeos, como rafinose e estaquiose, maltodextrinas, pirodextrinas, frutoligossacarídeos (FOS) e galactoligossacarídeos (GOS), que são altamente solúveis em água. Em geral, os oligossacarídeos resultantes da hidrólise do amido são parcialmente digeridos e absorvidos no trato gastrointestinal humano, o que não ocorre com os polímeros derivados de frutose e galactose, considerados oligossacarídeos não digeríveis. Tal classificação baseia-se nas constatações qualitativas e quantitativas da presença intacta desses carboidratos nos efluentes coletados de indivíduos ileostomizados e da comprovação de efeitos prebióticos no cólon, cujo parâmetro de avaliação é a presença do nutriente íntegro como substrato disponível aos processos de fermentação e ao desenvolvimento de microrganismos que normalmente compõem a microbiota intestinal.

Ao tratar-se do efeito prebiótico, atribuído a classes específicas de oligossacarídeos, é indispensável que sejam detalhados alguns aspectos bioquímicos e nutricionais dos frutanos, como frutoligossacarídeos tipo inulina, que vêm sendo largamente caracterizados e reconhecidos como de grande importância para a manutenção da integridade do trato gastrointestinal humano.

Frutoligossacarídeos, uma classe importante mas ainda pouco conhecida de carboidratos

Frutanos (inulina e frutoligossacarídeos) são carboidratos de reserva natural comumente encontrados em quantidades variáveis em diversos

componentes de uma dieta normal⁴⁷. Fazem parte da fração de carboidratos de armazenamento dos vegetais, razão pela qual são encontrados em mais de 36 mil espécies de plantas².

A inulina é composta de várias unidades (monômeros) de frutose, unidos, sobretudo, mas não necessariamente, por ligações β -(2 \rightarrow 1). O primeiro monômero da cadeia, em geral, é um resíduo de glicose (α -D-glicopiranosil) ou frutose (β -D-frutofuranosil) e tipicamente o último resíduo da cadeia é uma glicose, formando uma ligação β -(1 \rightarrow 2) com o resíduo imediatamente anterior de frutose, assim como na sacarose^{4,40}. O GP da inulina pode variar de 2 a 60 unidades de frutose, portanto, alguns tipos não são classificados como oligossacarídeos³⁸.

Os frutoligossacarídeos compõem um subgrupo da inulina, caracterizando-se por apresentar moléculas com grau de polimerização menor que 10 e por conter unidades de glicose ao término de sua cadeia. Por apresentar apenas ligações do tipo β , inulina e frutoligossacarídeos escapam da digestão típica de outras frações de carboidratos, atingindo, praticamente intactas, as regiões mais distais do trato gastrointestinal, fato pelo qual apresentam características de fibra alimentar e valor energético reduzido²⁵.

Sua obtenção pode ser feita basicamente de duas maneiras: sintetizadas a partir de sacarose ou extraídas a partir de fontes naturais, como raízes de chicória (*Chicorium intybus*) ou de alcachofra-de-jerusalém (*Helianthus tuberosus*). Por esse último processo, as raízes são colhidas, cortadas e lavadas. A inulina é então extraída da raiz, com auxílio de um processo de difusão em água fervente, e purificada durante a secagem. O produto resultante apresenta grau de polimerização médio de 10 a 12 cadeias, com comprimento variando entre 2 e 60 unidades. O pó de inulina, obtido no final do processo, contém frequentemente de 6 a 10% de açúcares na forma de glicose, frutose e sacarose³³. Há ainda um tipo de inulina, denominada inulina de alto desempenho, cujo grau de polimerização é maior (em média 25 cadeias) e cuja quantidade de monômeros varia de 11 a 60 unidades. Esse produto possui a capacidade de ser um substituto de gorduras quase duas vezes maior que a inulina comum, sem, no entanto, aumentar o poder adoçante do alimento.

Em geral, os frutoligossacarídeos são obtidos a partir do mesmo processo de extração da inulina, acrescido de uma etapa complementar de hidrólise, utilizando-se uma inulase (EC 3.2.1.7), a qual quebra ligações β -(2 \rightarrow 1) das cadeias de inulina, resultando em cadeias com 2 a 10 unidades e grau de polimerização de cerca de 4 cadeias. Os frutoligossacarídeos podem também ser produzidos a partir de sacarose, por meio de reações de transfrutoseilação, mediadas pela enzima β -frutofuranosidase (EC 3.2.1.26), que liga moléculas adicionais de frutose a uma molécula de sacarose que inicia a cadeia. Esses produtos de síntese caracterizam-se por conter várias unidades de frutose unidas por ligações β -(2 \rightarrow 1), apresentando um resíduo de glicose ligado à extremidade terminal da cadeia³⁹.

Propriedades funcionais dos frutoligossacarídeos e sua inclusão como componentes da fibra alimentar

Além de possuírem diferenças sutis em seu perfil bioquímico, os frutanos tipo inulina apresentam diferenças nítidas em suas propriedades funcionais. Em razão de sua cadeia mais comprida, a inulina é menos solúvel que os frutoligossacarídeos, produtos de sua hidrólise parcial, formando cristais quando solubilizada em água. Isso faz com que ela seja um substituto excelente de gordura em diversos produtos alimentícios, nos quais se deseja manter as características proporcionadas pela gordura. Os frutoligossacarídeos conferem consistência a produtos lácteos e umedecem bolos e produtos de confeitaria, diminuem o ponto de congelamento de sobremesas geladas, tornam crocantes biscoitos com baixo conteúdo de gordura e atuam como um ligante em barras de cereais ou de granola.

Frutoligossacarídeos podem também ser encontrados em associação com adoçantes de alta intensidade em substituição ao açúcar, desenvolvendo um padrão de doçura mais equilibrado e mascarando o gosto residual de adoçantes como aspartame e acessulfame K. Sua cadeia de oligômeros mais curta lhe confere qualidades funcionais similares à da sacarose ou do

xarope de glicose, sendo mais solúvel e apresentando de 30 a 50% do poder adoçante do açúcar de mesa.

Tanto a inulina quanto os frutoligosacarídeos podem ser considerados ou mesmo classificados como componentes da fibra alimentar, uma vez que, tanto do ponto de vista analítico quanto fisiológico, as comprovações são evidentes^{27,37} e, por conseguinte, são largamente empregadas em alimentos, com a finalidade de aumentar a concentração do componente da fibra alimentar.

Deve-se ressaltar, porém, que se, por um lado, esses oligômeros apresentam propriedades comuns aos tipos mais conhecidos e caracterizados de fibra alimentar, por outro, possuem pequenas, mas significativas, diferenças que se refletem em suas ações fisiológicas como frações resistentes à digestão. Assim, apesar de não serem digeridas pelas enzimas do trato gastrintestinal, sua capacidade de aumentar o bolo alimentar e a viscosidade do conteúdo luminal é inferior à de outros tipos de moléculas, como a celulose, a goma guar e as glucomanas⁴². Observou-se que as ações sobre a diminuição do colesterol e glicemia séricos, associadas à ingestão de alimentos contendo frutanos, são significativamente menos pronunciadas para frutoligosacarídeos e inulina do que para outros componentes fibra alimentar²⁶.

Efeito prebiótico dos frutoligosacarídeos

O grande potencial fermentativo com a conseqüente produção de ácidos graxos de cadeia curta e diminuição do pH torna os frutanos carboidratos importantes para a manutenção da complexa microbiota existente no cólon, cuja variabilidade atinge cerca de quatrocentos diferentes tipos de bactérias cultiváveis, benéficas ou não¹⁵. Esses atributos são também comuns ao grupo maior, classificado como fibra alimentar, e reforçam a necessidade de inclusão dos frutanos nesse grupo, ainda que apresentem algumas características peculiares. Inulina e frutoligosacarídeos podem então ser conceituados como prebióticos¹⁶, pois seus componentes não digeríveis estimulam o crescimento seletivo e a atividade de bactérias como as dos gêneros *Bifidobacterium* e

Lactobacilli, permitindo-lhes competir com bactérias patogênicas por substratos, em um ambiente favorável³⁹.

Frutoligosacarídeos são prebióticos autênticos. Por definição, prebióticos são ingredientes de alimentos que beneficiam o organismo do hospedeiro, estimulando o crescimento e/ou o aumento da atividade de um número limitado de espécies de bactérias, gerando seletividade no cólon e possíveis benefícios à saúde e ao bem-estar dos indivíduos. Para ser classificado como prebiótico, o ingrediente que está contido em determinada matriz alimentar não deve ser hidrolisado nem absorvido na parte superior do trato gastrintestinal (boca, estômago e intestino delgado), estando disponível intacto na região do cólon, onde deve ser seletivamente fermentado por um número limitado de espécies de bactérias potencialmente benéficas. Sob condições normais de homeostase, a microbiota intestinal desempenha o papel importante de prevenir a colonização de patógenos, além de exercer funções benéficas em níveis local e sistêmico, como aumentar a tolerância à lactose, fornecer ácidos graxos de cadeia curta como substrato energético para as células do hospedeiro, neutralizar toxinas, funcionar como fator antitumorigênico e estimular o sistema imunológico intestinal.

A fermentação dos frutanos é uma das maneiras pelas quais se pode aumentar a massa fecal, a partir do aumento da massa microbiana no cólon. Os ácidos graxos de cadeia curta, predominantemente acetato, propionato e butirato, além de contribuírem para a já mencionada diminuição do pH no cólon, que por si só é um dos fatores que garantem a seletividade e o domínio de algumas espécies bacterianas sobre outras, ainda são utilizados como fonte de energia pelas células da mucosa intestinal. Há ainda evidências científicas da metabolização de acetato e de propionato em outros tecidos do organismo humano e do papel do butirato como regulador do crescimento e da diferenciação celular¹⁸. Ainda em relação ao processo de fermentação, a quantidade de energia gerada a partir das frações de carboidratos que atingem intactas o cólon é da ordem de 2 kcal/g, contra 4 kcal/g fornecidas pelos carboidratos disponíveis^{10,37}.

Todo esse conjunto de possíveis efeitos benéficos à saúde do hospedeiro baseia-se no princípio da seletividade, orquestrada pela produção de substra-

tos durante o processo de fermentação, alterando a composição da microbiota intestinal e, por conseguinte, reduzindo significativamente a população de microrganismos patogênicos ou prejudiciais à saúde dos indivíduos.

Comprovação do efeito prebiótico dos frutoligossacarídeos

Estudos *in vitro* têm demonstrado que tanto a inulina quanto os frutoligossacarídeos passam por um processo específico de fermentação⁴⁸, fato que tem sido corroborado por estudos realizados com seres humanos, comprovando-se o efeito bifidogênico *in vivo* dos frutanos. Gibson *et al.*¹⁷ analisaram amostras de fezes de oito voluntários submetidos a dietas controladas em períodos predeterminados. Nesse estudo, indivíduos saudáveis receberam, durante quinze dias, alimentação suplementada com 15 g de sacarose, que mais adiante foi substituída por 15 g de frutoligossacarídeos pelo mesmo período, seguido por um terceiro e último período com 15 g de sacarose. Os resultados obtidos mostraram que o consumo regular de frutoligossacarídeos, em substituição à sacarose, provocou aumento significativo do gênero *Bifidobacterium* e, simultaneamente, diminuição também significativa dos gêneros *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Clostridium*. Fenômeno semelhante foi observado em outros estudos nos quais se utilizou inulina em vez de frutoligossacarídeos²⁴.

Dados de estudos *in vitro* comprovam que os frutanos são fermentados com maior eficiência em homogenatos de fezes humanas, porém culturas puras e bactérias que sabidamente estão presentes nas fezes humanas, como *Bifidobacteria*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Bacteroides* e *Clostridium*, também são capazes de metabolizar esses carboidratos. A utilização de culturas mistas, objetivando mimetizar as condições reais encontradas no intestino grosso, tem demonstrado que o crescimento de *Bifidobacteria* é estimulado de tal maneira que esse gênero prevalece em número muito superior ao de outras espécies¹⁸.

Finalmente, os estudos *in vivo* têm confirmado grande parte das evidências e expectativas obtidas dos resultados dos estudos *in vitro*, demonstrando que

os frutanos do tipo inulina são metabolizados por bactérias anaeróbias que constituem normalmente a microbiota do cólon. A fermentação colônica dos substratos prebióticos produz ácidos graxos de cadeia curta, que são os principais ânions presentes no lúmen intestinal de humanos e de todas as outras espécies de mamíferos. Além dos já citados acetato, propionato e butirato, ocorre a formação de outros produtos finais da digestão de carboidratos, como lactato, etanol, succinato, formato, valerato e caproato. Os frutoligosacarídeos do tipo inulina são oligossacarídeos que não são digeridos, e para os quais existem dados na literatura científica que demonstram uma série de benefícios potenciais à saúde, reiterando a existência do efeito prebiótico e a sua contribuição para o desenvolvimento do conceito de alimentos funcionais.

POLISSACARÍDEOS

Do ponto de vista químico, os polissacarídeos são carboidratos cujo grau de polimerização é maior que 9, podendo variar de centenas ou até milhares de unidades monoméricas. A melhor definição e a atribuição da devida importância às cadeias intermediárias dos oligossacarídeos contribuíram para que o amido, considerado o polissacarídeo de reserva de maior abundância encontrado nos tecidos vegetais, pudesse ser caracterizado mais detalhadamente, tanto bioquímica quanto nutricionalmente, e diferenciado dos polissacarídeos não amido.

Quando analisados segundo a composição de sua cadeia monomérica, os polissacarídeos podem ser classificados em homopolissacarídeos ou heteropolissacarídeos³². Homopolissacarídeos são polissacarídeos que contêm apenas um tipo de monossacarídeo em sua estrutura, sendo o amido seu principal representante, enquanto heteropolissacarídeos contêm dois ou mais tipos de monossacarídeos, por exemplo, peptidoglicanos componentes da parede celular bacteriana³².

Os amidos são α -glucanos e consistem em duas porções homopoliméricas distintas: amilose e amilopectina. A amilose é uma cadeia linear de glicose unida por ligações α -(1 \rightarrow 4), enquanto a amilopectina apresenta estrutura

ramificada na qual os numerosos monômeros de glicose são unidos por ligações α -(1 \rightarrow 6) nas ramificações. A amilopectina é formada por um número significativamente maior de unidades de glicose se comparada às cadeias de amilose, possuindo disposição espacial bem mais complexa. A organização molecular do amido caracteriza-se pela formação de duplas hélices, determinando regiões mais cristalinas alternadas por regiões amorfas, nas quais há aumento de densidade das ramificações. A disposição espacial das moléculas de amido determina modelos bem típicos de estrutura cristalina para diferentes grânulos provenientes dos mais diversos tipos vegetais, bem como pode refletir o resultado da submissão do amido a diferentes condições físico-químicas por meio de tratamentos tecnológicos desenvolvidos com base no conhecimento de suas propriedades².

Classificação físico-química do amido

Técnicas analíticas com poder de resolução cada vez maior tornaram possível a utilização de medidas físicas como a difração de raios X para definir modelos distintos de difração para os diferentes tipos de amido. Os do tipo A são os amidos termodinamicamente estáveis e característicos dos cereais. Os amidos que apresentam características intermediárias, encontrados, por exemplo, na banana, na batata e nos demais tubérculos, são classificados como do tipo B; e finalmente, os do tipo C são os encontrados nas leguminosas.

Diferentes tipos de amido e sua digestibilidade

Apesar dessas diferenças estruturais, todos os tipos de amido são passíveis de degradação pela α -amilase humana, embora determinem comportamentos diferentes durante os processos de digestão e de absorção, caracterizando suas propriedades fisiológicas. É bastante conhecido o fato de que a extensão da digestão do amido no intestino delgado é variável e que disso decorrem as quantidades substanciais de resíduos de amido resistentes à digestão que atingem a região do cólon, tornando-se substratos para os processos de fermentação.

Com base em sua digestibilidade, Englyst *et al.*⁸ propuseram classificar o amido de acordo com a velocidade e a extensão de hidrólise *in vitro*, como: amido rapidamente digerido, amido lentamente digerido e amido resistente. Os amidos de rápida e lenta digestão são aqueles digeridos pelas α -amilases salivar e pancreática (EC 3.2.1.1) e degradados a glicose para posterior absorção, enquanto o amido resistente é toda a fração de amido que escapa à ação das enzimas digestivas.

Devido à propriedade de resistir à digestão humana e à possibilidade de ser fermentado no intestino grosso pela microbiota presente, o amido resistente é incluído na definição de fibra alimentar, uma vez que se comporta de maneira similar aos outros componentes da fibra, diferenciando-se apenas pela ligação tipo α existente entre os monômeros de glicose⁹.

O termo AR considera basicamente quatros tipos de amido⁸:

- AR1 – Amido fisicamente inacessível na matriz do alimento. Essencialmente, se a forma física do alimento dificulta o acesso da α -amilase pancreática, a digestão do amido é retardada no intestino delgado. Isso ocorre quando o amido está contido em estruturas vegetais íntegras, muito bem “empacotadas”, como grãos e sementes; quando paredes celulares muito rígidas, que contêm grandes quantidades de celulose ou outros polissacarídeos não amido, impedem a homogeneização e a dispersão dos grânulos de amido.
- AR2 – Amido com alta concentração de amilose. Um fator constitutivo importante que influencia a digestibilidade de diferentes tipos de amido é a relação entre o conteúdo das frações de amilose e amilopectina. Aqueles que contêm grandes quantidades de amilopectina ou que sejam um arranjo de cadeias ramificadas mais complexo facilitam o acesso das enzimas responsáveis por sua degradação e, conseqüentemente, têm maior digestibilidade que outros cujo arranjo molecular é mais simples em virtude da maior proporção de cadeias lineares de amilose.

Grânulos de amido que possuem modelos de difração de raios X do tipo B e C, como batatas, bananas e leguminosas, em geral, são mais

resistentes à digestão pelas amilases do que grânulos do tipo A, em sua maioria cereais.

- AR3 – Amido retrogradado. Fenômenos físico-químicos, como a gelatinização (isto é, dispersão e homogeneização do amido na matriz alimentar a partir do acréscimo de temperatura) e a retrogradação (isto é, recristalização do amido causada pelo resfriamento de grânulos anteriormente gelatinizados), envolvem principalmente a porção ramificada do amido (amilopectina) e exercem grande influência sobre suas características de digestibilidade⁵.
- AR4 – Amido quimicamente modificado, resistente devido às interações existentes entre seus componentes. Quando, por característica própria de manufatura, determinado produto contém o amido em forma compacta, acomodando suas moléculas em um espaço limitado de tal forma que, conseqüentemente, reduz a superfície de contato com os sistemas enzimáticos implicados na sua degradação.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO DOS CARBOIDRATOS

Por serem nutrientes que, em uma dieta normal, devem contribuir com 45 a 65% da energia disponível²⁰, deduz-se que no organismo existam mecanismos de digestão e absorção suficientemente eficientes para o máximo aproveitamento dos carboidratos. Esses mecanismos, aos poucos, têm sido elucidados, e sua maior parte localiza-se ao longo do intestino delgado, mais especificamente na membrana dos enterócitos e na camada inextensível de água, que estabelece uma interface entre o lúmen e a região apical das células da mucosa intestinal.

Duas classes de proteínas são as grandes responsáveis por todo o processo de digestão e absorção de carboidratos: enzimas glicolíticas e proteínas transportadoras. A interação estrutural e funcional entre esses componentes principais, associada à translocação de íons sódio, aos gradientes de osmolaridade, à presença de proteínas transportadoras na membrana e no glico-

cálix celular e, em alguns casos, ao gasto de energia, permite ao organismo humano obter quantidades de carboidratos suficientes para a manutenção de sua integridade.

Etapas iniciais da digestão de carboidratos

Durante a digestão dos alimentos, os componentes da matriz alimentar sofrem na boca o impacto mecânico da mastigação, sendo simultaneamente misturados com a secreção salivar, proveniente predominantemente das glândulas parótidas, submaxilares ou mandibulares e sublinguais, e que contém α -amilase salivar ou ptialina (EC 3.2.1.1), enzima α -(1 \rightarrow 4) glicosidase, responsável pelo início da hidrólise das moléculas de amido. O que ocorre na boca, em termos de ação enzimática, restringe-se à quebra parcial das longas cadeias polissacarídicas do amido, permanecendo intactos todos os carboidratos com menor grau de polimerização, que são então conduzidos ao estômago juntamente com os produtos parcialmente hidrolisados do amido. Estes, por sua vez, permanecem hidratados no conteúdo gástrico, proporcionam o incremento do bolo alimentar do estômago e a captação de água, tornando-se mais viscosos. A essa altura, a ação da α -amilase salivar na maioria das vezes é bloqueada pelo simples contato com o ambiente ácido característico do estômago. Entretanto, moléculas de amido remanescentes (ou parcialmente digeridas) e proteínas presentes na matriz alimentar podem tamponar a acidez gástrica, permitindo a manutenção da atividade da α -amilase salivar⁴¹.

O processo de mistura do bolo alimentar é bastante efetivo, dispersando os carboidratos solúveis no conteúdo ácido, e os movimentos peristálticos dirigem os componentes líquidos em direção ao antro gástrico, represando-os e determinando assim a fluidez do quimo prestes a atingir o duodeno. O esvaziamento gástrico é controlado pela regulação da osmolalidade e da acidez do quimo. Em pHs muito baixos e soluções hipertônicas, ocorre diminuição da taxa de esvaziamento do estômago⁴⁵. As mudanças ocorridas com os carboidratos no estômago são de suma importância para a continuação

dos processos de digestão e de absorção que se darão, subsequentemente, no intestino delgado, pois determinarão as estruturas conformacionais das moléculas de carboidratos que se apresentarão aos sistemas enzimáticos e transportadores que possibilitarão seu aproveitamento (Figura 7.1).

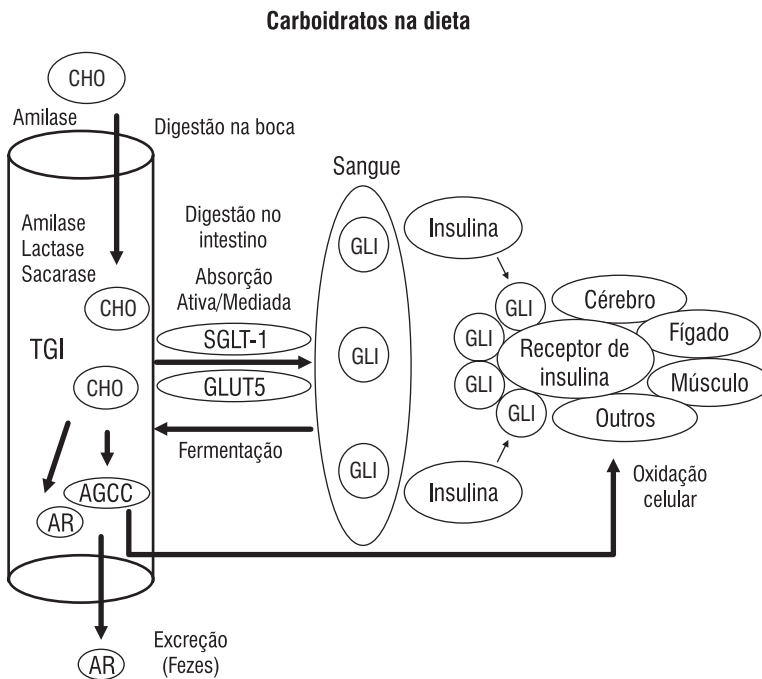


Figura 7.1. Representação da digestão e absorção dos carboidratos, seus produtos, destinos metabólicos e resíduos excretados

CHO = carboidratos; SGLT-1 = transportador de sódio e glicose; GLUT5 = transportador de frutose; GLI = glicose; AGCC = ácidos graxos de cadeia curta; TGI = trato gastrointestinal; AR = amido resistente.

Digestão e absorção de carboidratos no intestino delgado

O quimo, que contém mono, di e oligossacarídeos, com fragmentos maiores provenientes da digestão do amido, ao atingir a primeira porção do intestino delgado, sofre a ação da α -amilase pancreática (EC 3.2.1.1) e das glicosidases sintetizadas pelos enterócitos e ancoradas nas vilosidades da borda em escova. Os produtos resultantes dessa atuação eficiente de diferentes sistemas enzimáticos são monossacarídeos, sobretudo glicose e frutose, e resíduos com pequeno grau de polimerização, como maltose, isomaltose e dextrinas α -limite.

No ambiente da borda em escova, ocorre o fenômeno denominado por Crane⁵ de “contatos de membrana”, no qual as glicosidases encontram-se posicionadas estrategicamente próximas aos sistemas transportadores na membrana dos enterócitos, reduzindo a um curto lapso temporal o final do processo de digestão e a imediata captação intracelular dos substratos de interesse, processo permeado por um grau significativo de seletividade.

Além da α -amilase pancreática, outras três enzimas apresentam intensa atividade na borda em escova: lactase (lactase-Phlorizina-hidrolase – LPH; EC 3.2.1.108 e 3.2.1.62), sacarase-isomaltase (SI; EC 3.2.1.48 e 3.2.10) e maltase-glicoamilase (MGA; EC 3.2.1.20 e 3.2.1.3). O desenvolvimento ontogenético dessas enzimas foi elucidado⁴³ e ocorre a partir da décima semana de gestação. No caso da α -amilase pancreática, sua atividade máxima só é atingida por volta do sexto mês de vida do recém-nascido (Figura 7.2).

Características do processo de hidrólise

As três principais dissacaridases estão sujeitas a um controle transcricional regulado pela disponibilidade de substratos na borda em escova. Tanto sacarase-isomaltase quanto maltase-glicoamilase são transcritas em etapas que envolvem a síntese de um precursor de cadeia única com massa molecular de aproximadamente 210 kDa, produzido no retículo endoplasmático rugoso,

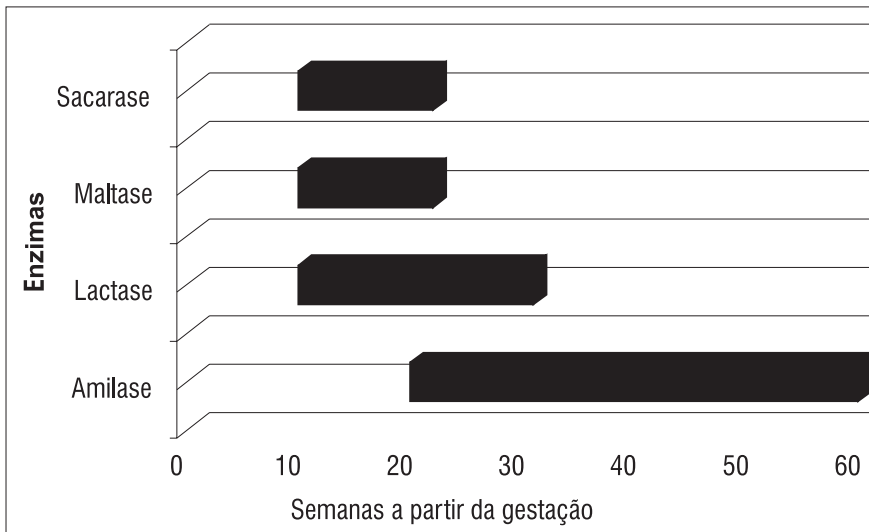


Figura 7.2. Período de desenvolvimento ontogênico das enzimas responsáveis pela digestão de carboidratos.

que é glicosilado na extremidade aminoterminal. Os chamados pró-Sih e pró-MGAh são transportados ao complexo de Golgi, onde sofrem ainda algumas modificações, como clivagem de alguns sinalizadores e adição de carboidratos que posteriormente servirão para o reconhecimento e a inserção das isoformas ativas das enzimas ao glicocálix celular. É importante ressaltar que, durante todo o transporte intracelular, os sítios catalíticos dessas enzimas estão glicosilados, o que praticamente inibe a função hidrolítica. Além disso, tomando o exemplo da sacaraseisomaltase, existem dois sítios catalíticos com afinidades por diferentes substratos, porém essa atividade só se concretizará quando, finalmente, o pró-Sih for translocado para a membrana apical da célula intestinal, nela inserindo-se, parte ancorado no glicocálix e parte como proteína integral que estabelece o contato entre os meios intra e extracelular. Nesse ponto, o pró-Sih é clivado em sacarase e isomaltase por proteases pancreáticas, que se mantêm ligadas não covalentemente, atingindo o estágio máximo de desenvolvimento e sendo capazes de clivar vários substratos, como sacarose, isomaltose, malto-

se, maltotriose, amilose e dextrinas α -limite. Com a lactase acontece processo semelhante: síntese de um precursor, posterior inserção na membrana e clivagem das moléculas que impedem o acesso ao sítio catalítico da enzima em sua conformação definitiva. Porém, deve-se ressaltar que a hidrólise enzimática da lactose é lenta, sendo o fator limitante para sua absorção, e apenas parte dos indivíduos adultos mantém a atividade dessa enzima em proporções adequadas à digestão completa do dissacarídeo, fato que tem sido motivo de incessantes estudos científicos, que apontam para problemas desde a síntese do precursor até os mecanismos de seu transporte intracelular²⁸. Esses problemas, no entanto, parecem atingir apenas pequena proporção de lactentes, período no qual a atividade máxima dessa enzima é fundamental para o aproveitamento do carboidrato constituinte do leite materno (Figura 7.3).

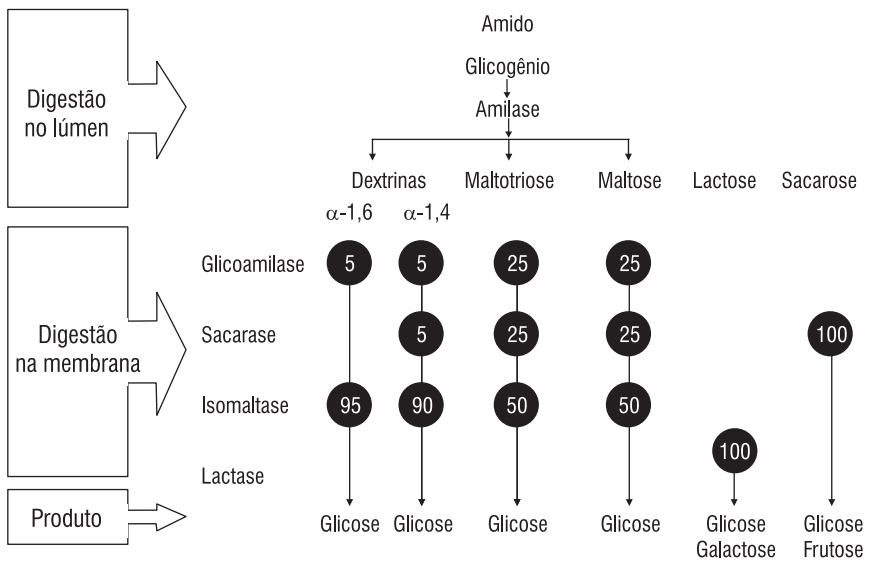


Figura 7.3. Resumo do processo de hidrólise dos carboidratos, demonstrando as diferentes afinidades das enzimas por determinados substratos.

Características dos sistemas transportadores

Como já foi citado, há uma proximidade muito grande entre as enzimas da borda em escova e o sistema de transportadores. Este último é composto por proteínas sintetizadas nos enterócitos de acordo com a disponibilidade de monossacarídeos específicos na região da borda em escova. Em geral, quanto maior a quantidade de carboidratos disponíveis, maior a síntese e a inclusão de proteínas transportadoras na membrana dos enterócitos, e vice-versa. A absorção de monossacarídeos como glicose, galactose e frutose ilustra bem os diferentes mecanismos de transporte identificados nas células epiteliais absorptivas da borda em escova. Glicose e galactose compartilham um transportador comum, denominado SGLT1 (*sodium glucose transporter 1*), que é responsável pelo transporte ativo desses dois monossacarídeos, concomitantemente a quantidades equimolares de sódio, contra um gradiente de concentração, em direção ao citoplasma dos enterócitos, com consequente gasto de ATP⁴⁵.

Uma vez dentro da célula intestinal, os íons sódio são trocados por íons potássio, pelo mecanismo clássico de atuação da bomba de sódio e potássio (Na^+/K^+ -ATPase), localizada na membrana basolateral, e a glicose é bombeada para o espaço intracelular por meio de outro transportador, também localizado na membrana basolateral, denominado GLUT2 (*glucose transporter 2*), transportador de glicose preferencialmente expresso no fígado (membranas sinusoidais), nos rins (células tubulares), no intestino delgado (enterócitos) e nas células β -pancreáticas secretoras de insulina. Já a frutose é absorvida com o auxílio de um transportador específico e diferente do SGLT-1, denominado GLUT5, que também localiza-se na membrana apical dos enterócitos. Porém, o tipo de transporte envolvido não implica gasto energético (ATP), sendo portanto um tipo de transporte facilitado.

Um detalhe interessante e peculiar da absorção de frutose encontra-se no fato de que ela apresenta grande dependência da presença de outros carboidratos no lúmen intestinal. Quando a frutose é administrada com glicose, galactose, sacarose ou amido, sua absorção é significativamente maior que quando administrada isoladamente. Esse fato tem levado vários

pesquisadores a tentar elucidar o mecanismo de absorção da frutose, havendo indícios da existência de uma rede complexa envolvendo não apenas o transportador exclusivo de frutose (GLUT5), mas também a cinética de absorção de glicose e sacarose e as trocas iônicas nelas envolvidas, que são geradoras de um gradiente osmótico a favor da absorção de frutose³⁶.

Além dos transportadores acima citados, diversos outros (GLU1, GLU3, GLU4 e SGLT-2) estão relacionados ao armazenamento, transporte e metabolismo dos carboidratos. Novos transportadores vêm sendo identificados ao longo das últimas décadas (do GLUT6 ao GLUT14), nem todos com seu funcionamento completamente esclarecido. A variedade de propriedades e locais de expressão desses transportadores revela uma complexidade muito maior envolvida na fisiologia dos carboidratos em relação ao que se imaginava quando os primeiros transportadores foram caracterizados^{32,44}. Ainda sobre o transporte de glicose, é interessante notar comportamentos adaptativos dos enterócitos, tanto no que diz respeito a modificações nos mecanismos de síntese proteica (isto é, síntese da proteína transportadora) quanto na capacidade de transporte da membrana, capazes de gerar fato fisiológico importante para a modulação do processo de captação do nutriente. Os enterócitos possuem, portanto, estratégias de transporte específicas, como o aumento do número de transportadores, com conseqüente aumento da síntese proteica e expressão dos transportadores na membrana, e aumento da taxa de retorno do transportador, possibilitando que o uso contínuo dos transportadores se dê em ritmo mais acelerado (maior *turnover*). Também foram descritas estratégias de transporte não específicas, que envolvem a possibilidade de hipertrofia (maior área por célula) e hiperplasia (maior número de células) celular, colaborando para o aumento das taxas de transporte da glicose (Figura 7.4).

Finalmente, as interações que ocorrem na interface entre o lúmen intestinal e a membrana das células intestinais são um fator primordial e a principal explicação para a grande biodisponibilidade dos carboidratos, que, em última instância, serão convertidos em glicose, estando aptos a serem metabolizados pelo organismo.

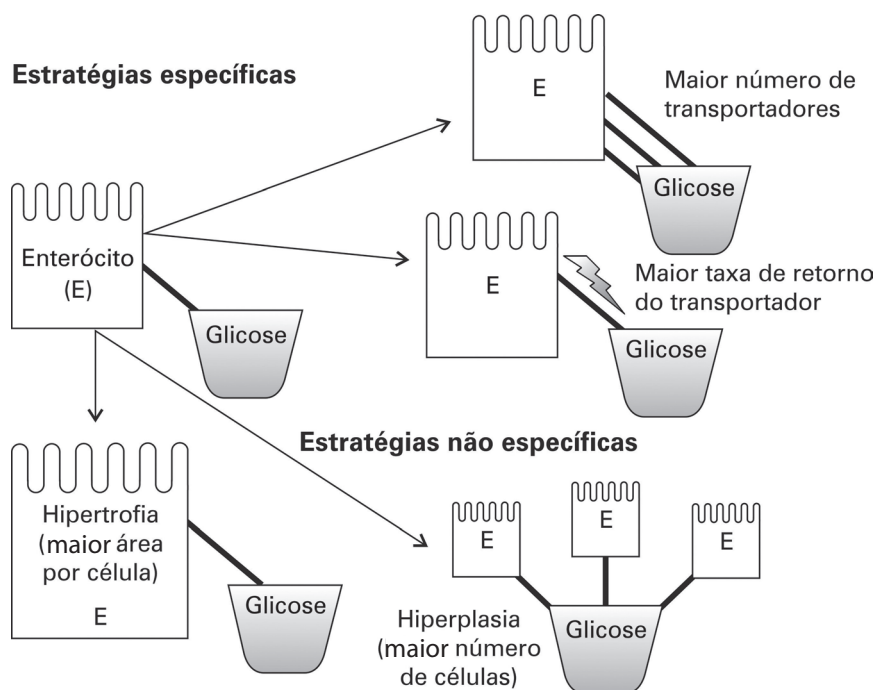


Figura 7.4. Possíveis estratégias de transporte adotadas pelos enterócitos para o aumento da captação de glicose.

INTOLERÂNCIA A CARBOIDRATOS

Carboidratos (di, oligo e polissacarídeos) são hidrolisados em monossacarídeos no lúmen intestinal, por enzimas específicas, antes de serem transportados através da membrana em escova dos enterócitos para o interior celular. A ausência ou redução da atividade de uma dessas enzimas é a causa da intolerância ao respectivo carboidrato, cujos principais sintomas são dor abdominal, cólicas, flatulência, náusea e diarreia osmótica⁴⁴.

Dentre os quadros clínicos de intolerância a carboidratos, o relacionado à lactose é o mais comumente encontrado na sociedade, podendo se manifestar sob três formas distintas: intolerância à lactose congênita, hipolactasia

primária do adulto e hipolactasia secundária a doenças. A diferença entre a intolerância à lactose congênita e a hipolactasia primária do adulto é molecular: na primeira, a enzima lactase está ausente ou inativa (quando não diagnosticada precocemente pode levar ao óbito); na segunda, a enzima lactase é normal, mas diminui sua expressão ao longo da vida⁴⁴. A hipolactasia secundária a doenças como enterites, doença celíaca e doenças inflamatórias intestinais, ocorre quando estas levam a danos na borda em escova na mucosa do intestino delgado ou aumento do tempo de trânsito intestinal⁴⁴.

APLICAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE BIODISPONIBILIDADE DE CARBOIDRATOS PARA A ESTRUTURAÇÃO DOS CONCEITOS DE ÍNDICE E CARGA GLICÊMICA DOS ALIMENTOS

A partir do desenvolvimento de metodologias que permitiram elucidar os detalhes da digestão e da absorção dos carboidratos, tornou-se claro que apenas o conhecimento da composição de nutrientes de um determinado alimento era insuficiente para prever e compreender seu efeito fisiológico, como componente de uma dieta. Acrescente-se a isso o fato de que, no início da década de 1980, acentuou-se o fenômeno de transição epidemiológica nos países denominados economicamente desenvolvidos, com o surgimento de altas taxas de incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e dislipidemias. Este quadro reforçou a necessidade da caracterização das propriedades ainda pouco evidenciadas dos carboidratos, como sua forma na matriz alimentar, o tamanho de suas moléculas, a natureza dos polissacarídeos, o efeito do processamento e a presença de fatores antinutricionais.

O diabetes tipo 2, reconhecido como fator chave da síndrome metabólica de complexidade variável, não atribuído apenas a um distúrbio do metabolismo de carboidratos, é uma das maiores causas de morte e do desenvolvimento de enfermidades dele decorrentes, não só nos países desenvolvidos como também, nos últimos anos, nos países em desenvolvimento. Sendo

o diabetes uma síndrome que partilha íntima relação com o metabolismo dos principais nutrientes da dieta, parece evidente a grande preocupação nos meios clínico e científico em pesquisar e caracterizar elementos que possam compor dietas cuja função primordial – nutrir – pudesse vir a ser associada a benefícios metabólicos e, conseqüentemente, de bem-estar ou mesmo da sua contribuição para o não agravamento da doença, o que para os indivíduos diabéticos significa o retardo no aparecimento das complicações tardias associadas.

Com base nessa filosofia e conhecendo as propriedades físico-químicas e fisiológicas das diferentes frações de carboidratos, um grupo de pesquisadores canadenses liderados por Jenkins *et al.*²³ propôs o estabelecimento do conceito de índice glicêmico (IG) dos alimentos. O conceito foi elaborado a partir da classificação sistemática dos alimentos segundo suas respostas glicêmicas, estabelecido primeiramente por Otto e Niklas³⁵, e foi desenvolvido independentemente, com o propósito de prover mais informações para tabelas de composição de alimentos e de compreender melhor o efeito fisiológico proporcionado por diferentes alimentos fonte de carboidratos, como componentes de uma dieta habitual mista. O IG é expresso como porcentagem e pode ser definido como a razão entre o aumento da área sob a curva glicêmica (isto é, a resposta da glicose sanguínea) causado pela ingestão de uma porção de 25 g ou 50 g de carboidratos disponíveis em um alimento teste e o aumento da área sob a curva glicêmica produzido pela ingestão da mesma quantidade de carboidrato disponível presente em um alimento referência. Aritmeticamente, o IG pode ser expresso da seguinte maneira:

$$\text{IG} = \frac{\text{Aumento da área na curva glicêmica do alimento teste}}{\text{Aumento da área na curva glicêmica do alimento padrão}} \times 100$$

Na prática, o método de determinação do índice glicêmico funciona administrando-se, separadamente, a indivíduos saudáveis ou diabéticos, porções de um alimento teste que contenha 25 g/50 g de carboidrato disponível e, em um segundo momento, o correspondente à mesma quantidade de

carboidrato disponível em um alimento referência, geralmente pão branco de farinha de trigo, admitindo-se ainda o uso de glicose, muito embora esse monossacarídeo apresente uma resposta glicêmica mais acentuada, podendo causar distorções no cálculo da ponderação entre o alimento teste e o referência. Amostras de sangue são colhidas no período de jejum que precede o consumo de cada um dos tipos de alimento (teste ou referência) e aos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão do alimento, no caso de indivíduos saudáveis, e em intervalos de 30 minutos durante um período de três horas, no caso de indivíduos diabéticos. A partir da coleta desses dados é possível traçar a curva de resposta glicêmica para cada alimento. A área sob a curva de resposta glicêmica é expressa como um percentual da resposta média do mesmo indivíduo à ingestão do alimento padrão, e então os valores são ponderados para se obter o índice glicêmico dos alimentos. Um exemplo de curva de resposta glicêmica, acompanhada da dedução aritmética do cálculo da área de incremento sob a curva, pode ser visto na Figura 7.5. Entre as variáveis que afetam os valores do IG, destacam-se o tamanho da porção do alimento, a frequência de repetição do teste para o alimento

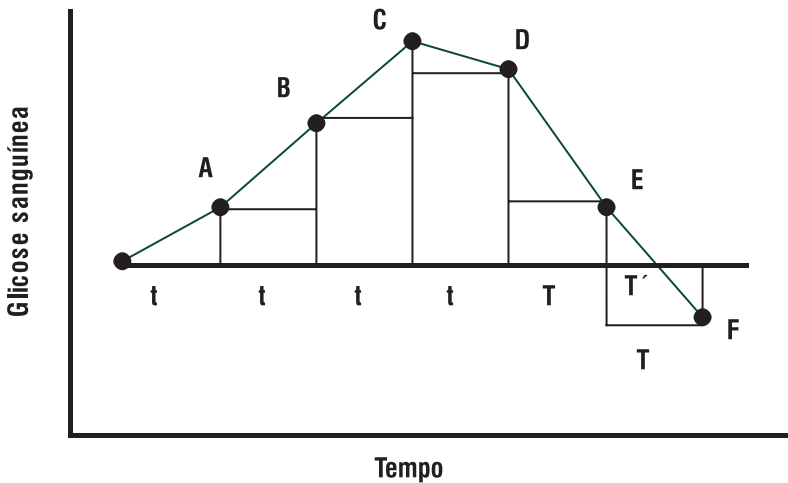


Figura 7.5. Aspecto geral de uma curva de resposta glicêmica, com a indicação das áreas dos triângulos utilizadas para o cálculo do incremento sob a curva, determinando o índice glicêmico dos alimentos.

padrão e as diferentes equações matemáticas utilizadas para calcular a área de incremento sob a curva glicêmica⁵³.

$$\text{Área de incremento} = \left[A + B + C + \frac{D}{2} \right] \frac{t + (D + E) T}{2} + \frac{E^2 T}{2(E + F)}$$

Em 1995, foi publicada a primeira edição da tabela internacional de IG, contendo 565 itens. Nessa tabela foram apresentados os valores de IG para cada alimento (com glicose ou pão branco usados como alimento referência); o tipo e o número de sujeitos testados; o alimento referência e o período utilizado; e a fonte dos dados¹². Em 2002, foi publicada uma nova tabela revisada¹³ contendo aproximadamente 1.300 itens, representando mais de 750 tipos diferentes de alimentos. Nela foram incluídos três itens que não eram apresentados na tabela anterior: os valores de carga glicêmica, o tamanho da porção de cada alimento (peso em g ou volume em mL) e a quantidade de carboidrato em cada alimento (em g/porção). Para muitos alimentos há mais de dois valores publicados, portanto, foi calculada a média dos valores de IG. Essa variação dos valores de IG para alimentos aparentemente similares pode ser reflexo tanto de fatores metodológicos quanto de diferenças nas características químicas e físicas dos alimentos. Uma das explicações para tal fato reside na possibilidade de que dois alimentos similares possam apresentar ingredientes diferentes ou mesmo ser preparados de modo distinto, resultando em diferenças significativas na taxa de digestão e, consequentemente, no valor do IG. Outra razão da variação do IG de alimentos aparentemente similares entre os laboratórios são os diferentes métodos de teste utilizados. Diferenças nos métodos de teste incluem o tipo de amostra de sangue utilizado (capilar ou venoso), o período experimental e as porções dos alimentos. Outra razão importante é o método utilizado para determinar a quantidade de carboidrato nos alimentos testados.

Ao longo de vinte anos, desde a proposição desse conceito, muitas discussões têm sido realizadas a respeito das limitações na interpretação dos dados e da aplicabilidade do índice, não apenas restrito a alimentos individualmente, mas às fontes de carboidratos contidos em dietas mistas. Como se pode observar no exemplo do Quadro 7.2, é possível estimar a resposta

Quadro 7.2. Exemplos de cálculo de IG de uma mistura de alimentos^{46,50}

	Carboidrato	Índice glicêmico do alimento	Índice glicêmico da dieta
Exemplo 1			
Aveia integral	30 (57,7)	73	42,1
Suco de laranja	16 (30,8)	59	18,2
Leite (2%)	6 (11,5)	48	5,5
Total	52 (100)	—	65,8
Exemplo 2			
Flocos de milho	30 (57,7)	121	69,8
Suco de laranja	16 (30,8)	59	18,2
Leite (2%)	6 (11,5)	48	5,5
Total	52 (100)	—	93,5

Os valores entre parênteses significam a representação percentual de cada alimento em relação ao total de carboidratos da dieta^{9,39}.

glicêmica de uma mistura de alimentos, levando-se em conta o valor médio do IG de cada um dos componentes alimentares da mistura, baseando-se na quantidade total de carboidratos fornecida por cada alimento. Dados conclusivos apontam para um grau de correlação altamente significativo entre os valores observados para o IG nessas misturas de alimentos⁵¹.

Estudando alimentos típicos da dieta brasileira, Menezes *et al.*³¹ encontraram correlação positiva com alto nível de significância entre a digestibilidade *in vitro* do amido e a resposta glicêmica em animais e em humanos. Os valores de glicose plasmática pós-prandial de alguns alimentos, testados em modelo animal, podem ser observados no Quadro 7.3.

Em 2008, a American Diabetes Association (ADA)¹ publicou algumas recomendações e intervenções nutricionais para diabéticos em níveis de evidência científica que constituem até o momento informações seguras sobre a aplicação do efeito glicêmico dos alimentos no contexto da dieta. São eles:

- Nível de evidência A: O monitoramento da quantidade de carboidratos consumido representa o ponto chave para o controle da glicemia. Alimentos contendo carboidratos derivados de frutas, vegetais, leite

Quadro 7.3. Variabilidade da glicose pós-prandial em ratos³¹

Grupo	Glicose plasmática Tempo (min)				Área sob a curva (mmol × min/L)
	30	60	120	180	
Pão branco	6,5 ± 1,3	7,4 ± 0,6	4,8 ± 1,0	4,1 ± 0,5	992,5 ± 107,6
Polenta	6,6 ± 1,0	7,7 ± 0,5	5,5 ± 0,5	4,6 ± 0,6	1068,0 ± 70,5
Canjica	5,4 ± 0,9	6,0 ± 1,0	5,5 ± 0,4	4,0 ± 0,5	903,0 ± 112,5
Mandioca	5,6 ± 0,5	6,0 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,2 ± 0,4	872,0 ± 31,8
Feijão (carioca)	5,0 ± 0,7	5,5 ± 0,6	4,6 ± 0,5	4,3 ± 0,5	849,0 ± 76,4
Farinha de milho	6,5 ± 1,3	6,5 ± 1,3	6,5 ± 1,3	6,5 ± 1,3	972,8 ± 55,7

desnatado e grãos não refinados devem ser incluídos em uma dieta saudável.

- Nível de evidência B: A utilização do IG na seleção dos alimentos consumidos pode resultar em um controle da glicemia ligeiramente melhor em relação ao monitoramento apenas quantitativo dos carboidratos. Assim como para a população em geral, o consumo de fibras deve ser encorajado para indivíduos com diabetes, entretanto, não existe razão para recomendar que eles consumam uma quantidade maior de fibra.

O pleno entendimento e a diferenciação da interpretação do significado dos valores de resposta glicêmica e da sua transposição para valores de IG permitiram concluir que a variabilidade atribuída a essa medida em diferentes sujeitos é devida a diferenças intraindividuais⁵², o que significa que o método é válido quando aplicado em diferentes indivíduos de uma população, corroborando os dados de vários estudos que levaram ao estabelecimento de tabelas internacionais de IG, potencializando o uso de uma ferramenta importante no estudo das propriedades funcionais (fisiológicas) dos carboidratos.

Carga glicêmica

Como o IG é um método que compara o comportamento glicêmico de alimentos com a mesma quantidade de carboidratos disponíveis, padronizados em 25 g ou 50 g, muitas vezes sua operacionalização prática é difícil, pois costuma não refletir o consumo habitual de carboidratos, cujas porções variam de acordo com o perfil de ingestão, dentro de determinado grupo de indivíduos avaliados. Com base nesse fato, Salmeron et al.⁴¹ propuseram o conceito de carga glicêmica (CG), cujo objetivo é relacionar o IG com a forma e a quantidade em que o alimento é ingerido no âmbito de determinada dieta. A CG pode ser obtida pelo produto do IG do alimento multiplicado pela quantidade de carboidrato disponível presente na porção consumida, dividido por 100.

$$CG = \frac{IG \times g \text{ de carboidrato contida no alimento consumido}}{100}$$

Observa-se que, com a ponderação representada pela CG, é possível corrigir eventuais distorções apresentadas pelos valores brutos do IG, pois experimentalmente tem sido constatado que nem todo alimento de alto IG apresenta também alta CG. A partir dos procedimentos descritos anteriormente é possível classificar o IG e a CG dos alimentos em baixo, médio e alto¹⁹. Os valores utilizados nesta classificação podem ser observados no Quadro 7.4.

Quadro 7.4. Classificação do índice glicêmico (IG) e da carga glicêmica (CG) do alimento¹⁹

Classificação	IG	CG
Baixo	<55%	<10
Médio	—	11 – 19
Alto	>70%	>20

IG = índice glicêmico; CG = carga glicêmica.

A CG também pode ser calculada para alimentos em uma dieta mista, pelo somatório dos valores de CG dos alimentos que a compõem, utilizando a glicose como alimento de referência. Para alimentos analisados separadamente, valores de CG menores ou iguais a 10 são considerados baixos, e maiores ou iguais a 20 são considerados altos. Para dietas mistas, uma CG de até 80 é considerada baixa e valores maiores ou iguais a 120 configuram CG alta. Por ser um índice que varia com o tamanho da porção consumida, não possui tabelas padronizadas, muito embora existam adaptações baseadas nos números de porções de alimentos consumidos ao dia, recomendados por guias alimentares, sendo, pois, de grande valia para a aplicação da avaliação do efeito glicêmico dos alimentos no âmbito do consumo diário de alimentos em diferentes tipos de dieta.

ÍNDICE INSULINÊMICO

A busca por índices preditivos do comportamento fisiológico dos carboidratos e sua aplicação no controle de doenças, como o *diabetes mellitus*, tem levado ao aprimoramento das técnicas de mensuração da biodisponibilidade e à aplicação simultânea de vários parâmetros para avaliação do impacto do consumo quali e quantitativo dos carboidratos da dieta. Um bom exemplo disso é o surgimento do índice insulinêmico dos alimentos. Seguindo a tendência do IG e da carga glicêmica provocada pelos alimentos que contêm concentrações e tipos diferentes de carboidratos, esse índice é a resposta insulinêmica provocada por determinado alimento teste comparada à mesma resposta obtida de um alimento referência (assim como no caso do IG, geralmente o pão branco), ambas medidas em curvas de resposta via coleta de sangue periférico em período pós-prandial. Geralmente, utiliza-se o incremento dos níveis insulinêmicos sob uma curva do tipo AUC em um intervalo de 120 minutos, calculando a área trapezoidal e tendo como linha de base a concentração de jejum¹⁴. A partir da mensuração da resposta hormonal, e somando esses resultados aos das reações provocadas na curva glicêmica por determinado alimento, é possível entender mais precisamente a demanda insulinêmica provocada por diferentes tipos de alimentos e aferir

se a contagem dos carboidratos e a carga glicêmica estimada provocam de fato uma mobilização proporcional do hormônio hipoglicemiante, sinalizando diferentes graus de impacto sobre o controle glicêmico e sobre a destinação e uso dos carboidratos em nível metabólico²⁹. Bao et al.³ mediram o índice insulinêmico de 38 alimentos e em seguida os agruparam formando 13 diferentes tipos de dietas mistas com o objetivo de testar sua resposta insulinêmica. Esses autores concluíram que, assim como para o IG, as respostas hormonais também são mais precisas e fáceis de mensurar quando os alimentos são analisados separadamente. Quando compõem uma dieta mista, os efeitos de interação dos diferentes tipos de nutrientes contidos nas várias matrizes alimentares presentes influenciam tanto o comportamento direto sobre curva glicêmica quanto o indireto sobre a curva insulinêmica. Porém, com os dados das médias ponderadas de resposta insulinêmica de cada componente individual da dieta, foi possível medir mais precisamente a resposta pós-prandial do organismo a diferentes níveis de ingestão de carboidratos, que, somados aos dados já consolidados do IG, podem contribuir para o melhor entendimento da biodisponibilidade desse grupo de macronutrientes, suas implicações fisiológicas e o impacto de seu consumo em diferentes tipos de dietas sobre a saúde humana.

RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA OS CARBOIDRATOS

Os carboidratos são, proporcionalmente, a maior fonte de calorias da qual dispõem os seres humanos antes mesmo de seu nascimento. Ainda no estágio fetal, a demanda cerebral de glicose é significativamente grande, tanto por parte do concepto quanto da mãe. Nesse caso, a meta a ser atingida em caráter prioritário deve ser a provisão de quantidades de carboidratos disponíveis capazes de manter o suprimento adequado de glicose ao sistema nervoso central, sem a necessidade de sua produção adicional por meio da metabolização de proteínas ou triacilgliceróis. Ao longo do desenvolvimento humano, esse parâmetro deverá ser sempre levado em conta para o estabelecimento das necessidades de carboidratos. Outros parâmetros mais

específicos, como crescimento, composição do leite humano e necessidade de energia para o metabolismo, também são úteis para a avaliação da demanda por um macronutriente essencialmente energético que, associado à oxidação de ácidos graxos e de aminoácidos, fornece a quantidade de ATP necessária à manutenção das principais reações metabólicas do organismo³⁴.

A recomendação para a ingestão de carboidratos ao longo do ciclo de vida do ser humano apresenta pequena variabilidade, como pode ser observado no Quadro 7.5.

Quadro 7.5. Ingestão de referência (AI, EAR e RDA) em g/dia, segundo os estágios de vida²¹

Idade	AI	EAR	RDA
0 - 6 meses	60	—	—
7 - 12 meses	95	—	—
1 - 70 anos	—	100	130
> 70 anos*	—	100	130
Gestantes (14 - 50 anos)	—	135	175
Lactantes (14 - 50 anos)	—	160	210

* Não há diferença entre a ingestão recomendada para homens e mulheres.

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

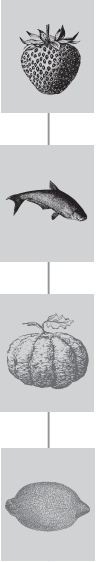
No entanto, em fases iniciais do desenvolvimento (p. ex., no primeiro ano de vida), e em situações fisiológicas especiais, como gravidez e lactação, é marcante o aumento gradual da necessidade de carboidratos pelo organismo. Isso reforça a importância da manutenção de uma ingestão adequada e percentualmente bem distribuída dentro da variação aceitável na distribuição de macronutrientes (AMDR). No caso dos carboidratos, de 45 a 65% das necessidades energéticas diárias devem ser fornecidas por meio da ingestão deste macronutriente. A AMDR está associada a uma redução no risco de desenvolvimento de doenças crônicas, além de favorecer a ingestão adequada de nutrientes essenciais²¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes - A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, n. 31, p. S61-S78, 2008.
2. ASP, N. G. Classification and methodology of food carbohydrates as related to nutritional effects. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 61, p. 930S-7S, 1995.
3. BAO, J.; BRAND-MILLER, J. et al. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 45, p. 1-7, 2009.
4. CARPITA, N.C. et al. Linkage structure of tructans and tructan oligomers from triticum aestivum and Festuca arund inacea leaves. *J. Plant Physiol*, n. 134, p.162-8, 1989.
5. CRANE, R. K. Intestinal absorption of sugars. *Physiol. Rev.*, n. 40, p. 789-825, 1960.
6. CUMMINGS, J. H.; ENGLYST, H. N. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 61, p. 938S-45S, 1995.
7. ENGLYST, H. N.; HUDSON G. J. The classification and measurement of dietary carbohydrates. *Food Chem.*, n. 57, p. 15-21, 1996
8. ENGLYST, H. N.; KINGMAN, S. M.; CUMMINGS, J. H. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *European Journal of Clinical Nutrition*, n. 46, p. S33-S50, 1992.
9. ENGLYST, H. N.; MACFARLANE, G. T. Breakdown of resistant and readily digestible starch by human gut bacteria. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, n. 37, p. 699-706, 1986.
10. [FAO] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. Biodiversity for a world without hunger, 2013. Disponível em: <http://www.fao.org/biodiversity/>. Acesso em: 15 set. 2015.
11. [FAO] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. *Carbohydrates in human nutrition*. Report of an FAO/WHO Expert Consultation on Carbohydrates. Roma: FAO, 1998.
12. FOSTER-POWELL, K.; BRAND-MILLER, J. C. International tables of glycemic index. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 62, p. 871S-90S, 1995.
13. FOSTER-POWELL, K. et al. International tables of glycemic index and glycemic load values. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 5-56, 2002.
14. FRID, A. H.; NILSSON, M.; HOLST, J. J. et al. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 82, p. 69-75, 2005.
15. GALLAGHER, D. et al. Probiotics, cecal microflora and aberrant crypts in the rat colon. *J. Nutr.*, n. 126, p. 1362-71, 1996.
16. GIBSON, G. R. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. *J. Nutr.*, n. 129, p. 1438S-41S, 1999.
17. GIBSON, G. R. et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*, n. 108, p. 975-82, 1995.
18. GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. D. Dietary modulation of the human colonic microbiota – introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, n. 125, p. 1401-12, 1995.
19. [HSPH] HARVARD SCHOOL OF PUBLIC HEALTH. The nutrition source carbohydrates and the Glycemic Load. Disponível em: <http://www.hsph.harvard.edu/nutrition->

- source/what-should-you-eat/carbohydrates-and-the-glycemic-load/. Acesso em: 15 set. 2015.
20. [IBGE] INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. In: Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. Rio de Janeiro: IBGE, p. 70, 2011.
 21. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, D.C.: National Academy Press, 2005. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acesso em: 15 set. 2015.
 22. IUB-IUPAC. Joint Commission on Biochemical Nomenclature; JCBN. Abbreviated terminology of oligosaccharide chains. Recommendations 1980. *Biol. Chem.*, n. 257, p. 3347-51, 1982.
 23. JENKINS, D. J. A. et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 34, p. 362-6, 1981.
 24. KLEESSEN, B. et al. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 65, p. 1397-402, 1997.
 25. KNUDSEN, K. E. B.; HESSOV, I. Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) in the small intestine of man. *Br. J. Nutr.*, n. 74, 101-13, 1995.
 26. KOK, N. et al. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. *J. Nutr.*, n. 126, p. 881-90, 1996.
 27. LEE, S.; PROSKY, L. International survey on dietary fiber: definition, analysis and reference materials. *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.*, n. 78, p. 22-36, 1995.
 28. LENTZE, M. J. Molecular and cellular aspects of hydrolysis and absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 61, p. 946S-51S, 1995.
 29. LIU, S.; WILLET, W. C. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr. Atheroscler. Rep.*, v. 4, n. 6, p. 454-61, 2002.
 30. MCCANCE, R. A.; LAWRENCE, R. D. *The carbohydrate content of foods*. Londres: Her Majesty's Stationery Office, 1929.
 31. MENEZES, E. W. et al. Starch availability in brazilian foods. In vivo and in vitro assays. *Nutr. Res.*, v. 16, n. 8, p. 1425-36, 1996.
 32. NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5.ed. Nova York: W.H. Freeman, 2008.
 33. NINESS, K. Inulin and oligofructose: What are they? *J. Nutr.*, n. 129, p. 1402S-6S, 1999.
 34. [NAS] NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. Carbohydrates. In: *Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients)*. Washington, D.C.: [s.n.], 2002, p. 6.12-6.23.
 35. OTTO, H.; NICKLAS, L. Different glycemic to carbohydrate containing foods. Implications for the dietary treatment of diabetes mellitus. *Hyg.* n. 38, p. 3424-9, 1980.
 36. RIBY, J. E.; FUJISAWA, T. Fructose absorption. *Am J. Clin. Nutr.*, n. 58, p. 748S-53S, 1993.
 37. ROBERFROID, M. D. Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, n. 33, p. 103-48, 1993.
 38. ROBERFROID, M. D. Inulin-type fructans: Functional food ingredients. *J. Nutr.*, n. 137, v. 11 suppl., p. 2493S-2502S, 2007.
 39. ROBERFROID, M. D.; DELZENNE, N. M. Dietary fructans. *Annu. Rev. Nutr.*, n. 18, p. 117-43, 1998.

40. ROBERFROID, M. D. Concepts in functional foods: the case of inulin and olig fructose. *J. Nutr.*, n. 129, p. 1398S-401S, 1999.
41. SALMERON, J.; et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. *Journal of the American Medical Association*, v. 277, p.472-7, 1997.
42. SCHNEEMAN, B. O. Fiber, inulin and oligofructose: similarities and differences. *J. Nutr.*, n. 129, p. 1424S-7S, 1999.
43. SEMENZA, G. Anchoring and biosynthesis of stalked brush border membrane proteins: glycosidases and peptidases of the enterocyte and renal tubuli. *Annu. Rev. Cell Biol.*, n. 2, p. 255-313, 1986.
44. SHILLS, M. E. et al. Nutrição moderna na saúde e na doença. 10.ed. Barueri: Manole, 2009.
45. SOUTHGATE, D.A.T. Digestion and metabolism of sugars. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 62, p. 203S-11S, 1995.
46. STYRYER, L. S. *Biochemistry*. 4.ed. Nova York: W.H. Freeman and Company, 1995.
47. VAN LOO, J. et al. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, n. 35, p. 525-52, 1995.
48. WANG, X.; GIBSON, G. R. Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. *J. Appl. Bacteriol.*, n. 75, p. 373-80, 1993.
49. WIDDOWSON, E.M.; MCCANCE, R.A. The available carbohydrate of fruits: determination of glucose, fructose, sucrose and starch. *Biochem. J.* v. 29, n. 1, p. 151-6, 1935.
50. WOLEVER, T. M. S.; JENKINS, D. J. A. Application of the glycemic index to mixed meals. *Lancet*, n. 2, p. 944, 1985.
51. WOLEVER, T. M. S. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 43, p. 167-72, 1986.
52. WOLEVER, T. M. S. The glycemic index: variation between subjects and predictive difference. *J. Am. Coll. Nutr.*, n. 8, p. 235-47, 1989.
53. WOLEVER, T. M. S. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 54, p. 846-54, 1991.



BIODISPONIBILIDADE DE LIPÍDIOS

Léa Silvia Sant'Ana

INTRODUÇÃO

O termo lipídios refere-se a diversos compostos químicos que têm como característica comum o fato de serem insolúveis em água. Por causa da diversidade de compostos com tal característica, é difícil uma classificação geral que englobe os diferentes lipídios. Uma maneira de classificar esses compostos é segundo suas características estruturais, como mostrado no Quadro 8.1.

Quadro 8.1. Classificação dos lipídios

Classe	Subclasse	Descrição
Lipídios simples	Acilgliceróis ou glicerídios	Glicerol + ácido graxo
	Ceras	Álcool de cadeia longa + ácido graxo de cadeia longa
Lipídios compostos	Fosfoacilgliceróis ou fosfolipídios	Glicerol + ácido graxo + fosfato + outro grupo normalmente contendo N
	Esfingomielina	Esfingosina + ácido graxo + fosfato + colina

(continua)

Quadro 8.1. Classificação dos lipídios (*continuação*)

Classe	Subclasse	Descrição
Lipídios compostos	Cerebrosídeos	Esfingosina + ácido graxo + açúcar simples
	Gangliosídeos	Esfingosina + ácido graxo + carboidrato composto
Lipídios derivados	Materiais insolúveis em água, mas que não são lipídios simples ou compostos	Carotenoides Esteroides Vitaminas lipossolúveis

Essa classificação poderia ter algumas modificações: a esfingomielina poderia ser classificada como fosfolípido por causa da presença do grupo fosfato, ao passo que cerebrosídeos e gangliosídeos poderiam ser classificados como glicolípídios pela presença de carboidratos⁴⁰. Ainda, esfingomielina, gangliosídeos e cerebrosídeos poderiam ser classificados como esfingolípídios pela presença da esfingosina. Portanto, não há uma classificação perfeita para os lipídios. As classificações são utilizadas conforme o objetivo do estudo, tendo, por isso, função mais didática.

Os lipídios simples ou acilgliceróis são formados pela reação entre o álcool glicerol ($\text{CH}_2\text{OH-CHOH-CH}_2\text{OH}$) e ácidos graxos, por uma reação de esterificação, formando, portanto, um éster de ácido graxo. O termo acil é usado para denominar um radical formado pela perda de um grupamento OH de ácido, que ocorre quando há esterificação. Os acilgliceróis podem ser mono, di ou triésteres do glicerol com ácidos graxos, sendo denominados, respectivamente, de monoacilgliceróis, diacilgliceróis e triacilgliceróis. Os acilgliceróis são também denominados glicerídios, formando monoglicerídios, diglicerídios e triglicerídios, em razão do número de ligações éster com ácido graxo. Entretanto, o termo glicerídio não é recomendado pelo órgão responsável pela nomenclatura de compostos químicos, a International Union of Pure and Applied Chemistry (Iupac), porque pode gerar interpretações duvidosas; assim, recomenda-se a utilização do termo acilgliceróis³².

Os acilgliceróis são também chamados de gorduras neutras. Os fosfolípídios são compostos derivados do ácido fosfatídico, que é formado por uma

molécula de glicerol. Em duas posições dessa molécula, estão esterificados ácidos graxos e, em uma posição, está ligado um ácido fosfórico. O prefixo “fosfo-” é usado para designar ligações do ácido fosfórico. Os fosfolipídios são formados por um ácido fosfatídico que está ligado a uma substância que contém nitrogênio. Os compostos lipídicos presentes nos alimentos em maiores percentuais são os triacilgliceróis, e, em menor proporção, os fosfolipídios. Os triacilgliceróis possuem em sua estrutura três moléculas de ácidos graxos, e os fosfolipídios possuem duas moléculas; portanto, os ácidos graxos são os constituintes mais importantes da fração lipídica do alimento.

Deve-se esclarecer que os ácidos graxos na forma livre são praticamente inexistentes nos alimentos. Os lipídios derivados estão presentes nos alimentos em percentuais inferiores a 1%. Nos alimentos de origem animal (carne, ovos e leite), o colesterol representa menos que 0,5% da ingestão diária de lipídios, sendo normalmente esterificado com um ácido graxo. Embora existam mais de mil ácidos graxos, aproximadamente 20 ocorrem na natureza, sendo os ácidos graxos com cadeia carbônica entre 4 e 22 carbonos os mais comuns. Os ácidos graxos são ácidos monocarboxílicos de cadeia simples. Além do tamanho da cadeia, os ácidos graxos podem conter em sua estrutura duplas ligações, sendo, então, classificados em ácidos graxos saturados ou insaturados. A nomenclatura dos ácidos graxos é estabelecida pela Iupac, mas normalmente esses ácidos possuem outros nomes, em geral relacionados com alguma característica do ácido. Nos alimentos, os ácidos graxos palmítico, oleico e linoleico respondem a cerca de 80% dos ácidos graxos.

ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS

São ácidos monocarboxílicos constituídos de cadeia hidrocarbonada saturada (sem duplas ligações)⁴³. Quanto maior a cadeia hidrocarbonada, maiores serão o peso molecular, o ponto de fusão e a insolubilidade. Os ácidos graxos de 2 a 10 átomos de carbono são voláteis, e os que possuem mais de 12 átomos de carbono não são voláteis. No Quadro 8.2 são apresentados os principais ácidos graxos saturados presentes nos alimentos.

Quadro 8.2. Ácidos graxos saturados presentes nos alimentos

Nº de C	Fórmula	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual	PM (g/mol)
2	$C_2H_4O_2$	Ácido etanoico	Ác. acético	60,05
4	$C_4H_8O_2$	Ácido butanoico	Ác. butírico	88,18
6	$C_6H_{12}O_2$	Ácido hexanoico	Ác. caproico	116,16
8	$C_8H_{16}O_2$	Ácido octanoico	Ác. caprílico	144,21
10	$C_{10}H_{20}O_2$	Ácido decanoico	Ác. cáprico	172,26
12	$C_{12}H_{24}O_2$	Ácido dodecanoico	Ác. láurico	200,31
14	$C_{14}H_{28}O_2$	Ácido tetradecanoico	Ác. mirístico	228,31
16	$C_{16}H_{32}O_2$	Ácido hexadecanoico	Ác. palmítico	256,42
18	$C_{18}H_{36}O_2$	Ácido octadecanoico	Ác. esteárico	284,47
20	$C_{20}H_{40}O_2$	Ácido eicosapentanoico	Ác. araquídico	312,52

C = número de carbonos; PM = peso molecular.

ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS

São ácidos monocarboxílicos, constituídos de uma ou mais duplas ligações. Uma importante característica dos ácidos graxos insaturados é a possibilidade de isomeria, que pode ser tanto geométrica como de posição. A isomeria geométrica se refere à possibilidade de a dupla ligação ser *cis* ou *trans*. Na isomeria *cis*, os átomos de hidrogênio estão do mesmo lado da molécula, enquanto na *trans*, átomos de hidrogênio estão em lados opostos. Na isomeria de posição, a dupla ligação pode localizar-se em diferentes posições da cadeia carbônica. Os ácidos graxos insaturados têm ponto de fusão mais baixo que os ácidos graxos saturados de mesmo número de carbono. Nos alimentos, há a prevalência de ácidos graxos com isomeria *cis*. Ácidos graxos insaturados podem ser monoinsaturados ou poli-insaturados.

Ácidos graxos monoinsaturados

São ácidos graxos com uma única dupla ligação. No Quadro 8.3 são apresentados alguns ácidos graxos monoinsaturados presentes nos alimentos.

Quadro 8.3. Ácidos graxos monoinsaturados presentes nos alimentos

Nº de C	Fórmula	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual	PM (g/mol)
16	$C_{16}H_{30}O_2$	Ácido <i>cis</i> 9-hexadecenoico	Ác. palmitoleico	254,4
18	$C_{18}H_{34}O_2$	Ácido <i>cis</i> 9-octadecenoico	Ác. oleico	282,45
20	$C_{20}H_{38}O_2$	Ácido <i>cis</i> 9-eicosenoico	–	310,50

C = número de carbonos; PM = peso molecular.

Ácidos graxos poli-insaturados

São ácidos graxos com duas ou mais duplas ligações. No Quadro 8.4 são apresentados os principais ácidos graxos poli-insaturados presentes nos alimentos.

Quadro 8.4. Ácidos graxos poli-insaturados presentes nos alimentos

Nº de C	Fórmula	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual	PM (g/mol)
18	2	Ácido <i>cis</i> 9, 12-octadecadienoico	Ác. linoleico	280,44
18	3	Ácido <i>cis</i> 9, 12, 15-octadecatrienoico	Ác. linolênico	278,42
20	4	Ácido <i>cis</i> 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico	Ác. araquidônico	310,5
20*	5	Ácido <i>cis</i> 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoico	Ác. eicosapentaenoico	302,5
22*	6	Ácido <i>cis</i> 4, 7, 10, 13, 16 19-docosa-hexaenoico	Ác. docosa-hexaenoico	328,5

* Encontrado apenas em pescados e algas.

C = número de carbonos; PM = peso molecular.

Ácidos graxos *trans*

Os ácidos graxos insaturados apresentam isomeria geométrica *cis-trans*, porém, na natureza o percentual de isômeros na forma *trans* é muito baixo¹². Os óleos vegetais podem ser modificados por um processo tecnológico denominado hidrogenação, utilizado para a fabricação de margarinas. A hidrogenação leva à saturação parcial dos ácidos graxos e, durante esse processo, as duplas ligações podem ser transformadas para a configuração *trans*. A formação de *trans* é favorecida pelo uso de alta concentração de catalisador e utilização de temperaturas elevadas no processo. Entretanto, uma pequena porcentagem de ácidos graxos *trans* ocorre naturalmente em carnes e leite provenientes de animais ruminantes⁵⁷. A hidrogenação dos ácidos graxos no rúmen desses animais ocorre de modo similar à hidrogenação industrial, porém a catálise é enzimática, realizada por isomerases de bactérias do rúmen⁴⁸. Na hidrogenação no rúmen, os ácidos graxos formados sofrem, além da isomeria *trans*, um deslocamento das duplas ligações, sendo formados ácidos graxos *trans* com duplas ligações conjugadas, isto é, sem o grupo metileno entre as duplas ligações. Dos ácidos graxos *trans* formados no rúmen, o ácido linoleico forma um grupo de isômeros *trans* conhecidos coletivamente como ácido linoleico conjugado ou CLA (da sigla com a nomenclatura em inglês)⁴³. Estudos em animais sugerem que os ácidos linoleicos conjugados protegem contra a aterosclerose e algumas formas de câncer.

DIGESTÃO, ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE DE LIPÍDIOS

Digestão é o processo em que as grandes moléculas presentes nos alimentos são quebradas em componentes menores, em tamanho suficientemente pequeno para ser absorvido no trato gastrintestinal⁹. Os triacilgliceróis, os fosfolipídios e os ésteres de colesterol dos alimentos, ao serem ingeridos, necessitam ser digeridos para poderem atravessar as membranas das células

intestinais. A digestão dos lipídios é efetuada por enzimas que digerem os triacilgliceróis, denominadas lipases pancreáticas (EC.31.1.3)²¹.

A posição do ácido graxo na estrutura de glicerol é definida como sn-1 quando o ácido graxo está esterificado na posição superior; sn-2 quando está na posição central; e sn-3 quando está na porção inferior da molécula. As lipases pancreáticas atuam predominantemente nas posições sn-1 e sn-3 das ligações éster de triacilgliceróis, hidrolisando-as e liberando ácidos graxos livres e 2-monoacilgliceróis⁵⁶. O metabolismo dos triacilgliceróis demonstra a importância da localização do ácido graxo na estrutura do glicerol, pois as enzimas atuam em posições específicas⁹. As lipases, porém, não atuam sobre fosfolipídios e ésteres de colesterol, sendo necessária a ação de duas outras enzimas: a fosfolipase A2 [EC 3.1.1.4], que atua na posição sn-2 dos fosfolipídios, liberando ácido graxo e lisolipídios, e a colesterol esterase [EC 3.1.1.13], que hidrolisa os ácidos graxos dos ésteres de colesterol⁶.

Lisolipídios são produtos derivados do ácido fosfatídico, no qual há remoção de um ácido graxo por hidrólise. Os produtos de hidrólise, isto é, ácidos graxos livres, 2-monoacilgliceróis, colesterol e lisolipídios, ao contrário dos lipídios originais da dieta, podem ser absorvidos no lúmen intestinal, sendo misturados aos sais biliares e lecitina (principal fosfolipídio da bile) para formar micelas. Estas são agregados polimoleculares de elementos lipídicos com sais biliares, com a porção polar (hidrofílica) voltada para o meio aquoso e a porção não polar (hidrofóbica) formando o núcleo^{44,47}.

As micelas são partículas muito pequenas e facilmente difundidas nas microvilosidades dos enterócitos, permitindo que os diversos componentes lipídicos entrem nas células epiteliais por difusão⁴. Após a absorção, os componentes lipídicos são reesterificados como triacilgliceróis, fosfolipídios e éster de colesterol; os ácidos graxos de cadeia curta e média são secretados diretamente dos enterócitos para a veia porta. Como os lipídios são insolúveis na fase aquosa, e após a absorção devem ser transportados pelo sangue – um meio aquoso –, há necessidade de uma proteção dessas moléculas para que o transporte ocorra. Essa proteção é feita por uma estrutura formada por uma monocamada de moléculas anfipáticas, isto é, hidrofóbicas e hidrofílicas, chamadas lipoproteínas.

As monocamadas das lipoproteínas são formadas por fosfolipídios, colesterol livre e proteínas, e estas envolvem as moléculas hidrofóbicas – os triacilgliceróis e os ésteres de colesterol –, que formam o conteúdo interno da lipoproteína. As proteínas das lipoproteínas são chamadas de apolipoproteínas ou apoproteínas e possuem características estruturais próprias. Uma face possui predominantemente aminoácidos hidrofóbicos e fica em contato com o conteúdo interno das lipoproteínas; a outra possui predominantemente aminoácidos hidrofílicos e fica em contato com o meio externo, aquoso¹⁶.

O transporte das lipoproteínas é um processo dinâmico, em que há gradiente diferencial das partículas presentes, causado pela liberação dos constituintes do núcleo das lipoproteínas e que se reflete em diferenças físico-químicas, principalmente densidade, e por diferenças de composição. As lipoproteínas são classificadas de acordo com a densidade²⁰. Geralmente se utilizam siglas, que são abreviaturas de nomes em inglês: VLDL é a sigla para *very low density lipoprotein*, ou lipoproteína de muito baixa densidade; LDL é sigla de *low density lipoprotein* ou lipoproteína de baixa densidade²⁰; enquanto HDL é a sigla de *high density lipoprotein* ou lipoproteína de alta densidade.

As primeiras lipoproteínas formadas são os quilomícrons, sintetizados no retículo endoplasmático liso das células epiteliais do intestino delgado, e têm a função de transportar os triacilgliceróis provenientes da dieta para os tecidos periféricos, e o colesterol, também proveniente da dieta, para o fígado. As apolipoproteínas presentes nos quilomícrons são: apoB-48, apoA-I, apoA-II, apoA-IV e apoE. Os quilomícrons são chamados de lipoproteínas ricas em triacilgliceróis (LRT), com diâmetro bastante grande, o que os impossibilita de atravessar as membranas dos capilares endoteliais de vários tecidos. Assim, a enzima lipoproteína lipase [EC 3.1.1.34] opera no espaço vascular, hidrolisando os triacilgliceróis e liberando ácidos graxos para o fígado, os músculos e o tecido adiposo, diminuindo, assim, o teor de triacilglicerol nesta lipoproteína, transformando-a em remanescentes de quilomícron⁶.

Os remanescentes de quilomícrons possuem apenas apoB-48, apoE, colesterol, éster de colesterol, fosfolipídios e pouquíssimas moléculas de

triacilglicerol. A lipólise dos quilomícrons se inicia imediatamente após sua entrada no plasma, sendo a meia-vida dessa lipoproteína menor que 30 minutos. Os quilomícrons passam, então, a trocar, com a lipoproteína de alta densidade (HDL), triacilgliceróis por ésteres de colesterol. Essa troca é catalisada pela enzima proteína transferidora de éster de colesterol (CETP)¹⁰. A HDL é sintetizada no fígado e no intestino, e captura o colesterol livre dos tecidos periféricos. Esse colesterol livre é, então, esterificado pela ação da enzima colesterol acil transferase [EC 2.3.1.26], retornando ao fígado ou sendo transferido a outras lipoproteínas^{15,19}. Pequena parte do colesterol é convertida em hormônios esteroides ou é utilizada para síntese de membranas; o restante é excretado pelo fígado na bile e, por último, nas fezes. As apolipoproteínas presentes na HDL são: apoE, apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoA-V, apoC-I e apoC-III⁵⁶.

As células do fígado secretam outra lipoproteína rica em triacilgliceróis chamada VLDL, que transporta os lipídios endógenos, ao contrário dos quilomícrons, que transportam os lipídios exógenos. No catabolismo da VLDL, para a distribuição de triacilgliceróis aos tecidos periféricos, será formada a LDL. As LDLs são partículas ricas em colesterol e têm a função de entregar este colesterol aos tecidos periféricos. Há uma relação direta entre a incidência de doenças do coração e os níveis plasmáticos de colesterol. A partir dessa constatação, verificou-se a necessidade de avaliar o teor de colesterol presente nas diversas lipoproteínas. Essa quantificação pode ser medida pela separação das lipoproteínas pela densidade, que é a característica utilizada para definir as lipoproteínas³⁵.

No Quadro 8.5, verifica-se que a quantidade de proteínas presente nas lipoproteínas é responsável pela alteração da densidade, ou seja, a densidade das lipoproteínas é diretamente proporcional aos teores de proteína.

A separação das lipoproteínas é realizada pela diferença de densidade por meio de ultracentrifugação⁵⁶. Entretanto, em análises de rotina de laboratórios clínicos, esse não é um método utilizado. O resultado laboratorial com o cálculo dos teores de colesterol nas diversas lipoproteínas é obtido por estimativa, pela fórmula de Friedwald. O teor de colesterol nas diferentes lipoproteínas calculado pela fórmula de Friedwald usa as seguintes aproximações:

Quadro 8.5. Propriedades das maiores classes de lipoproteínas

Lipoproteína	Proteína (%)	Densidade (g/L)	Diâmetro (nm)
Quilomicron	2	0,95	75 – 1200
VLDL	10	0,95 – 1,006	30 – 80
LDL	23	1,019 – 1,063	18 – 25
HDL	55	1,063 – 1,21	5 – 12

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol HDL} - \text{Colesterol VLDL}$$

Como não há um método simples disponível para a análise dos teores de colesterol na VLDL, o valor utilizado na fórmula é estimado de acordo com os triacilgliceróis totais presentes no plasma.

$$\text{Colesterol VLDL} = \frac{\text{Triacilglicerol}}{5}$$

Os resultados obtidos por esses cálculos são imprecisos em virtude de várias aproximações. Como as LDLs têm função de distribuir colesterol para diversos tecidos, níveis elevados de colesterol na lipoproteína ou níveis elevados dessa lipoproteína têm um efeito promotor no desenvolvimento de doenças do coração, por isso essas lipoproteínas são vulgarmente chamadas de “colesterol ruim”. O colesterol é uma substância química, portanto não tem qualidades para ser bom ou ruim; o nível elevado de colesterol na LDL é um fator prejudicial. Por outro lado, as HDLs têm a função de remover o excesso de colesterol para excreção. Assim, essa lipoproteína é também vulgarmente chamada de “colesterol bom”; entretanto, o efeito benéfico está relacionado com níveis elevados de colesterol nessa lipoproteína. É importante ressaltar que o colesterol não se acumula nos tecidos; logo, diariamente, uma quantidade de colesterol sintetizada nos órgãos é absorvida no intestino delgado, sendo excretada posteriormente.

RELAÇÃO ENTRE LIPÍDIOS E DOENÇAS

Na tentativa de entender as relações entre doenças coronarianas e componentes da dieta, foram realizados vários estudos epidemiológicos. Estudos pioneiros realizados por Bang *et al.*⁵, com base na observação de que os inuítes tinham baixa incidência de doenças coronarianas quando comparados com os dinamarqueses, revolucionaram o estudo dos lipídios. Ao se avaliar a composição dos diferentes lipídios na dieta de inuítes e dinamarqueses, verificou-se que aqueles ingeriam o dobro de colesterol na dieta quando comparados a estes, como demonstrado no Quadro 8.6. Os resultados observados nesse estudo mostraram que não há relação direta entre a quantidade de colesterol ingerido pela dieta e a incidência de doenças do coração, uma vez que os inuítes consumiam duas vezes mais colesterol que os dinamarqueses. Os resultados deste estudo demonstram não haver relação entre o consumo de colesterol e os níveis de colesterol plasmático, portanto sem influência para o desenvolvimento de doenças cardíacas. Entretanto, por quase 50 anos permaneceu a recomendação para ingestão máxima de colesterol de 300 mg/dia. Em 2015, as recomendações dietéticas dos Departamentos de Agricultura e do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos excluíram o limite para ingestão do colesterol, deixando claro que o consumo excessivo de colesterol pela dieta não é motivo de preocupação⁵³.

A explicação para a baixa incidência de doenças do coração em inuítes foi, então, associada à presença de alguma substância na dieta que teria um efeito benéfico na prevenção dessas doenças. Esse efeito foi associado à ingestão elevada de peixes, e as substâncias que exerceriam esses efeitos benéficos seriam os ácidos graxos ômega-3, cuja ingestão pelos inuítes é, aproximadamente, cinco vezes superior à ingestão pelos dinamarqueses. A ingestão de ácidos graxos ômega-3 causa redução nos níveis de colesterol plasmático, que, apesar de não muito bem esclarecida, parece estar relacionada com a redução da síntese de VLDL. A observação que as concentrações sanguíneas de ácidos graxos ômega-3 refletem a quantidade ingerida levou ao estabelecimento de um marcador: o índice de ômega-3. O índice proposto por Williams Harris em 2004 é a soma do EPA+DHA presente nas membranas dos eritrócitos

expressos como porcentagem dos ácidos graxos dos eritrócitos²². As zonas de risco propostas são: alto risco, <4%; risco intermediário, 4-8%; e de baixo risco, > 8%, em % de ácidos graxos^{22,23}. Entretanto, para entender o papel dos ácidos graxos ômega-3 no organismo animal é necessário estudar os processos metabólicos endógenos para a síntese de ácidos graxos.

Quadro 8.6. Comparação de ingestão de lipídios por inuítes e dinamarqueses

Componente	Inuítes	Dinamarqueses
Colesterol	0,8	0,4
Ácido graxo ômega-3	14	3
Ácido graxo ômega-6	5	10
Ômega-6/ômega-3	0,4	3,3

PROCESSOS METABÓLICOS PARA A SÍNTESE DE ÁCIDOS GRAXOS

Quando o organismo animal necessita de ácidos graxos saturados em períodos em que eles não são supridos pela dieta, há a possibilidade de serem sintetizados a partir de carboidratos e aminoácidos, em uma síntese denominada “de novo”, a partir de acetil (CoA), pela ação de uma enzima chamada ácido graxo sintetase [EC.2.3.1.85]¹¹. O produto final dessa enzima será o ácido palmítico (C16:0), que, por sua vez, pode aumentar o tamanho da cadeia carbônica para ácido esteárico (C18:0), por ação de enzimas denominadas elongases [EC.2.3.1.1**]³⁸. Porém, as membranas celulares necessitam de ácidos graxos insaturados para a manutenção de suas estruturas, funções e fluidez. Para suprir essas necessidades, há um mecanismo para a introdução de duplas ligações em ácidos graxos denominado dessaturação. Essa reação é catalisada por enzimas denominadas dessaturases ou acil-CoA dessaturases [EC.1.3.99.**]^{33,54}, que introduzem duplas ligações em ácidos graxos ligados à coenzima A, e há diferentes dessaturases para a introdução de duplas ligações em posições específicas da cadeia no ácido graxo³⁶.

A introdução de uma dupla ligação em ácidos graxos saturados é catalisada pela enzima delta-9-dessaturase, que tem a capacidade de converter ácido palmítico (C16:0) em ácido palmitoleico (C16:1), e ácido esteárico (C18:0) em ácido oleico (C18:1). Nos animais, no entanto, as dessaturações sempre ocorrem em direção ao grupamento carboxílico. Assim, se os ácidos graxos forem numerados a partir do terminal metílico, o contrário do recomendado pela Iupac, a primeira dupla ligação de qualquer ácido graxo terá sempre uma posição constante. Portanto, se o ácido palmitoleico for numerado a partir do terminal metílico, terá a dupla ligação entre os carbonos 7 e 8, enquanto o ácido oleico a terá entre os carbonos 9 e 10, que podem ser chamados, respectivamente, de ácidos graxos ômega-7 ou n-7, e ômega-9 ou n-9, como mostra a Figura 8.1.

Entretanto, há ácidos graxos com a primeira dupla ligação, numerando a partir do terminal metílico, entre os carbonos C-6 e C-7 ou C-3 e C-4, chamados, respectivamente, de ômega-6 e ômega-3³¹. Os ácidos linoleico (C18:2) e linolênico (C18:3), representantes dos ômega-6 e ômega-3, não podem ser sintetizados pelos organismos animais, devendo ser fornecidos pela dieta e, por isso, são denominados ácidos graxos essenciais (Figura 8.2).

Assim, nos tecidos animais, há quatro famílias de ácidos graxos, denominadas ômega-7, ômega-9, ômega-6 e ômega-3, que não são interconvertíveis entre si, como esquematizado na Figura 8.3.

Os ácidos linoleico (C18:2) e linolênico (C18:3), por uma série de dessaturações realizadas pelas enzimas delta-6 e delta-5-dessaturases e de aumento

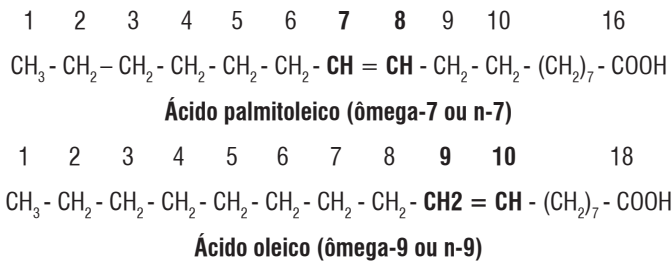


Figura 8.1. Ácidos graxos poli-insaturados das séries ômega-7 e ômega-9.

do número de carbonos, realizado pelas enzimas elongases, localizadas no retículo endoplasmático das células, produzirão os ácidos graxos altamente poli-insaturados das séries ômega-6 e ômega-3³¹. A produção de 22:5 (ômega-6) e de 22:6 (ômega-3) a partir de linoleato e linolenato, respectivamente, ocorre no retículo endoplasmático pela formação de ácidos graxos com 24 átomos de carbono²⁵. Posteriormente, esses ácidos com 24 átomos de carbono são dessaturados pela ação da enzima delta-6-dessaturase²⁵. O encurtamento do número de carbonos 24:6 (ômega-3) e 24:5 (ômega-6) para, respectivamente, 22:6 (ômega-3) e 22:5 (ômega-6) ocorre pela beta-oxidação não mais no retículo endoplasmático, mas sim nos peroxissomos⁵². Essa é uma descoberta recente e há ainda necessidade de maiores estudos para verificar como ocorre a beta-oxidação. Portanto, o termo ácidos graxos ômega-6 se refere a vários ácidos graxos com dupla ligação inicial na posição 6, se numerados a partir do terminal metílico, sendo os ácidos linoleico (C18:2) e araquidônico (C20:4) os representantes mais importantes dessa série. Já o termo ácidos graxos ômega-3 refere-se a vários ácidos graxos com a dupla ligação inicial na posição 3, se numerados a partir do terminal metílico, sendo os ácidos linolênico (C18:3), eicosapentaenoico (C20:5) ou EPA e o docosa-hexaenoico (C22:6) ou DHA os representantes mais importantes³⁴.

Como as dessaturases atuam simultaneamente para a conversão de ácidos graxos das séries ômega-3, ômega-6, ômega-9 e ômega-7, haverá competição de substratos pelo mesmo sistema enzimático, o que resultará em inibição recíproca da conversão metabólica. Em mamíferos, aceita-se que os substratos

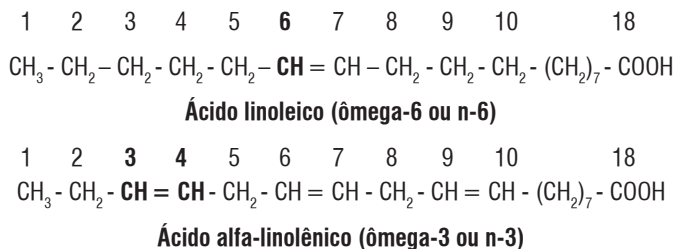


Figura 8.2. Ácidos graxos poli-insaturados das séries ômega-6 e ômega-3.

preferenciais de delta-6-dessaturases sejam: 18:3 > 18:2 > 18:1. Entretanto, a ingestão elevada de ácido linoleico nas dietas ocidentais, proveniente da utilização de óleo de soja e de milho como fonte lipídica, causou elevação na produção de ácidos graxos altamente poli-insaturados da série ômega-6 nos organismos dessas populações, pois, na composição de ácidos graxos dos óleos de soja e de milho, mais da metade é de ácido linoleico, como se pode verificar no Quadro 8.7.

Ômega-3	Ômega-6	Ômega-9	Ômega-7
		Esteárico (C18:0)	Palmitico (C16:0)
		delta-9-dessaturase	
α -linolênico (C18:3)	Linoleico (C18:2)	Oleico (C18:1)	Palmitoleico (C16:1)
	Delta-6-dessaturase		
C18:4	γ -linolênico (C18:3)	C18:2	C16:2
	Elongase		
C20:4	Diamo γ -linolênico (C20:3)	C20:2	C18:2
	Delta-5-dessaturase		
EPA (C20:5)	Araquidônico (C20:4)	C20:3	C18:3
	Elongase		
C22:5	C22:4	C22:3	C20:3
	Elongase		
C24:5	C22:4	C24:3	C22:3
	Delta-6-dessaturase e beta-oxidação		
DHA (C22:6)	C22:5	C22:4	C22:4

Figura 8.3. Vias da biossíntese de ácidos graxos.

Quadro 8.7. Composição percentual em ácidos graxos de óleos vegetais³

Óleo	C14	C16	C16:1	C18	C18:1 ω 9	C18:2 ω 6	C18:3 ω 3
Soja	<0,1	7 – 14	<0,5	1,4 – 5,5	14 – 30	44 – 66	4 – 11
Milho	<0,3	9 – 14	<0,5	0,5 – 4	24 – 42	34 – 62	<0,2
Canola	<0,2	3,5 – 6,5	<0,6	15	53 – 70	15 – 30	5 – 13
Girassol	<0,4	3 – 10	<1	1 – 10	14 – 35	55 – 75	<0,3
Oliva	<0,1	7,5 – 20	<0,3 – 3,5	0,5 – 5	55 – 85	3,5 – 21	<0,9
Amendoim	<0,5	6 – 16	<0,1	1,3 – 6,5	35 – 72	13 – 45	<0,3
Linhaça	<0,1	3 – 6	<0,5	2 – 4	12 – 20	7 – 12	20 – 54

C = número de carbonos

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DOS COMPOSTOS DERIVADOS DE ÁCIDOS GRAXOS

Os eicosanoides são substâncias imunorreguladoras também conhecidas como hormônios parácrinos ou locais, pois servem para coordenar respostas de hormônios circulantes, tendo diversas funções fisiológicas nos sistemas cardiovascular, reprodutivo, respiratório, renal, endócrino e imune³¹. Esses compostos são uma família de derivados oxigenados dos ácidos di-homo- γ -linolênico (C20:3 ω 6), araquidônico (C20:4 ω 6) e eicosapentaenoico (C20:5 ω 3), e são sintetizados pela ação das enzimas cicloxigenase, cuja nomenclatura correta é prostaglandina endoperóxido sintase [EC.1.14.99.1], e de lipoxigenases [EC.1.13.11.34]^{17,27,37,45}.

A produção de eicosanoides realiza-se a partir de duas diferentes classes de ácidos graxos poli-insaturados, isto é, ômega-6 e ômega-3, levando à competição desses ácidos como substrato para os mesmos sistemas enzimáticos

(dessaturases, lipoxigenases e prostaglandinas endoperóxido sintases)⁴⁹. Os processos de controle da síntese de eicosanoides são pouco entendidos; além disso, seu papel em funções fisiológicas normais e em processos patológicos é confuso, complexo e contraditório¹⁷. Isso se deve principalmente à descoberta recente desses compostos e, também, aos mecanismos complexos de controle e inibição dos eicosanoides. Entretanto, o avanço no estudo da síntese de eicosanoides levou à mudança nas fontes lipídicas das dietas ocidentais, e os óleos de soja e de milho estão sendo gradativamente substituídos por óleos de canola e girassol, que possuem teores menores de ácido linoleico, como se verifica no Quadro 8.7

Durante algum tempo, o óleo de linhaça foi utilizado na formulação de ração animal com o objetivo de aumentar a concentração de ômega-3 na carcaça e também, no caso de aves, nos ovos. Entretanto, o efeito benéfico da ingestão de peixes na dieta, único alimento com teores elevados de ácidos graxos altamente poli-insaturados da série ômega-3, está relacionado com a atuação desnecessária das dessaturases, pois esse alimento já possui o ácido eicosapentaenoico (C 20:5 ω 3), substrato para a produção de eicosanoides derivados da série ômega-3^{29,30}. O teor elevado de ácidos graxos altamente poli-insaturados encontrado em peixes se deve à característica poiquilotérmica, isto é, o ajuste da temperatura corporal segundo a temperatura ambiental e ao fato dos peixes se deslocarem na água²⁶. Essas duas características causam a necessidade de membranas biológicas fluidas, que são obtidas com maior percentual de ácidos graxos altamente poli-insaturados. Por isso, nem todas as espécies de peixes têm a mesma composição em ácidos graxos, sendo, em geral, maiores os percentuais em peixes marinhos que nos de água doce²⁵.

Em relação à temperatura ambiental, peixes de água fria são mais ricos em ácidos graxos altamente poli-insaturados que os de regiões tropicais. Além das inter-relações dos ácidos graxos poli-insaturados com a síntese de eicosanoides, a existência de teor elevado do ácido docosa-hexaenoico (C22:6 ω 3) no cérebro e na retina sugere que este exerce papel importante para o funcionamento adequado dos sistemas nervoso e visual. Estudos pioneiros conduzidos por Neuringer e Connor, em 1986⁴², e Connor, em 1992¹³, demonstraram ser necessária uma provisão adequada de ácido

docosa-hexaenoico em três períodos da vida: gestação, lactação e infância. A observação de que, no leite materno, há ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa levou pesquisadores a se preocuparem com a adequação das fórmulas para alimentação de recém-nascidos, pois geralmente são elaboradas com óleos de coco, milho ou girassol, que contêm quantidades muito pequenas desses ácidos graxos²⁴.

RECOMENDAÇÕES DE ÁCIDOS GRAXOS

Como as informações científicas disponíveis atualmente não possibilitam a estimativa de valores para a ingestão dietética de referência (DRIs) de ácidos graxos em fórmulas para dietas infantis, o National Institute of Health (NIH) estabeleceu, em abril de 1999, valores para a ingestão adequada (AI) nessas dietas³⁹. A AI é estabelecida quando não há evidências científicas suficientes para estabelecer a recomendação média estimada (EAR – *estimated average requirement*) e, posteriormente, por meio desse valor, a ingestão dietética recomendada (RDA – *recommended dietary allowance*)³⁹. A AI, portanto, baseia-se em dados de ingestão de uma população saudável. No Quadro 8.8 são apresentados os valores de AI sugeridos para fórmulas/dietas infantis. Além das fórmulas infantis, muitas recomendações para todos os grupos populacionais concluem que a ingestão mínima de ácidos graxos essenciais deve ser de cerca de 3% do total calórico ingerido, ao passo que muitos Comitês de Nutrição recomendam que, no máximo, 10% da ingestão de energia deve ser de ácidos graxos poli-insaturados¹⁴.

Quadro 8.8. AI de ácidos graxos para fórmulas/dietas infantis⁵⁰

Ácido graxo	%
Linoleico ômega-6	10
Alfa-linolênico ômega-3	1,50
Araquidônico ômega-3	0,50
DHA + EPA ômega-3	0,35

Há muitas evidências de que uma razão de ômega-6/ômega-3, oferecida pela dieta de 5:1, fornece ótima razão tecidual de ácido araquidônico por ácido eicosapentaenoico. Alguns países, como a Suécia e a Alemanha, estabeleceram recomendações para uma ingestão por meio da dieta de ômega-6 e ômega-3 na razão de 5:1; já o Japão é mais rigoroso, e estabelece ingestão na razão de 2:1. A Food and Agriculture Organization (FAO) é menos exigente e estabelece ingestão na razão de 5-10:1. As recomendações da razão entre ômega-6/ômega-3 sempre causam controvérsias, pois existem diferentes ácidos graxos na dieta, como o ácido linoleico, representante da série ômega-6, e os ácidos alfa-linolênico, eicosapentaenoico e docosa-hexaenoico, representantes da série ômega-3. A ingestão de ácido araquidônico pela dieta é insignificante. A International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (Issfal) estabeleceu uma AI para consumo de diferentes ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. A AI estabelecida para o ácido linoleico é de 4,44 g/dia (ou 2% do total de energia ingerida), para o ácido linolênico é de 2,22 g/dia (ou 1% do total de energia ingerida), e, ainda, para o consumo dos ácidos eicosapentaenoico e docosa-hexaenoico, de 0,65 g/dia (ou 0,3% do total de energia ingerida)⁵⁰. As recomendações do Food and Nutrition Board (FNB), no entanto, são bastante diferentes, e as AI foram estabelecidas apenas para os ácidos linoleico, de 17 g/dia para homens e 12 g/dia para mulheres, e linolênico, de 1,6 g/dia para homens e 1,1 g/dia para mulheres.

Em relação aos ácidos graxos saturados, a recomendação sempre foi da diminuição no consumo, razão pela qual as famílias brasileiras substituíram a manteiga animal por margarinas vegetais. Entretanto, vários estudos clínicos demonstram não haver relação entre elevada ingestão de ácidos graxos saturados e o aumento de risco de surgimento de doenças cardíacas. Estes estudos fizeram surgir uma nova forma de avaliação dos nutrientes, por meio da bioacessibilidade^{2,46}.

A bioacessibilidade refere-se à porção de um composto que é liberado a partir de alimentos no fluido do trato gastrointestinal após a digestão e se torna disponível para absorção pela mucosa intestinal, podendo, portanto, atingir a circulação sistêmica e, assim, tornar-se biodisponível⁴⁶. A quantificação da bioacessibilidade/biodisponibilidade tanto de nutrientes como de

contaminantes pode melhorar e tornar avaliações de risco/benefício mais realistas. Em relação aos ácidos graxos saturados, estudos de bioacessibilidade demonstram que sua substituição por ácidos graxos poli-insaturados tem um efeito benéfico para a prevenção de doenças cardíacas².

PERSPECTIVAS EM SAÚDE

Considerando o exposto, pesquisadores da área de nutrição, tecnologia de alimentos e saúde devem estar atentos para duas questões importantes em relação aos ácidos graxos poli-insaturados: a primeira refere-se às alterações alimentares que possam reduzir o risco de doenças provenientes de mudanças incorretas da dieta em populações saudáveis, enquanto a segunda relaciona-se com a utilização de alimentos ou suplementos nutricionais que possam diminuir os efeitos danosos de dietas inadequadas em populações com doenças já estabelecidas.

O potencial mercadológico de óleos ricos em ácidos graxos ômega-3 nos Estados Unidos é estimado em 1.575 t/ano para propósito terapêutico, sendo essa quantidade suficiente para o consumo de 3 g/dia para apenas 2% dos pacientes. Isso leva pesquisadores a buscar fontes não convencionais para a obtenção de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3^{55,58,59}. Processos biotecnológicos utilizando fontes não convencionais, como de microrganismos (microalgas, fungos), são avaliados por diversos pesquisadores⁵⁸. A microencapsulação em pó de óleo de peixe é uma alternativa recente para aumentar a biodisponibilidade dos ácidos graxos ômega-3²⁸. O apelo mercadológico dos efeitos benéficos da ingestão de ácidos graxos ômega-3 remete à suplementação ou à fortificação de alimentos com esses produtos, sendo, entretanto, necessária uma avaliação criteriosa da adequação desse uso¹.

A população residente na região do Mar Mediterrâneo também tem baixa incidência de doenças do coração, quando comparada com outras populações, apesar do consumo elevado de carboidratos e gorduras. Muitos pesquisadores acreditam que o azeite de oliva, uma fonte lipídica comum na dieta mediterrânea, produza uma ação benéfica por causa do ácido oleico,

um ácido monoinsaturado, ômega-9, presente em concentrações superiores a 50% nesse tipo de azeite, como se pode observar no Quadro 8.6. Alguns pesquisadores, entretanto, acreditam que a intensidade dos raios solares na região faz com que as plantas sejam mais coloridas, e que um mecanismo de ação antioxidante poderia prevenir os efeitos dos raios ultravioletas. Assim, ao ingerir esses vegetais, as pessoas se beneficiariam desses antioxidantes, não existindo, portanto, relação direta do consumo de ácido oleico na prevenção das doenças do coração.

Os conhecimentos atuais a respeito do metabolismo dos lipídios demonstram que digestão, absorção, transporte e distribuição desses compostos são eventos complexos, e que os antioxidantes têm papel importante para a manutenção da saúde. Por outro lado, a ingestão dos diferentes ácidos graxos terá influência marcante no metabolismo lipídico, sendo muito importante na composição das lipoproteínas e na produção de eicosanoides.

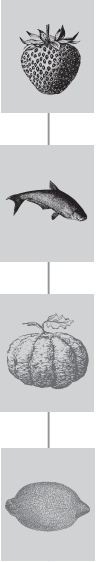
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACKMAN, R. G. Fatty acids in fish and shellfish. In: CHOW, C. K. (ed.). *Fatty acid in foods and their health implications*. Boca Raton: CRC Press, 2007, p. 155-185.
2. AFONSO, C. et al. Evaluation of the risk/benefit associated to the consumption of raw and cooked farmed meagre based on the bioaccessibility of selenium, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, total mercury, and methylmercury determined by an *In Vitro* digestion model. *Food Chemistry*, v. 170, p. 249-256, 2015.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Legislação de alimentos – 2002*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em: 21 jun. 2002.
4. ARMAND, M. et al. Émulsions et absorption des lipides: importance des propriétés physicochimiques. *OCL Oleagineux Corps Gras Lipides*, Montrouge, v. 4, n. 3, p. 178-85, 1997.
5. BANG, H. O. et al. The composition of the Eskimo food in North Western Greenland. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 33, p. 2657-61, 1980.
6. BEHAGEL, U.; HEEREN, J. Lipoprotein lipase (EC 3.1.1.34) targeting of lipoprotein to receptors. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 56, n. 2, p.731-7, 1997.
7. BERNE, R. M.; LEVY, M. N. Digestão e absorção. In: *Fisiologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p.649-74.
8. BÉZARD, J.; CLOUET, P. Biodisponibilité de l'acide α -linoléique. *OCL Oleagineux Corps Gras Lipides*, Montrouge, v. 4, n. 3, p. 191-6, 1997.
9. BRACCO, U. Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 60, p. 1002S-9S, 1994.

10. BRUCE, C.; TALL, A.R. Cholesteryl ester transfer protein, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Current Opinion Lipidology*, v. 6, p. 306-11, 1995.
11. CALDER, P. C. Effects of fatty acids and dietary lipids of the immune system. *Proc. Nutr. Soc.*, Cambridge, v. 55, n. 1B, p. 127-50, 1996.
12. CHISHOLM, A. et al. Trans fatty acids: a cause for concern? *Intern. J. Food Sci. Clin. Nutr.*, v. 46, p. 171-6, 1995.
13. CONNOR, W. E. et al. Essential fatty acids: The importance of n-3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr. Rev.*, v. 50, n. 4, p. 21-9, 1992.
14. DREYON, C. A. Marine oils and their effects. *Nutr. Rev.*, v. 50, n. 4, p. 38-45, 1992.
15. FIELDING, C. J.; FIELDING, P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J. Lipid Res.*, v. 36, n. 2, p. 211-28, 1995.
16. FILEDING, B. A.; FRAYN, K.N. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br. J. Nutr.*, v. 80, n. 6, p. 495-502, 1998.
17. FISCHER, S. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoid formation in humans. *Adv. Lipids Res.*, Nova York, v. 23, p. 169-98, 1989.
18. GALLI, C. Metabolic aspects of the biological roles of ω -3 fatty acids. In: SOMOGYI, J. C. (ed.) *Malnutrition – a problem of industrial societies?* Basel, Karger, 1988, p. 58-66.
19. GINSBERG, H. N. Lipoprotein physiology. *Endocrinology Metab. Clin.*, v. 27, n. 3, p. 503-19, 1998.
20. GIRARD-GLOBA, A. Métabolism postprandial des lipides et des lipoprotéines. *OCL Océanique Corps Gras Lipides*, Montrouge, v. 4, n. 3, p. 201-7, 1997.
21. GURR, M. I. et al. *Lipid biochemistry*. 5.ed. Oxford: Blackwell, 2005.
22. HARRIS, W.S.; VON SCHACKY, C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.*, v. 39, p. 212–220, 2004.
23. HARRIS, W.S. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.87(Suppl.), p.1997S-2002S, 2008.
24. HBORTICKY, N. et al. Effect of vegetable oil formula rich in linoleic acid on tissue fatty acid accretion in the brain, liver, plasma and erythrocytes of infant piglets. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 51, n. 2, p. 173-82, 1990.
25. HENDERSON, J. Fatty acid metabolism in freshwater fish with particular reference to polyunsaturated fatty acids. *Arch. Animal Nutr.*, v. 49, n. 1, p. 5-22, 1996.
26. HENDERSON, J.; TOCHER, D.R. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Prog. Lipid Res.*, v. 26, n. 4, p. 281-347, 1987.
27. HERSCHMAN, H. R. Prostaglandin synthase 2. *Biochim. Biophys. Acta*, v.1299, n. 1, p. 125-40, 1996.
28. HINRIKSDOTTIR, H.H. et al. Bioavailability of long-chain n-3 fatty acids from enriched meals from microencapsulated powder. *Eur. J. Clin. Nutr.* , v.69, p.344-348. 2015.
29. HSIEH, R. J.; GERMAN, B.; KINSELLA, J. E. Lipoxygenase in fish tissue: some properties of the 12-lipoxygenase from trout gill. *J. Agric. Food Chem.*, Washington, v. 36, n. 4, p. 680-5, 1988.
30. HSIEH, R. J.; KINSELLA, J. E. Oxidation of polyunsaturated fatty acids: mechanisms, products, and inhibition with emphasis on fish. *Adv. Food Nutr. Res.*, v. 33, p. 233-340, 1989.

31. HWANG, D. Dietary fatty acids and eicosanoids. In: CHOW, C.K. (ed.). *Fatty acids in foods and their health implications*. Nova York: Marcel Dekker, 1992, p. 545-57.
32. INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. *Recommendations on organic and biochemical nomenclature, symbols and terminology etc.* 2001. Disponível em: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac>. Acessado em: 21 jun. 2002.
33. IVANETICH, K. M. et al. D6 – Desaturase: improved methodology and analysis of the kinetics in a multi – enzyme system. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1292, n. 1, p. 120-32, 1996.
34. KINSELLA, J. E. et al. Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J. Nutr. Biochem.*, v. 1, n. 3, p. 123-41, 1990.
35. LEHNINGER, A. et al. *Principles of biochemistry*. 2.ed. Nova York: Worth, 1993, 1013p.
36. LOS, D. A.; MURATA, N. Structure and expression of fatty acid desaturases. *Biochem. Biophys. Acta*, v. 1394, n. 1, p. 3-15, 1998.
37. MINAZZI-RODRIGUES, R. S.; PENTEADO, M. de V. C. Importância dos óleos de peixe em nutrição e fisiologia humana. *Cad. Nutr.*, v. 3, p. 41-97, 1991.
38. MURATA, N.; WADA, H. Acyl- lipid desaturases and their importance in the tolerance and acclimatization to cold of cyanobacteria. *Biochem. J.*, v. 308, n. 1, p. 1-8, 1995.
39. INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs – Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients)*. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 29 mar. 2003.
40. NAWAR, W. W. Lipids. In: FENNEMA, O. R. (ed.) *Food chemistry*. 3.ed. Nova York, Marcel Dekker, 1996, p.226-319.
41. NELSON, G. J. Dietary fatty acids and lipids metabolism. In: CHOW, C. K. (ed.) *Fatty acids in foods and their health implications*. Nova York: Marcel Dekker, 1992.
42. NEURINGER, M.; CONNOR, W. E. Fatty acids in the brain and retina: Evidence for their essentiality. *Nutr. Rev.*, v. 44, n. 9, p. 285-94, 1986.
43. RATNAYAKE, W. M. N.; GALLI, C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: A background review paper. *Annals Nutr. Metabol.*, v. 55, p. 8-43, 2009.
44. SANIOTO, D. L. Sistema digestivo: digestão. In: MELLO AIRES, M. *Fisiologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p.681-9.
45. SARDESAI, V. M. Nutritional role of polyunsaturated fatty acids. *J. Nutr. Biochem.*, v. 3, n. 4, p. 154-66, 1992.
46. SAURA-CALIXTO, F.; SERRANO, I.; GONI, I. Intake and bioaccessibility of total polyphenols in whole diet. *Food Chemistry*, v. 101, p.492-501, 2007.
47. SCHAEFER, E. J. et al. Lipoproteins, nutrition, aging, and arteriosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, suppl., n. 3S, p. 726S-40S, 1995.
48. SCRIMGEOUR, C. M.; HARWORD, J. L. Fatty acid and lipid structure. In: GUNSTONE, F. D. et al. (ed.). *The lipid handbook*. Boca Raton: CRC Press, 2007, p. 1-36.
49. SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in health and diseases and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 54, n. 3, p. 438-63, 1991.
50. SIMOPOULOS, A. P. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acid. *Food Rev. Int.*, v. 16, n. 1, p. 113-7, 2000.
51. SPECTOR, A. A. Essentiality of fatty acids. *Lipids*, v. 34, p. S1-S3, 1999.

52. SPRECHER, H. et al. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J. Lipid Res.*, v. 36, n. 12, p. 2471-7, 1995.
53. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Scientific Report of the 2015 Dietary Guideline Advisory Committee, 2015.
54. VOSS, A. et al. The metabolism of 7, 10, 13, 16, and 19-docosapentanoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, and 19-docosahexanoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. *J. Biol. Chem.*, v. 266, n. 30, p. 19995-20000, 1991.
55. WARD, O. Microbial production of long-chain PUFAs. *Inform.*, v. 6, n. 6, p. 683-8, 1995.
56. WELCH, V. A.; BORVAK, J. T. Absorption and transport of dietary lipids. In: CHOW, C. K. (ed.). *Fatty acid in foods and their health implications*. Boca Raton, CRC Press, 2007, p. 562-89.
57. WOLFF, R. L. Contribution of *trans*-18:1 acids from dairy fat to european diets. *Jaocs*, v. 71, n. 3, p. 277-83, 1994.
58. YAZAWA, K. Production of eicosapentaenoic acid from marine bacteria. *Lipids*, v. 31, suppl. 1, p. S297-S300, 1996.
59. YONGMANITCHAI, W.; WARD, O. P. Omega-3 fatty acids: alternative sources of production. *Process Biochem.*, v. 24, n. 4, p. 117-25, 1989.



FIBRA ALIMENTAR E SEU EFEITO NA BIODISPONIBILIDADE DE MINERAIS

*Túllia M. C. C. Filisetti
Alexandre Rodrigues Lobo
Célia Colli*

INTRODUÇÃO

A fibra alimentar (FA) é descrita como uma classe de compostos de origem vegetal constituída sobretudo de polissacarídeos e substâncias associadas que, quando ingeridos, não sofrem hidrólise, digestão e absorção no intestino delgado de humanos¹³⁷. Essa definição de natureza essencialmente fisiológica tem sido aceita, nos últimos anos, pela maioria dos pesquisadores que atuam nessa área da ciência. Polissacarídeos de origem animal, como a quitina e seus derivados, também podem ser incluídos na definição de FA¹³⁷.

No Brasil, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Resolução RDC n. 360 de 23/12/2003), a FA é definida como “qualquer material comestível que não seja hidrolisado pelas enzimas endógenas do trato gastrointestinal humano”¹⁵.

Definições recentes sobre FA foram propostas por vários órgãos internacionais, como American Association of Cereal Chemists (AACC)⁵⁵, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Institute of Medicine (IOM), Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), Co-

missão do Codex Alimentarius (CAC) e Health Council of the Netherlands. Todas essas definições estão baseadas em características fisiológicas da FA, mas com ênfase variável¹⁸⁴.

Por exemplo, a definição da Comissão do Codex Alimentarius, elaborada em 2006, especifica que o termo “fibra alimentar” refere-se a “polímeros de carboidratos com grau de polimerização não inferior a 3, que não são digeridos e nem absorvidos no intestino delgado”. Assim, mono e dissacarídeos são excluídos dessa definição, que não reflete, portanto, um grau médio de polimerização (GP) de uma mistura.

Fibra alimentar consiste em um ou mais dos seguintes aspectos:

- Polímeros de carboidratos comestíveis de ocorrência natural no alimento consumido.
- Polímeros de carboidratos, que foram obtidos de material alimentar bruto por método físico, enzimático ou químico.
- Polímeros de carboidratos sintéticos.

Em geral, a fibra alimentar tem propriedades como:

- Diminuição do tempo de trânsito intestinal e aumento do volume fecal.
- Fermentação pela microbiota colônica.
- Redução dos níveis sanguíneos de colesterol total ou de LDL-colesterol.
- Redução dos níveis sanguíneos pós-prandiais da glicose e/ou insulina.

Dessa forma, a FA está incluída na categoria de alimentos funcionais, pois interfere positivamente em uma ou mais funções do organismo. Segundo Roberfroid¹⁴⁷, “um alimento pode ser considerado funcional se for demonstrado de maneira satisfatória que possa agir de forma benéfica em uma ou mais funções do corpo, além de se adequar à nutrição, de certo modo melhorando a saúde e o bem-estar, ou reduzindo o risco de doenças”.

Além disso, quando determinados componentes da fração FA estimulam o crescimento de bactérias benéficas, especialmente bifidobactérias

e lactobacilos, podem ser incluídos na categoria de alimentos funcionais, sendo denominados prebióticos. “Prebióticos são ingredientes alimentares que não são digeridos e que afetam de maneira benéfica o hospedeiro por estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias do cólon”⁶².

PRINCIPAIS COMPONENTES DA FIBRA ALIMENTAR

Os componentes da FA estão presentes, na maioria das vezes, em dietas consumidas diariamente pelas populações e são encontrados sobretudo em vegetais, frutas e grãos integrais. Podem, também, ser extraídos de sementes, exsudatos de plantas, algas marinhas e raízes tuberosas (Quadro 9.1).

A maior parte dessas fibras está presente na parede celular, no cimento intercelular (lamela média) e em determinados tecidos de reserva das plantas²⁴. Além disso, proteínas de parede celular (p. ex., extensinas), cutina, suberina, compostos inorgânicos, oxalatos, fitatos, lignina e substâncias fenólicas de baixo peso molecular, normalmente presentes nos alimentos, estão associados aos polissacarídios da parede celular e interferem em sua estrutura química e, conseqüentemente, em seus efeitos fisiológicos. Em alguns casos essa associação é física; em outros, essas moléculas estão covalentemente ligadas aos polissacarídios^{28,111}.

Vários outros compostos são incorporados aos alimentos com a finalidade de melhorar seus atributos sensoriais e suas características funcionais¹⁰, como lactulose, amido resistente, polidextrose, goma de guar, lactose, rafinose e frutanos (inulina e frutoligossacarídios) (Quadro 9.2).

Proteínas não disponíveis e produtos de reações formadas durante o processamento dos alimentos (p. ex., compostos de Maillard e amido retrogradado) podem, também, estar presentes na fração FA e, conseqüentemente, provocar determinados efeitos fisiológicos no organismo^{20,91}.

O conteúdo de fibra também está relacionado com o grau de desintegração do alimento durante o processamento industrial, o preparo doméstico

Quadro 9.1. Fontes de fibras dos alimentos e seus principais componentes químicos

Tipos de fibras	Fontes usuais	Principais monossacarídeos
Celulose	Vários farelos, vegetais, e presente em todas as plantas comestíveis	Gli
β-glicanos	Grãos (aveia, cevada e centeio)	Gli
Hemicelulose	Grãos de cereais e em boa parte das plantas comestíveis	Xil, Man, Gli, Fuc, Ara, AGal, AGli
Pectinas	Frutas (maçã, limão, laranja, pomelo), vegetais, leguminosas e batata	Ara, Gal, AGal, Fuc, Ram
Frutanos ^a	Alcachofra, cevada, centeio, raiz de chicória, cebola, banana, alho, aspargo, yacón, e alho-poró	Fru, Gli
Amido resistente (AR)	Banana-verde, batata (cozida/resfriada)	Gli
Quitina (quitosanas)	Fungos, leveduras, exoesqueleto de camarão, lagosta e caranguejo	Gli-amina, Gal-amina
Oligossacarídeos	Leite humano, leguminosas	Gli, Gal, Fuc, ácido siálico, N-acetil-glicosamida
Polióis	Frutas e vegetais	Sorbitol, xilitol
Lignina	Plantas maduras	Álcool sinapílico, coniferílico, p-cumarílico
Ágar	Algas marinhas vermelhas	Gal, Gal-anidro, Xil, SO ₄
Carragenanas	Algas marinhas vermelhas	Gal, Gal-anidro, SO ₄
Ácido alginico	Algas marinhas marrons	AGli, AMan-anidro
Goma karaya	Exsudatos de plantas	Fuc, Gal, AGal, Ram
Goma tragacante	Exsudatos de plantas	Xil, Gal, AGal, Ram, Ara
Goma arábica	Exsudatos de plantas	Gal, Ara, Ram, AGli
Goma locuste	Sementes de plantas	Gal, Man
Goma de guar	Sementes de plantas	Gal, Man
Goma <i>psyllium</i>	Sementes de plantas	Ara, Gal, AGal, Ram, Xil
Gomas xantanas	Microrganismos	Gli, AGli, Man

AGal = ácido galacturônico; AGli = ácido glicurônico; AMan = ácido manurônico; Ara = arabinose; Fru = frutose; Fuc = fucose; Gal = galactose; Gli = glicose; Man = manose; Ram = ramnose; Xil = xilose.

^a Inulina e frutoligossacarídeos (FOS)

Quadro 9.2. Fontes de fibra alimentar produzidas industrialmente

Tipos de fibras	Obtenção dos produtos	Principais monossacarídeos
FOS (frutoligossacarídeos)	Síntese enzimática a partir da sacarose Hidrólise enzimática parcial da inulina da raiz do almeirão	Fru, Gli
Amido resistente	Produtos de amido processado	Gli
Trans-galactoligossacarídeos	Síntese enzimática a partir da lactose	Gal, Gli
Goma de guar modificada	Hidrólise enzimática dos galactomananos de goma de guar	Gal, Man
Polidextrose	Polimerização da glicose a quente na presença de vácuo, sorbitol e ácido cítrico	Gli
Maltodextrina resistente	Hidrólise ácida do amido de milho seguida de hidrólise enzimática	Gli

Fru = frutose; Gal = galactose; Gli = glicose; Man = manose.

ou mesmo com a mastigação, dificultando ainda mais sua determinação em alimentos ou dietas. Além de conhecer a quantidade de fibra presente no alimento ingerido é importante saber de que forma ela se apresenta¹³².

A FA foi classificada em solúvel (FAS) e insolúvel (FAI) em função de sua capacidade de solubilização nas soluções utilizadas no processo de quantificação. A FAI compreende a lignina, a celulose e a maior parte da hemicelulose; a FAS, as pectinas, betaglicanos, frutanos e gomas. As fibras viscosas que formam géis no intestino delgado (p. ex., pectinas e betaglicanos) e que afetam, principalmente, a absorção da glicose e da gordura historicamente foram consideradas solúveis. Por outro lado, fibras com baixo grau de fermentação e que agem diretamente no trânsito intestinal foram consideradas insolúveis. Hoje em dia sabe-se que essa distinção fisiológica é inadequada, porque determinados tipos de fibra insolúvel são fermentados e não agem diretamente no trânsito intestinal, e alguns tipos de fibra solúvel não afetam

a absorção de glicose e gordura. Tendo em vista que a classificação em solúvel e insolúvel pode induzir a erros de interpretação, o relatório da FAO/WHO (*Carbohydrate in Human Nutrition*, Roma, Itália, 1998) recomendou que tais termos não sejam mais empregados. Por causa dessas considerações, os termos solúvel e insolúvel aparecerão em itálico quando forem referidos os trabalhos dos autores que ainda utilizam essa classificação.

EFEITO DA FIBRA ALIMENTAR NO TRATO GASTRINTESTINAL

A FA atua ao longo do trato gastrointestinal desde sua ingestão até sua excreção. O aumento do tempo de mastigação, provocado pela presença de FA, induz um aumento do fluxo do suco gástrico, que, juntamente com a fibra hidratada pela saliva, resulta em aumento do volume do conteúdo estomacal e, com isso, acelera e mantém por mais tempo a sensação de saciedade do organismo^{46,178}.

Polissacarídeos que produzem géis (p. ex., pectinas e goma de guar), além de aumentarem a viscosidade do conteúdo estomacal, provocam retardo no processo fisiológico de esvaziamento gástrico^{86,90,156,175,187}. A capacidade das fibras de captarem água está relacionada com sua estrutura tridimensional, com o pH e com os eletrólitos presentes no meio. Essa propriedade está diretamente relacionada com o número de grupos polares livres (como OH)²⁰ e, sendo assim, a capacidade de formação de géis é mais acentuada nas fibras *solúveis*. A presença de FA também provoca mudanças nas respostas dos diferentes hormônios presentes no lúmen intestinal, resultando, por exemplo, em diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico^{52,69}.

A FA estimula o trânsito do quimo ao longo do intestino delgado. Há uma relação direta entre o conteúdo de FA na dieta e a velocidade na qual os nutrientes são deslocados ao longo do trato gastrointestinal^{26,27}. Se as dietas são ricas em celulose, o quimo formado desloca-se pelo tubo digestivo com maior rapidez quando comparado com o quimo formado de dietas que contêm menor quantidade desse polissacarídeo¹⁵⁰. A fibra presente no

jejuno dilui o conteúdo intestinal e retarda a absorção de nutrientes. No cólon, capta água, fixa cátions, dilui o conteúdo intestinal e é substrato para a microbiota presente no intestino¹⁵⁰. No intestino grosso, o ceco e o cólon ascendente são responsáveis pela fermentação anaeróbia da fibra; o cólon descendente e o sigmoide, pelo armazenamento e continência do bolo fecal.

Sabe-se que alguns componentes da FA provocam mudanças morfológicas na mucosa do intestino por estimularem a proliferação celular¹²², e que a fermentação, pela microbiota intestinal, dos polissacarídeos não absorvidos no intestino delgado desempenha papel importante na modulação da troca celular intestinal¹⁵⁰. Os carboidratos não digeridos no intestino delgado são fermentados pelas bactérias do cólon, onde são produzidos gases (H_2 , CO_2 , CH_4), ácidos orgânicos, como fumarato, lactato e succinato, e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), dos quais os principais são acetato, propionato e butirato, produzidos em uma proporção molar de 60:25:15 mmol/L, respectivamente. Essa proporção, entretanto, não é constante e depende do tipo e da quantidade de substrato fermentado^{11,40,41,43}.

Os AGCC são então rapidamente absorvidos (de 90 a 95%) e, em sua maioria, serão oxidados e convertidos em corpos cetônicos na mucosa colônica, como o butirato, ou alcançarão a circulação pela veia porta e serão metabolizados no fígado, como o propionato e o acetato. O propionato pode ser utilizado na gliconeogênese e pode também inibir a síntese do colesterol pela inativação das enzimas 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase e sintase^{19,141}. Parte do acetato (de 25 a 50%), entretanto, pode escapar dessa rota metabólica e, via circulação sistêmica, alcançar os tecidos periféricos, principalmente o tecido muscular^{44,53,142}. O butirato, por sua vez, tem sido apontado como a principal fonte de energia para a mucosa colônica, atuando na proliferação e na regulação da diferenciação e da apoptose (morte celular programada) dos colonócitos^{95,98,138,152,162}.

Observou-se que, em relação à velocidade do trânsito intestinal da massa fecal no cólon, existe uma relação inversa entre o volume e o tempo que esse material é retido no intestino grosso. Provavelmente, a grande quantidade de massa intraluminal provoca o estímulo da motilidade da parede do cólon¹⁵⁰. É importante assinalar que nem todas as frações da FA têm efeitos similares

sobre o hábito intestinal, e inclusive o tamanho das partículas de FA pode influenciar no tempo de trânsito e no peso das fezes^{113,133,159}. O cólon humano contém importante população de bactérias, sobretudo anaeróbias e sacarolíticas, que atuam fermentando diferentes substratos. A capacidade de retenção de água pelas fezes está inversamente relacionada com a capacidade de fermentação da FA no cólon¹⁵⁰. Em consequência da menor digestibilidade e fermentabilidade da FA haverá maior retenção de água e aumento no volume e peso das fezes. Deve-se considerar que a fração não hidrolisada da fibra representa, nos indivíduos com ingestão adequada de fibra, a maior parte do peso fecal, e que as bactérias representam só uma pequena parte dos sólidos nas fezes^{25,90}. Portanto, à medida que aumenta a fermentação da FA, há diminuição do volume fecal^{25,119,133} e, dessa forma, a celulose, por ser pouco fermentável, é responsável por 60% do peso das fezes ou mais^{171,173}.

FATORES QUE INTERFEREM NO ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE MINERAIS

Não há uma definição universalmente aceita sobre biodisponibilidade, porém a mais utilizada a define como “a quantidade de um nutriente que está disponível para a sua absorção na forma em que ele é fisiologicamente aproveitável”.

Há vários fatores que interferem no estudo da biodisponibilidade dos minerais, como sítios de absorção, fatores intrínsecos ao organismo e extrínsecos à dieta, e também o tipo de delineamento ou metodologia utilizado para sua avaliação.

Sítios de absorção: deve-se conhecer de forma adequada os sítios de absorção de cada mineral ao longo de todo o trato gastrointestinal. A maioria dos minerais é absorvida no intestino delgado, principalmente no duodeno¹¹⁴. O Cu e o Se são absorvidos parcialmente no estômago¹⁸⁰. Os eletrólitos (Na, K e Cl) são permutados entre o lúmen intestinal e os tecidos ao longo de todo o intestino, e a maior parte dessa troca ocorre no cólon. Há muitas discussões sobre a importância do cólon como local de absorção de minerais, além

dos eletrólitos. Vários estudos têm mostrado a relevância da absorção do Ca, P e Mg no cólon⁴. Essa segunda região de absorção de minerais pode se tornar vantajosa quando a FA interfere na absorção dos minerais na porção correspondente ao intestino delgado⁶⁵.

*Fatores intrínsecos e fatores extrínsecos*⁶⁶: os fatores intrínsecos estão relacionados com as mudanças fisiológicas que ocorrem no organismo vivo, como idade, sexo, saúde, doenças e gravidez. Fatores extrínsecos estão relacionados diretamente com a dieta do indivíduo. Dessa forma, a biodisponibilidade dos minerais pode ser influenciada negativamente, isto é, pela presença de fibras *insolúveis*, fitatos, polifenóis, oxalatos, taninos e flavonoides^{18,50,73,97,135,195}, ou positivamente, pela presença de fibras *solúveis*, ácido ascórbico, ácido cítrico, lactose e frutose^{37,51,68,79,82,157}. Mudanças nas quantidades e/ou nas proporções de carboidratos, proteína e gordura em relação à concentração de FA na dieta podem interferir na absorção dos minerais. Além disso, produtos alimentícios obtidos a partir de grãos integrais e farelos podem contribuir para a ingestão de minerais nas dietas, uma vez que os tegumentos dos grãos são ricos em minerais. Pesquisas que avaliaram a biodisponibilidade de minerais na presença de diferentes fontes de fibras mostraram resultados bastante contraditórios. Diante desses fatos, foi sugerido que os farelos contêm minerais com diferentes graus de biodisponibilidade e/ou que as fibras podem interferir na biodisponibilidade desses minerais. Esse é um dilema que ainda precisa ser resolvido^{66,71}.

Estudos epidemiológicos: os estudos epidemiológicos realizados em populações que consumiam fibra em suas dietas não mostraram efeitos adversos no aproveitamento dos minerais⁵⁶. Possivelmente, os melhores resultados de pesquisas de longa duração para verificar o efeito da fibra na biodisponibilidade de minerais foram obtidos de indivíduos com hábitos vegetarianos. Os minerais presentes nas dietas vegetarianas são geralmente menos biodisponíveis que nas convencionais por causa da redução do consumo de carnes, bem como da tendência a consumir mais ácido fítico e outros inibidores de minerais associados aos alimentos de origem vegetal (legumes e grãos integrais)⁸³. Em estudos de longa duração realizados em indivíduos vegetarianos não foram constatados prejuízos no aproveitamento de mi-

nerais em decorrência do elevado consumo de fibra alimentar. A redução na biodisponibilidade parece não ter consequências quando há abundante e variada ingestão de alimentos. Nesse caso não foi observada grande incidência de anemia por deficiência em Fe, mesmo que os estoques de Fe nos vegetarianos fossem menores quando comparados com indivíduos onívoros. O organismo dos vegetarianos se adapta à elevada ingestão de fibra (>35 g/dia) e, dessa forma, o estado nutricional relativo aos minerais no organismo se mantém normal. Estudos em animais e humanos verificaram que a adaptação do organismo, decorrente da mudança da dieta, é importante e tem implicações significativas nos estudos clínicos de curta duração^{1,5,29,63}.

Estudos clínicos: diversas pesquisas em humanos e animais mostraram que a FA é responsável pela diminuição da biodisponibilidade de minerais, porém há muitas controvérsias²⁹. A maioria desses estudos foi realizada em intervalos muito curtos e foram utilizadas técnicas de balanço não muito precisas. Para se obter dados mais confiáveis são necessários vários meses de adaptação à nova dieta e o emprego de técnicas de balanço mais confiáveis (radioisótopos ou isótopos estáveis); no entanto, poucos estudos preenchem esses critérios⁶⁶.

Métodos analíticos utilizados: para o estudo da biodisponibilidade de minerais, as técnicas mais utilizadas são as de balanço químico, de radioisótopos e de isótopos estáveis^{139,179}. As técnicas de balanço químico não distinguem os minerais da dieta e os de origem endógena; portanto, não é possível estabelecer corretamente o efeito da fibra na biodisponibilidade de minerais. As técnicas isotópicas (balanço de radioisótopos ou de balanço de isótopos estáveis) têm contribuído bastante para a compreensão do papel dos componentes da dieta na absorção e na utilização de minerais pelo organismo, porém são técnicas pouco acessíveis à maioria dos pesquisadores. A biodisponibilidade dos minerais pode, também, ser avaliada pela concentração do mineral em determinados tecidos ou por meio de marcadores bioquímicos que sinalizam a concentração dos minerais no organismo¹⁷¹. Os métodos *in vitro* para a avaliação da biodisponibilidade de minerais também têm sido bastante utilizados¹⁷⁹.

EFEITO NEGATIVO DA FIBRA ALIMENTAR NA BIODISPONIBILIDADE DE MINERAIS

Pesquisas mostram que a FA pode influenciar negativamente na biodisponibilidade de diversos minerais, particularmente nos metais bivalentes^{149,163}. Para explicar esse efeito da fibra na biodisponibilidade dos minerais, foram propostos alguns mecanismos¹⁵⁷:

- Diminuição do tempo do trânsito intestinal, o que provocaria diminuição tanto da absorção dos minerais da dieta como da reabsorção dos minerais endógenos.
- Aumento da espessura da camada de água estacionária das células da mucosa intestinal.
- Diluição do conteúdo intestinal e aumento do volume fecal.
- Formação de quelatos entre componentes da fibra e minerais.
- Alteração do transporte ativo (transcelular) e passivo (paracelular) dos minerais pela parede intestinal.
- Troca iônica.
- Retenção de íons nos poros da estrutura gelatinosa de alguns tipos de fibra.
- Aumento da secreção endógena de minerais.

Cada tipo de fibra exerce um efeito sobre a biodisponibilidade dos minerais por meio dos vários mecanismos citados anteriormente, porém nem todos os minerais são afetados de forma igual. A complexidade aumenta se é levado em consideração que a FA ingerida com os alimentos corresponde a um conjunto de fibras *solúveis* e *insolúveis* com outras substâncias associadas, como fitatos, oxalatos, saponinas, fenólicos, taninos etc. Por outro lado, a FA contém minerais, porém nem todos são biodisponíveis¹⁸³.

A interação fibra-minerais está relacionada com o fato de que os componentes que fazem parte da FA comportam-se de maneira diferente nos diversos segmentos do intestino. A maioria dos minerais é absorvida no intestino delgado, porém alguns podem ser absorvidos parcialmente pelo

estômago (p. ex., Cu e Se) e pelo cólon (p. ex., Ca)⁷⁷. Nesse caso, por exemplo, é possível que a inibição da absorção do mineral, provocada por algum componente associado à fibra, não seja tão pronunciada quando a fibra é passível de fermentação no cólon.

As hemiceluloses têm capacidade de captar íons metálicos por causa da formação de enlaces com os grupos carboxílicos dos ácidos urônicos e/ou grupos hidroxila. Parece que o Zn é o mais afetado, seguido pelo Cu^{33,34}, porém os complexos que as hemiceluloses formam com esses metais são facilmente degradados^{49,170}. A afinidade das hemiceluloses pelo Ca parece ser baixa no pH neutro do intestino⁸³. Em humanos tem sido observado que as hemiceluloses favorecem a eliminação fecal de Ca, sem alterar, porém, o cálcio sérico nem provocar balanço negativo do mineral¹¹². Os efeitos das hemiceluloses sobre o Mg parecem ser menos pronunciados¹⁸. Em relação aos efeitos das hemiceluloses nos elementos-traço, a bibliografia mostra que há diminuição na absorção de Fe e Zn¹⁷⁴.

Pesquisas realizadas em ensaios *in vitro* mostram que os grupos carboxílicos do ácido D-galacturônico das pectinas ligam-se aos cátions bivalentes^{23,61}, o que explica que a influência da pectina na absorção de Zn depende de seu grau de metilação¹⁰. Dessa forma, pectinas mais esterificadas não mostraram esse efeito na biodisponibilidade de Zn em humanos¹⁵³. Há também uma interação entre a estrutura física da pectina e os minerais. Essa interação independe de seu grau de esterificação¹³⁵. Resultados de experimentos *in vitro* parecem contradizer o que foi dito anteriormente, pois tem-se observado que a pectina tem pouco efeito sobre a biodisponibilidade dos minerais, uma vez que é totalmente degradada no cólon e isso permite, como já foi comentado, que alguns minerais possam ser absorvidos nessa porção do intestino^{42,49,174}.

Em ensaios *in vitro* constatou-se que gomas, mucilagens e polissacarídeos relacionados são responsáveis pela retenção de minerais por meio da formação de complexos entre os metais e os grupos carboxílicos dos polissacarídeos¹⁷⁴. Esses resultados foram confirmados em estudos em ratos, tendo o efeito das fibras sobre os minerais sido proporcional ao grau de fermentação da fibra pela microbiota intestinal. Dessa forma¹⁵⁰, em ratos alimentados com rações contendo casca de *psyllium* (63 ± 15 mg/órgão), observou-se

uma diminuição no zinco hepático em relação àqueles alimentados com rações contendo celulose (98 ± 20 mg/órgão) ou fibra de algaroba (105 ± 15 mg/órgão). Algumas gomas apresentam propriedades de troca iônica que alteram a absorção de cálcio^{70,177}. Estudos realizados na Índia com adolescentes constataram que dietas suplementadas com determinado tipo de mucilagem provocam diminuição na absorção aparente e nas concentrações séricas de cálcio, ferro e fósforo⁸⁸. Contudo, em outras populações não se tem observado o efeito negativo das gomas na absorção de minerais, como cálcio, magnésio, ferro e cobre¹⁷⁴.

Em relação às fibras *insolúveis*, a celulose pode reter os íons metálicos por meio dos grupos de hidroxila livres, porém com uma capacidade menor de fixá-los quando comparada com os outros componentes da fibra. Mesmo assim, a presença de celulose em rações pode provocar diminuição da absorção aparente de todos os minerais na fase de crescimento de ratos.

O mecanismo responsável seria devido à diminuição do tempo de trânsito intestinal em decorrência do aumento da massa fecal⁷⁸. Por outro lado, segundo Behall¹², a adição de celulose na dieta basal para humanos não afetou o balanço mineral aparente. Outros dados mostram que a ingestão de celulose interfere na absorção de Zn e Ca, em especial se acompanhada de elevada ingestão de P, sobretudo se está na forma de fitato⁸⁵.

Substâncias associadas à fibra alimentar

É difícil distinguir se os efeitos observados pela ingestão de FA são devidos à fibra em si ou à ingestão simultânea de outras substâncias que a acompanham. Esse questionamento tem motivado diversas pesquisas no sentido de se verificar o que pode afetar mais a biodisponibilidade dos minerais: a fibra ou o fitato, os polifenóis do café e do chá ou a fibra do pão integral que se consome simultaneamente, os oxalatos das verduras ou sua fibra etc.

A interação fibra-fitatos-minerais é complexa. Numerosos trabalhos atribuem aos fitatos um efeito negativo da absorção de Ca, Mg, Zn, Fe etc.^{39,84,134,174} Os elementos que se mostraram mais vulneráveis são o Fe e o

Zn. Isso ocorre, talvez, por ambos estarem deficientes nas dietas ou pelos indivíduos estarem em situações fisiológicas vulneráveis. Objetivamente, a capacidade dos fitatos em se ligarem aos íons metálicos está relacionada com o grau de fosforilação da molécula. Sandberg *et al.*¹⁵³ verificaram que o penta e o hexafosfato de inositol reduzem a solubilidade do Fe, porém, isso não foi observado em moléculas de inositol com um número menor de radicais de fosfatos. A associação do fitato com a fibra *insolúvel*, por exemplo, no pão integral, provoca uma redução da disponibilidade *in vitro* de Ca, Fe e, especialmente, Zn¹⁸³. Contudo, se durante a fabricação do pão introduz-se a fitase, a disponibilidade do mineral melhora consideravelmente¹²³. Além disso, pesquisas indicam que as modificações nos teores dessas substâncias, referidas como “antinutricionais”, e na concentração dos minerais por meio de técnicas de manipulação genética de plantas podem contribuir positivamente na biodisponibilidade de minerais^{14,121}.

Em humanos, dietas ricas em fibra e oxalatos estão relacionadas com a absorção negativa de Ca, Mg e Zn⁸⁹. O mecanismo envolvido poderia ser a formação de complexos fibra-mineral-oxalato, mais difíceis de se romperem no trato gastrointestinal que os complexos oxalato-mineral ou fibra-mineral. Platt e Clydesdale¹³⁵ assinalaram na lignina a existência de locais específicos com afinidade pelos minerais. Observaram a existência de dois locais específicos para o Fe, nas condições de pH do duodeno; de dois locais com elevada afinidade para o Cu, e de um ou dois locais para o Zn. O mecanismo proposto é a formação de fortes complexos multidentados com os íons metálicos de transição em união com os grupos metoxila e hidroxila que atuam como ligantes. Além disso, sua capacidade de troca iônica pode ter um papel na retenção de minerais⁹³. Contudo observou-se que a lignina afeta a absorção de Fe e Zn em proporção menor que as fibras solúveis. Há poucos estudos sobre os efeitos dos ácidos fenólicos, flavonoides, polifenóis, taninos, entre outros, na biodisponibilidade de minerais. Geralmente, considera-se que os taninos inibem a absorção de minerais¹⁶. Chá e café são infusões amplamente consumidas em todo o mundo e contêm grande variedade de compostos fenólicos, alguns dos quais não foram ainda identificados. O Fe, tradicionalmente, é considerado o elemento mais afetado pela ingestão de ambas as bebidas^{18,32,57}. Além disso, a

influência negativa que o chá exerce sobre esse metal é superior à do café⁷². Por outro lado, a absorção real de Ca praticamente não se modifica na presença do café. O efeito mais evidente da bebida foi observado quando consumida de forma crônica, em que se nota aumento na eliminação urinária de Ca, provocando diminuição em sua retenção corporal^{184,191}. Com relação ao Cu foi observado que o chá favorece tanto sua solubilidade quanto sua absorção e retenção hepática¹⁸⁵. Por isso, não se deve descartar a possível interação entre Fe e Cu. Os mecanismos diretos de interação entre compostos fenólicos e minerais não estão bem estabelecidos. Sabe-se que o efeito adstringente dos taninos está relacionado com sua capacidade de precipitar proteínas e dessa forma poderia, indiretamente, diminuir a absorção de minerais. Brune *et al.*¹⁸ mostram que há interação entre determinados compostos fenólicos (ácido gálico, ácido tânico e ácido clorogênico) e o Fe. As informações relacionadas sobre o efeito da FA com outros minerais são muito escassas.

Efeito positivo da fibra alimentar na biodisponibilidade de minerais

O efeito negativo dos fitatos e de outros componentes associados à fração FA na absorção de alguns minerais¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ foi reavaliado a partir do momento em que se levou em consideração a passagem destes complexos para as porções distais do intestino. Pela fermentação bacteriana, frutanos (frutoligossacarídeos e inulina), galactoligossacarídeos, lactulose e outros oligossacarídeos resistentes, bem como polióis e amidos resistentes à digestão no intestino delgado, são intensamente metabolizados, proporcionando, dessa forma, ambiente favorável para a absorção desses minerais no intestino grosso^{17,40,48,196}. Esses efeitos, no entanto, estão intimamente relacionados à natureza do carboidrato fermentável e à concentração do mineral.

Efeitos positivos do consumo de frutanos e de outros carboidratos fermentáveis na absorção de minerais, como Ca, Mg e Fe, têm sido amplamente investigados e demonstrados pela utilização de diferentes protocolos experimentais^{9,102,125-127,131,197}.

A fermentação desses carboidratos no intestino grosso resulta na produção de AGCC, que, por sua vez, diminui o pH luminal e aumenta a concentração de minerais ionizados^{48,68,182} (Figura 9.1). Como consequência, ocorre aumento na solubilidade do mineral e estímulo para sua difusão passiva e ativa^{13,109}. Além disso, os AGCC podem influenciar de maneira direta a absorção mineral modificando a difusão de íons (p. ex., Ca-hidrogênio, Mg-hidrogênio) pela membrana do colonócito¹⁷⁶. Uma vez no meio intracelular, os íons H^+ se dissociam dos AGCC e são secretados para o lúmen, ao passo que os minerais são rapidamente absorvidos. Trinidad *et al.*¹⁷⁶ demonstraram que o acetato e o propionato possuem a capacidade de aumentar

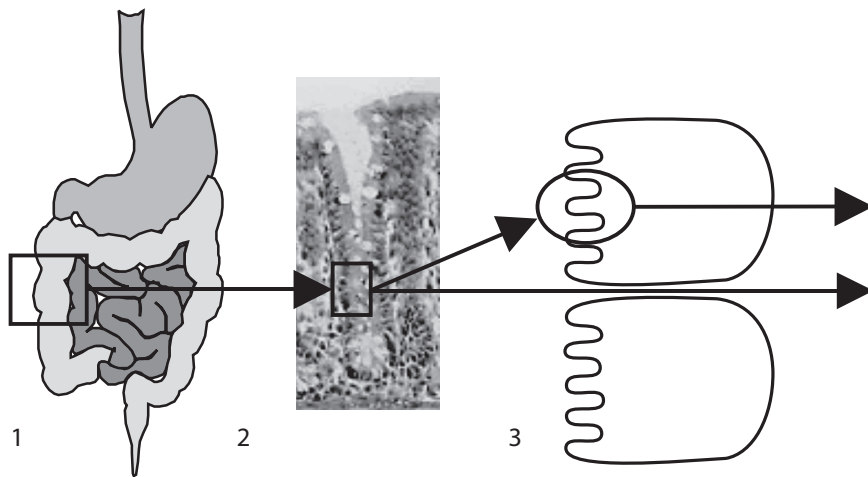


Figura 9.1. Prováveis mecanismos envolvidos na absorção de minerais no intestino grosso, após o consumo de carboidratos fermentáveis. Em 1, a produção de AGCC proporciona diminuição no pH e solubilização do mineral. Em 2, o desenvolvimento do ceco ocorre por causa da hiperplasia e hipertrofia nas células das criptas, acompanhado por maior fluxo sanguíneo na região. Esses dois mecanismos (1 e 2) poderiam estimular o fluxo de minerais pela via paracelular. Em 3, ocorre aumento da permeabilidade das junções oclusivas e consequente difusão paracelular; também ocorre aumento da expressão dos genes relacionados com o transporte de minerais, favorecendo, desse modo, a absorção pela via transcelular.

a absorção de Ca; o propionato, em virtude de sua maior solubilidade em lipídios, é absorvido mais rapidamente por meio de difusão direta, em uma forma protonada.

Outra hipótese foi sugerida por Mineo *et al.*¹¹⁵, que por estudos realizados *in vitro* demonstraram que vários tipos de carboidratos resistentes, incluindo diferentes dissacarídeos, promovem a absorção de Ca por meio do aumento da permeabilidade das junções oclusivas. Além disso, a fermentação de carboidratos, em ratos, também é acompanhada por hipertrofia do ceco, efeito que poderia aumentar a superfície absorptiva para os minerais^{48, 77,87,96,100,144,151,155,195} (Figura 9.1). Tem sido sugerido que o desenvolvimento na parede do ceco deve-se a uma combinação entre hipertrofia e hiperplasia das células¹⁴¹, bem como a um aumento na bifurcação de criptas⁹⁹. Além disso, esses efeitos são acompanhados por aumento do fluxo sanguíneo e por vasodilatação das artérias do ceco^{47,96,195,197}.

Polissacarídeos resistentes e biodisponibilidade de minerais

Estudos com ratos demonstraram efeitos positivos no aproveitamento de minerais após o consumo de determinados tipos de amidos resistentes (AR)^{105,108,197}. O amido é classificado segundo sua estrutura físico-química e sua suscetibilidade à hidrólise enzimática. De acordo com Englyst *et al.*⁵⁴, o amido divide-se em rapidamente digerível, lentamente digerível e AR à digestão no intestino delgado. Este AR, por sua vez, é constituído por quatro tipos de amido: o tipo 1, que representa o grânulo de amido fisicamente inacessível na matriz do alimento; o tipo 2, que compreende os grânulos de amido nativo, encontrados no interior da célula vegetal; o tipo 3, que consiste em polímeros de amido retrogradado (principalmente de amilose), produzidos quando o amido é resfriado após a gelatinização; e o tipo 4, que se evidencia quando o amido sofre modificações em sua estrutura química¹⁰¹.

O AR é definido, em termos fisiológicos, como “a soma do amido e dos produtos da sua degradação que não são digeridos e absorvidos no intestino

delgado de indivíduos sadios”. Desse modo, essa fração do amido apresenta comportamento similar ao da FA e tem sido relacionada a efeitos benéficos locais (prioritariamente no intestino grosso) e sistêmicos, por uma série de mecanismos. Em animais, o consumo de AR tem sido associado à intensa fermentação bacteriana nas regiões distais do intestino grosso, acompanhada por um aumento no peso e no fluxo sanguíneo na região do ceco^{48,105,195}.

Younes *et al.*¹⁹⁵ verificaram aumento na absorção de Ca em ratos alimentados com dieta suplementada com AR e diferentes teores de Ca (3 e 6 g/kg). Esse aumento foi 77% maior nas dietas com 6 g/kg de Ca do que nas dietas com 3 g/kg. Lopez *et al.*¹⁰⁵ evidenciaram aumento na absorção aparente de Ca, Mg, Fe, Zn e Cu após o consumo de AR dos tipos 2 e 3. Por outro lado, embora Schulz *et al.*¹⁵⁸ tenham verificado diminuição do pH e elevação das concentrações de Ca na fase líquida do conteúdo do ceco, após o consumo desses tipos de AR somente o consumo do tipo 2 proporcionou efeitos semelhantes na região do íleo. Ainda, segundo Lopez *et al.*¹⁰⁸, a solubilização dos sais de Ca no ceco ocorre em resposta à acidificação luminal provocada pelos AGCC produzidos em resposta à fermentação do AR.

Além disso, o uso do AR tem sido associado à utilização de determinados tipos de fibras, com a finalidade de avaliar os eventuais efeitos resultantes dessas interações na biodisponibilidade de minerais. Younes *et al.*¹⁹⁷ investigaram, em ratos, o efeito sinérgico entre o AR tipo 2 e a inulina em parâmetros relacionados à fermentação no ceco e na absorção intestinal e na concentração plasmática de Ca e Mg de ratos. Os resultados do estudo demonstraram aumento significativo na concentração dos dois minerais na fase solúvel do conteúdo do ceco, acompanhado por maior absorção intestinal nos animais que consumiram a mistura dos dois carboidratos em relação àqueles que os consumiram separadamente.

Lopez *et al.*¹⁰⁶ demonstraram, em ratos, que os efeitos inibitórios no balanço mineral após o consumo de fitatos foram completamente sobrepujados após o consumo de AR. Tais resultados foram corroborados em outro estudo¹⁰⁸, em que rações contendo farelo de trigo foram suplementadas com 20% de AR do tipo 2. De acordo com os autores, a fermentação bacteriana do AR no intestino grosso foi responsável pela quebra do complexo formado

entre a fibra, o fitato presente no farelo de trigo e o mineral, permitindo que este último se tornasse prontamente disponível para a absorção.

Os mesmos efeitos observados na fisiologia do intestino grosso, após o consumo de AR, também foram observados em ratos após o consumo de pectina, incluindo pronunciada redução no pH e aumento no peso da parede e na concentração de AGCC na região do ceco. Tais efeitos, em princípio, poderiam influenciar positivamente a absorção mineral. Nesse sentido, Demigné *et al.*^{47,48} verificaram maior fluxo de minerais do intestino delgado em direção ao ceco, incluindo K, Mg e Ca, em animais alimentados com rações suplementadas com 10% de pectina quando comparados aos animais do grupo controle.

Oligossacarídeos resistentes e biodisponibilidade de minerais

Um grupo de componentes funcionais que tem recebido considerável atenção, em virtude de seus efeitos positivos na biodisponibilidade de minerais, é o dos oligossacarídeos resistentes à digestão no intestino delgado. Entre esses, os frutanos são objeto da maioria dos estudos, os quais foram conduzidos utilizando-se diferentes protocolos experimentais.

Frutanos são carboidratos de reserva constituídos por uma ou mais (até setenta) unidades de frutose, ligadas (GFn) ou não (Fn) a uma molécula terminal de sacarose^{43,144}. Podem apresentar estrutura linear ou ramificada, com moléculas unidas por ligações frutossil-frutose do tipo beta(2→6), vistas em frutanos do tipo levano, ou ligações beta(2→1), encontradas em frutanos do tipo inulina^{21,144} (Figura 9.2). Por sua vez, frutanos do tipo inulina se dividem em dois grupos de componentes: a inulina e seus produtos de hidrólise (oligofrutose), e os frutoligossacarídeos (FOS), sintetizados a partir da sacarose. Em geral, esses carboidratos são diferenciados por seu GP. O GP da inulina pode variar de duas a setenta unidades monossacarídicas, com valor médio de dez. A oligofrutose e os FOS são termos sinônimos utilizados para descrever frutanos com GP menor que dez^{21,145}.

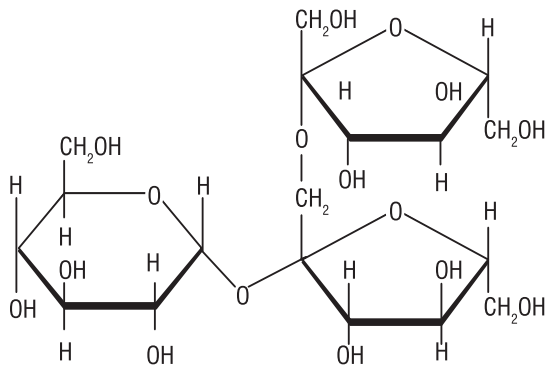


Figura 9.2. Representação da estrutura química geral dos frutanos.

Em 1993, Rémésy *et al.*¹⁴¹ observaram em ratos alimentados com 15% de inulina um aumento na concentração de Ca na fase solúvel do conteúdo do ceco. Esse efeito resultou em considerável elevação na absorção cecal desse mineral, quando comparado com o grupo controle. Os autores atribuíram parte desse efeito à fermentação da inulina no intestino grosso, que resultou em um pH particularmente ácido no lúmen intestinal, o que, por sua vez, aumentou a disponibilidade do Ca para a absorção.

Levrat *et al.*⁹⁶ avaliaram, em ratos, os efeitos de diferentes concentrações de inulina (5, 10 e 20% na ração) na absorção aparente de Ca e Mg. Os autores observaram que o aumento na absorção de Ca ocorreu em uma maneira dose-dependente, fato que não foi verificado para o Mg. Já Wolf *et al.*¹⁹² estudaram o efeito dos FOS (1, 3 e 5% na ração) na absorção aparente e no balanço de diversos minerais, incluindo Ca, P, Mg, Fe e Zn, e verificaram que só a absorção de Mg, no grupo que recebeu 5% de FOS na ração, foi significativamente maior que a do grupo controle.

O consumo de 5% de oligofrutose em uma dieta suplementada com 1% de Ca reduziu de maneira persistente o teor de Ca nas fezes de ratos ovariectomizados ao longo de 4 e 8 semanas de experimento. Após 16

semanas, tal efeito se tornou expressivo^{17,154}. Brommage *et al.*¹⁷ evidenciaram um aumento significativo na absorção de Ca (cerca de 65%) em ratos alimentados com dietas suplementadas com 5% de oligofrutose e outros carboidratos fermentáveis. Com a mesma concentração de FOS na ração (5%), Lobo *et al.*¹⁰² e Ohta *et al.*¹³⁰ verificaram efeitos positivos na absorção de Ca e Mg no intestino grosso, utilizando animais saudáveis, deficientes em Mg ou submetidos à cirurgia para retirada do ceco^{9,125-127}. Recentemente, Coudray *et al.*³⁸, utilizando isótopos estáveis, demonstraram um aumento significativo na absorção de Zn e Cu em ratos após o consumo de inulina e observaram que esse efeito foi maior nos animais com 3 e 6 meses de idade, quando comparados com os de 11 e 21 meses de idade.

A combinação de frutanos com diferentes GP também tem sido avaliada no aproveitamento mineral, em especial no de Ca. Coudray *et al.*³⁶ verificaram um pronunciado aumento na absorção intestinal e no balanço de Ca em ratos alimentados com rações suplementadas com mistura de inulina (GP médio de 25) e oligofrutose (GP médio de 4), em relação aos animais controle. Tendência similar foi observada por Kruger *et al.*⁹², que verificaram menor concentração de Ca nas fezes e maior absorção mineral aparente em ratos que consumiram 5% de oligofrutose. De acordo com os autores, tal combinação permitiu a manutenção de um padrão de fermentação ao longo de todo o intestino grosso, o que, conseqüentemente, resultou em maior eficiência da absorção do mineral. Por meio da produção do butirato, os FOS podem ainda influenciar indiretamente o aumento da absorção de Ca, em virtude do reconhecido efeito na proliferação celular proporcionado pelo butirato^{94,138,162}. Além disso, o mecanismo ativo de absorção intestinal de Ca pode ser influenciado pelo butirato. Foi demonstrado aumento na atividade do receptor para $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, estimulada pelo butirato de sódio, em cultura primária de células de rins de aves^{6,154}. A absorção de Ca, estimulada pelos FOS, pode, ainda, ocorrer em resposta a um aumento na expressão da calbindina (proteína transportadora de Ca) e de outras proteínas envolvidas no transporte de Ca (claudina e aquaporina) na mucosa do intestino grosso, em um mecanismo independente da regulação pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^{129,130,140,168}. No entanto, estudo recente sugere que a regulação da expressão da calbindina em

resposta à fermentação bacteriana dos frutanos no intestino grosso de ratos ocorre em nível transcricional, possivelmente envolvendo a participação dos fatores de transcrição VDR e Cdx-2⁶¹.

Embora em modelos experimentais utilizando-se ratos os benefícios da ingestão de oligossacarídeos resistentes sobre a absorção de minerais estejam sendo comprovadamente demonstrados, em humanos a quantidade de estudos ainda é limitada. Entretanto, para o Ca, as poucas pesquisas realizadas indicam que os efeitos positivos parecem ocorrer sob condições nas quais a necessidade do mineral é maior, como na adolescência e em mulheres no período após a menopausa^{35,166}.

Tahiri *et al.*¹⁶⁶ verificaram que o consumo diário de 10 g de FOS por um período de 5 semanas não modificou a absorção intestinal de Ca em mulheres que se encontravam no período pós-menopausa. Por outro lado, Van Den Heuvel *et al.*¹⁸¹, em estudo com mulheres nesse período, observaram que o consumo de 10 g de lactulose por 9 dias proporcionou absorção de Ca significativamente maior ($p < 0,01$) que o grupo controle. Recentemente, Abrams *et al.*² demonstraram aumento na absorção de Ca e na mineralização óssea em adolescentes de ambos os sexos após o consumo de uma mistura de frutanos de cadeia curta e longa (8 g/dia) por 1 ano. Os autores sugeriram ainda que os resultados podem ter sido afetados por modificadores genéticos da absorção de Ca, incluindo polimorfismos no gene *Fokl*. Em relação ao Mg, o consumo de doses moderadas de FOS (10 g/dia) por um período de 5 semanas aumentou a absorção do mineral em mulheres no período pós-menopausa¹⁶⁵.

Outros carboidratos e seus efeitos na biodisponibilidade de minerais

Embora esteja bem documentado na literatura que o Ca presente em produtos lácteos é rapidamente absorvido por causa da presença da lactose, a influência de dissacarídeos resistentes na absorção de minerais tem recebido atenção apenas recentemente.

A absorção intestinal de Ca e Mg foi avaliada por Hara *et al.* em estudos nos quais animais nefrectomizados, gastrectomizados ou ovariectomizados consumiram hidrolisado de goma de guar hidrolisada, uma fibra com baixa viscosidade e altamente fermentável^{74-76,188}. Em todos os estudos foi demonstrado que o consumo da fibra aumentou a absorção intestinal dos minerais.

Demigné *et al.*⁴⁷ demonstraram que o consumo de 10% de lactulose elevou significativamente a concentração cecal de Ca em ratos, em relação ao grupo controle. Trinidad *et al.*¹⁷⁶, por meio de ensaios *in vitro*, verificaram que a lactulose pode ligar-se ao Ca e reduzir sua disponibilidade no intestino delgado; entretanto, no cólon, tal mineral poderia ser liberado para absorção, dada a intensa fermentação bacteriana da lactulose.

Estudos realizados *in vitro* foram conduzidos utilizando outros carboidratos, incluindo polióis (maltitol, eritritol, xilitol e sorbitol), polidextrose e anidrido de difrutose, que é um dissacarídeo obtido a partir da hidrólise da inulina^{115,157}. Mineo *et al.*¹¹⁵ verificaram que polióis estimulam a absorção de Ca *in vitro*, utilizando câmaras de Ussing. Estudos posteriores realizados pelo mesmo grupo^{116,117} demonstraram que os efeitos proporcionados por dissacarídeos resistentes, como melibiose e anidrido de difrutose III e IV, na absorção de minerais (Ca, Mg e Zn), envolvem o aumento da permeabilidade das junções oclusivas nos epitélios jejunal, ileal, cecal e colônico de ratos.

A absorção de Fe prejudicada devida à ingestão do ácido tânico foi parcialmente prevenida após a ingestão de anidrido de difrutose III, em ratos. O consumo de fibra de soja solúvel em água, em ratos totalmente gastrectomizados, submetidos a exercícios físicos voluntários, melhorou o desempenho e preveniu a anemia causada pela gastrectomia¹⁶⁰.

Efeitos sobre a mineralização óssea

A osteoporose é enfermidade crônica, multifatorial, relacionada à perda progressiva da massa óssea, geralmente de progressão assintomática até que haja fraturas. A ocorrência da osteoporose está na dependência do pico de

massa óssea e da subsequente velocidade de perda óssea^{7,80}. Durante a infância e a adolescência, a massa óssea se forma progressivamente e o acréscimo de Ca continua durante a fase de consolidação óssea, depois que a estatura adulta é alcançada. Ao término da consolidação, quando a quantidade máxima de osso foi acumulada, diz-se que o adulto atingiu sua massa óssea máxima (ou pico de massa óssea), embora sua cronologia possa variar com a idade do indivíduo e com a região do esqueleto^{22,189}.

Tem sido sugerido que cerca de 80% da variação da massa óssea é pre-determinada por fatores genéticos; contudo, fatores étnicos, ambientais, sociais e culturais constituem-se, também, em fatores associados à possibilidade do desenvolvimento da osteoporose. Outras evidências relativas de risco são atribuídas a tabagismo, alcoolismo, cafeína em altas doses, estresse emocional, doenças metabólicas, como *diabetes mellitus*, hipogonadismo e artrite reumatoide, baixa ingestão de Ca, além de condições que alterem sua absorção intestinal, como síndromes de má absorção, pancreatite crônica e gastrectomias^{8,22}.

A partir do conceito de que a osteoporose resulta de uma perda progressiva de massa óssea, tanto em densidade quanto em qualidade, e reconhecendo-se que essa perda é menor nos indivíduos que, durante a infância e a adolescência, conseguiram formar mais massa óssea, é conveniente afirmar que a prevenção da enfermidade deve ter início já na infância. Assim, durante esse período, a importância de uma dieta e de programas de exercícios adequados deve ser levada em consideração⁷.

Nesse sentido, estudos envolvendo os efeitos dos carboidratos fermentáveis na absorção intestinal de minerais têm sido conduzidos com a finalidade de avaliar a extensão da sua contribuição na mineralização óssea. Em 1998, Ohta *et al.*¹²⁷ verificaram em ratos submetidos à gastrectomia total que a densidade e o conteúdo mineral ósseo, no fêmur e na tíbia, eram significativamente maiores nos animais que consumiram dieta suplementada com 7,5% de FOS, em relação ao grupo controle. Esse efeito foi corroborado em estudos posteriores^{81,120}, nos quais a massa óssea e a estrutura do fêmur de ratos gastrectomizados, submetidos a dietas suplementadas com 7,5% de FOS, foram avaliadas utilizando-se tomografia computadorizada e análises

histomorfométricas, demonstrando a contribuição dos FOS na prevenção dos sintomas relacionados à gastrectomia.

Takahara *et al.*¹⁶⁷ verificaram valores médios significativamente maiores para o volume trabecular ósseo, da metáfise e do colo do fêmur, em ratos em crescimento que consumiram uma dieta suplementada com 5% de FOS ($33,8 \pm 5,91\%$ e $78,3 \pm 1,82\%$, respectivamente), em relação ao grupo controle ($25,3 \pm 6,06\%$ e $72,7 \pm 5,17\%$, respectivamente). Roberfroid *et al.*¹⁴⁶ avaliaram por absorciometria de raios X de energia dupla (DEXA – *dual-energy x-ray absorptiometry*) a densidade mineral óssea do corpo total de ratos em crescimento alimentados com dietas suplementadas com diferentes teores de inulina (0, 5 e 10%) e Ca (0,2; 0,5 e 1%) ao longo de 22 semanas. De acordo com os autores, os efeitos foram mais pronunciados quando o teor de inulina na dieta aumentou de 0 para 5% ($p < 0,001$), independentemente do teor de Ca na dieta.

Esses efeitos também têm sido confirmados com outros carboidratos fermentáveis. Chonan e Watanuki³⁰ demonstraram que o consumo de 5% de galacto-oligossacarídeo (GOS), carboidrato derivado da hidrólise bacteriana da lactose, resultou em significativo aumento no conteúdo de Ca no fêmur e na tíbia de ratos saudáveis alimentados com rações suplementadas com 0,5% de Ca. Em animais ovariectomizados, o mesmo grupo³¹ verificou que o conteúdo de Ca na tíbia e o peso das cinzas no fêmur foram significativamente maiores nos animais que consumiram os GOS em relação aos animais controle, prevenindo, dessa forma, a perda óssea ocasionada pela ovariectomia.

A absorção intestinal e o conteúdo de Ca e a resistência óssea foram avaliados no fêmur de ratos alimentados com rações suplementadas com maltitol⁶⁴. Os autores observaram que a carga máxima necessária para a fratura do fêmur, medida por ensaio de flexão em 3 pontos, foi 13% maior nos animais que consumiram poliols que a dos animais do grupo controle. As propriedades mecânicas também foram avaliadas no fêmur de ratos idosos alimentados com rações suplementadas com 10% de xilitol¹¹⁰. Outro estudo avaliou, em ratos, o efeito do consumo de anidrido de difrutose III associado a exercícios voluntários de corrida, na densidade e na resistência do fêmur e

da tíbia¹⁶¹. Os autores observaram que a combinação do exercício físico com o consumo dos carboidratos fermentáveis aumentou aditivamente todos os parâmetros estudados.

Os mecanismos envolvidos no aumento da mineralização óssea após a suplementação com carboidratos fermentáveis (em especial, os frutanos) têm sido discutidos. Zafar *et al.*¹⁹⁸ verificaram, em ratos, que o aumento significativo na absorção intestinal de Ca, nos animais que consumiram os frutanos, diminuiu o *turnover* ósseo por meio da diminuição da reabsorção osteoclástica. Kruger *et al.*⁹² observaram, em ratos em crescimento, uma diminuição significativa na excreção urinária de fragmentos do colágeno tipo I, um marcador bioquímico de reabsorção óssea, com o consumo de inulina, após 4 semanas de experimento. O efeito inibidor da reabsorção óssea dos frutanos foi também observado por Nzeusseu *et al.*¹²⁴, que demonstraram uma significativa diminuição nos níveis séricos de telopeptídeo-C.

Dados recentes obtidos por Lobo *et al.*¹⁰⁴, utilizando a histomorfometria óssea, demonstram uma diminuição de 62% e 63% no número de osteoclastos (N.Oc/T.Ar) e na superfície ocupada por osteoclastos (Oc.S/BS), respectivamente, na metáfise do fêmur de ratos alimentados com 10% de frutanos de baixo GP por 33 dias.

O remodelamento ósseo é um processo dinâmico que envolve a síntese de matriz mineralizada pelos osteoblastos e a reabsorção óssea pelos osteoclastos. A osteoclastogênese é controlada por dois receptores, o ativador do fator nuclear kB (Rank) e a osteoprotegerina (OPG), bem como por um ligante do Rank (Rank-L)¹³⁶. Com a ligação do Rank ao seu ligante, ocorre estímulo para sobrevivência e diferenciação dos osteoclastos¹³⁶. De maneira oposta, a ligação do Rank-L com a OPG leva à redução no número de osteoclastos e, conseqüentemente, à diminuição da osteoclastogênese e ao aumento na apoptose dos osteoclastos¹³⁶. A OPG é constitutivamente expressa na mucosa intestinal, e essa expressão é aumentada em tecidos inflamados^{121,186}. Em estudo *in vitro*, Vidal *et al.*¹⁸⁶ mostraram que a OPG foi expressa em uma linhagem de células da mucosa intestinal (IEC) e que inibiu a reabsorção óssea em células HT²⁹. Desse modo, se os efeitos tróficos no epitélio intestinal, resultantes da fermentação bacteriana, podem afetar

a expressão de OPG no intestino grosso e, como consequência, levar à diminuição na reabsorção óssea *in vivo*, esse mecanismo poderia explicar os efeitos protetores dos frutanos na fisiologia óssea.

Efeitos na biodisponibilidade de ferro

O processo de absorção intestinal de Fe é regulado, em parte, por sua concentração intracelular. Em geral, íons Fe^{3+} chegam à membrana apical e são reduzidos por meio de uma redutase (*Dcytb*; citocromo b duodenal), à Fe^{2+} que, por ser solúvel no pH do lúmen intestinal, é mais biodisponível.

Em seguida, é absorvido por uma proteína (*DMT-1*; transportador de metais divalentes-1), localizada na membrana apical das células intestinais⁵⁹. O Fe pode ser armazenado como ferritina ou ser transferido para a membrana basolateral, onde será exportado pela ação coordenada da ferroportina, outro transportador de Fe, e a hefaestina, uma ferroxidase que converte o Fe novamente para a valência Fe^{3+} . O Fe então será transportado pela circulação ligado à transferrina, onde será distribuído pelos tecidos-alvo⁶⁷. A quantidade de Fe transferida para a circulação é influenciada, por fim, pelas reservas de Fe no organismo. Dessa forma, quando os estoques de Fe encontram-se reduzidos ou quando existe aumento na eritropoiese, a absorção intestinal de Fe é aumentada, basicamente, como consequência de alterações na expressão das proteínas *Dcytb*, *DMT-1* e ferroportina. Essas alterações são reguladas pela hepcidina, um hormônio produzido pelo fígado que atua bloqueando a exportação do Fe pelas células intestinais, pela internalização e degradação da ferroportina no meio intracelular⁴⁵.

A influência do consumo de frutanos na absorção intestinal e na biodisponibilidade de minerais, em particular na de Ca e Mg, vem sendo estudada por alguns grupos no Brasil e no mundo^{102,103,154,155}. Os dados apontam para um aumento na biodisponibilidade mineral, possivelmente relacionado com alterações no número de células e na bifurcação das criptas intestinais, que aumentariam a superfície para absorção desses minerais¹⁰³. Além disso, verificou-se que outros minerais são afetados (Fe, Cu e Zn), sendo este efeito

influenciado pela matriz alimentar, mais especificamente a composição em lipídios da dieta¹⁰⁴.

Em relação ao Fe, Yasuda *et al.*¹⁹⁴ recentemente observaram aumento na eficiência da recuperação da hemoglobina em leitões alimentados com rações contendo 4% de frutanos purificados (inulina), efeito que se correlacionou com a concentração de Fe solúvel no conteúdo do intestino grosso dos animais. Esses efeitos confirmaram aqueles que haviam sido observados por Ohta *et al.*¹²⁸ em ratos anêmicos em decorrência da gastrectomia. Em estudo posterior, o mesmo grupo¹⁶⁹ verificou, por RT-PCR (reação em cadeia da polimerase em transcrição reversa) semiquantitativa, aumento na expressão de genes que codificam para proteínas envolvidas com o transporte e armazenamento de Fe, tais como o DMT-1 (transportador de metais divalentes), ferritina e receptor de transferrina, nos leitões alimentados com a inulina após 5 semanas de intervenção. Esses dados sugerem que a fermentação bacteriana desses carboidratos pode afetar a absorção transcelular no intestino, o transporte pelo sangue e o armazenamento intracelular de Fe.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A partir dos estudos realizados nos últimos 20 anos, fica claro que o efeito da FA na biodisponibilidade dos minerais depende, sobretudo, da natureza da fibra (*solúvel/insolúvel*, fermentável/não fermentável); da quantidade de FA consumida; da presença na dieta de compostos associados, como fitatos; e da homeostase do mineral estudado.
- A FA pode comprometer a biodisponibilidade de minerais, como Ca, Zn, Fe e Mg, sobretudo quando essas fibras estão associadas a fitatos, oxalatos e substâncias fenólicas.
- Esse efeito adquire importância particular em determinados grupos vulneráveis da população, como idosos, gestantes, adolescentes e crianças e em indivíduos com ingestão deficitária de micronutrientes.
- Prebióticos, como inulina, oligofrutose, FOS, glicoligossacarídeos e galactoligossacarídeos, estimulam a absorção e a retenção de minerais,

em particular Mg, Ca e Fe. Esses efeitos parecem ser influenciados pela matriz alimentar, mais especificamente a composição em lipídios da dieta. Porém, a maioria dos experimentos foi realizada em ratos.

- Em humanos, tem sido observado efeito positivo dos prebióticos na absorção de Ca e, principalmente, em condições em que há maior necessidade desse mineral (p. ex., na adolescência e na pós-menopausa).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDULLA, M. et al. Nutrient intake and health status of lacto vegetarians: chemical analysis of diets using the duplicate portion sampling techniques. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 40, p. 325-38, 1984.
2. ABRAMS, S. A. et al. A combination of prebiotic short and long-chain inulintype fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 82, p. 471-6, 2005.
3. AFSANA, K. et al. Ingestion of an indigestible saccharide, difructose anhydride III, partially prevents the tannic acid-induced supression of iron absorption in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 133, p. 3553-60, 2003.
4. AMMANN, P. et al. Calcium absorption in rat large intestine *in vivo*: availability of dietary calcium. *Am. J. Physiol.*, v. 251, n. 14, p. G14-G18, 1986.
5. ANDERSON, B. M. et al. The iron and zinc status of long-term vegetarian women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 34, p. 1042-48, 1981.
6. ANITA, C. M.; ANTHONY, W. N. Effects of sodium butyrate on 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity in primary chick kidney cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, Amsterdã, v. 84, p. 99-107, 1992.
7. ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA. Epidemiologia e prevenção das fraturas por osteoporose. *São Paulo Med. J.*, São Paulo, v. 113 (suppl. 4), p. 13-8, 1995.
8. ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA. Osteoporose no Brasil: aspectos epidemiológicos e fatores de risco. *São Paulo Med. J.*, São Paulo, v. 113 (suppl. 4), p. 7-9, 1995.
9. BABA, S. et al. Fructooligosaccharides stimulate the absorption of magnesium from the hindgut in rats. *Nutr. Res.*, Tarrytown, v. 16, n. 4, p. 657-66, 1996.
10. BAGHERI, S.; GUEGUEN, L. Effect of wheat bran and pectin on the absorption and retention of phosphorous, calcium, magnesium and zinc by the growing pig. *Reprod. Nutr. Rev.*, v. 25, p. 705-16, 1985.
11. BASSON, M. D.; SGAMBATI, S. A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism*, v. 47, n. 2, p. 133-4, 1998.
12. BEHALL, K. M. Mineral balance in adult men: effect of four refined fibers. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 46, p. 307, 1987.
13. BOUGLÉ, D. et al. Influence of short-chain fatty acids on iron absorption by proximal colon. *Scand. J. Gastroentero.*, Oslo, v. 37, p. 1008-11, 2002.

14. BOUIS, H. E. Micronutrient fortification of plants through plant breeding: can it improve nutrition in man at low cost? *Proc. Nutr. Soc.*, Oxon, v. 62, n. 2, p. 403-11, 2003.
15. BRASIL. Resolução n. 360 de 23 de dezembro de 2003. *Diário Oficial da União*, Brasília, 26/12/2003. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova regulamento técnico sobre rotulagem nutricional obrigatória de alimentos embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/40_01rdc.html. Acessado em 15 ago. 2002.
16. BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* v. 56, n. 11, p. 317-33, 1998.
17. BROMMAGE, R. et al. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 123, p. 2186-94, 1993.
18. BRUNE, M. et al. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 43, p. 547-58, 1989.
19. BUSH, R. S.; MILLIGAN, L. P. Study of mechanism of inhibition of ketogenesis by poropionate in bovine liver. *Can. J. Animal Sci.*, v. 51, p. 121-7, 1971.
20. CAPITO, S. M. P.; FILISSETTI, T. M. C. C. Inulina: um ingrediente promissor. *Cad. Nutr.*, v. 18, p. 1-11, 1999.
21. CARABIN, I. G.; FLAMM, W. G. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Regul. Toxicol. Pharm.*, Duluth, v. 30, p. 268-82, 1999.
22. CASHMAN, K. D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 87 (suppl. 2), p. S169-S177, 2002.
23. CASTERLINE, J. L.; KU, Y. Binding of zinc to apple fibre, heat bran, and fiber components. *J. Food Sci.*, v. 58, p. 365-8, 1993.
24. CHAMP, M. et al. Advances in dietary fibre characterization. 1. Definition of dietary fibre, physiological relevance, health benefits and analytical aspects. *Nutr. Res. Rev.*, v. 16, p. 71-82, 2003.
25. CHEN, H. L. et al. Mechanisms by wheat bran and oat bran increase stool weight in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 68, n. 3, p. 711-9, 1998.
26. CHERBUT, C. et al. Action of guar gum on the viscosity of digestive contents and on the gastrointestinal motor function in pigs. *Digestion*, v. 46, p. 205-13, 1990.
27. CHERBUT, C. et al. Involvement of small intestinal motility in blood glucose response to dietary fibre in man. *Br. J. Nutr.*, v. 71, p. 675-85, 1994.
28. CHO, S. et al. The structure and chemistry of dietary fiber. In: CHO, S. et al. *Dietary fiber analysis and applications*. Gaithersburg, AOAC International, 1997, p. 11-48.
29. CHO, S. S. et al. The influence of wheat and bran on mineral nutriture. In: CHO, S. S.; DREHER, M. L. (eds.) *Handbook of dietary fiber*. Nova York: Marcel Dekker, Inc., 2001, p. 227-57.
30. CHONAN, O.; WATANUKI, M. The effect of 6'-galactooligosaccharides on bone mineralization of rats adapted to different levels of dietary calcium. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, Berna, v. 66, n. 11, p. 244-9, 1995.
31. CHONAN, O. et al. Effect of galactooligosaccharides on calcium absorption and preventing bone loss in ovariectomized rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* Tóquio, v. 59, p. 236-9, 1995.
32. CHRISTIAN, C.; SESHADRI, S. Counteracting the inhibitory effect of tea on the *in vitro* availability of iron from cereal meals. *J. Sci. Food Agric.*, v. 49, p. 431-6, 1989.

33. CLAYE, S. S. et al. *In vitro* mineral binding capacity of five fiber sources and their insoluble components for copper and zinc. *Plant Foods Hum. Nutr.*, v. 49, n. 4, p. 257-69, 1996.
34. CLAYE, S. S. et al. *In vitro* mineral binding capacity of five fiber sources and their insoluble components for magnesium and calcium. *Food Chem.*, v. 61, n. 3, p. 333-8, 1998.
35. COUDRAY, C. et al. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v. 51, p. 375-80, 1997.
36. COUDRAY, C. et al. Effects of inulin-type fructans of different chain length and type of branching on intestinal absorption and balance of calcium and magnesium in rats. *Eur. J. Nutr.*, v. 42, p. 91-8, 2003.
37. COUDRAY, C. et al. Effects of dietary fibres on magnesium absorption in animals and humans. *J. Nutr.*, v. 133, p. 1-4, 2003.
38. COUDRAY, C. et al. Dietary inulin intake and age can affect intestinal absorption of zinc and copper in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 136, p. 117-22, 2006.
39. COUZY, F. et al. Effect of dietary phytic acid on zinc absorption in the healthy elderly as assessed by serum concentration curve test. *Br. J. Nutr.*, v. 80, p. 177-82, 1998.
40. CUMMINGS, J. H.; ENGLYST, H. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 61 (suppl.), p. 938S-45S, 1995.
41. CUMMINGS, J. H.; MACFARLANE, G.T. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 87, p. S145-S151, 2002.
42. CUMMINGS, J. H. et al. The digestion of pectin in human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. *Br. J. Nutr.*, v. 41, p. 477-85, 1979.
43. CUMMINGS, J. H. et al. A new look at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v. 51, p. 417-23, 1997.
44. CUMMINGS, J. H. et al. Prebiotic digestion and fermentation. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 73 (suppl.), p. 415S-20S, 2001.
45. DARSHAN, D.; ANDERSON, G. J. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J. Gastroenterol.*, v. 13, p. 4737-45, 2007.
46. DELARGY, H. J. et al. Effects of amount and type of dietary fibre (soluble and insoluble) on short-term control of appetite. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v. 47, n. 1, p. 67-77, 1997.
47. DEMIGNÉ, C. et al. Effects of feeding fermentable carbohydrates on the cecal concentrations of minerals and their fluxes between the cecum and blood plasma in the rat. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 119, p. 1625-30, 1989.
48. DEMIGNÉ, C. et al. Interactions between large intestine fermentation and dietary calcium. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v. 49, n. 3, p. S235-S238, 1995.
49. DREWS, L. M. et al. Effect of dietary fibre on copper, zinc, and magnesium utilization by adolescent boys. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 32, p. 1893-7, 1979.
50. ELHARDALLOU, S. B.; WALKER, A. F. Binding of iron by three starchy legumes in the presence of iron alone, with calcium or with calcium, zinc, magnesium and copper. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v. 43, p. 61-8, 1992.
51. ELHARDALLOU, S. B.; WALKER, A. F. Binding of Ca by three starchy legumes in the presence of Ca alone, with calcium or with Fe, Zn, Mg and Cu. *Food Chem.*, v. 53, p. 379-84, 1995.

52. ELLIS, P. R. et al. The effect of high-molecular-weight guar gum on net apparent glucose absorption and net apparent insulin and gastric inhibitory polypeptide production in the growing pig: Relationship to rheological changes in jejunal digesta. *Br. J. Nutr.*, v. 74, p. 539-56, 1995.
53. ENGELHARDT, W. V. Absorption of short-chain fatty acids from the large intestine. In: CUMMINGS, J. H. et al. (eds.) *Physiological and clinical aspects of shortchain fatty acids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995, p. 149-70.
54. ENGLYST, H. N. et al. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v. 46, n. 2, p. S33-S50, 1992.
55. ESTADOS UNIDOS. [AACC] American Association of Cereal Chemists. Dietary Fiber Technical Committee. The definition of dietary fiber. *Cereal Foods World*, v. 46, p. 112-26, 2001.
56. ESTADOS UNIDOS. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 97, p. 1317-21, 1997.
57. FARKAS, C. S.; LE RICHE, W. H. Effect of tea and coffee consumption on nonhaem iron absorption. Some question about milk. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*, v. 41C, p. 161-3, 1987.
58. FILIPPOV, M. P. et al. Investigation on ion exchange on films pectin substances by infrared spectroscopy. *Carbohydr. Polym.*, v. 8, p. 131, 1988.
59. FRAZER, D. M.; ANDERSON, G. J. Iron imports I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am. J. Physiol.*, v. 289, p. G631-35, 2005.
60. FROLICH, W. Bioavailability of micronutrients in fibre-rich diet, especially related to minerals. *Eur. J. Nutr.*, v. 40, p. 116S, 1995.
61. FUKUSHIMA, A. et al. Expression of calbindin-D9k, VDR and Cdx-2 messenger RNA in the process by which fructooligosaccharides increase calcium absorption in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, Tóquio, v. 51, n. 6, p. 426-32, 2005.
62. GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. Dietary modulation of human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotic. *J. Nutr.*, v. 125, p. 1401-12, 1995.
63. GIBSON, R. S. et al. The trace mineral status of a group of postmenopausal vegetarians. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 82, p. 246-9, 1983.
64. GODA, T. et al. The maltitol-induced increase in intestinal calcium transport increases the calcium content and breaking force of femoral bone in weanling rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 2028-31, 1998.
65. GODARA, R. et al. Effect of cellulose incorporation in low fiber diet on fecal excretion and serum levels of calcium, phosphorous and iron in adolescent girls. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 34, p. 1083-6, 1981.
66. GORDON, D. T. Total dietary fiber and mineral absorption. In: KRITCHEVSKY, D. et al. *Dietary fiber: chemistry, physiology, and health effects*. Nova York: Plenum Press, 1990, p. 105-28.
67. GRAHAM, R. M. et al. Liver iron transport. *World J. Gastroenterol.*, v. 13, p. 4725- 36, 2007.
68. GREGER, J. L. Nondigestible carbohydrates and mineral bioavailability. *J. Nutr.*, v. 129, p. 1434S-5S, 1999.
69. GROOP, P. H. et al. Long-term effects of guar gum in subjects with non-insulindependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 58, p. 513-8, 1993.

70. GULLIFORD, M. C. Guar delays intestinal calcium absorption in man. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 42, n. 5, p. 451-4, 1988.
71. GUILLON, F.; CAHMP, M. Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. *Food Res. Int.*, v. 33, p. 233-45, 2000.
72. HALLBERG, L.; ROSSANDER, L. Effect of different drinks on the absorption of non-haem iron from composite meals. *Hum. Nutr. Appl. Nutr.*, v. 36A, p. 116-23, 1982.
73. HALLBERG, L. et al. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 45, p. 988-96, 1987.
74. HARA, H. et al. Increases in calcium absorption with ingestion of soluble dietary fibre, guar-gum hydrolysate, depend on the caecum in partially nephrectomized and normal rats. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 76, p. 773-84, 1996.
75. HARA, H. et al. Ingestion of guar gum hydrolysate, a soluble fiber, increases calcium absorption in totally gastrectomized rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 129, p. 39-45, 1999.
76. HARA, H. et al. Ingestion of guar gum hydrolysate partially restores calcium absorption in the large intestine lowered by suppression of gastric acid secretion in rats. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 81, p. 315-21, 1999.
77. HARA, H. et al. Contribution of the cecum and colon to zinc absorption in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 130, p. 83-9, 2000.
78. HARMUTH-HOENE, A. E.; SCELENZ, R. Effect of dietary fiber on mineral absorption in growing rats. *J. Nutr.*, v. 110, p. 1774-84, 1980.
79. HAZELL, T.; JOHNSON, I. T. In vitro estimation of iron availability from a range of plant foods: influence of phytate, ascorbate and citrate. *Br. J. Nutr.*, v. 57, p. 223-33, 1987.
80. HEGSTED, D. M. Fractures, calcium, and the modern diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 74, p. 571-3, 2001.
81. HIRAMA, Y. et al. Fructooligosaccharides prevent disorders of the femoral neck following gastrectomy in growing rats. *J. Bone Miner. Res.*, Cambridge, v. 21, p. 294-8, 2003.
82. HOLBROOK, J. T. et al. Dietary fructose or starch: effects on copper, zinc, iron, manganese, calcium and magnesium balances in human. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 49, p. 1290-4, 1989.
83. HUNT, J. R. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, p. 633S-639S, 2003.
84. INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE; GRAY, J. Dietary fibre – Definition and analysis, physiology and health. *ILSE Europe*, 2006
85. ISMAIL-BEIJJI, F. et al. Binding of zinc and iron to wheat bread, wheat bran and their components. *J. Nutr.*, v. 30, p. 1721-5, 1977.
86. JOHANSEN, H. N.; BACH KNUDSEN, K. E. Effects of reducing the starch content in oat-based diets with cellulose on jejunal flow and absorption of glucose over an isolated loop of jejunum in pigs. *Br. J. Nutr.*, v. 72, p. 717-29, 1994.
87. KARBACH, U.; FELDMEIERS, H. The cecum is the site with the highest calcium absorption in rat intestine. *Digest. Dis. Sci.*, Nova York, v. 38, p. 1815-24, 1993.
88. KAWATRA, A. et al. Effects of isabgol husk supplementation in low-fibre diet on serum levels and calcium, phosphorus and iron balance in adolescent girls. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 47, p. 297-300, 1993.

89. KELSAY, J. L.; PRATHER, E. S. Mineral balances of human subjects consuming spinach in a low-fiber diet and in a diet containing fruits and vegetables. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 38, p. 12-9, 1983.
90. KRITCHEVSKY, D. Dietary fiber. *Ann. Rev. Nutr.*, v. 8, p. 301-28, 1988.
91. KRITCHEVSKY, D. Dietary fibre in health and disease. In: MCCLEARY, B. V.; PROSKY, L. *Advanced dietary fibre technology*. Londres: Blackwell Science, 2001, p. 149-61.
92. KRUGER, M. C. et al. The effect of fructooligosaccharides with various degrees of polymerization on calcium bioavailability in the growing rat. *Exp. Biol. Med.*, Maywood, v. 228, n. 6, p. 683-88, 2003.
93. LASZLO, J. A. Mineral binding properties of soy hull. Modelling mineral interactions with and insoluble dietary fiber source. *J. Agric. Food Chem.*, v. 35, p. 593, 1986.
94. LE BLAY, G. M. et al. Prolonged intake of fructo-oligosaccharides induces a short-term elevation of lactic acid-producing bacteria and a persistent increase in cecal butyrate in rats. *J. Nutr.*, v. 129, p. 2231-5, 1999.
95. LE BLAY, G. M. et al. Short-chain fatty acids induce cytoskeletal and extracellular protein modifications associated with modulation of proliferation on primary culture of rat intestinal smooth muscle cells. *Digest. Dis. Sci.*, Nova York, v. 45, n. 8, p. 1623-30, 2000.
96. LEVRAT, M-A. et al. Very acidic fermentations in the rat cecum during adaptation to a diet rich in amylase-resistant starch (crude potato starch). *J. Nutr. Biochem.*, Stoneham, v. 2, p. 31-6, 1991.
97. LIEBMAN, M.; DOANE, L. Calcium, and zinc balances during consumption of high and low oxalate containing vegetables. *Nutr. Res.*, v. 9, p. 947-55, 1989.
98. LIVESEY, G.; ELIA, M. Short-chain fatty acids as an energy source in the colon: metabolism and clinical applications. In: CUMMINGS, J. H. et al. *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995, p. 427-81.
99. LOBO, A. R. *Efeito dos frutanos (frutooligosacarídeos) na biodisponibilidade de cálcio e magnésio em ratos*. São Paulo, 2004, 138p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://www.teses.usp.br>. Acesso em: 9 out. 2015.
100. LOBO, A. R.; FILISETTI, T. M. C. C. Bone mineral parameters in growing rats fed fructooligosaccharides. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 39 (suppl. 2), p. 67, 2003.
101. LOBO, A. R.; LEMOS SILVA, G. M. Amido resistente e suas propriedades físicoquímicas. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 16, n. 2, p. 219-26, 2003.
102. LOBO, A. R.; COLLI, C.; FILISETTI, T. M. C. C. Fructooligosaccharides improve bone mass and biomechanical properties in rats. *Nutr. Res.*, Tarrytown, v. 26, p. 413-20, 2006.
103. LOBO, A. R.; COLLI, C.; ALVARES, E. P. et al. Effects of fructans containing yacon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp & Endl.) flour on caecum mucosal morphometry, calcium and magnesium balance and bone calcium retention in growing rats. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 97, p. 766-85, 2007.
104. LOBO, A. R.; MANCINI FILHO, J.; ALVARES, E. P. et al. Effect of dietary lipid and inulin-type fructans on mineral bioavailability in rats. *Nutrition*, no prelo, 2008.

105. LOPEZ, G. et al. Class 2 resistant starches lower plasma and liver lipids and improve mineral retention in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 131, p. 1283-9, 2001.
106. LOPEZ, H. W. et al. Intestinal fermentation lessens the inhibitory effects of phytic acid on mineral utilization in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 1192-8, 1998.
107. LOPEZ, H. W. et al. Resistant starch improves mineral assimilation in rats adapted to a wheat bran diet. *Nutr. Res.*, Tarrytown, v. 20, p. 141-55, 2000.
108. LOPEZ, H. W. et al. Fructooligosaccharides enhance mineral apparent absorption and counteract the deleterious effects of phytic acid on mineral homeostasis in rats. *J. Nutr. Biochem.*, Stoneham, v. 11, p. 500-8, 2000.
109. LUTZ, T.; SCHARRE, E. Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. *Exp. Physiol.*, Nova York, v. 76, p. 615-8, 1991.
110. MATILLA, P. T. et al. Improved bone biomechanical properties in xylitol-fed aged rats. *Metabolism*, v. 51, n. 1, p. 92-6, 2002.
111. MCDUGALL, A. J.; SELVENDRAN, R. R. Chemistry, architecture, and composition of dietary fiber from cell walls. In: *Handbook of dietary fiber*. Nova York: Marcel Dekker, Inc., 2001, p. 281-319.
112. MCHALE, M. et al. Calcium and magnesium nutritional status of adolescent humans fed cellulose or hemicellulose supplements. *J. Food Sci.*, v. 44, p. 1412-7, 1979.
113. MCINTYRE, A. et al. Effect of oat bran, ispaghula, and plastic particles on gastric emptying and small bowel transit in humans: The role of physical factors. *Gut*, v. 40, n. 2, p. 223-7, 1997.
114. MERTZ, W. *Trace elements in human and animal nutrition*. 5.ed. Nova York: Academic Press, 1987.
115. MINEO, H. et al. Melibiose, difructose anhydride III and difructose anhydride IV enhance net calcium absorption in rat small and large intestinal epithelium by increasing the passage of tight junctions *in vitro*. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 132, p. 3394-9, 2002.
116. MINEO, H. et al. Absorptive activity of calcium in the isolated cecal epithelium adaptively increased by 2 week's feeding of difructose anhydride III in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Tóquio, v. 67, n. 8, p. 1847-51, 2003.
117. MINEO, H. et al. Indigestible disaccharides open tight junctions and enhance net calcium, magnesium, and zinc absorption in isolated rat small and large intestinal epithelium. *Digest. Dis. Sci.*, Nova York, v. 49, n. 1, p. 122-32, 2004.
118. MOD, R. R. et al. Effect of rice hemicellulose and microcrystalline alfa-cellulose on selected minerals in the blood and feces of rats. *J. Cereal Sci.*, v. 3, p. 87, 1985.
119. MONGEAU, R. et al. Effect of dietary fiber concentrated from celery, parsnip, and rutabaga on intestinal function, serum cholesterol, and blood glucose response in rats. *J. Agric. Food Chem.*, v. 38, p. 195-200, 1990.
120. MOROHASHI, T. et al. True absorption in the intestine is enhanced by fructooligosaccharide feeding in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 1815-8, 1998.
121. MOSCHEN, A. R. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*, v. 54, p. 479-87, 2005.
122. NAKAMURA, T. et al. Effect of dietary fiber on bowel mucosal integrity and bacterial translocation in bired rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 43, n. 4, p. 445-54, 1997.
123. NÄVERT, B. et al. Reduction of the phytate content of bran by leavening in bread and its effect on zinc absorption in man. *Br. J. Nutr.*, v. 53, p. S9-S12, 1985.

124. NZEUSSEU, A. et al. Inulin and fructo-oligosaccharides differ in their ability to enhance the density of cancellous and cortical bone in the axial and peripheral skeleton in growing rats. *Bone*, Nova York, v. 37, n. 5, p. 394-9, 2006.
125. OHTA, A. et al. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium and calcium by cecectomized rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, Berna, v. 64, p. 316-23, 1994.
126. OHTA, A. et al. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium in the magnesium-deficient rat model. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, Tóquio, v. 40, p. 171-80, 1994.
127. OHTA, A. et al. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of iron, calcium and magnesium in iron-deficient anemic rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, Tóquio, v. 41, p. 281-91, 1995.
128. OHTA, A. et al. Dietary fructooligosaccharides prevents postgastrectomy anemia and osteopenia in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 485-90, 1998.
129. OHTA, A. et al. Dietary fructooligosaccharides change the concentration of calbindin-D9k differently in the mucosa of the small and large intestine of rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 934-39, 1998.
130. OHTA, A. et al. Dietary fructooligosaccharides increase calcium absorption and levels of mucosal calbindin-D9k in the large intestine of gastrectomized rats. *Scand. J. Gastroentero.*, Oslo, v. 33, p. 1062-8, 1998.
131. OHTA, A. et al. Dietary heme iron does not prevent postgastrectomy anemia but fructooligosaccharides improve bioavailability of heme iron in rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, Berna, v. 69, n. 5, p.348-55, 1999.
132. PEÑA, M. J. et al. The structures and architectures of plant cell walls define dietary fibre composition and textures of foods. In: MCCLEARY, B. V.; PROSKY, L. *Advanced dietary fibre technology*. Londres: Blackwell Science, 2001, p. 42-60.
133. PÉREZ-OLLEROS, L. et al. Comparative study of natural carob fibre and psyllium husk in rats. Influence on some aspects of nutritional utilisation and lipidaemia. *J. Sci. Food Agric.*, v. 79, p. 173-8, 1999.
134. PERIAGO, M. J. et al. Nutritional meaning of dietary fibre and phytic acid in meat-based homogenised weaning foods. *Food Res. Int.*, v. 30, n. 3/4, p. 223-30, 1997.
135. PLATT, S. R.; CLYDESDALE, F. M. Mineral binding characteristics of lignin, guar gum, cellulose, pectin and neutral detergent fibre under simulated duodenal pH condition. *J. Food Sci.*, v. 52, p. 1414-9, 1987.
136. POULSEN, R. C.; MOUGHAN, P. J.; KRUGER, M. C. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the regulation of bone metabolism. *Exp. Biol. Med.*, v. 232, p. 1275-88, 2007.
137. PROSKY, L. What is dietary fibre? New look at the definition. In: MCCLEARY, B. V.; PROSKY, L. *Advanced dietary fibre technology*. Londres: Blackwell Science, 2001, p. 63-76.
138. PRYDE, S. E. et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol. Lett.*, Amsterdã, v. 27, p. 133-9, 2002.
139. RAO, B. Methods for determination of bioavailability of trace minerals: A critical evaluation. *J. Food Sci. Tech.*, v. 31, p. 353-61, 1994.
140. RASCHKA, L.; DANIEL, H. Mechanisms underlying the effects of inulin-type fructans on calcium absorption in the large intestine of rats. *Bone*, Nova York, v. 37, n. 5, p. 738-45, 2005.

141. RÉMÉSY, C. et al. Cecal fermentations in rats fed oligosaccharides (inulin) are modulated by dietary calcium level. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 264, p. G855-G862, 1993.
142. RÉMÉSY, C. et al. Metabolism of short-chain fatty acids in the liver. In: CUMMINGS, J.H. et al. (eds.) *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995, p. 171-90.
143. RENDLEMAN, J. A. Cereal complex: binding of calcium by bran and components of bran. *Cereal Chem.*, v. 59, p. 302-8, 1982.
144. ROBERFROID, M. B.; DELZENNE, N.M. Dietary fructans. *Annu. Rev. Nutr.*, Palo Alto, v. 18, p. 117-43, 1998.
145. ROBERFROID, M.; SLAVIN, J. L. Resistant oligosaccharides. In: CHO, S. S.; DREHER, M. L. (eds.) *Handbook of dietary fiber*. Nova York, Marcel Dekker, 2001. p. 125-45.
146. ROBERFROID, M. et al. Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 132, p. 3599-602, 2002.
147. ROBERFROID, M. D. Defining functional foods. In: GIBSON, G.R.; WILLIAMS, C.M. *Functional foods. Concept to product*. Cambridge, Woodhead Publishing Limited, 2000, p. 9-28.
148. RODWELL, V. W. et al. Regulation of HMG CoA reductase. *Adv. Lipid Res.*, v. 14, p. 1-74, 1976.
149. RUIZ-ROSO, B. et al. Influencia del consumo de fibra dietética sobre la utilización nutritiva de proteína y minerales. *Nutr. Hosp.*, v. 14, n. 1, p. 7-13, 1999.
150. RUIZ-ROSO, B. et al. Influencia de la fibra dietaria (FD) en la biodisponibilidad de los nutrientes. In: LAJOLO, F. M. et al. *Fibra dietética en iberoamérica: tecnologia y salud*. São Paulo: Varela, 2001. p. 345-70.
151. SAKAI, K. et al. The cecum and dietary short-chain fructooligosaccharides are involved in preventing postgastrectomy anemia in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 130, p. 1608-12, 2000.
152. SAKATA, T. Effects of short-chain fatty acids on the proliferation of gut epithelial cells *in vivo*. In: CUMMINGS, J. H. et al. (eds.) *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995, p. 289-305.
153. SANDBERG, A. S. et al. The effect of citrus pectin on the absorption of the nutrients in the small intestine. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*, v. 37C, p. 171-83, 1983.
154. SCHOLZ-AHRENS, K. E.; SCHREZENMEIR, J. Inulin, oligofructose and mineral metabolism – experimental data and mechanism. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 87 (suppl. 2), p. S179-S186, 2002.
155. SCHOLZ-AHRENS, K. et al. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 73 (suppl.), p. 459S-64S, 2001.
156. SCHONFELD, J. et al. Effect of viscous fiber (guar) on postprandial motor activity in human small bowel. *Dig. Dis. Sci.*, v. 42, n. 8, p. 1613-7, 1997.
157. SCHUETTE, S. A. et al. Effect of lactose or its component sugars on jejunal calcium absorption in adult man. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 50, p. 1084-7, 1989.
158. SCHULZ, A. G. et al. Dietary native resistant starch but not retrograded resistant starch raises magnesium and calcium absorption in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 123, p. 1724-31, 1993.
159. SELVENDRAN, B. J. et al. Dietary fiber: Chemistry, analysis, and properties. *Adv. Food Res.*, v. 31, p. 117-209, 1987.

160. SHIGA, K. et al. Ingestion of difructose anhydride III and voluntary running exercise independently increase femoral and tibial bone mineral density and bone strength with increasing calcium absorption in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 133, p. 4207-11, 2003.
161. SHIGA, K. et al. Ingestion of water-soluble soybean fiber prevents gastrectomy-induced iron malabsorption, anemia and impairment of voluntary running exercise performance in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 133, p. 1120-6, 2003.
162. SMITH, J. G. et al. Butyric acid from the diet: actions at the level of gene expression. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, v. 38, n. 4, p. 259-97, 1998.
163. SOUTHGATE, D. A. T. Effect of dietary fibre on the bioavailability of nutrients. *Bio-availability*, v. 1, p. 128-38, 1993.
164. SUZUKI, T. et al. Effects of difructose anhydride III on calcium absorption in small and large intestines of rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Tóquio, v. 62, p. 837-41, 1998.
165. TAHIRI, M. et al. Five-week intake of short-chain fructo-oligosaccharides increases intestinal absorption and status of magnesium in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, Cambridge, v. 16, n. 11, p. 2152-60, 2001.
166. TAHIRI, M. et al. Effect of short-chain fructooligosaccharides on intestinal calcium absorption and calcium status in postmenopausal women: a stable-isotope study. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 77, p. 449-57, 2003.
167. TAKAHARA, S. et al. Fructooligosaccharide consumption enhances femoral bone volume and mineral concentrations in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 130, p. 1792-5, 2000.
168. TAKASAKI, M. et al. Dietary short-chain fructooligosaccharides increase calbindin-D9k levels only in the large intestine in rats independent of dietary calcium deficiency or serum 1,25 dihydroxy vitamin D levels. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, Berna, v. 70, n. 5, p. 206-13, 2000.
169. TAKO, E. et al. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 99, p. 472-80, 2008.
170. TAPER, J. L. et al. Mineral retention in young men consuming soy-fibre-augmented liquid-formula diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 48:305-11, 1988.
171. TETSUGUCHI, M. Effects of curdlan and gellan gum on the surface structure of intestinal mucosa in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 43, n. 5, p. 515-27, 1997.
172. THEBAUDIN, J. Y. et al. Dietary fibres: nutritional and technological interest. *Trends Food Sci. Technol.*, v. 8, p. 41-8, 1997.
173. TOPPING, D. L. Soluble fiber polysaccharides: effects on plasma cholesterol and colonic fermentation. *Nutr. Rev.*, v. 49, p. 195-203, 1991.
174. TORRE, M. et al. Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral availability. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, v. 117, p. 1-22, 1991.
175. TORSDOTTIR, I. et al. Dietary guar gum effects on postprandial blood glucose, insulin and hydroxyproline in humans. *J. Nutr.*, v. 119, p. 1925-31, 1989.
176. TRINIDAD, T. P. et al. Effect of acetate and propionate on calcium absorption from the rectum and distal colon of humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 63, p. 574-8, 1996.
177. TULUNG, B. et al. Specific effects of guar gum or gum arabic on adaptation of cecal digestion to high fiber in rat. *J. Nutr.*, v. 117, p. 1556-61, 1987.
178. UROOJ, A. et al. Effect of barley incorporation in bread on its quality and glycemic responses in diabetics. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, v. 49, n. 4, p. 265-70, 1998.

179. VAN CAMPEN, D. R.; GLAHN, R. P. Micronutrient bioavailability techniques: Accuracy, problems and limitations. *Field Crops Res.*, v. 60, p. 93-113, 1999.
180. VAN CAMPEN, D.; MITCHELL, E. A. Absorption of Cu⁶⁴, Zn⁶⁵, Mo¹⁰⁹, and Fe⁵⁹ from ligated segments of the rat gastrointestinal tract. *J. Nutr.*, v. 86, p. 120-4, 1965.
181. VAN DEN HEUVEL, E. G. H. M. et al. Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, Cambridge, v. 14, n. 7, p. 1211-6, 1999.
182. VAN DOKKUM, W.; VAN DEN HEUVEL, E. Nondigestible oligosaccharides and mineral absorption. In: CHO, S. S.; DREHER, M. L. (eds.) *Handbook of dietary fiber*. Nova York, Marcel Dekker, 2001, p. 259-67.
183. VAQUERO, M. P. et al. *In vitro* availability of calcium, magnesium, iron, copper and zinc from white or brown bread separately or in combination with other foods. *Rev. Esp. Cienc. Tecnol. Aliment.*, v. 32, p. 47-58, 1992.
184. VAQUERO, M. P. et al. Bioavailability of calcium from breakfasts containing coffee. *In vitro* and *in vivo* determinations. *Bioavailability*, v. 93, p. 249-53, 1993.
185. VAQUERO, M. P. et al. Copper bioavailability from breakfasts containing tea. Influence of the addition of milk. *J. Sci. Food Agric.*, v. 64, p. 475-81, 1994.
186. VIDAL, K. et al. Osteoprotegerin production by human intestinal epithelial cells: a potential regulator of mucosal immune responses. *Am. J. Physiol.*, v. 287, p. G836-G844, 2004.
187. WASHINGTON, N. et al. Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: effects on motility and fermentation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 67, n. 2, p. 317-21, 1998.
188. WATANABE, O. et al. Improving effect of feeding with a phosphorylated guar gum hydrolysate on calcium absorption impaired by ovariectomy in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Tóquio, v. 65, n. 3, p. 613-8, 2001.
189. WEAVER, C.; HEANEY, R. P. Cálcio. In: SHILS, M. E. et al. (eds.) *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9.ed. Barueri: Manole, vol.1, 2003. p. 153-68.
190. WELCH, R. M. et al. Potential for improving bioavailable zinc in wheat grain (*Triticum* Species) through plant breeding. *J. Agric. Food Chem.*, Washington, v. 53, n. 6, p. 2176-80, 2005.
191. WHITING, S. J.; WHITNEY, H. L. Effect of dietary caffeine and theophylline on urinary calcium excretion in the adult rat. *J. Nutr.*, v. 117, p. 1224-8, 1987.
192. WOLF, B. W. et al. Varying dietary concentrations of fructooligosaccharides affect apparent absorption and balance of minerals in growing rats. *Nutr. Res.*, Tarrytown, v. 18, n. 10, p. 1791-806, 1998.
193. WOLTERS, M. G. E. et al. A continuous *in vitro* method for estimation of the bioavailability of minerals and trace elements in foods: application to bread varying in phytic acid. *Br. J. Nutr.*, v. 69, p. 849-61, 1993.
194. YASUDA, K. et al. Supplemental dietary inulin affects the bioavailability of iron in corn and soybean meal to young pigs. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 136, p. 3033-8, 2006.
195. YOUNES, H. et al. Relationship between fermentations and calcium in the cecum of rats fed digestible or resistant starch. *Ann. Nutr. Metab.*, Viena, v. 37, p. 311-9, 1993.
196. YOUNES, H. et al. Acidic fermentation in the caecum increases absorption of calcium and magnesium in the large intestine of the rat. *Brit. J. Nutr.*, Londres, v. 75, p. 301-14, 1996.

197. YOUNES, H. et al. Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Brit. J. Nutr.*, Londres, v. 86, p. 479-85, 2001.
198. ZAFAR, T. A. et al. Nondigestible oligosaccharides increase calcium absorption and suppress bone resorption in ovariectomized rats. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 134, p. 399-402, 2004.

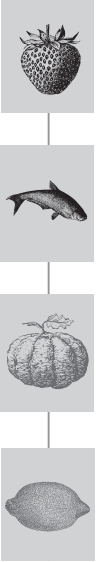


Parte

3



**BIODISPONIBILIDADE
DE MICRONUTRIENTES**



VITAMINA A (RETINOL) E CAROTENOIDES

Lina Yonekura

Helyde Albuquerque Marinho

Fernando Hélio Alencar

Lucia Kiyoko Ozaki Yuyama (in memoriam)

INTRODUÇÃO

Historicamente, a função fisiológica mais conhecida da vitamina A é no processo visual, participando do grupo prostético das opsinas, proteínas sensíveis à luz na retina, sendo a cegueira noturna um dos primeiros sintomas de sua deficiência. Essa vitamina inicia o impulso nervoso, age como carreador de resíduos manosil, na síntese de algumas glicoproteínas, na produção de muco e resistência às infecções mediada pela ação moduladora da resposta imune. Também age como reguladora e moduladora do crescimento e da diferenciação celular^{98,102}. A deficiência em vitamina A ainda é um problema de saúde pública, e provavelmente a causa mais importante a ser combatida para a prevenção da cegueira em crianças de países em desenvolvimento. Mundialmente, a deficiência em vitamina A está em segundo lugar em relação aos problemas nutricionais, mesmo nos países mais desenvolvidos, ficando atrás apenas do ferro. Vitamina A é um termo genérico que se aplica corretamente apenas para os retinoides que têm estrutura cíclica da β -ionona: retinol todo-trans, retinal, éster de retinila e o ácido retinoico³⁵.

O termo ingestão de vitamina A geralmente é utilizado para designar todos os compostos com atividade de vitamina A presentes na dieta. O retinol é encontrado somente em alimentos de origem animal e em um pequeno número de bactérias. É quimicamente instável e não é encontrado em grande quantidade em alimentos e tecidos; entretanto, está presente na forma de ésteres, sobretudo no palmitato de retinila. As formas retinal e ácido retinoico podem ocorrer nos alimentos em pequenas quantidades, geralmente na configuração todo-trans. Há outra forma de vitamina A pré-formada, o 3-deidrorretinol (também chamado de vitamina A₂), que é encontrada em peixes de água doce e anfíbios. Esta pode ser reduzida para retinol *in vivo* e possui cerca de 30 a 40% da atividade biológica do retinol (vitamina A₁). Quanto aos carotenoides, dos 600 encontrados na natureza, menos de 10% são fontes potenciais de vitamina A, destacando-se o β -caroteno, quantitativamente o mais importante, além dos α e γ carotenos e criptoxantina. Os carotenoides também devem possuir pelo menos um anel de β -ionona não substituído para serem chamados de carotenoides pró-vitamínicos A. Atualmente, vários estudos têm mostrado que alguns carotenoides apresentam atividade antioxidante, principalmente através da depuração de oxigênio singlete e radicais peroxila. Alguns carotenoides também possuem atividade anticâncer, em virtude da modificação na expressão de várias proteínas e fatores de crescimento que participam da proliferação celular e da comunicação intercelular. Portanto, os carotenoides podem ser importantes nutricionalmente, não apenas em razão das funções como precursores de vitamina A.

INGESTÃO, ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E METABOLISMO DA VITAMINA A

Em condições normais, cerca de 70 a 90% do retinol da dieta é absorvido, e mesmo em altas doses essa absorção ainda se mantém elevada. Por outro lado, a absorção de carotenoides precursores de vitamina A é menos eficiente, girando em torno de 10 a 50%. A vitamina A pré-formada, bem como os carotenoides, são substâncias lipossolúveis e, portanto, dependem da ingestão

concomitante de lipídios para que sejam adequadamente absorvidos. Primeiramente ocorre a ruptura mecânica e enzimática da matriz alimentar na boca, no estômago e no duodeno, liberando as moléculas de ésteres de retinila ou carotenoides, que por sua vez são incorporadas às gotículas de lipídios em emulsão no estômago (Figura 10.1). Com a ação das lipases gástricas, e posteriormente das lipases pancreáticas e sais biliares secretados no duodeno, ocorre a formação de micelas mistas formadas por sais biliares e produtos da hidrólise de lipídios, que são responsáveis pela solubilização de nutrientes lipossolúveis no lúmen intestinal. Ésteres de retinila são hidrolisados pelas lipases pancreáticas no duodeno e pela fosfolipase B na superfície das células da mucosa intestinal. O retinol livre, em concentrações fisiológicas, é absorvido via difusão facilitada por transportador ainda não identificado⁷⁶, porém, em concentrações farmacológicas, é absorvido por difusão simples⁴². No interior dos enterócitos, o retinol se liga à CRBP-II (*cellular retinol binding protein type-II*), é reesterificado pela ação da enzima LRAT (*lecitin-retinol acil transferase*) e secretado como um componente dos quilomícrons no sistema linfático (Figura 10.2). Os quilomícrons seguem pelo duto torácico e entram na circulação sanguínea, onde exercem a função de carreadores de ácidos graxos (na forma de triacilgliceróis) para os diversos tecidos, até o ponto em que ficam pobres em triacilgliceróis e passam a ser chamados de quilomícrons remanescentes. Os ésteres de retinila dos quilomícrons remanescentes entram no fígado pela veia portal e são captados, por meio de receptores específicos, pelas células do parênquima hepático, onde são hidrolisados a retinol, que então se une à apo-RBP (proteína ligadora de retinol) para que seja secretado (Figura 10.2). Quando as reservas hepáticas da vitamina são adequadas, a maior parte do retinol recém-ingerido é transferida para as células estelares e armazenada como ésteres de retinila¹⁴.

A vitamina A é armazenada principalmente no fígado na ordem de 50 a 80% do total dessa vitamina no corpo. Normalmente, essa reserva é suficiente para vários meses. O éster predominante nas células estelares é o palmitato de retinila (76 a 82%), com pequena proporção de estearato (9 a 12%), oleato (5 a 7%) e linoleato (3 a 4%), refletindo o padrão de ácidos graxos da dieta. A mobilização da vitamina A do estoque hepático ocorre

por meio da hidrólise dos ésteres de retinila, seguida da associação do retinol resultante com a RBP e a transtirretina (TTR) e lançamento na circulação na forma de complexo retinol-RBP-TTR. Várias células do corpo possuem receptores que reconhecem a RBP e assim podem captar o retinol da circulação. A secreção da RBP-TTR ocorre somente na forma *holo*, ou seja,

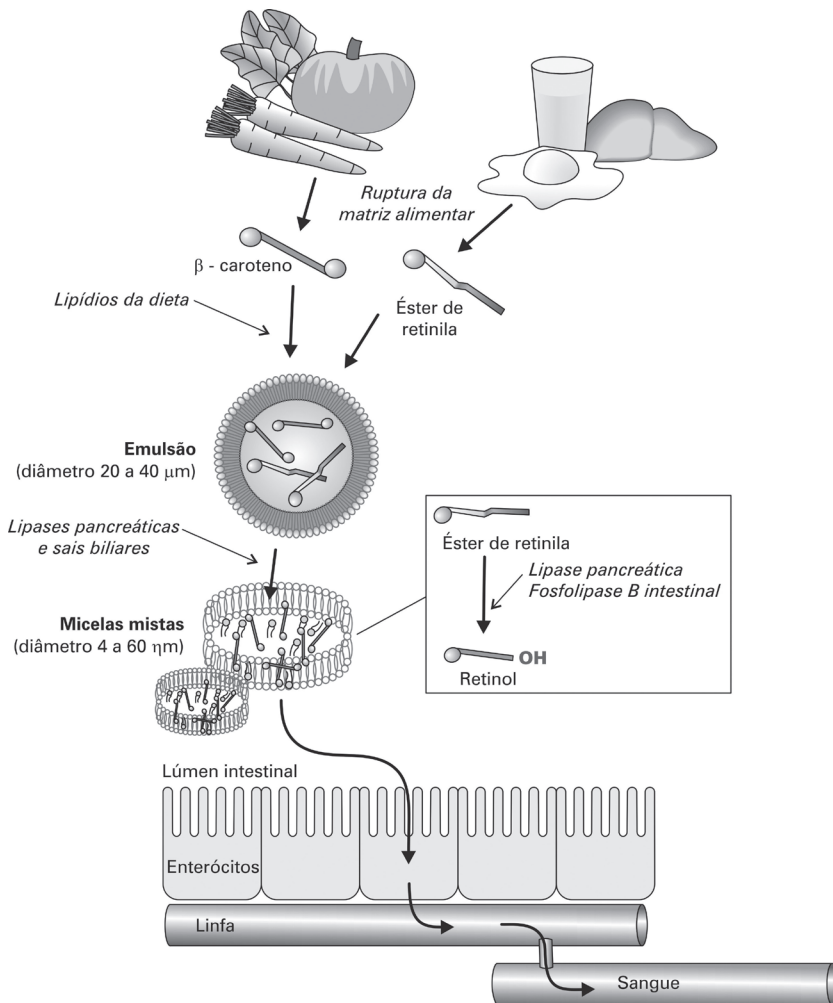


Figura 10.1. Estágios da digestão e absorção de vitamina A e β -caroteno.
Fonte: Yonekura e Nagao¹¹⁷

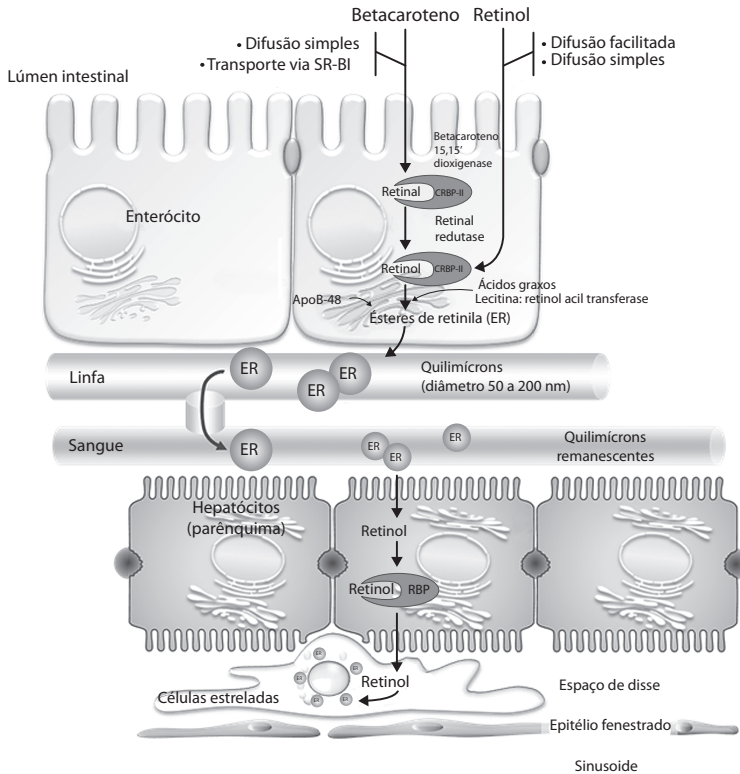


Figura 10.2. Captação, metabolismo e secreção de vitamina A e β -caroteno nos enterócitos.

após ligar-se com o retinol. Portanto, quando as reservas hepáticas dessa vitamina estão baixas, ocorre um acúmulo de RBP no fígado. Esse estado carencial de retinol é a base fundamental das provas de resposta relativa a uma dose (RDR), na qual o palmitato de retinila administrado via oral pode ser rapidamente liberado para a circulação na forma de retinol-RBP-TTR, um complexo proteico de alto peso molecular que é capaz de reduzir a perda do retinol no filtrado glomerular.

O β -caroteno e outros carotenoides com atividade pró-vitáminica A são absorvidos por difusão simples e por transporte via SR-BI (*scavenger receptor*

B type I)^{16,27,28,106}, e hidrolisados no interior das células da mucosa intestinal pela β -caroteno 15,15' dioxigenase, gerando retinal, que é logo complexado por meio da CRBP-II. O complexo retinal-CRBP-II é reduzido a retinol-CRBP-II pela retinal redutase, e esterificado pela LRAT (Figura 10.2). Os ésteres de retinila assim formados são secretados pelos enterócitos com os ésteres formados do retinol proveniente da dieta. A quebra oxidativa central do β -caroteno origina duas moléculas de retinaldeído. Entretanto, como verificado anteriormente, a atividade biológica do β -caroteno na base molar é consideravelmente mais baixa que aquela do retinol, não duas vezes maior como seria esperado. Três fatores são responsáveis por esse fato:

- A absorção de β -caroteno é somente cerca de 20 a 50% de uma dose-teste sob condições normais, e diminui ainda mais quando aumenta a ingestão, chegando a apenas 10% da quantidade ingerida. A absorção de caroteno dos alimentos pode ser ainda menor, dependendo tanto da integridade da parede celular das plantas quanto do conteúdo de gordura da dieta ou da refeição teste.
- A caroteno dioxigenase tem atividade adequada para manter a recomendação de vitamina A proveniente de β -caroteno, mas, com aumento da ingestão de carotenos e a adequação das reservas de vitamina A, a conversão de β -caroteno a vitamina A é reduzida.
- O principal local de ação da dioxigenase de caroteno é na ligação central 15-15' do β -caroteno, mas uma clivagem assimétrica também pode ocorrer, levando à formação de 8', 10' e 12' apocarotenais. Estes são oxidados a ácido retinoico e não podem dar origem ao retinaldeído, influenciando, portanto, na biodisponibilidade.

Reservas de retinol hepático

A concentração de retinol na maioria dos tecidos é de 1 a 5 $\mu\text{mol/kg}$, com variação muito grande entre indivíduos. As reservas hepáticas situam-se entre 70 a 140 $\mu\text{mol/kg}$. Em vários estudos de tecidos *post mortem*, constatou-se que 10 a 30% da população dos Estados Unidos apresentou valores inferiores

a 140 $\mu\text{mol/kg}$ e cerca de 5% de reservas superiores a 1.700 $\mu\text{mol/kg}$. Em amostras analisadas no Canadá, 5 a 10% apresentaram níveis indetectáveis, e estudos similares na Inglaterra não mostraram parcela significativa da população com baixas reservas. Reservas extremamente baixas podem estar relacionadas com a baixa ingestão por períodos prolongados.

Catabolismo e excreção do retinol

Nas condições de ingestão moderada de retinol, e com reservas hepáticas abaixo de 70 $\mu\text{mol/kg}$, o ácido retinoico é o maior metabólito do retinol tanto no fígado quanto nos tecidos periféricos. Quando a ingestão de retinol cresce e a concentração no fígado atinge valores superiores a 70 $\mu\text{mol/kg}$, uma via diferente aumenta em importância no catabolismo do retinol recentemente absorvido nas células do parênquima hepático, ou seja, a citocromo P450 microsomal – dependente de oxidação –, a qual o transforma em vários metabólitos polares, incluindo o 4-hidroxi-retinol, que são dessa forma excretados na urina e na bile. Portanto, verifica-se que há um mecanismo catabólico que permite a excreção do excesso de retinol. Porém, com ingestões muito altas, esse sistema satura, o que pode ser um dos aspectos da toxicidade do retinol, desde que não haja mais capacidade para seu catabolismo e excreção. Os ésteres de retinila armazenados nas células estelares do fígado são vagarosamente liberados para as células do parênquima para o catabolismo, e o retinol tem efeito tóxico crônico considerável.

RBP plasmática

O retinol é liberado do fígado ligado a uma globulina, a RBP, responsável pela manutenção da vitamina A em solução aquosa e pelo transporte dessa vitamina para os tecidos periféricos. Embora a RBP também possa se ligar ao ácido retinoico *in vitro*, o ácido retinoico liberado para a circulação pelo fígado é transportado ligado à albumina. A RBP liga 1 mol de retinol por mol de proteína. Forma um complexo 1:1 com uma pré-albumina ligante

de tiroxina (TTR) como forma de proteção contra a perda pela urina, uma vez que o retinol ligado à pequena molécula de RBP seria filtrado pelos glomérulos. Receptores na superfície das células dos tecidos-alvo captam o retinol do complexo RBP-TTR e removem o resíduo carboxiterminal de arginina da RBP e, dessa forma, tornam a proteína inativa. Como resultado, a apo-RBP pode ser filtrada nos glomérulos. Pequena quantidade pode ser perdida na urina, mas a maioria é reabsorvida nos túbulos renais proximais, e é catabolizada por hidrolases do lisossomo. Esta parece ser a principal via para o catabolismo da RBP; a apoproteína não é reciclada^{58,72}.

A desnutrição energético-proteica resulta na deficiência funcional em vitamina A. As concentrações circulantes da vitamina são muito baixas e o desenvolvimento de sinais clínicos de xerofthalmia podem ocorrer, apesar das reservas hepáticas estarem adequadas em retinol. O problema ocorre por causa da síntese prejudicada da RBP pelo fígado e por dificuldades na liberação do retinol das reservas hepáticas. A deficiência em zinco prejudica a síntese da RBP de forma similar e pode também ser causa secundária da deficiência em vitamina A funcional, que responde à suplementação com zinco. O retinol captado pelos receptores de superfície da célula se liga a uma RBP intracelular, encontrada em muitos tecidos. Nestes, com exceção da retina, o retinol é oxidado para retinaldeído e depois para ácido retinoico por meio da ação da álcool desidrogenase e da retinol desidrogenase. O ácido retinoico também é captado do plasma por uma proteína ligadora de ácido retinoico intracelular encontrada em vários tecidos, mas não nos músculos, rins, intestino delgado, fígado, pulmões ou baço²⁵.

Funções metabólicas da vitamina A

A vitamina A tem três funções metabólicas conhecidas: como grupo prostético dos pigmentos visuais, carreador de unidades manosil na síntese de glicoproteínas hidrofóbicas e como um hormônio com ação no núcleo, no controle da proliferação e diferenciação celular. O ácido retinoico tem função específica própria, distinta do retinol. Os testículos e o útero contêm RBP

celular para retinol e ácido retinoico, e ambos são essenciais para a função desses órgãos. Embora o ácido retinoico garanta a síntese de testosterona, ele não garante a espermatogênese nem o desenvolvimento da placenta em experimentos com animais deficientes em vitamina A. O retinol e o ácido retinoico têm ações distintas nas células de ossos em cultura, portanto ambos são necessários para o desenvolvimento normal dos ossos. O retinol inibe a síntese de colágeno, ao passo que o ácido retinoico estimula a síntese de proteínas não colágenas dos ossos.

Retinol e retinaldeído no ciclo visual

A vitamina A (11-cis-retinal) é um componente dos pigmentos visuais de cones e bastonetes, situados na retina, porção dos olhos sensível à luz. Os cones são responsáveis pela visão das cores em luminosidade intensa, e os bastonetes são responsáveis, principalmente, pela visão em luminosidade baixa e no escuro. A rodopsina, pigmento visual dos bastonetes na retina, consiste em 11-cis-retinal ligado especificamente à proteína opsina. Quando a luz atinge o pigmento visual, ocorre a isomerização da dupla ligação Δ -11-cis, a dissociação do complexo rodopsina, dando origem à opsina e ao retinal-trans, que é inativo na síntese da rodopsina. O retinal-trans inativo, pela ação da retinal-redutase na presença da NADH, transforma-se em retinol-trans, também inativo na síntese da rodopsina. Com o retinol-trans na circulação, a retina capta o retinol 11-cis, que é oxidado a retinal 11-cis por ação reversiva da redutase retinêmica na presença de NAD. O retinal 11-cis une-se então à opsina, resintetizando a rodopsina. Nos processos de desintegração da rodopsina e isomerização do retinol, há liberação de energia, que ativa o nervo óptico e resulta na excitação nervosa que propicia a visão⁶⁶. Portanto, o 11-cis-retinaldeído é a forma mais importante para a iniciação do ciclo visual. Quando há diminuição do retinol circulante, a reconstituição da rodopsina torna-se mais lenta, provocando a cegueira noturna, distúrbio funcional mais precoce da hipovitaminose A.

Fosfato de retinil como um carreador manosil

Na síntese da maioria das glicoproteínas que contêm manose, o carreador intermediário da mistura de manosil é um polieno dolicol fosfato. Entretanto, em alguns sistemas o retinil fosfato pode atuar como um carreador intermediário entre UDP-manose e o acceptor de glicoproteína. O retinil fosfato manose parece estar envolvido especialmente na síntese de regiões hidrofóbicas de glicoproteínas. A deficiência em vitamina A pode comprometer essa função, reduzindo a secreção de mucina e, conseqüentemente, levando à “liquefação” da córnea observada na xeroftalmia.

Retinol e ácido retinoico na proliferação e diferenciação celular

A grande importância no binômio saúde-doença pode ser evidenciada entre as inúmeras funções emergentes atribuídas ao ácido retinoico, como sua participação no desenvolvimento de tecidos e órgãos. Além das funções na visão, a vitamina A está relacionada com muitos processos fisiológicos, como proliferação e diferenciação celular, espermatogênese, desenvolvimento fetal, resposta imunológica, paladar, audição, apetite e crescimento. O ácido retinoico é inativo na manutenção da reprodução e no ciclo visual, mas promove o crescimento e a diferenciação celular, enquanto o retinol é essencial para a fertilidade de animais. O mecanismo de ação do ácido retinoico na diferenciação celular foi esclarecido com a descoberta do seu primeiro receptor, o RAR- α 1, o qual mostra que o fator de transcrição nuclear pode ser ativado por meio do ácido retinoico todo-trans. No total foram identificados seis receptores de retinoides RAR e RXR, pertencendo à superfamília de receptores nucleares de hormônios.

Há duas famílias de receptores nucleares de retinoides. A primeira caracterizada liga ácido retinoico, e foi chamada de RAR (receptores de ácido retinoico). Há três tipos: proteínas α , β e γ -RAR. Não se sabe quando foi descoberto o ligante fisiológico para a segunda família de receptores

retinoides, e, portanto, foi chamado de RXR (receptores de retinoide desconhecidos); novamente são proteínas α , β e γ -RXR. Sabe-se, atualmente, que o RXR liga somente ácido retinoico 9-cis, enquanto o RAR liga tanto ácido retinoico todo-trans como 9-cis. Na ligação com o ácido retinoico, os receptores sofrem dimerização e ativação, ligando-se então aos elementos responsivos a hormônios no DNA. Os receptores existem sob diversas formas, não apenas como homodímeros RAR e RXR, mas também como heterodímeros RAR-RXR.

Os RXRs podem formar heterodímeros com os receptores de calcitriol e hormônio da tireoide, bem como heterodímeros com pelo menos duas outras proteínas dedos de zinco, para os quais ligantes fisiológicos ainda não foram identificados, os receptores COUP e PPAR⁷⁹. Da mesma forma que para outros receptores hormonais ativos, estas são proteínas dedos de zinco. A expressão de grande variedade de genes é modulada pela vitamina A. Entre os genes regulados por essa vitamina, estão aqueles da queratina, colágeno e colagenase, todos importantes para o citoesqueleto e para a matriz extracelular, e os da fosfatase alcalina, ativadores de plasminogênio e fator de crescimento da epiderme.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA A (XEROFTALMIA)

Animais experimentais deficientes em vitamina A apresentam falha de crescimento; adultos ficam cegos e estéreis, com degeneração testicular em machos e queratinização do epitélio do útero em fêmeas. Embora as fêmeas deficientes possam conceber e os fetos sejam implantados, a formação da placenta é prejudicada e os fetos são reabsorvidos ou morrem ao nascer. O epitélio em geral é hiperplásico e queratinizado, havendo prejuízo da imunidade celular com o aumento da suscetibilidade à infecção.

A deficiência em vitamina A é um dos maiores problemas de nutrição e saúde pública em muitos países, afetando cerca de 190 milhões de indivíduos no mundo. Globalmente, pelo menos 40 milhões de pré-escolares são deficientes em vitamina A, e cerca de 13,8 milhões apresentam sinais de

danos oculares (xerofthalmia) como resultado dessa deficiência. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, por ano, 250 a 500 mil crianças pré-escolares perdem a visão, parcial ou totalmente, pela falta de vitamina A, e 2/3 delas morrem dentro de poucos meses após ficarem cegas. A deficiência em vitamina A é a única e a causa mais comum de cegueira que pode ser prevenida em crianças. Além da deficiência alimentar, a deficiência funcional também pode ocorrer, apesar das reservas da vitamina no fígado, como o resultado da síntese diminuída da RBP na desnutrição energético-proteica e na deficiência em zinco.

A deficiência moderada resulta em dificuldade de adaptação ao escuro; com a progressão da deficiência, há inabilidade para enxergar no escuro, seguida da xerose conjuntival, ou seja, a superfície conjuntival perde o brilho e a transparência, sofrendo um processo de espessamento e endurecimento. Nas áreas da conjuntiva nas quais a xerose é mais intensa, formam-se as manchas de Bitot, depósito de material espumoso, resultante do acúmulo de células epiteliais descamadas, fosfolipídios e bacilos saprófitas. O declínio na produção de muco causa também metaplasia escamosa e queratinização das células epiteliais da conjuntiva, provocando ressecamento, enrugamento e espessamento da córnea (xerofthalmia). Com o progresso da deficiência, há queratinização da córnea. Nesse estágio a condição é ainda reversível, embora possa haver cicatrizes residuais da córnea. O próximo estágio é a ulceração da córnea em decorrência do aumento da ação proteolítica, causando cegueira irreversível.

Controle da deficiência em vitamina A

Há quatro tipos de programas para a prevenção de cegueira e morte de crianças menores de 5 anos ocasionadas por deficiência em vitamina A:

- Dose única de 60.000 µg de acetato ou palmitato de retinol, em óleo ou como comprimidos dispersíveis em água. Pode ser administrada via oral ou intravenosa, e é repetida em intervalos de 4 a 6 meses.

Metade da dose é dada para crianças menores de 1 ano. Cerca da metade é absorvida e retida no organismo. Essa dose pode provocar sinais transientes de intoxicação, afetando de 0,7 a 2,5% das crianças; a inclusão de 40 mg de tocoferol reduz a toxicidade aguda do retinol.

- Medidas de longa duração. Deve-se encorajar o consumo de vegetais verdes folhosos e frutas e vegetais amarelo-alaranjados. Entretanto, a absorção e a utilização do caroteno de folhas verdes são relativamente baixas²¹.
- Enriquecimento de alimentos. A vitamina A pode ser adicionada a uma variedade de alimentos, mas, do ponto de vista de saúde pública, alimentos enriquecidos precisam ser cuidadosamente direcionados para grupos vulneráveis da população. Há projetos em operação para enriquecimento de açúcar na América do Sul, sal na Indonésia e glutamato monossódico nas Filipinas, que estão obtendo sucesso.
- Encorajamento para horticultura. A produção doméstica de frutos ricos em carotenos alcalinos aumentará também a ingestão de outros nutrientes.

Outros métodos direcionados à população em geral incluem a fortificação de alimentos básicos com vitamina A pré-formada (palmitato de retinila) ou carotenoides, e biofortificação de culturas como mandioca, arroz, milho e batata-doce com pró-vitamina A.

ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À VITAMINA A

O único método direto de medida do estado nutricional em relação à vitamina A é por biópsia hepática e pela medida das reservas de ésteres de retinila. Esse é um procedimento invasivo que não pode ser considerado para investigações de rotina e pesquisas de população. O estado nutricional do indivíduo pode também ser medido por testes funcionais, clínicos e bioquímicos.

Dose resposta relativa

O teste de RDR é um método indireto capaz de estimar as reservas hepáticas de vitamina A. Baseia-se no princípio de que pequenas doses de retinoides estimulam a liberação de holo-RBP, que são proporcionais à quantidade acumulada de apo-RBP, carreador proteico pré-formado no fígado de indivíduos com deficiência em vitamina A. Após a coleta de uma amostra de sangue, em jejum, para dosagem do retinol (vitamina A no tempo zero, V_0), é administrada, por via oral, uma solução de palmitato de retinila (450-1.000 μg) e, 5 horas depois, nova amostra de sangue é coletada para avaliação da concentração de retinol pós-suplementação (V_5). A RDR é calculada pela equação:

$$\text{RDR} = (V_5 - V_0) \times 100 / V_5$$

Se a RDR for superior a 20%, é indicativo de reserva hepática inadequada de vitamina A. O ponto de corte e a classificação utilizados para se caracterizar como um problema de saúde pública (leve, moderada e grave) estão apresentados no Quadro 10.1.

A grande limitação do teste RDR é a influência de infecções e, provavelmente, a deficiência em proteína e as doenças hepáticas, pois as concentrações da RBP podem estar muito baixas para produzir resposta ao teste.

Resposta a uma dose de retinol modificada (MRDR)

Outra medida que pode ser utilizada é o teste de resposta a uma dose de retinol modificada (MRDR), semelhante ao RDR, com a diferença de que o palmitato de retinila é substituído pelo 3,4-didesidrorretinol (também conhecido como desidrorretinol, vitamina A_2 e DR), composto natural e biologicamente ativo de vitamina A, que se liga à RBP sem alterar as concentrações do retinol. Uma única amostra de sangue é tomada 5 horas após a administração da dose oral de 3,4-didesidrorretinol. A principal desvan-

tagem operacional do MRDR é o fato de o composto não estar disponível comercialmente. A relação molar é calculada da seguinte forma:

$$\text{MRDR} = \text{SDR} / \text{SR}$$

em que SR é a concentração sérica de retinol, e SDR, a concentração sérica do 3,4-didesidrorretinol.

O valor de MRDR superior a 0,06 é indicativo de uma reserva hepática inadequada de vitamina A. O ponto de corte e a classificação utilizados para caracterizar como um problema de saúde pública (leve, moderado e grave) estão apresentados no Quadro 10.1.

Quadro 10.1. Indicadores biológicos de deficiência em vitamina A em crianças de 6 a 71 meses de idade e classificação como problema de saúde pública⁷¹

Indicadores	Problemas de saúde pública		
	Leve	Moderado	Grave
Funcionais			
Cegueira noturna (presente 24-71 meses) ^a	>0 – <1%	≥1 – <5%	≥ 5%
Bioquímico			
Retinol sérico (≤0,70 μmol/L) ^a	≥2 – <10%	≥10 – <20%	≥20%
Retinol no leite materno (≤1,05 μmol/L) ^a	<10%	≥10 – <25%	≥25%
RDR (≤20%) ^a	<20%	≥20 – <30%	≥30%
MRDR (≥0,06) ^a	<20%	≥20 – <30%	≥30%
+ S30DR (≥20%) ^a	<20%	≥20 – <30%	≥30%
Histológico			
CIC/ICT (anormal para 24-71 meses de idade) ^a	<20%	≥20 – <40%	≥40%

^aPonto de corte

Dose de retinol sérico de 30 dias (S30DR)

Esse teste é similar ao RDR, sendo a segunda amostra coletada no tempo de 30 a 45 dias. Tem sido muito utilizado em nível populacional em programas de intervenção nutricional para monitorar a efetividade da vitamina A. De acordo com a OMS⁷¹, tanto o RDR quanto o MRDR têm sido utilizados como indicadores de risco em uma população, em especial com crianças de 6 a 71 meses de idade (Quadro 10.1).

Retinol sérico

A dosagem do retinol sérico é um dos indicadores bioquímicos mais utilizados no diagnóstico do estado nutricional relativo à vitamina A. Apesar da baixa sensibilidade nos casos de depleção moderada das reservas hepáticas de vitamina A e dos processos infecciosos, tem se revelado fidedigna em situações nas quais as concentrações de vitamina A estão muito baixas ou em excesso. Concentração de retinol sérico inferior a 20 µg/dL (0,70 µmol/L) é considerada baixa (Quadro 10.1).

Retinol no leite materno

A concentração de retinol no leite materno é apontada como indicador fidedigno do estado nutricional relativo à vitamina A de uma população. Concentrações iguais ou inferiores a 30 µg/dL (1,05 µmol/L) são indicativas de um quadro de hipovitaminose A (Quadro 10.1).

Outros indicadores

O método de diluição isotópica tem sido considerado o melhor índice para avaliar o estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina A, uma vez que mede as reservas corporais globais. Uma das limitações do

método é o alto custo, decorrente da utilização de isótopos estáveis e de equipamentos sofisticados.

O procedimento típico de diluição isotópica consiste em coletar uma amostra de sangue, seguida de uma injeção da vitamina A marcada com isótopos estáveis (^{13}C -retinol, $^2\text{H}_4$ - ou $^2\text{H}_8$ -acetato de retinila), e outra coleta de sangue após o equilíbrio do retinol marcado com o retinol presente no corpo (p. ex., 14 dias). As amostras são analisadas por cromatografia líquida ou gasosa acoplada a espectrometria de massas, para calcular a diferença de enriquecimento das reservas de retinol entre a baseline e o pós-dosagem.¹⁰⁴

Testes funcionais e clínicos

Em estudos de campo, sinais clínicos de deficiência em vitamina A, que incluem mancha de Bitot, xerose e ulceração da córnea e ceratomalácia, podem ser utilizados para identificar os indivíduos que sofrem de deficiência em vitamina A. De acordo com a classificação da OMS⁷¹, a xeroftalmia pode ser considerada um problema de saúde pública quando as prevalências de cegueira e mancha de Bitot, em crianças de 6 a 71 meses, ultrapassam os percentuais de 1% e 0,5%, respectivamente. Para o comprometimento corneal ativo, a prevalência crítica é de 0,01% e para as sequelas cicatriciais, de 0,05%.

Os primeiros sinais de dano da córnea são detectados pela impressão citológica conjuntival (CIC), entretanto as anormalidades somente se desenvolvem quando as reservas hepáticas estão muito depletadas. A CIC é o termo utilizado para descrever a técnica por meio da qual camadas superficiais da conjuntiva ocular são removidas com a utilização de um papel-filtro de acetato de celulose, para a análise histológica posterior. Como critério para o diagnóstico citológico tem sido utilizada a presença/ausência de células caliciformes, assim como o aspecto morfológico das células epiteliais. A prevalência desse indicador abaixo do ponto de corte tem sido empregada para definir como um problema de saúde pública, assim como a classificação em leve, moderada e grave (Quadro 10.1).

FATORES QUE INTERFEREM NA BIODISPONIBILIDADE DE VITAMINA A E CAROTENOIDES

Há uma sequência de eventos que pode interferir na biodisponibilidade de carotenoides e sua bioconversão em vitamina A. A proposta “slamanghi” descreve essa série de eventos.

Especiação de carotenoides (*species of carotenoids*)

A estrutura e as propriedades físicas e químicas dos carotenoides em alimentos ou dieta são o primeiro passo para a determinação de seu aproveitamento pelo organismo.

Os carotenoides são pigmentos naturais amplamente distribuídos na natureza, responsáveis pelas cores amarela, laranja e roxa das frutas, raízes, flores e pescados, bem como em invertebrados e pássaros. Ocorrem invariavelmente nos cloroplastos das plantas superiores, mesmo que esse tecido fotossintético esteja mascarado pela clorofila. São encontrados ainda em algas, bactérias, fungos e leveduras.

A estrutura básica dos carotenoides é um tetraterpeno de quarenta carbonos, simétrico e linear, formado a partir de oito unidades isoprenoides de cinco unidades de carbonos. Esse esqueleto básico pode sofrer modificações por hidrogenação, desidrogenação, ciclação, migração da dupla ligação, encurtamento da extensão da cadeia, reordenamento, isomerização, introdução de funções oxigenadas ou por combinações desses processos, resultando em uma diversidade de estruturas. Os carotenoides hidrocarbonetos denominam-se carotenos, e os que contêm funções oxigenadas são conhecidos como xantofilas.

Dos mais de 600 carotenoides conhecidos atualmente, cerca de 50 são precursores de vitamina A, com base em considerações estruturais. A pró-vitamina A mais importante é o β -caroteno, tanto em termos de bioatividade (100%) como de ocorrência. É o mais abundante na natureza, sendo

encontrado principalmente em frutos e em outros vegetais. Um anel β não substituído com uma cadeia poliênica de onze carbonos é condição imprescindível para a atividade como vitamina A. Inserem-se nesse grupo os compostos α -caroteno, γ -caroteno, β -criptoxantina e γ -criptoxantina com 50% da bioatividade do β -caroteno. Entretanto, fitoflueno, ξ -caroteno e licopeno, pela ausência dos anéis β em uma das extremidades da molécula, não exercem atividade pró-vitamínica A. O mesmo vale para zeaxantina, luteína, violaxantina e astaxantina, em que os dois anéis β são substituídos pelos radicais hidroxí, epóxi ou ceto⁷⁸. Dados sobre a bioconversão de vários carotenoides para retinol estão registrados na revisão de Castenmiller e West¹⁹. Vale ressaltar que a bioconversão dos carotenoides para vitamina A só poderá ocorrer após a absorção, que é modulada por outros fatores como os descritos a seguir.

Ligação molecular (*molecular linkage*)

Poucos são os estudos sobre a biodisponibilidade dos ésteres de carotenoides, comuns em frutos e em outros vegetais. Entretanto, a luteína esterificada ou os diésteres de luteína em alimentos são mais biodisponíveis que a luteína livre⁴³. Os ésteres de carotenoides são facilmente liberados no intestino; portanto, a ligação molecular pouco interfere na biodisponibilidade de carotenoides. A clivagem ocorre principalmente pela ação das lipases pancreáticas, embora esterases presentes na mucosa intestinal e no interior dos enterócitos possam também liberar a vitamina A, carotenoides e outras vitaminas lipossolúveis de seus ésteres.

Quantidade ingerida de carotenoides (*amount of carotenoids consumed in a meal*)

O conteúdo de pró-vitamina A varia consideravelmente de um alimento para outro. Essas variações são constatadas em amostras de um mesmo

alimento em razão de estágio de maturação, diferenças entre cultivares, variedades, efeito climático e geográfico, parte utilizada da planta, manejo pós-colheita, cocção e armazenamento. Portanto, além da quantidade, o tipo e a forma dos carotenoides na dieta são também variáveis que devem ser consideradas ao se avaliar a biodisponibilidade desses nutrientes.

Matriz alimentar (*matrix in which the carotenoid is incorporated*)

O rompimento e a liberação dos carotenoides da matriz alimentar constituem a primeira etapa da absorção. O β -caroteno dissolvido em óleo é absorvido mais facilmente que o β -caroteno de alimentos. Muitos dos estudos sobre o efeito da matriz alimentar e da biodisponibilidade de carotenoides têm demonstrado variações expressivas entre diferentes espécies¹⁰⁷. A biodisponibilidade relativa de β -caroteno de vegetais folhosos verde-escuros comparados com o β -caroteno purificado variou de 19 a 34% para a cenoura e de 22 a 24% para o brócolis^{17,107}. O β -caroteno de frutos foi mais efetivo em aumentar a concentração de retinol e β -caroteno no plasma em 2,6 a 6 vezes, quando comparado com aqueles de vegetais verde-escuros²¹. Essas oscilações podem ser decorrentes da localização intracelular dos carotenoides. Nas folhas, eles estão presentes nos cloroplastos, ao passo que, nos frutos e possivelmente em outras partes da planta, nos cromoplastos. Isso tem levado a especulações de que o cloroplasto pode ser menos eficientemente absorvido no trato intestinal que os cromoplastos²⁰.

Não somente a localização intracelular mas também a matriz celular intacta pode ser outro determinante da biodisponibilidade de carotenoides de vegetais. Conforme já demonstrado, a homogeneização aumenta a biodisponibilidade de β -caroteno da cenoura em humanos, assim como o corte do espinafre aumenta a concentração plasmática de luteína em 14% quando comparado com a folha intacta^{51,107,110}. A resposta plasmática pode ainda ser afetada pela duração de suplementação, captação e liberação dos

carotenoides⁹⁸. Estudos demonstram que a cocção aumenta o conteúdo de carotenoides em vegetais, possivelmente por causa da facilidade de extração da matriz⁵¹ ocasionada pelo rompimento da parede celular da planta e pela descomplexação da proteína⁵¹. O tratamento a vapor parece aumentar a concentração de carotenoides extraídos do espinafre e da cenoura²². A retenção do β -caroteno em diferentes condições de cocção, como escaldado em água e a vapor, cozimento com tampa e sem tampa, ebulição e salteado, está detalhada nos estudos de Rodriguez-Amaya⁷⁸.

A hipótese de que a cocção pode aumentar a biodisponibilidade de carotenoides tem sido testada e os resultados são controversos. Altas temperaturas aumentam a biodisponibilidade do licopeno do suco de tomate^{34,101}. Exposição mais prolongada a altas temperaturas (ebulição) pode reduzir a biodisponibilidade de carotenoides dos vegetais pelo aumento da produção de isômeros ou produtos de oxidação. Por exemplo, a cenoura enlatada contém 73% de β -caroteno todo-trans, enquanto a cenoura fresca contém 100% de β -caroteno na configuração todo-trans²⁰. O valor relativo da vitamina A de isômeros cis de β -caroteno comparado com o β -caroteno todo-trans necessita de mais pesquisas.

A principal causa da degradação dos carotenoides durante o processamento e o armazenamento dos alimentos é a oxidação enzimática ou não enzimática. A isomerização das pró-vitaminas A trans a isômeros cis, especialmente com a utilização do calor, reduz o valor da vitamina A nos alimentos na mesma proporção que a oxidação. Portanto, o processamento dos alimentos afeta sobremaneira a absorção de carotenoides.

Outro aspecto que tem sido bastante pesquisado nos últimos anos é a encapsulação de carotenoides em estruturas como micro e nanoemulsões, lipossomos, hidrogéis e partículas lipídicas sólidas. Tais estruturas ajudam na preservação de compostos lipofílicos como a vitamina A e carotenoides, reduzindo a sua exposição ao ar e, por consequência, a oxidação. Os componentes dessas matrizes artificiais são também planejados para promover uma melhor dispersão da vitamina ao serem adicionados em alimentos (geralmente processados), bem como a sua melhor absorção quando ingeridos⁹⁹.

Atenuantes da absorção e bioconversão (*attenuators on bioavailability of carotenoids*)

A absorção de carotenoides é similar à dos lipídios. Portanto, o segundo passo no processo da absorção e, conseqüentemente, da biodisponibilidade dos carotenoides, envolve a incorporação em emulsão e a liberação destes junto às micelas (Figura 10.1). As micelas são compostas por produtos da digestão de lipídios (monoacilgliceróis, ácidos graxos livres e liso-fosfolipídios) e sais biliares, portanto a formação destas é dependente da presença de lipídios no intestino. Absorção substancial de vitamina A foi constatada em crianças quando houve adição de 5 g de óleo em dieta hipolipídica⁴⁶. A quantidade de 5 g de óleo em uma refeição parece ser suficiente para assegurar a captação dos carotenoides, refletindo no aumento significativo da absorção do retinol e dos carotenoides, e na melhoria do estado nutricional relativo à vitamina A⁴⁷. Entretanto, esse efeito benéfico dos lipídios sobre a absorção dessa vitamina não tem sido observado nos estudos de Borel *et al.*¹⁵

Outros inibidores da biodisponibilidade de carotenoides são relatados na literatura, entre eles, o olestra, um poliéster de sacarose e um substituto não absorvível do óleo que pode interferir na biodisponibilidade de carotenoides^{92,114}, principalmente os mais lipofílicos, como licopeno e β -caroteno. Do mesmo modo, a margarina enriquecida com esteróis¹¹³ e a suplementação com pectina alimentar também reduzem a absorção de β -caroteno⁷⁷. Foi demonstrado também que, em indivíduos que consomem componentes lipossolúveis que não são absorvidos ou com absorção limitada, a concentração de carotenoides no plasma pode diminuir substancialmente. A fibra alimentar presente em vegetais é outro interferente da biodisponibilidade de carotenoides e vitamina A, pela sua interação com sais biliares e lipídios, resultando em maior excreção fecal de ácidos biliares, diminuindo, assim, a absorção de lipídios e substâncias lipossolúveis como os carotenoides e o colesterol. Entretanto, os estudos são contraditórios^{19,31,32,77}.

Há referência também de que algumas drogas inibem a absorção de lipídios, reduzindo assim a concentração sérica de carotenoides³⁰. Admite-se que o consumo de etanol resulte na depleção da vitamina A hepática

em animais⁹¹ e humanos⁵³. Considerando que ambos, retinol e etanol, são alcoóis, há um potencial para a sobreposição das vias metabólicas desses dois compostos e para a competição por enzimas similares⁵⁴.

Estado nutricional (*nutrient status of the host*)

A variação na resposta individual e a carência de indicadores adequados para a avaliação da biodisponibilidade em seres humanos têm contribuído para dificultar o entendimento da biodisponibilidade da pró-vitamina A. Contudo, a absorção de carotenoides no homem depende do estado nutricional em relação à vitamina A e da quantidade de proteína e zinco ingeridos na dieta. A limitação de proteína em dietas tem se refletido na atividade reduzida da dioxigenase em ratos⁴⁰ e na produção limitada da RBP. Da mesma forma, o zinco desempenha função essencial na síntese da RBP⁹⁷.

Fatores genéticos (*genetic factors*)

Falha na ruptura do β -caroteno em humanos é rara, mas pode levar à carotenemia, mesmo com ingestão adequada ou baixa em carotenoides⁶⁷. Mulheres nigerianas apresentaram concentrações de β -caroteno de 1,2 a 13 vezes mais elevadas que as da população norte-americana¹. Entretanto, esses efeitos podem ser atribuídos mais à dieta que aos fatores genéticos.

Nos últimos anos, vários estudos mostraram o envolvimento de proteínas transportadoras/receptoras na absorção de lipídios e no metabolismo de lipoproteínas. Dados experimentais obtidos de células^{27,28} e de animais *knock outs* para genes específicos¹⁰⁸ apontam para o envolvimento do receptor SR-BI na captação de carotenoides pelos enterócitos. Em humanos, constatou-se que a concentração plasmática de β -caroteno, α -caroteno e β -criptoxantina está associada a polimorfismos no gene que codifica o receptor SR-BI¹⁶, e que a luteína plasmática também está associada a polimorfismos genéticos da proteína transportadora CD36⁷⁶. A existência de um mecanismo de absorção de carotenoides, via proteína transportadora, pode ser a explicação para a

grande variabilidade interindividual na resposta plasmática após a ingestão de carotenoides, bem como para a interação competitiva entre carotenoides na absorção.

Fatores relacionados aos indivíduos (*host-related factors*)

Fatores relacionados ao indivíduo, como estado nutricional, herança genética, metabolismo, uso de álcool, cigarro, idade e doenças¹⁷, podem explicar muitas das diferenças verificadas na resposta sérica após a ingestão de carotenoides dietéticos.

A má absorção de vitamina A pode ocorrer em casos de diarreia, infecções intestinais e infestações por parasitas. Sivakumar e Reddy⁹⁵ demonstraram que crianças com gastroenterites e infecções respiratórias apresentaram baixa absorção de vitamina A. Da mesma forma, as parasitoses intestinais interferem na absorção dessa vitamina^{57,63,96}, em particular o *Ascaris lumbricoides*, que altera a morfologia da mucosa intestinal^{46,65}.

Interações (*interactions*)

Ferro

Correlação entre hemoglobina e retinol sérico tem sido observada em gestantes e pré-escolares^{103,115}. Baixa concentração de retinol plasmático e estoques normais de vitamina A no fígado têm sido constatados em ratos anêmicos, mesmo quando alimentados com ração rica em vitamina A^{7,100}. Rosales *et al.*⁸⁴ concluíram que a deficiência em ferro em ratos jovens altera a distribuição da vitamina A no fígado e no plasma. Por outro lado, há sugestão de que a deficiência em vitamina A prejudica a mobilização do ferro dos estoques e que a suplementação desta vitamina aumenta a concentração de hemoglobina⁵⁶.

Em estudo transversal com crianças na Tailândia, Bloem *et al.*¹³ verificaram que a concentração sérica de retinol estava correlacionada com a concentração de ferro sérico e ferritina. Estudo de intervenção entre adolescentes indonesianas demonstrou que a suplementação concomitante de vitamina A e ferro foi mais efetiva no aumento da concentração de hemoglobina¹⁰³.

Zinco

Zinco é um elemento mineral essencial para a síntese da RBP e, portanto, para a mobilização e o transporte da vitamina A do fígado para a circulação⁹⁷. Em modelos animais, a concentração de retinol circulante e hepático declina na deficiência em zinco e aumenta com a repleção²⁶. Em humanos, os estudos são controversos e há sugestões de que a ingestão de zinco pode afetar o estado nutricional relativo à vitamina A em indivíduos com desnutrição energético-proteica de moderada a grave⁹². O zinco pode ainda influenciar a conversão do β -caroteno em vitamina A por meio da retinal redutase, que é dependente do mineral.

A interação entre zinco e vitamina A tem sido ainda postulada no ciclo visual, no qual ratos deficientes em zinco têm redução significativa na síntese da rodopsina²³, em função da síntese prejudicada da proteína, da opsina e da álcool desidrogenase. Morrison *et al.*⁶⁸ relataram a melhora da adaptação ao escuro em pacientes deficientes em zinco após a suplementação.

Carotenoides

Competição por absorção pode ocorrer em nível de incorporação nas micelas, captação intestinal e transporte linfático. Interações competitivas entre diferentes carotenoides são relatadas na literatura. Quando indivíduos recebiam doses concomitantes de β -caroteno purificado e luteína, havia redução significativa da absorção de luteína e, por conseguinte, da luteína sérica, quando comparada com aquela oferecida isoladamente⁵². Entretanto,

doses concomitantes de luteína e β -caroteno aumentaram significativamente a concentração sérica de β -caroteno quando comparadas com o β -caroteno administrado isoladamente¹⁰⁸. Johnson et al.⁴⁹ demonstraram que o β -caroteno aumenta a absorção de licopeno.

MÉTODOS PARA AVALIAR A BIODISPONIBILIDADE DE CAROTENOIDES

Atualmente, não há métodos validados para a avaliação da biodisponibilidade de carotenoides de dietas ou suplementos alimentares em humanos. Entretanto, o rápido avanço na aplicação do método de diluição de isótopos estáveis para determinar a biodisponibilidade de carotenoides iniciou uma nova era para o entendimento da verdadeira atividade da pró-vitamina A dos carotenoides de dietas¹¹⁶. Segundo Yeum e Russel¹¹⁶, os indicadores poderiam ser:

Soro/plasma

A resposta sérica ou plasmática, após a ingestão de carotenoides, tem sido amplamente utilizada para avaliar a biodisponibilidade de carotenoides por ser um procedimento simples. A comparação da biodisponibilidade relativa pode ser viabilizada entre diferentes carotenoides, formulações, preparações de alimentos, ou para carotenoides individuais. Entretanto, as limitações são: a) a resposta sérica para uma dose oral simples de carotenoides é altamente variável; b) a concentração de carotenoides no soro representa o balanço entre absorção intestinal e liberação do estoque corporal; c) o soro humano contém concentração expressiva de carotenoides endógenos; e d) a pró-vitamina A dos carotenoides pode ser metabolizada para éster de retinila durante a absorção intestinal.

Quilomícrons

A determinação da concentração de carotenoides em frações de lipoproteínas ricas em triacilgliceróis (quilomícrons e VLDLs) permite diferenciar o nutriente recém-absorvido do *pool* endógeno, e é utilizada para estimar a variabilidade inter e intrapessoal de absorção de β -caroteno e a conversão intestinal em éster de retinila.

Balanço

Comparação do consumo de carotenoides e excreção fecal é utilizada para estimar a absorção dos carotenoides, particularmente dos alimentos. A limitação do método é a degradação dos carotenoides e a secreção de carotenoides endógenos.

Isótopos estáveis

O emprego de métodos com isótopos estáveis tem possibilitado: a) distinguir os carotenoides de fonte alimentar e os secretados por via endógena; b) avaliar a extensão da conversão intestinal dos carotenoides para a vitamina A; c) estimar a absorção absoluta e o metabolismo pós-absortivo; e d) utilizar baixas doses, suficientes para evitar influências de *pool* endógeno.

MÉTODOS INDIRETOS DE AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE

Apesar dos métodos de avaliação da biodisponibilidade em humanos serem bastante limitados, grandes avanços foram feitos no desenvolvimento e utilização de métodos rápidos para avaliações iniciais de bioacessibilidade e

biodisponibilidade de carotenoides utilizando métodos *in vitro* e baseados em absorção em enterócitos (células Caco-2). Esses métodos são comparativos, ou seja, fornecem dados de biodisponibilidade relativa a um padrão comparado às preparações contendo carotenoides e vitamina A em alimentos e matrizes artificiais. Como as avaliações não são feitas por meio de intervenção em humanos, esses métodos são indiretos e podem fornecer dados que nem sempre condizem com resultados obtidos em humanos, porém fornecem dados importantes em estágios iniciais de desenvolvimento de alimentos e matrizes carreadoras de vitamina A e carotenoides, e também podem ser utilizados para avaliar o mecanismo e o efeito de fatores que interferem na sua absorção.

Para a avaliação da bioacessibilidade, que é considerada como a efetiva solubilização do carotenoide em micelas mistas, a digestão *in vitro* vem sendo cada vez mais utilizada. O método consiste em simular *in vitro* as fases gástrica e intestinal da digestão. Tipicamente, uma amostra do composto ou da preparação é dispersa em solução tampão pH 1-2 (contendo eletrólitos para se aproximar às condições fisiológicas) à qual se adiciona pepsina e se submete à agitação a 37°C por uma hora. Após esse período o pH é ajustado para 6,5-7,5 e se adicionam sais biliares e pancreatina, seguido de agitação por 2 a 3 h. Nesse estágio ocorre a formação das micelas mistas em virtude da digestão dos lipídios e a incorporação dos carotenoides nessas estruturas. As micelas são separadas do material não digerido por meio de ultracentrifugação ou de filtração (membranas de 0,2 µm são as mais utilizadas), e a concentração de carotenoides é analisada por meio de cromatografia líquida.

Para a avaliação da captação de compostos por enterócitos, o método mais utilizado é o que utiliza monocamadas de células Caco-2 cultivadas no fundo de placas multiposos. O tempo de cultivo é geralmente de 3 semanas para que haja formação de uma monocamada diferenciada com microvilos e junções celulares. As preparações contendo vitamina A ou carotenoide são diluídas em meio de cultura e incubadas junto às células. Após um período determinado, a monocamada é lavada com solução tampão fisiológica, coletada, extraída e analisada por cromatografia líquida para avaliar a concentração de carotenoide ou vitamina A incorporada nas células.

A captação de carotenoide no lúmen seguida de secreção basolateral pode ser avaliada utilizando células Caco-2 cultivadas em membranas porosas. O sistema consiste em uma placa multipoços contendo insertos que criam um compartimento suspenso com fundo poroso sobre a cavidade principal. O interior da câmara suspensa é o lado apical, de onde as células captam os nutrientes, e o exterior (parte inferior) é o lado basolateral, por onde os enterócitos secretam os nutrientes e equivale à circulação sanguínea ou linfática. As células Caco-2 são cultivadas por 3 a 4 semanas e produzem monocamadas polarizadas. Assim como no método para avaliar a captação, as preparações são aplicadas no lado apical e o lado basolateral recebe meio de cultura. Após a incubação, os meios de cultura apical e basolateral, assim como as células, são coletados e analisados por cromatografia líquida. Dessa forma se consegue avaliar a captação (células), a secreção (concentração no meio basolateral) e a estabilidade das preparações durante a incubação (meio apical e total de carotenoides por cavidade).

RECOMENDAÇÕES DE VITAMINA A

Poucos estudos diretos têm sido realizados para determinar as necessidades de vitamina A. A RDA⁴⁴ para homens adultos foi fixada em 900 µg/dia de equivalentes de retinol, com recomendação fisiológica mínima de EAR de 627 µg/dia. Como os sinais da deficiência aparecem vagarosamente, acredita-se que os estudos de depleção/repleção superestimam as recomendações. Uma abordagem alternativa para determinar as recomendações é medir a razão fracional do catabolismo da vitamina pelo uso de um traçador radioativo. Determina-se então a ingestão que seria necessária para manter um nível apropriado de reservas hepáticas¹¹².

Equivalentes de retinol

Corretamente, a vitamina A contida nos alimentos é expressa em termos de equivalentes de retinol, ou seja, a soma das vitaminas provenientes do

retinol pré-formado e dos carotenoides. Por causa da baixa absorção dos carotenos e da clivagem incompleta para gerar retinol, é geralmente aceito que 12 μg de β -caroteno sejam equivalentes a 1 μg de retinol ou equivalente de retinol (RE) ou uma atividade de equivalente de retinol (RAE), e que 24 μg de outros carotenoides sejam equivalentes a 1 μg de retinol (Quadro 10.2). A absorção e a oxidação do caroteno variam de acordo com a ingestão.

Quadro 10.2. Fatores de conversão em equivalentes de retinol^{34,41}

FNB (2000)
1 Atividade de equivalente de retinol (RAE)
= 1 μg de retinol todo-trans
= 12 μg de β -caroteno todo-trans
= 24 μg de outras pró-vitaminas A
1 UI Atividade de vitamina A
= 0,3 μg de retinol todo-trans
= 3,6 μg de β -caroteno todo-trans
= 7,2 μg de outras pró-vitaminas A

O β -caroteno do leite é mais absorvido que o de outros alimentos. Embora exista alguma evidência de que o β -caroteno e outros carotenoides possam ter ação antioxidante benéfica, além de sua atividade pró-vitáminica A, não há recomendações nutricionais visando a esse efeito. Em carnes em geral e peixes, cerca de 10% da vitamina A está nas formas carotenoides e o restante como retinol, com traços de retinaldeído, ácido retinoico e glicosídeos de retinol; em aves, ovos e leite, 30% se encontram como carotenoides.

No Quadro 10.3 estão apresentados os valores atualmente propostos pelos Estados Unidos e Canadá para a ingestão de vitamina A.

Quadro 10.3. Recomendações de ingestão para vitamina A e limites superiores toleráveis⁴⁴

Estágio de vida	EAR $\mu\text{g}/\text{dia}$	RDA $\mu\text{g}/\text{dia}$	UL $\mu\text{g}/\text{dia}$
Lactentes			
0 – 6 meses	–	400 (AI)	600
7 – 12 meses	–	500 (AI)	600
Crianças			
1 – 3 anos	210	300	600
4 – 8 anos	275	400	900
Homens			
9 – 13 anos	445	600	1.700
14 – 18 anos	630	900	2.800
19 – 30 anos	625	900	3.000
31 – 50 anos	625	900	3.000
51 – 70 anos	625	900	3.000
>70 anos	625	900	3.000
Mulheres			
9 – 13 anos	420	600	2.800
14 – 18 anos	485	700	3.000
19 – 30 anos	500	700	3.000
31 – 50 anos	500	700	3.000
51 – 70 anos	500	700	3.000
>70 anos	500	700	3.000
Gestantes			
≤18 anos	530	750	2.800
19 – 50 anos	550	770	3.000
Lactantes			
≤18 anos	880	1.200	2.800
19 – 50 anos	900	1.300	3.000

AI = Ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = Ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

TOXICIDADE

O retinol é tóxico nas formas aguda e crônica. Na forma aguda, altas doses de retinol causam náuseas, vômitos e dor de cabeça, com aumento da pressão no fluido cerebrospinal; sinais que desaparecem dentro de poucos dias. Doses extremamente altas podem ser fatais. Doses únicas de retinol são oferecidas às crianças de países em desenvolvimento como medida profilática contra a deficiência em vitamina A. Cerca de 1% das crianças assim tratadas apresentam sinais transientes de toxicidade. A toxicidade crônica de vitamina A é a causa mais geral de preocupação; ingestões habituais e prolongadas superiores a 7,5 a 9 mg/dia para adultos causam sinais de toxicidade, afetando o sistema nervoso central (causando dor de cabeça, náusea, ataxia e anorexia, todas associadas com o aumento da pressão do fluido cerebrospinal), o fígado (hepatomegalia, hiperlipidemia e mudanças histológicas, incluindo aumento da formação de colágeno), os ossos (dores nas articulações, espessamento dos ossos longos, hipercalcemia e calcificação de tecidos moles) e a pele (secura excessiva, escamação e rachaduras, descamação e alopecia). Quando a ingestão de vitamina A aumenta, assim que as reservas hepáticas se tornam adequadas, há maior excreção de metabólitos na bile. Entretanto, a excreção biliar de metabólitos de retinol alcança um platô em concentrações relativamente baixas, e parece que essa é a explicação para o limiar tóxico relativamente baixo. A intoxicação por vitamina A está associada com a presença de ambos, retinol e éster de retinila, associados com albumina e lipoproteínas plasmáticas; a quantidade de retinol circulante ligado à RBP não aumenta. Esse excesso de retinol no plasma não está sujeito à regulação normal da ligação com a RBP; uma das funções desta parece ser a de proteger os tecidos contra o retinol, bem como proteger o retinol da oxidação. O ácido retinoico e alguns retinoides sintéticos utilizados em dermatologia são altamente teratogênicos¹⁰⁵. Há menos evidência do efeito teratogênico do retinol, mas há possibilidade de intoxicação fetal, e ingestão acima de 3.300 µg/dia durante a gestação é associada com defeitos no nascimento. O período crítico é o primeiro mês de gestação, antes que o sistema RBP da placenta e fetal esteja totalmente desenvolvido, podendo

haver captação não específica e descontrolada de retinol pelo feto. Depois que o sistema da RBP é desenvolvido, a captação fetal é firmemente controlada¹⁰⁵. É recomendado pela Sociedade de Teratologia que suplementos de vitamina A na gestação não excedam 2.400 µg/dia, ao passo que, no Reino Unido, o Chief Medical Officer tem se posicionado contra qualquer suplemento de vitamina A na gestação, exceto sob controle médico.

Como discutido anteriormente, a conversão de carotenoides para retinol é muito limitada, portanto a intoxicação nesses casos é muito difícil. O acúmulo de carotenoides parece não ter efeitos adversos, embora o plasma, a gordura corporal e a pele possam apresentar hipercarotenemia. Um pequeno número de indivíduos que não possui dioxigenase sofre de carotenemia assintomática mesmo com baixa ingestão.

Portanto, segundo o Food and Nutrition Board (FNB) e o Institute of Medicine⁴⁴, a ingestão segura calculada a partir dos dados de Noael (*no observed adverse effect level*) e Loael (*lowest observed adverse effect level*) utilizados no estabelecimento dos valores de UL foram, respectivamente, 4.500 µg/dia e 6.400 µg/dia.

SITUAÇÃO DA VITAMINA A NO BRASIL

Informações e dados epidemiológicos levantados, sobretudo nas três últimas décadas, indicam que, nas áreas e nos grupos pesquisados, a hipovitaminose A constitui um problema de saúde pública em várias regiões brasileiras^{11,12,36,39,50,55,80-83,87}, sobretudo na Região Nordeste do Brasil, identificada como a mais grave da América Latina^{24,33,74,85,86,88,111}. Estudos clínicos, bioquímicos e alimentares nesta região apontam a hipovitaminose A como principal causa da xerofthalmia^{24,38,89,90}

O Brasil é classificado pelo grupo de xerofthalmia como de classe 1, com problema de saúde pública significativo em parte ou em todo o país em relação à deficiência em vitamina A. Dutra de Oliveira e Marchini²⁹, em levantamento bibliográfico sobre estudos bioquímicos envolvendo micronutrientes realizado no Brasil, relatam baixos níveis séricos de vitamina A

em crianças, em especial no Nordeste e em alguns estados do Sudeste. Nas últimas décadas, evidências de hipovitaminose A e xerofthalmia têm sido documentadas, tendo como principais fatores de risco para a xerofthalmia corneal o desmame precoce, idade inferior a 12 meses, infecções e inadequação alimentar⁸⁵. Concluem que a carência nutricional na Região Nordeste é permanente e qualquer fator precipitante pode romper o frágil equilíbrio resultante das adaptações fisiopatológicas, como a desnutrição.

Trabalhos no Rio de Janeiro mostram uma alta incidência de parâmetros bioquímicos baixos em relação à vitamina A na população, assim como em recém-nascidos⁷⁵. Na Região Norte, a análise das pesquisas desenvolvidas na Amazônia⁵, nas últimas décadas, registra os sinais clínicos da carência em vitamina A pela ocorrência de espessamento conjuntival e hiperqueratose folicular, notadamente em crianças pré-escolares residentes na área urbana de Manaus. Entretanto, há referência na literatura a respeito da inespecificidade desses sinais, podendo ser decorrentes de outros processos carenciais, como a deficiência em folato ou em ácidos graxos^{48,55,98}.

Ainda, considerando que, de acordo com a nomenclatura atual, a identificação isolada de xerose conjuntival (X1A) não permite o diagnóstico específico da carência de vitamina A e, segundo os critérios da OMS⁷¹, somente a ocorrência simultânea de xerose conjuntival com mancha de Bitot (X1B) é considerada condição indicativa da deficiência em vitamina A, a análise dos diagnósticos clínicos até então obtidos inviabiliza a caracterização da ocorrência de hipovitaminose A como problema de saúde pública na região amazônica, tanto por fragmentação e baixa representatividade dos grupos populacionais estudados quanto pela divergência dos critérios diagnósticos utilizados. Alencar^{4,5} e Yuyama¹¹⁹ estudaram as condições de saúde, nutrição e sobrevivência das populações dos diferentes ecossistemas amazônicos e não registraram, pelos critérios propostos pela OMS⁷¹, sinais clínicos compatíveis com carência em vitamina A em pré-escolares das localidades de Novo Airão, Barcelos, São Gabriel da Cachoeira, Nhamundá, Alvarães, Anamá, Beruri e Benjamin Constant.

O diagnóstico bioquímico da carência em vitamina A foi introduzido na região amazônica a partir de 1981, sendo realizado em grupos isolados,

identificados aleatoriamente, praticamente circunscritos à área urbana de Manaus. Nesses estudos foram registradas concentrações baixas de retinol (19 µg/100 mL) e concentração elevada de caroteno sérico (> 40 µg/100 mL), respectivamente, em 15% e 51% dos operários de duas fábricas do distrito industrial de Manaus, caracterizando esse grupo como de alto risco quanto à ingestão alimentar de vitamina A⁶⁴. Concentrações inadequadas de retinol (36% dos indivíduos) e β-caroteno (61% dos indivíduos) no soro de 240 pré-escolares de um bairro pobre de Manaus, compatíveis com problema de saúde pública, também foram registradas⁶⁰. Por outro lado, concentrações adequadas foram referidas em algumas localidades da Amazônia: concentrações aceitáveis de retinol sérico (>20 µg/100 mL) em mais de 90% de pré-escolares de Manaus e de caroteno sérico (≥40 µg/100 mL) em 76% do universo estudado^{6,69}. Alencar⁴ constatou em uma comunidade da calha do rio Amazonas (Nhamundá) que a totalidade dos pré-escolares investigados apresentava adequação (≥20 µg/100 mL). Entretanto, estudo desenvolvido mais recentemente por Marinho⁶⁰ evidenciou concentrações de retinol sérico compatíveis com problema de saúde pública em pré-escolares das cidades de Boa Vista, Manaus e Porto Velho. Parasitoses gastrintestinais (ascaridíase e giardíase), em virtude dos altos índices na região, podem ser vistas como agravantes da deficiência em vitamina A e de outras carências nutricionais⁶⁰.

Na composição do diagnóstico da hipovitaminose A na comunidade é imprescindível também o conhecimento do padrão de consumo alimentar local, traduzido pela frequência com que a criança e/ou a família consome diferentes alimentos (recentes e/ou habituais), além da quantificação exata (análise química laboratorial e/ou em duplicata) dos alimentos ingeridos nas últimas 24 horas. Amoroso⁸ e Yuyama et al.^{119,124} referem, em diferentes épocas, que os cardápios amazônicos são pobres e monótonos, sendo o peixe, o pão e a farinha de mandioca os seus principais constituintes.

Nesse sentido, Araújo⁹ já justificava a ótima acuidade visual do caboclo amazonense e a ausência de cegueira noturna, hemeralopia e xeroftalmia na região Amazônica como devidas ao consumo elevado de peixe. Obviamente, a realidade atual é outra; em decorrência da ausência de política reguladora de peços e/ou estocagem, em determinadas épocas do ano, especialmente na

época das cheias, a oferta escassa impossibilita o consumo do pescado para a população urbana de baixa renda. A farinha de mandioca, um dos principais componentes da dieta regional em famílias de menor poder aquisitivo, representa a principal fonte energética do cardápio amazonense. Do ponto de vista científico, já está relativamente bem definida a composição dos carotenoides precursores da vitamina A na farinha de mandioca amarela⁵⁹. Entretanto, na análise das potencialidades regionais dos nutrientes relacionados à vitamina A, além da ingestão de proteína, zinco e energia, devem ser considerados também os fatores responsáveis pela degradação da atividade pró-vitamina A dos carotenoides, como a variedade dos cultivares, o processamento e o armazenamento¹²². Há registro na literatura de degradação total da atividade dos carotenoides quando a farinha de mandioca amarela é armazenada por 6 meses em sacos plásticos transparentes, em temperatura ambiente e exposta à luz⁵⁹. A farinha de pupunha armazenada em sacos de papel opaco para evitar a incidência de luz e mantida em condições ambientais com médias de temperatura e umidade relativa de 25,8°C e 84%, respectivamente, pelo período de 7 meses, demonstrou degradações significativas dos carotenoides³⁷.

Nas últimas décadas, a análise evolutiva dos inquéritos nutricionais realizados na região Amazônica evidencia relativa adequação proteica, com alguns grupos populacionais recebendo praticamente o dobro da recomendação. Entretanto, a ingestão total de alimentos não garantiu as necessidades de energia^{8,55,70,94,119,124}. Shrimpton⁹⁴, em estudo de maior abrangência sobre o consumo alimentar da população de baixa renda de Manaus (1.200 famílias), observou que a vitamina A e o zinco foram os nutrientes mais limitantes da dieta local. Outros autores também apontam consumo inadequado de vitamina A pré-formada ou de seus precursores em diferentes grupos populacionais, exceção registrada em operários do distrito industrial de Manaus⁶⁴ e de pré-escolares de baixa renda matriculados em uma creche do Sesi/Manaus⁷⁰. Em ambos os casos, operários e pré-escolares recebiam alimentação diferenciada nas respectivas instituições, o que possivelmente explica os níveis de adequação de retinol e caroteno séricos acima da recomendação.

Paradoxalmente a essa situação, a literatura cita o potencial nutricional dos frutos amazônicos, destacando-se abricó (*Mammea americana L.*),

buriti (*Mauritia flexuosa* L.), tucumã (*Astrocaryum vulgare* Mart.) e pupunha (*Bactris gasipaes* Kunth) com elevado teor de caroteno^{2,3,62,118,120,121,126}. A maioria desses frutos é ingerida *in natura*, exceto a pupunha, que deve ser consumida após cocção, dada a presença dos fatores antinutricionais. Mesmo passando por esse processo, o β -caroteno oriundo da pupunha é altamente biodisponível^{118,120-122}.

Não obstante, é notória também, na referida literatura, a ausência do hábito e/ou do costume da população amazônica, sobretudo a urbana, de consumir frutas, legumes e hortaliças^{8,38,120,126}, o que ressalta a importância e a urgência da viabilização de um programa de educação nutricional junto à referida população, destacando as potencialidades dos alimentos regionais.

FONTES DE VITAMINA A

Os alimentos que fornecem vitamina A pré-formada na forma ativa são os de origem animal, sendo as fontes mais ricas fígado, leite e derivados, e ovos. Os de origem vegetal contêm precursores da vitamina A que são os carotenoides, particularmente β -caroteno, com atividade pró-vitamínica A de 100% (Quadros 10.4 e 10.5).

Quadro 10.4. Conteúdo de vitamina A em alimentos⁴¹

Alimento	Peso (g)	Vitamina A (ER)
Bife de fígado cozido	100	10.700
Bife de fígado de frango cozido	100	4.900
Óleo de fígado de bacalhau	13,6	4.080
Cenoura crua	72	2.025 – 3.800
Cenoura cozida fatiada	76	1.300 – 1.900
Batata-doce assada	60	1.310
Manga	207	805
Espinafre cozido	95	739
Folhas de brócolis cruas	44	704

(continua)

Quadro 10.4. Conteúdo de vitamina A em alimentos⁴¹ (*continuação*)

Alimento	Peso (g)	Vitamina A (ER)
Cenouras frescas	40	600
Melão-cantalupo	160	561
Couve cozida	90	502
Beterrabas frescas cozidas	72	367
Suco de tomate	242	283
Acelga cozida	88	275
Mostarda fresca cozida	70	212
Pimentão vermelho cortado	37	212
Espinafre cru	30	202
Damasco fresco	70	183
Marisco no vapor	100	171
Brócolis cozido	92	174
Ameixa seca	85	169
Coração de alcachofra cozido	84	149
Ostras cozidas	100	146
Alface-romana	56	146
Molho de tomate enlatado	123	120
Manteiga ou margarina	14,2	109
Alface	56	106
Alga marinha crua	20	104
Damasco seco	14	101
Queijo cheddar	28,4	86
Ovo cozido	48 – 50	84
Sorvete de baunilha	66	77
Queijo provolone suíço	28,4	73
Camarão cozido	100	66
Abacate	100	61
Melancia	152	56
Tomate cru	90	56
Couve-de-bruxelas fresca cozida	78	56
Ervilha-verde cozida	80	54
Pêssego	98	53
Suco de laranja fresco	248	50
Quiabo cozido	92	46

(continua)

Quadro 10.4. Conteúdo de vitamina A em alimentos⁴¹ (continuação)

Alimento	Peso (g)	Vitamina A (ER)
Aspargo cozido	60	40
Mamão papaia	140	39
iogurte com pouca gordura	245	39
Carne de frango escura cozida	100	24
Queijo cottage (2% de gordura)	28,4	23
Alcachofra cozida	120	22
Semente de abóbora	57	22
Pistache	64	15

ER = equivalentes de retinol

Quadro 10.5. Conteúdo de vitamina A (ER) em frutos brasileiros^{62,73}

Alimento	Vitamina A (ER/100 g)
Abacate	61,20
Caqui	250
Damasco seco	724
Manga	289
Polpa de acerola	720
Pupunha	1.500
Suco de laranja com cenoura	1.081,59
Pajurá	255
Piquiá	305
Tucumã	1.450
Umari	1.470

ER = equivalentes de retinol

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS-CAMPBELL, L.L. et al. Serum retinol, carotenoids, vitamin E, and cholesterol in Nigerian women. *J. Nutr. Biochem.*, Lexington, v.3, p.58-61, 1992.
- AGUIAR, J.P.L. Tabela de composição de alimentos da Amazônia. *Acta Amazônica*, Manaus, v. 26, p.121-6, 1996.

3. AGUIAR, J.P.L. et al. Aspectos nutritivos de alguns frutos da Amazônia. *Acta Amazônica*, Manaus, v.10, n.4, p.755-8, 1980.
4. ALENCAR, F.H. *Estudo das condições de saúde, nutrição e sobrevivência das populações da Calha do rio Amazonas (Nhamundá, Itapiranga e Urucurituba)*. Relatório Finep/ BID, Manaus, 2001, 112p.
5. ALENCAR, F.H. et al. Estudo das condições nutricionais, econômica e social, de crianças pré-escolares residentes na área urbana de Manaus-AM. In: 45ª REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA. Recife, 1993, 119p.
6. ALENCAR, F.H. et al. Diagnóstico da realidade nutricional no Estado do Amazonas, Brasil I Hipovitaminose A. *Acta Amazônica*, Manaus, v.32, n.4, p.613-23, 2002.
7. AMINE, E.K. et al. Comparative hematology during deficiencies of iron and vitamin A in the rat. *J. Nutr.*, Bethesda, v.100, p.1033-40, 1970.
8. AMOROSO, M.C.M. Alimentação em um bairro pobre de Manaus – AM. *Acta Amazônica*, Manaus, v.11, n.3, supl.134, 1981.
9. ARAÚJO, V.A. *Introdução à sociologia da Amazônia*. Manaus: Sérgio Cardoso, 1956.
10. ARAÚJO, R.L. et al. Evaluation of a program to overcome vitamin A and iron deficiencies in areas of poverty in Minas Gerais, Brasil. *Arch Latinoam Nutr.*, Caracas, v.37, p.9-19, 1987.
11. BARRETO, M.L. et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower respiratory tract infections in young children in Brazil. *Lancet*, Nova York, v.344, p.228-31, 1994.
12. BATISTA FILHO, M. *O problema da hipovitaminose A no Brasil e indicações programáticas para seu controle*. Brasília, 1988, p.1-12.
13. BLOEM, M.W. et al. Iron metabolism and vitamin A deficiency in children in northeast Thailand. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.50, p.332-8, 1989.
14. BLOMHOFF, R. Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr. Rev.*, Nova York, v.52, p.S13-S23, 1994.
15. BOREL, P. et al. Chylomicron β -carotene and retinyl palmitate responses are dramatically diminished when men ingest β -carotene with medium-chain rather than long-chain triglycerides. *J. Nutr.*, Bethesda, v.128, p.1361-7, 1998.
16. BOREL, P. et al. Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J. Nutr.*, v.137, n.12, p.2653-9, 2007.
17. BROW, E.D. et al. Plasma carotenoids in normal men after a single ingestion of vegetables or purified β -carotene. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 49, p.1258-65, 1989.
18. CASTENMILLER, J.J.M.; WEST, C.E. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annu. Rev. Nutr.*, Wageningen, v. 18, p.19-38, 1998.
19. CASTENMILLER, J.J.M. et al. The food matrix of spinach is a limiting factor in determining the bioavailability of β -carotene and to a lesser extent of lutein in humans. *J. Nutr.*, Bethesda, 129:349-55, 1999.
20. CHANDLER, L.A.; SCHWARTZ, S.J. HPLC separation of cis-trans carotene isomers in fresh and processed fruits and vegetables. *J. Food Science*, Chicago, v. 52, p.669-72, 1987.
21. DE PEE, S. et al. Orange fruit is more effective than are dark-green, leafy vegetables in increasing serum concentrations of retinol and β -carotene in schoolchildren in Indonesia. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 68, p.1058-67, 1998.

22. DIETZ, J.M. et al. Reversed phase HPLC analysis of alpha and β -carotene from selected raw and cooked vegetables. *Plant Food Hum. Nutr.*, v. 38, p.333-41, 1988.
23. DOREA, J.G.; OLSON, J.A. The rate of rhodopsin regeneration in the bleached eyes of zinc-deficient rats in the dark. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 116, p.121-7, 1986.
24. DRICOT, C.D. et al. Geographic distribution of xerophthalmia in state of Paraíba, Northeast, Brazil. *Ecol Food Nutr.*, v. 22, p.131-8, 1988.
25. DUESTER, G. Minireview – Families of retinol dehydrogenases regularizing vitamin A function – production of visual pigment and retinoic acid. *Eur. J. Biochem*, Belgium, v.267, p.4315-24, 2000.
26. DUNCAN, J.R.; HURLEY, L.S. An interaction between zinc and vitamin A in pregnant and fetal rats. *J. Nutr.*, Bethesda, v.108, p.1431-8, 1978.
27. DURING, A.; HARRISON, E. H. Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. *J. Lipid Res.*, v.48, n.10, p.2283-94, 2007.
28. DURING, A. et al. Carotenoid transport is decreased and expression of the lipid transporters SR-BI, NPC1L1, and ABCA1 is downregulated in Caco-2 cells treated with ezetimibe. *J Nutr*, v.135, n.10, p.2305-12, 2005.
29. DUTRA DE OLIVEIRA, J.E.; MARCHINI, J.S. Levantamento bibliográfico de estudos bioquímicos nutricionais sobre micronutrientes realizados no Brasil. *Cadernos de Nutrição*, São Paulo, v.8, p.31-67, 1994.
30. ERDMAN, J.W. et al. Probucof treatment decreases serum concentrations of diet-derived antioxidants. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, v.15, p.1057-63, 1995.
31. ERDMAN, J.W. et al. Effects of purified dietary fiber sources on β -carotene utilization by the chick. *J. Nutr.*, Bethesda, v.116, p. 2415-23, 1986.
32. ERDMAN, J.W. et al. Factors affecting the bioavailability of vitamin A, carotenoids and vitamin E. *J. Agric. Food Chem.*, Washington, v. 42, p.214-21, 1988.
33. INSTITUTE OF MEDICINE. FOOD AND NUTRITION BOARD. *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Nova York, National Academy Press, p.442-501, 2001. Disponível em: <http://books.nap.edu>. Acesso em: 02 fev. 2004.
34. INSTITUTE OF MEDICINE. FOOD AND NUTRITION BOARD. *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Nova York, National Academy Press, p.325-382, 2000. Disponível em: <http://www.books.nap.edu>. Acesso em: 02 fev. 2004.
35. FLORES, H.; ARAÚJO, C.R.C. Liver levels of retinol in unselected necropsy specimens: a prevalence survey of vitamin A deficiency in Recife, Brazil. *Am J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 40, p.146-52, 1989.
36. GARTNER, C. et al. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.66, p.116-22, 1997.
37. GIBSON, R.S. *Principles of nutritional assessment*. Oxford University Press, 1990, 691p.
38. GIUGLIANO, R. et al. Estudos nutricionais das populações rurais da Amazônia. I Várzea do Rio Solimões. *Acta Amazônica*, Manaus, v.11, p.773-88, 1981.
39. GOIA, C.H. Processamento, caracterização e estabilidade da farinha de pupunha (*Bactris gasipaes* H.B.K.). Manaus, 1992, 73p. Dissertação (Mestrado). Fundação Universidade do Amazonas.

40. GOMES, S.F. et al. Plasma retinol levels of preschool children in the sugar – cane area of Northeast Brazil. *Arch. Latinoam. Nutr.*, Caracas, v.20, p.445-51, 1970.
41. GONÇALVES-CARVALHO, C.M.R. et al. Prevalência de hipovitaminose A em crianças da periferia do Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.11, p. 85-96, 1995.
42. GRONOWSKA-SENGER, A.; WOLF, G. Effect of dietary proteins on the enzyme from rat and human intestine which converts β -carotene to retinal. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 100, p.300-8, 1970.
43. HANDS, E.S. *Nutrients in Food*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
44. HARRISON, E. H. Mechanism of digestion and absorption of dietary vitamin A. *Annual Review of Nutrition*, v.25, n.1, p.87-103, 2005.
45. HERBST, S. et al. Evaluation of the bioavailability of lutein (L) and lutein diesters (LD) in humans. *Faseb*, New Haven, v. 11, p. A447, 1997.
46. JALAL, F. et al. Serum retinol concentrations in children are affected by food sources of β -carotene, fat intake, and anthelmintic drug treatment. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 68, p.625-9, 1998.
47. JAYARAJAN, P. et al. Effect of dietary fat on absorption of β -carotene from green leafy vegetables in children. *Indian J. Med. Res.*, v.71, p.53-6, 1980.
48. JELLIFFE, D.B. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad; con especial referencia a las encuestas en las regiones en desarrollo. *Organizacion Mundial de la Salud*, Ginebra, 1968, 291p.
49. JOHNSON, E.J. et al. β -carotene isomers in human serum, breast milk and buccal mucosa cells after continuous oral doses of *all trans* and 9-*cis* β -carotene. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 127, p.1993-9, 1997.
50. JORGE JOÃO, W.S. et al. Padronização de métodos de diagnóstico para o levantamento da prevalência de hipovitaminose A. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO X, 1985, Belém, Brasil. Federação Brasileira de Nutrição, 1985, p.30.
51. KHACHIK, F. et al. Effects of food preparation on qualitative and quantitative distribution of major carotenoid constituents of tomatoes and several green vegetables. *J. Agric. Food Chem.*, Washington, v.40, p.390-8, 1992.
52. KOSTIC, D. et al. Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and beta-carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.62, p.604-10, 1995.
53. LEO, M.A.; LIEBER, C.S. New path way for retinol metabolism in liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v.260, p.5228-31, 1985.
54. LEO, M.A.; LIEBER, C.S. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: Adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.69, p.1071-85, 1999.
55. LOWENSTAY, F.W. Report on nutrition surveys in 11 Brazilian Amazon communities between 1955 and 1957. *Atas do Simpósio sobre a Biota Amazônica*. v.6 (Patologia), p.177-84, 1967.
56. LYNCH, S.R. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 55, p.102-10, 1997.
57. MAHALANABI, D. et al. Malabsorption of water miscible vitamin A in children with giardiasis and ascariasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 32, p.313-8, 1979.

58. MANGELSDORF, D.J. Vitamin A receptors. *Nutr. Rev.*, Nova York, v.52, n.2, p. S32-S44, 1994.
59. MARINHO, H.A. *Influência de parasitose intestinal (Ascaris lumbricoides e/ou Giardia lamblia) sobre os níveis séricos de Vitamina A em crianças recebendo suplementação oral de zinco e/ou Vitamina A. Estudo em pré-escolares de um bairro pobre de Manaus-AM.* Manaus, 1989, 86p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Amazonas.
60. MARINHO, H.A. *Prevalência da deficiência de vitamina A em pré-escolares de três capitais da Amazônia Ocidental Brasileira.* São Paulo, 2000, 117p. Tese (Doutorado). Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
61. MARINHO, H.A.; CASTRO, J.S. Carotenóides e valor de pró-vitamina A em frutos da Região Amazônica: Pajurá, Piquiá, Tucumã e Umari. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FRUTICULTURA, 17, Belém, 2002, p.1-6.
62. MARINHO, H.A.; CASTRO, J.S. Níveis séricos de vitamina A em operários de Manaus-AM. *Acta amazônica*, Manaus, v.11, n.2, p.347-53, 1981.
63. MARINHO, H.A.; CASTRO, J.S. Influence of enteral parasites on the blood vitamin A levels in preschool children orally supplemented with retinol and/or zinc. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v.45, p.539-44, 1991.
64. MARINHO, H.A. et al. Estudos sobre carotenóides com atividades de pró-vitamina A em cultivares de mandioca (*Manihot esculenta crantz*) em ecossistemas de terra firme de Manaus-AM-Brasil. *Acta Amazônica*, Manaus, v.26, n.3, p.127-36, 1996.
65. MCLAREN, D.S. Sight and life. *Newsletter*, n.3, p.3-17, 2002.
66. MAXWELL, I.D. et al. Ascaris lumbricoides infection associated with jejunal mucosal abnormalities. *Scott Med. J.*, v. 13, p.280-1, 1968.
67. MONK, B.E. Metabolic carotenaemia. *Br. J. Dermatol.*, Londres, v. 106, p.485-8, 1982.
68. MORRISON, S.A. et al. Zinc deficiency: A cause of abnormal dark adaptation in cirrhotics. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.31, p.276-81, 1978.
69. MOURA, I.P.S.; MARINHO, H.A. Levantamento bioquímico da prevalência da "Hipovitaminose A. 3ª REUNIÃO CIENTÍFICA DO AMAZONAS, *Anais...* 1994, 56p.
70. NAGAHAMA, D. et al. Avaliação nutricional e alimentar de pré-escolares de uma creche de Manaus-AM e a influência no estado nutricional de sua população. *Acta Amazônica*, Manaus, v.20, p.119-29, 1990.
71. [OMS/UNICEF] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE/FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA. *Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluation intervention programmes; Consultation.* Genebra: OMS/Unicef, 1994, 29 p.
72. ONG, D.E. Cellular transport and metabolism of vitamina A: Roles of the cellular retinoid-binding proteins. *Nutr. Rev.*, Nova York, v.52, n.2, p.S24-S31, 1994.
73. PHILIPPI, S.T. *Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional.* Anvisa/Finatec/Nut-UnB, Brasília, 2001, 133p.
74. PRADO, M.S. et al. Hipovitaminose A em crianças de áreas rurais do semi-árido baiano. *Rev Saúde Pública*, São Paulo, v.29, p.295-300, 1995.
75. RAMALHO, R.A. et al. Hipovitaminose A em recém-nascidos em duas maternidades públicas no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 14, n.4, p.821-7, 1998.

76. REBOUL, E.; BOREL, P. Proteins involved in uptake, intracellular transport and basolateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. *Progress in Lipid Research*, v. 50, n. 4, p. 388-402, 2011.
77. ROCK, C.L.; SWENDSEID, M.E. Plasma β -carotene response in human after meals supplemented with dietary pectin. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 55, p.96-9, 1992.
78. RODRIGUEZ-AMAYA, D.B. *Carotenoides y preparacion de alimentos: La retención de los carotenóides provitamina A em alimentos preparados, procesados y almacenados*. Omni/Usaid, Estados Unidos. 99 p., 1999.
79. ROE, A.; BRICKELL, P.M. The nuclear retinoid receptors. *Int. J. Exp. Path.*, v.74, p.117-28, 1993.
80. RONCADA, M.J. Hipovitaminose A. Níveis séricos de vitamina A e caroteno em populações litorâneas do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*, São Paulo, v.6, p.3-18, 1972.
81. RONCADA, M.J. Hipovitaminose A em filhos de migrantes nacionais em trânsito pela Capital do Estado de São Paulo, Brasil. Estudo clínico-bioquímico. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.12, p.345-50, 1978b.
82. RONCADA, M.J. Hipovitaminose A em comunidades do Estado de São Paulo, Brasil. *Ver. Saúde Pública*, São Paulo, v. 15, p.338-49, 1981.
83. RONCADA, M.J. et al. Prevalência de hipovitaminose A em pré-escolares do Município da Área Metropolitana de São Paulo, Brasil. *Ver. Saúde Pública*, São Paulo, v. 18, p.218-24, 1984.
84. ROSALES, F.J. et al. Iron deficiency in young rats alters the distribution of vitamin A between plasma and liver and between hepatic retinol and retinyl esters. *J. Nutr.*, Bethesda, v.129, p.1223-8, 1999.
85. SANTOS, L.M.P. Prevalência da deficiência de vitamina A no Brasil: ênfase para a Região Nordeste. Salvador, 1988. [Relatório ao Inan/FAO].
86. SANTOS, L.M.P.; CRUZ, T. Nutrition in Brazil: current situation and intervention programs. *IDF Bull*, v.35, p. 64-6, 1990.
87. SANTOS, L.M.P.; CRUZ, T. Xerophthalmia in the State of Paraíba, Northeast of Brazil: clinical findings. *Am J Clin Nutr.*, Bethesda, v.38, p.139-44, 1983.
88. SANTOS, L.M.P. et al. Vitamin A status in Brazil. *Am J Clin Nutr.*, Bethesda, v.45, p.1548, 1987.
89. SANTOS, L.M.P. et al. Epidemiologia da carência de vitamina A no nordeste do Brasil. *Bol. Oficina Sanit. Panm.*, v.120, n.6, p.525-37, 1996.
90. SANTOS, L.M.P. et al. Situação nutricional e alimentar de pré-escolares no semi-árido da Bahia (Brasil): II-Hipovitaminose A. *Rev. de Saúde Pública*, São Paulo, v.30, n.1, p.67074, 1996.
91. SATO, M.; LIEBER, C.S. Hepatic vitamin A depletion after chronic ethanol consumption in baboons and rats. *J. Nutr.*, Bethesda, v.111, p.2015-23, 1981.
92. SCHLAGHECK, T.G. et al. Olestra dose response on fat-soluble and water-soluble nutrients in humans. *J. Nutr.*, Bethesda, v.127, p.1646S-1665S, 1997.
93. SHINGWEKAR, A.G. et al. Effect of zinc supplementation on plasma levels of vitamin A and retinol-binding protein in malnourished children. *Clin. Chim. Acta.*, Hartford, v. 93, p. 97-100, 1979.

94. SHRIMPSON, R. Food consumption and dietary adequacy Accord income in 1.200 families, Manaus, AM – Brasil, 1973-1974. *Arch. Latino Am. Nutr.*, Caracas, v. 34, 1984, 4p.
95. SIVAKUMAR, B.; REDDY, V. Absorption of labelled vitamin A in children during infection. *Br. J. Nutr.*, Londres, v.27, p.299-304, 1972.
96. SIVAKUMAR, B.; REDDY, V. Absorption of vitamin A in children with ascariasis. *J. Trop. Med. Hyg.*, v.78, p.114-5, 1975.
97. SMITH, J.E. et al. The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinolbinding protein in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, St Louis, v. 84, p.692-7, 1974.
98. SOMMER, A.; WEST JR., K.P. *Vitamin A Deficiency- Health, Survival and Vision*. Nova York: Oxford University Press, 438 p.,1996.
99. SOUKOULIS, C.; BOHN, T. A Comprehensive overview on the micro and nanotechnological advances for enhancing the chemical stability and bioavailability of carotenoids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2015.
100. STAAB, D.B. et al. Relationship between vitamin A and iron in the liver. *J. Nutr.*, Bethesda, v.114, p.840-4, 1984.
101. STAHL, W.; SIES, H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 122, p.2161-6, 1992.
102. STEPHENSEN, C.B.; GILDENGORIN, G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.72, p.1170-8, 2000.
103. SUHARNO, D. et al. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet*, Nova York, v.342, p.1325-8, 1993.
104. TANUMIHARDJO, S. A. Vitamin A Fortification Efforts Require Accurate Monitoring of Population Vitamin A Status to Prevent Excessive Intakes. *Procedia Chemistry*, v. 14, p. 398-407, 2015.
105. UNDERWOOD, B.A. Teratogenicity of vitamin A. In: WALTER, P. et al. (eds.) *Elevated dosages of vitamins*. p.42-55, 1989.
106. VAN BENNEKUM, A. et al. Class B scavenger receptor-mediated intestinal absorption of dietary beta-carotene and cholesterol. *Biochemistry*, v.44, n.11, p.4517-25. 2005.
107. VAN DEN BERG, H.; VAN VLIET, T. Effects of simultaneous, single oral doses of β -carotene with lutein or lycopene on the β -carotene and retinyl ester responses in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction of men. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 68, p.82-9, 1998.
108. VAN DEN BERG, H.; VAN VLIET, T. Influence of feeding different vegetables on plasma levels of carotenoids, folate and vitamin C. Effect of disruption of the vegetable matrix. *Br. J. Nutr.*, Londres, v. 82, p.203-12, 1999.
109. VAN DEN BERG, H.; VAN VLIET, T. Bioavailability of lutein from vegetables is five times higher than that of β -carotene. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, p.261-8, 1999.
110. VAN HET HOF, K.H. et al. Carotenoid bioavailability in humans from tomatoes processed in different ways determined from the carotenoid response in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of plasma after a single consumption and in plasma after four days of consumption. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 130, p.1189-96, 2000.

111. VARELA, R.M. et al. Hipovitaminosis A in the sugar cane-zone of Southern Pernambuco State Northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.*, Bethesda, v.25, p.800-6, 1972.
112. WEST, C. E. Special Article – Meeting Requirements for Vitamin A. *Nutr. Rev.*, Nova York, v.58, n.11, p.341-5, 2000.
113. 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. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v. 52, p.334-43, 1998.
114. WESTSTRATE, J.A.; VAN HET HOF, K.H. Sucrose polyester and plasma carotenoid concentrations in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 62, p. 591-7, 1995.
115. WOLD-GEBRIEL, Z. et al. Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolechildren in Shoa Region, central Ethiopia. *Br. J. Nutr.*, Londres, v.70, p.593-607, 1993.
116. YEUM, K.J.; RUSSELL, R.M. Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annu. Rev. Nutr.*, Palo Alto, v.22, p.483-504, 2002.
117. YONEKURA, L.; NAGAO, A. Intestinal absorption of dietary carotenoids. *Mol. Nutr. Food Res.*, Weinheim, v.51, n.1, p.107-15, 2007.
118. YUYAMA, L.K.O. Caracterização, processamento e utilização da pupunha (*Bactris gasipaes Kunth.*), açaí (*Euterpe oleracea Mart.*) e cubiu (*Solanum sessiliflorum Dunal*). Relatório, Finep/PPG7, Processo 64.99.477.00, 2002.
119. YUYAMA, L.K.O.; COZZOLINO, S.M.F. Efeito da suplementação com pupunha como fonte de vitamina A em dieta: estudo em ratos. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.30, n.1, p.61-6, 1996.
120. YUYAMA, L.K.O.; COZZOLINO, S.M.F. Alimentação e estado nutricional de mães em diferentes estados fisiológicos de um bairro pobre de Manaus-AM. *Alim Nutr., Araraquara*, v.1, p.13- 21, 1989.
121. YUYAMA, L.K.O.; COZZOLINO, S.M.F. Bioavailability of vitamin A from peach palm (*Bactris gasipaes*, H.B.K.) and from manga (*Mangifera indica L.*) in rats. *Nutr. Res.*, Nova York, v.11, p.1167-75, 1991.
122. YUYAMA, L.K.O. et al. Composição química e percentual de adequação da dieta regional de Manaus-AM. *Acta Amazônica*, Manaus, v.22, n.4, p.587-93, 1992.
123. YUYAMA, L.K.O. et al. Avaliação nutricional da dieta de pré-escolares do município de Barcelos-Am. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, 30. *Anais...* Rio de Janeiro, 1997, p.145.
124. YUYAMA, L.K.O. et al. Biodisponibilidade dos carotenóides do buriti (*Mauritia flexuosa*) em ratos. *Acta Amazônica*, Manaus, v. 28, n.4, p.409-15, 1998.
125. YUYAMA, L.K.O. et al. Biodisponibilidade de Vitamina A da pupunha (*Bactris gasipaes Kunth*) em ratos. *Acta Amazônica*, Manaus, v. 29, n.3, p.497-500, 1999.
126. YUYAMA, L.K.O. et al. Perfil Nutricional da dieta dos pré-escolares do município de Nhamundá. *Acta Amazônica*, Manaus, v.29, n.4, p.651-4, 1999.
127. YUYAMA, L.K.O. et al. Caracterização, processamento e utilização da pupunha (*Bactris gasipaes Kunth*), do açaí (*Euterpe oleracea Mart.*) e do cubiu (*Solanum sessiliflorum Dunal*). *Resultados PPG-7. MCT/Finep*, Brasília, p.155-9, 2003.



VITAMINA D (CALCIFEROL)

Carla Cristina de Moraes

Cristiane Cominetti

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Um número significativo de pesquisadores tem sugerido que a vitamina D (calciferol) não deveria ser considerada uma vitamina, mas sim um pró-hormônio. A vitamina D é sintetizada na pele por via não enzimática, por ação dos raios ultravioleta-irradiação B (UV-B); porém, se a exposição do indivíduo à luz não for adequada, é essencial que a vitamina seja fornecida por fontes alimentares. As formas da vitamina D disponíveis na natureza são o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃). Entretanto, quando não se especifica a fonte para a vitamina D, entende-se que esta possa representar uma mistura dos dois tipos³¹.

A vitamina D, para desempenhar suas funções, precisa ser transformada em seu metabólito ativo 1,25(OH)₂D₃ (1,25 di-hidroxicolecalciferol), também conhecido como calcitriol. Essa forma ativa regula a expressão de um número significativo de genes que codificam diversas proteínas, incluindo as transportadoras de cálcio (Ca) e da matriz óssea. A vitamina D também modula a expressão de genes relacionados ao ciclo proteico que diminuem

a proliferação e aumentam a diferenciação celular (p. ex., precursores osteoclasticos, enterócitos, queratinócitos etc.). Essa propriedade pode explicar a ação da vitamina D na reabsorção óssea, no transporte intestinal de Ca e na pele. Possui, ainda, propriedades imunomoduladoras que podem alterar respostas a infecções *in vivo*¹⁵.

FUNÇÕES METABÓLICAS DA VITAMINA D^{30,56,63}

A principal função biológica da vitamina D em humanos é a manutenção das concentrações normais de Ca e fósforo (P) no soro. Essa regulação se dá pela maior eficiência de absorção desses minerais no intestino delgado e pela regulação da atividade osteoblástica e osteoclastica dos ossos. Portanto, o calcitriol age aumentando a absorção intestinal e reduzindo a excreção de Ca pelo aumento da reabsorção nos túbulos distais dos rins e pela mobilização dos minerais dos ossos.

O calcitriol também pode desempenhar outros papéis no organismo. Este hormônio estimula a diferenciação e inibe a proliferação celular no cérebro, rins, próstata, mamas, cólon, coração, pâncreas, células mononucleares, linfócitos ativados e pele²⁵. Além disso, a forma ativa da vitamina D é conhecida por modular o sistema imune. Receptores de vitamina D (VDR) são expressos na maioria dos leucócitos e estão associados a diversos mecanismos, como o estímulo da imunidade inata; a inibição da autoimunidade, da produção de interleucina por linfócitos T ativados e de imunoglobina por linfócitos B ativados; e a diferenciação de células precursoras de monócitos³⁴. O calcitriol tem sido relacionado, ainda, com a secreção de insulina pelas células β pancreáticas; com a síntese e secreção de hormônios da tireoide e paratireoide, e com a regulação da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em todas essas ações, o papel do calcitriol parece estar relacionado à indução ou à manutenção da síntese de calbindina D (e de outras proteínas ligadoras de Ca), e os efeitos são secundários ao aumento da utilização de Ca pelas células-alvo. Os receptores de calcitriol, VDR, formam um heterodímero com o receptor do ácido retinóico 9-cis (RXR), o

qual se liga aos elementos de resposta hormonal (do inglês, *hormone response element*) e atua na regulação da expressão de muitos genes¹¹.

FORMAS DE VITAMINA D

Como já visto anteriormente, dois compostos possuem atividade de vitamina D: o colecalciferol e o ergocalciferol. Este último é obtido de leveduras e de esteróis de plantas (ergosterol), e é utilizado para o enriquecimento e a fortificação de alimentos.

O colecalciferol é formado na pele pela irradiação do 7-deidrocolesterol pelos raios UV-B. Pode ser encontrado na epiderme e na derme. Com a exposição aos raios UV-B, o 7-deidrocolesterol gera o pré-calciferol (pro-vitamina D₃). O pré-calciferol, pela ação da temperatura da pele, sofre isomerização para colecalciferol, o qual é absorvido pela circulação sanguínea (Figura 11.1). Embora o excesso de vitamina D por via oral possa resultar em hipercalcemia, a exposição ao sol não resulta em intoxicação, porque, em caso de excesso, o organismo transforma a vitamina D em metabólitos inativos para se proteger. Em regiões temperadas (40°N ou S), a intensidade de UV-B está abaixo do limiar de inverno, não ocorrendo síntese cutânea significativa da vitamina nesse período⁵.

FISIOLOGIA DA ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Como a vitamina D é lipossolúvel, quando ingerida, é incorporada aos quilomícrons e absorvida pelo sistema linfático. A absorção é maior no intestino delgado e estima-se que cerca de 80% dela seja absorvida. Portanto, considera-se que não há problema de biodisponibilidade dessa vitamina em indivíduos saudáveis sem problemas relacionados à ingestão de lipídios. Doenças que promovem alterações no metabolismo lipídico podem prejudicar a absorção das vitaminas lipossolúveis e, portanto, também ter influência na biodisponibilidade da vitamina D^{1,64}.

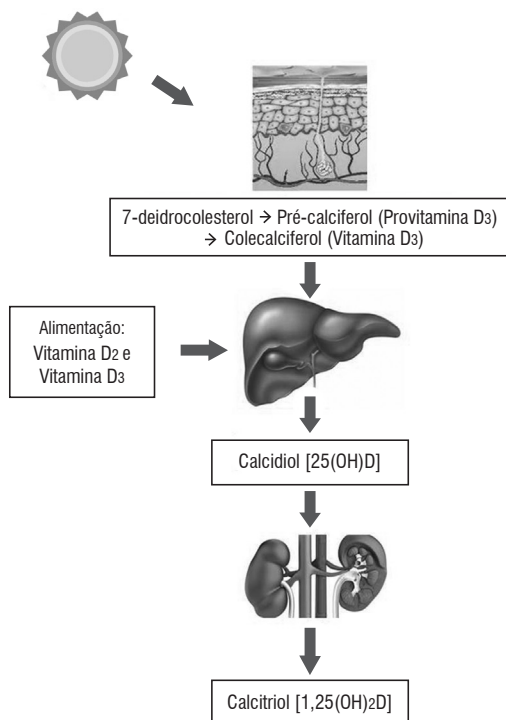


Figura 11.1. Metabolismo simplificado da ativação da vitamina D.

METABOLISMO DA VITAMINA D

Tanto o colecalciferol formado na pele quanto a vitamina D proveniente de fontes alimentares serão metabolizados para gerar o hormônio ativo⁵⁹. O primeiro passo do metabolismo da vitamina D no fígado é a hidroxilação na posição 25. Após a primeira hidroxilação, a vitamina D logo aparece na circulação como calcidiol [25(OH)D], que é a principal forma circulante da vitamina e também a principal forma de armazenamento no organismo. O 25(OH)D tem meia-vida no plasma de 10 dias a três semanas e tem sido utilizado nos tratamentos de raquitismo por apresentar atividade duas a

cinco vezes maior que a da vitamina D. O calcidiol deve sofrer nova hidroxilação nos túbulos proximais dos rins na posição 1, transformando-se em calcitriol. Assim como nos rins, a enzima calcidiol 1-hidroxilase também pode ser encontrada na placenta, nas células ósseas, nas glândulas mamárias e nos queratinócitos. A enzima da placenta contribui de modo significativo para a obtenção do calcitriol fetal, mas não se sabe se este é fisiologicamente importante em outros tecidos.

A concentração do calcitriol no plasma permanece relativamente constante, variando de acordo com a regulação do Ca no organismo. Entretanto, até que a deficiência seja extrema, não ocorrem grandes variações no estado nutricional do indivíduo em relação a essa vitamina. Diferentemente, a concentração plasmática de 25(OH)D cai abruptamente com a deficiência. A vitamina D é excretada preferencialmente pela bile e pode ser reabsorvida, embora acredite-se que este não seja um mecanismo importante para sua conservação no organismo. Metabólitos mais solúveis de vitamina D, como o ácido calcitroico, são excretados pela via renal³⁰.

Regulação do metabolismo da vitamina D^{5,57}

Como já descrito anteriormente, a principal função da vitamina D é relacionada à homeostase do Ca. O metabolismo dessa vitamina é regulado no nível de sua hidroxilação nos rins, que pode ocorrer tanto na posição 1 quanto na posição 24. Essa regulação ocorre por meio de alterações nas concentrações plasmáticas de Ca e fosfato. O calcitriol pode agir reduzindo sua própria síntese, por meio da indução da calcidiol 24-hidroxilase e da diminuição da síntese de calcidiol 1-hidroxilase nos rins. Isso ocorre pela modulação da expressão gênica via receptor de calcitriol. Ao contrário, quando a concentração do Ca no plasma diminui, o hormônio da paratireoide é secretado e, como resposta, os rins aumentam a atividade de calcidiol 1-hidroxilase e diminuem a de 24-hidroxilase. Esse não é um efeito que envolve síntese proteica, mas sim o resultado de mudanças na atividade de enzimas, mediadas pela adenosina monofosfato-cíclico (AMPc).

Calcitriol e altas concentrações de Ca suprimem a síntese do hormônio da paratireoide. O Ca também inibe a secreção deste hormônio; já o calcitriol não tem efeitos sobre esse mecanismo. A calcitonina estimula a 1-hidroxilação do 25(OH)D nos rins, agindo para aumentar tanto a atividade da enzima existente (um efeito dependente de AMPc) quanto a síntese desta. O Ca exerce seu efeito principal na síntese e na secreção do hormônio da paratireoide; entretanto, os íons de Ca também têm efeito direto nos rins, reduzindo a atividade da calcidiol 1-hidroxilase. O fosfato também interfere no metabolismo do 25(OH)D. Durante o dia, há flutuação na concentração de fosfato e de calcitriol no plasma; a alimentação com quantidades reduzidas de fosfatos pode resultar no aumento das concentrações circulantes de calcitriol. Acredita-se que a hidroxilação na posição 24 seja a etapa inicial para a degradação metabólica de 25(OH)D e calcitriol.

Receptores de calcitriol^{6,20,56}

Com exceção dos efeitos de curto prazo na absorção intestinal de Ca, todas as ações do calcitriol estão relacionadas à modulação da expressão gênica nas células-alvo que possuem receptores para essa substância. Os receptores de calcitriol, também conhecidos como VDR, têm sido identificados em grande número de tecidos³². O receptor de calcitriol é um membro da família “dedos” de zinco de receptores de hormônios esteroides. Ligando o calcitriol (ou ergocalcitril), o receptor é ativado e dimerizado, ligando-se então ao elemento de resposta à vitamina D (VDRE) no DNA, estimulando a expressão dos genes relacionados.

O raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, doença autossômica recessiva rara decorrente de mutações no gene CYP27B1 que codifica a enzima 1- α -25-di-hidroxivitamina D₃ (calcitriol), ocasiona a perda da função desta enzima, o que impede a formação da 1,25(OH)₂D. A presença de mutações no gene que codifica o VDR resulta na expressão de um receptor com baixa afinidade para o 1,25(OH)₂D. Com isso, há menor capacidade do VDR de modular a expressão gênica, mesmo na presença de

altas concentrações de 1,25(OH)2D. Esta condição clínica é conhecida por raquitismo hereditário resistente à vitamina D, tipo II, e é caracterizada por hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário e raquitismo grave com início na infância. O tratamento baseia-se na reversão da hipocalcemia e do hiperparatireoidismo secundário, com administração de altas doses de Ca por via oral ou intravenosa¹³. O conhecimento das mutações poderá auxiliar na estimativa do pico de massa mineral óssea e o subsequente risco de desenvolvimento de osteoporose.

A principal resposta ao calcitriol é a indução da calbindina D (proteína ligadora de Ca). Nos ossos, a atividade da γ -carboxiglutamato, dependente de vitamina K contendo proteína osteocalcina, também é induzida pela vitamina D. Um número considerável de outros genes também é regulado pelo calcitriol. No Quadro 11.1, pode-se verificar os tecidos nos quais receptores de calcitriol foram identificados. Além dos tecidos, eles também foram identificados em células tumorais.

Quadro 11.1. Localização de receptores de calcitriol^{20,61}

Esqueleto	Osteoblastos, condrócitos
Sistema linfático	Linfócitos ativados T e B, macrófagos, monócitos, baço, timo, amígdalas, linfonodos
Trato gastrintestinal	Células epiteliais intestinais, glândula parótida, cólon, estômago
Trato urinário	Rins (túbulos distal e proximal), bexiga
Músculos	Esquelético, cardíaco e liso
Sistema nervoso	Cérebro (muitos centros), gânglios sensoriais, medula espinhal
Sistema reprodutivo	Epidídimo, testículos, ovários, oviduto, útero, placenta, glândula mamária
Pele	Epiderme, fibroblasto, folículos de cabelo, queratinócitos, melanócitos, glândulas sebáceas
Sistema endócrino	Medula adrenal e córtex, pâncreas (células β), pituitária, tireoide, paratireoide

Conforme exposto, já é reconhecido que o VDR regula a expressão de diversos genes, mas a regulação do gene que codifica o VDR ainda é pouco elucidada. Além da modulação da expressão gênica, a vitamina D está relacionada com mecanismos epigenéticos. Vários genes envolvidos no metabolismo da vitamina D são regulados por mecanismo de silenciamento epigenético. Em contrapartida, o VDR está envolvido na regulação de eventos epigenéticos à medida que regula a expressão de modificadores e remodeladores de cromatina¹⁴.

Ação da vitamina D na absorção intestinal de cálcio e fosfato

A homeostase do Ca e do P no organismo é essencial para a manutenção da saúde. Em baixas concentrações séricas de Ca, a paratireoide secreta o paratormônio, que aumenta a atividade da enzima 25(OH)D3-1- α -hidroxilase nos rins, o que conduz à elevação da produção do calcitriol. Com isto, o Ca sérico é normalizado por aumento da absorção no duodeno e jejuno. Já o fosfato é absorvido no jejuno e íleo. Há, ainda, aumento da reabsorção de Ca pelos rins no processo de filtração glomerular, e mobilização do Ca dos ossos por meio dos osteoclastos¹¹.

O calcitriol no intestino delgado pode promover aumento rápido na absorção de Ca e fosfato, bem como aumentar a expressão de calbindina D, que se liga ao Ca, permitindo a absorção deste mineral no intestino delgado. O incremento da captação de Ca pode ocorrer em razão do aumento da permeabilidade da membrana de borda em escova da mucosa intestinal para os íons Ca, associado com mudanças na topologia da membrana. Há também aumento da atividade da enzima fosfatase alcalina (hidrolisa os fosfatos orgânicos) e do sistema de transporte de fosfato dependente de sódio. A síntese da calbindina, que é induzida pelo calcitriol, permite acúmulo de Ca intracelular e seu posterior transporte. A transferência de Ca das células da mucosa para a membrana basolateral se dá por meio da ATPase Ca-Mg; portanto, o magnésio (Mg) também participa da absorção normal de Ca.

BIODISPONIBILIDADE DE VITAMINA D

As principais fontes alimentares de vitamina D são os óleos de fígado de peixes, alimentos derivados do leite, como manteiga e queijos gordurosos, ovos e margarinas enriquecidos. Alguns leites processados, iogurtes e bebidas lácteas, normalmente pobres em vitamina D, podem ser fortificados. Dependendo da estação do ano, as concentrações de vitamina D nesses alimentos podem ser alteradas, sendo menores no inverno. O conteúdo da vitamina pode ser aumentado em determinados alimentos, como gema de ovos, pela adição de colecalciferol à ração dos animais. Quando este procedimento foi testado e a quantidade de colecalciferol aumentada de 62,4 para 216,4 µg/kg de ração, os ovos produzidos forneceram aproximadamente sete vezes mais vitamina D³⁸.

Atualmente, há bastante discussão sobre a relação entre fontes alimentares de vitamina D e quantidades sintetizadas pela exposição solar, pois acredita-se que a síntese cutânea seja mais significativa que aquela relacionada à ingestão alimentar. Nesse sentido, há dificuldades em prever quais níveis de ingestão alimentar seriam os mais adequados por causa de restrições impostas por outros fatores relacionados à saúde (como o uso de filtros solares para a prevenção do câncer de pele), as quais, por sua vez, limitam a síntese adequada da vitamina. Considerando que essa prática vem aumentando, mesmo em países onde a incidência de radiação solar é adequada é coerente ponderar os resultados do estudo de Heaney *et al.*²³, que, com o objetivo de estabelecer a relação quantitativa entre a ingestão constante de colecalciferol e as concentrações séricas de 25(OH)D, revelaram que durante o inverno, nos Estados Unidos, 12,5 µg (500 UI) ao dia de colecalciferol provenientes de fontes alimentares são necessários para manter aquelas concentrações em 70,3 nmol/L, previamente determinadas durante o outono. Já a quantidade proveniente de todas as fontes, incluindo alimentos, suplementos e estoques corporais, foi estimada em aproximadamente 96 µg (3.800 UI) ao dia²³. No Quadro 11.2 pode-se ver alguns valores de vitamina D em alimentos.

Com relação à biodisponibilidade de diferentes fontes de vitamina D, alguns estudos demonstram que tanto as formas farmacêuticas quanto aquelas

Quadro 11.2. Conteúdo de vitamina D em alimentos¹⁹

Alimento	Porção (g)	Vitamina D (μg)	Vitamina D (UI)
Óleo de fígado de bacalhau	13,5	34	1.360
Óleo de salmão	13,5	13,6	544
Ostras cruas	100	8	320
Peixes	100	2,2	88
Leite fortificado	244	2,45	100
Ovo cozido	50	0,65	26
Carnes (frango, peru, porco) e vísceras	100	0,3	12
Carne bovina	100	0,18	7
Manteiga	13	0,2	8
logurte	245	0,1	4
Queijo cheddar	28	0,09	3,6

de alimentos-fonte promovem aumentos semelhantes nas concentrações séricas de 25(OH)D. Holvik et al.²⁷ verificaram que doses de 10 μg de colecalciferol proveniente de comprimidos multivitamínicos ou de óleo de peixe, fornecidos durante um mês, aumentaram as concentrações séricas da vitamina em 36 e 32 nmol/L, respectivamente, mesmo após o controle de diversas variáveis, como índice de massa corpórea (IMC), gênero, etnia e idade²⁷.

Natri et al.⁴⁰ compararam a biodisponibilidade do colecalciferol do pão branco e de centeio fortificados com um suplemento farmacológico. Todas as fontes forneceram 10 μg /dia da vitamina. O aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D promovido pela ingestão de ambos os pães apresentou a mesma efetividade do suplemento, demonstrando que a preparação dos pães e o conteúdo de fibras do pão de centeio não afetaram a biodisponibilidade do colecalciferol e que este alimento também pode ser utilizado para fortificação⁴⁰. Os mesmos resultados foram obtidos na avaliação da biodisponibilidade da vitamina D em cogumelos comestíveis (*Cantharellus tubae-*

formis). A ingestão desse alimento liofilizado ou de suplemento forneceu 14 µg/dia de ergocalciferol e, após três semanas, o aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D foi significativo em relação ao grupo controle e não diferiu entre os grupos que receberam ergocalciferol, demonstrando boa biodisponibilidade da vitamina nesses cogumelos⁴³. É importante destacar que todos os cogumelos comestíveis contêm quantidades significativas de ergosterol que, quando exposto à radiação UV-B, é convertido em colecalciferol. Dependendo do tipo de cogumelo e da duração da exposição solar, o conteúdo de colecalciferol pode ser de até 25 µg/g⁸.

Borel *et al.*⁷, em revisão de literatura acerca da biodisponibilidade da vitamina D, registraram que o ergocalciferol (vitamina D2), usualmente adicionado a suplementos e alimentos fortificados, parece ser absorvido com eficiência semelhante ao colecalciferol (vitamina D3) e que o 25OHD apresenta melhor absorção que as formas não hidroxiladas. Além disso, relatam que a quantidade de gordura ingerida junto à vitamina D3 não parece alterar a biodisponibilidade desta vitamina de maneira significativa. Entretanto, medicamentos utilizados para reduzir a absorção de gordura, como os poliésteres de sacarose e tetra-hidrolipstatina, podem diminuir a absorção de vitamina D. Registram, ainda, que a absorção de vitamina D parece sofrer pouca ou nenhuma redução com a idade. Os autores reforçam que há dados insuficientes quanto à influência da fibra alimentar, do tipo de vitamina D e de polimorfismos genéticos nos genes que codificam proteínas envolvidas com a absorção intestinal da vitamina D sobre a biodisponibilidade deste micronutriente.

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE VITAMINA D E VALORES MÁXIMOS TOLERÁVEIS (UL)

A ingestão de referência de vitamina D foi baseada nas necessidades de indivíduos idosos mantidos no interior de suas residências, sem exposição ao sol, e é o nível de ingestão que supostamente manterá as concentrações plasmáticas de 25(OH)D iguais às observadas em indivíduos jovens com

exposição solar adequada, no período de inverno. As recomendações de vitamina D podem ser expressas em microgramas (μg) ou em unidades internacionais (UI). Considerando estudos realizados com animais, 1 μg da vitamina D equivalente a 40 UI. Como a atividade da 25(OH)D é cinco vezes maior, a relação deve ser 1 UI = 5 μg de 25(OH)D. Recomendações de ingestão e valores máximos tolerados de ingestão (UL) podem ser observados no Quadro 11.3.

Ilahi *et al.*²⁸ testaram a meia-vida e a resposta do calcidiol em relação a uma dose alta de colecalciferol (100.000 UI) em indivíduos saudáveis com exposição solar restrita e ingestão alimentar de vitamina D reduzida. Esses indivíduos foram acompanhados durante quatro meses, e concentrações séricas de calcidiol elevaram-se imediatamente de uma média inicial de 68 nmol/mL para uma concentração média máxima de 105 nmol/mL, com um nível máximo verificado de 160,5 nmol/L. Os autores concluíram que essa dose é segura, eficaz e de baixo custo para ser fornecida a indivíduos com concentrações séricas de calcidiol moderadas, pois naqueles com valores séricos menores do que 50 nmol/L seriam necessárias doses ainda maiores²⁸.

Atualmente, tem sido proposto um aumento dos valores recomendados para ingestão diária de vitamina D. Essa tendência é embasada nos registros crescentes de deficiência em vitamina D até mesmo em países de clima tropical. Deste modo, grande parcela da população pode não atingir a recomendação preconizada somente com o consumo regular de alimentos e exposição solar⁵⁵. Neste contexto, a fortificação de alimentos amplamente consumidos configura-se como alternativa para a ingestão adequada deste micronutriente¹⁰.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA D

A insuficiência e a deficiência em vitamina D já são consideradas problemas de saúde pública em nível mundial, inclusive em países com incidência regular de luz solar durante todo o ano. O biomarcador mais utilizado para

Quadro 11.3. Recomendações de ingestão para vitamina D e valores máximos tolerados de ingestão (UL)³⁰

Fase da vida	AI	EAR	RDA	UL
Recém-nascidos				
0 – 6 meses	400 UI (10 µg)	–	–	1.000 UI (25 µg)
6 – 12 meses	400 UI (10 µg)	–	–	1.500 UI (38 µg)
Crianças				
1 – 3 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	250 UI (36 µg)
4 – 8 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	300 UI (75 µg)
Homens				
9 – 13 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
14 – 18 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
19 – 30 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
31 – 50 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
51 – 70 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
>70 anos	–	400 UI (10 µg)	800 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
Mulheres				
9 – 13 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
14 – 18 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
19 – 30 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
31 – 50 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
51 – 70 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
>70 anos	–	400 UI (10 µg)	800 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
Gestantes				
14 – 18 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
19 – 30 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
31 – 50 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
Lactantes				
14 – 18 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
19 – 30 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)
31 – 50 anos	–	400 UI (10 µg)	600 UI (15 µg)	4.000 UI (100 µg)

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada;

UL = limite superior tolerável de ingestão.

estimar o estado nutricional em relação à vitamina D é a concentração sérica de 25(OH)D₃. No entanto, os pontos de corte ainda são controversos⁶⁵.

Fatores como pele escura, idade avançada, pouca exposição à luz solar, obesidade, síndrome da má absorção e doença inflamatória intestinal podem contribuir para o aumento do risco para deficiência em vitamina D. A deficiência grave em adultos promove osteomalácia, condição caracterizada pela falha na mineralização da matriz orgânica dos ossos, resultando em ossos fracos e sensíveis à pressão, fraqueza nos músculos proximais e frequência aumentada de fraturas.

Em idosos, o estado nutricional em relação à vitamina D deficiente pode ser responsável pela menor absorção de Ca e, portanto, tem efeitos importantes no desenvolvimento da osteoporose na pós-menopausa^{1,24,44}. Isso geralmente ocorre, pois o envelhecimento é associado a concentrações reduzidas de 7-deidrocolesterol na pele. Um indivíduo de 70 anos tem sua capacidade de síntese de vitamina D₃ na pele reduzida em 75%.

Em crianças, a deficiência em vitamina D pode resultar no raquitismo, com anormalidades ósseas; entretanto, atualmente, essa condição é rara, em virtude sobretudo da fortificação de alimentos. A obesidade também parece estar associada a concentrações reduzidas de vitamina D e acredita-se que esta ocorra em razão do sequestro da vitamina pelos adipócitos. Algumas medicações, como antiepiléticos, corticosteroides e aquelas que reduzem a absorção de gorduras, também são relacionadas com a deficiência em vitamina D²⁹.

Existem evidências de que a deficiência em vitamina D não seja apenas associada a problemas ósseos, mas também a um risco elevado de desenvolvimento de diversos tipos de câncer, de *diabetes mellitus*, de esclerose múltipla e de hipertensão arterial.

Vitamina D e câncer

A deficiência em vitamina D é principalmente reconhecida por sua relação com fraturas e alterações ósseas. Entretanto, diversos estudos epidemio-

lógicos, pré-clínicos e clínicos fornecem evidências substanciais dos efeitos protetores que essa vitamina exerce contra as transformações celulares que levam ao câncer. De acordo com Garland *et al.*¹⁷, a maior parte dos estudos observacionais revela que a vitamina D possui efeitos benéficos sobre o risco de desenvolvimento de câncer de cólon, mama, próstata e ovários. Segundo os autores, os índices de mortalidade por câncer de cólon ajustados para idade são maiores em áreas onde há pouca incidência de luz solar durante o inverno. Concentrações de 25(OH)D menores do que 75 nmol/L foram associadas a um risco aproximadamente duas vezes maior de câncer de cólon, e também a maior incidência de adenomas.

Com relação ao câncer de mama, os dados são semelhantes: em mulheres que se expõem regularmente à luz solar e que têm ingestões de vitamina D acima dos valores médios, a incidência desse tipo de câncer é significativamente menor. Aquelas que têm concentrações séricas de 1,25(OH)₂D nos quartis mais baixos apresentam risco cinco vezes maior de desenvolvimento de câncer de mama em relação àquelas nos quartis mais altos. Além disso, concentrações reduzidas de 1,25(OH)₂D também são associadas à progressão mais rápida do câncer de mama metastático.

Os dados relativos ao câncer de próstata seguem a mesma tendência. Apesar de alguns estudos não encontrarem relações, em um estudo realizado com aproximadamente 20 mil homens finlandeses, aqueles com concentrações séricas de 25(OH)D menores que 40 nmol/L apresentaram incidência 70% mais alta em relação àqueles com valores séricos maiores do que 40 nmol/L¹. A explicação para tais relações fundamenta-se no fato de que o calcitriol exerce papel regulatório sobre genes que são envolvidos na transformação de células normais em cancerígenas, agindo no controle do ciclo celular, na apoptose, na adesão celular e na regulação da diferenciação e proliferação celular²⁹.

Ainda no que se refere à associação entre vitamina D e câncer, a literatura destaca os polimorfismos genéticos no gene que codifica o VDR. Polimorfismos no gene do VDR têm sido relacionados ao desenvolvimento do câncer e de outras doenças crônicas não transmissíveis³³. Foram registradas associações significativas entre ocorrência de câncer de mama e a presença dos

polimorfismos *Fok1*, *Bsm1*, *Taq1*, *Apa1* e *poly(A)*; entre câncer de próstata e polimorfismos *Fok*, *Bsm1*, *Taq1* e *poly(A)*; entre melanoma e polimorfismos *Fok1*, *Bsm1* e *A-1210*; entre câncer colorretal e polimorfismos *Bsm1* e *Fok1*; entre câncer de ovários e polimorfismos *Fok1* e *Apa1*; e entre carcinoma renal e polimorfismos *Taq1* e *Apa1*³⁵.

Diabetes mellitus

Diversos trabalhos confirmam a hipótese de que a deficiência em vitamina D é fator de risco para a incidência e prevalência de *diabetes mellitus* tipos 1 e 2. Existem algumas suposições que podem contribuir para elucidar a relação entre a vitamina D e a função das células β pancreáticas. Um efeito direto estaria relacionado à ligação de sua forma circulante ativa a receptores nas células β . Também, considerando que a enzima 1- α -hidroxilase se expressa nas células β , pode ocorrer a ativação da vitamina D dentro dessas células, por meio da atividade desta enzima.

Indiretamente, os efeitos da vitamina D estariam relacionados às suas funções na regulação das concentrações extracelulares de Ca e no fluxo desse mineral dentro das células β . Sabe-se que a secreção de insulina é um processo mediado pelo Ca; portanto, alterações na regulação de seu fluxo podem ser prejudiciais à função secretória das células pancreáticas e também na ação propriamente dita da insulina. Dessa forma, tanto ingestões inadequadas de Ca quanto concentrações deficientes de vitamina D poderiam alterar o balanço entre os compartimentos intra e extracelular de Ca, afetando a liberação normal de insulina. Além disso, a vitamina pode agir diretamente sobre a ação da insulina por estimular a expressão de receptores desta, podendo aumentar sua sensibilidade.

Outra explicação plausível para a relação entre vitamina D e *diabetes mellitus* tipo 1 aponta o papel deste micronutriente na imunidade inata e adquirida. Concentrações adequadas de vitamina D no organismo humano parecem reduzir o processo de destruição autoimune das células β pancreá-

ticas, responsáveis pela síntese e secreção de insulina. De acordo com estudos transversais e de coorte em relação ao *diabetes mellitus* tipo 2, sugere-se que a vitamina D influencie a secreção e a sensibilidade à insulina²¹.

Ainda neste sentido, outra possível relação entre a vitamina D e o *diabetes mellitus* baseia-se no fato de que essa doença é associada à inflamação sistêmica. Nesse caso, a vitamina pode melhorar a sensibilidade à insulina e promover a sobrevivência das células β pela modulação direta da geração e dos efeitos de citocinas pró-inflamatórias, as quais em quantidades elevadas podem promover disfunções nessas células pancreáticas por meio de apoptose⁴⁷. Especificamente, a vitamina D interage com elementos de resposta na região promotora dos genes que codificam citocinas e interfere em fatores nucleares de transcrição envolvidos na geração e na ação destas citocinas. A vitamina pode ainda regular a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), o qual também é envolvido na regulação de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias relacionadas à resistência à insulina. Além disso, interfere na geração de citocinas, regulando a expressão da calbindina, que, entre outros locais, também é encontrada nas células β pancreáticas. Ainda que não todos, a maioria dos estudos que relacionam vitamina D e *diabetes mellitus* confirma essas hipóteses⁴⁸.

Hipertensão arterial

As evidências da relação entre concentrações séricas de vitamina D e hipertensão arterial são menos conclusivas do que as observadas no câncer e no *diabetes mellitus*. Apesar dos resultados controversos com relação à necessidade de suplementação de vitamina D para o controle da pressão arterial, estudos epidemiológicos e observacionais apontam associação entre este micronutriente e a hipertensão arterial e a aterosclerose^{39,45}. Sugere-se que quanto maiores as concentrações da vitamina no soro, menores são os valores médios de pressão sanguínea e também a prevalência de hipertensão. Neste sentido, Martini e Wood³⁶ realizaram uma revisão de estudos e destacaram os resultados de três investigações principais.

A primeira delas avaliou mais de 12 mil indivíduos americanos e verificou que a média de pressão sistólica observada nos pacientes classificados nos quintis mais altos de concentração sérica de 25(OH)D foi 3 mmHg menor em relação àquela apresentada por indivíduos nos quintis mais baixos. Nos mesmos critérios de estratificação, os valores para pressão diastólica foram 1,6 mmHg menores. Esses valores também foram intensificados em indivíduos idosos. Tais dados, considerados em conjunto, são de grande importância, pois até mesmo pequenas reduções nos níveis de pressão sanguínea sistólica podem ser relacionadas com riscos significativamente menores de mortalidade por doenças cardiovasculares.

No segundo estudo revisado por Martini e Wood³⁶, em mais de 15 mil indivíduos americanos adultos que participaram do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), as concentrações séricas de 25(OH)D foram menores em mulheres, idosos, americanos africanos e hispânicos, e em indivíduos obesos, hipertensos e diabéticos. Constatou-se que nos quartis mais baixos de concentração sérica de vitamina D (<52,5 nmol/mL) a prevalência de fatores de risco cardiovascular foi de 20,5% em comparação com 15,1% nos quartis mais altos (>65 nmol/L), isto é, houve uma diferença de 26%.

Outro ponto de interesse é a relação entre o estado nutricional relativo à vitamina D e o surgimento de hipertensão. Essa questão foi avaliada em indivíduos americanos (n~1800) acompanhados durante oito anos. Entre os homens, aqueles com concentrações séricas de 25(OH)D mais baixas apresentaram risco 6,13 vezes maior de desenvolver hipertensão nos primeiros quatro anos e 3,53 vezes maior em oito anos de acompanhamento, em relação àqueles com concentrações mais elevadas da vitamina. Nas mulheres, as mesmas análises evidenciaram riscos 2,67 e 1,7 vezes maiores de aparecimento de casos de hipertensão em quatro e oito anos de acompanhamento, respectivamente. Acredita-se que a possível ação da vitamina D nos níveis de pressão sanguínea esteja associada à regulação da atividade do sistema renina-angiotensina, principalmente pela influência exercida sobre a regulação da expressão de genes específicos por essa vitamina^{16,36,37,56}.

OBESIDADE

A vitamina D está relacionada diretamente com a obesidade por mecanismos de regulação da adipogênese no processo de diferenciação dos adipócitos. Baixas concentrações sanguíneas desta vitamina estimulam a liberação de mediadores inflamatórios que contribuem para o ganho de peso. Indivíduos obesos apresentam concentrações importantes de vitamina D armazenadas nos adipócitos. Entretanto, as concentrações circulantes desta vitamina normalmente são insuficientes⁹.

Adipócitos expressam o VDR, que é sensível a mudanças nas concentrações de $1,25(\text{OH})^2\text{D}^3$. Além disso, os adipócitos expressam a enzima 25-hidroxi-vitamina D hidroxilase, responsável por ativar a vitamina D. A vitamina D inibe a ativação de fatores de transcrição adipogênicos e o acúmulo de gordura nos adipócitos durante a diferenciação celular^{11,62}. Em baixas concentrações de vitamina D circulante, o Ca circulante é reduzido e pode induzir ao hiperparatireoidismo secundário. O aumento das concentrações de paratormônio está relacionado ao aumento de peso, uma vez que há maior concentração de Ca intracelular nos adipócitos, o que aumenta a expressão da enzima ácido graxo sintase. Esta enzima acarreta aumento da deposição de lipídios nos adipócitos e redução da lipólise. Investiga-se, ainda, redução na oxidação lipídica e na termogênese em altas concentrações sanguíneas de paratormônio⁵⁸.

Diante da relação entre vitamina D e resistência à insulina, excesso de peso e hipertensão arterial, alguns estudos investigaram a relação entre a deficiência deste micronutriente e o desenvolvimento da síndrome metabólica. Entretanto, ensaios clínicos e experimentais são necessários para elucidar o papel desta vitamina nesta síndrome⁴⁹.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM RELAÇÃO À VITAMINA D

A concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ no plasma é o melhor indicador do estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina D, uma vez que, nesse caso,

é possível relacionar toda a vitamina D disponível, isto é, aquela de fonte alimentar e a sintetizada pelo organismo²⁶. Em lactantes, recém-nascidos e crianças, a distribuição normal de 25(OH)D no soro varia de 20 a 37,5 nmol/L, dependendo da região. Entre os fatores importantes a se considerar na avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação a essa vitamina, tem-se a localização geográfica, a estação do ano, a etnia e o padrão alimentar^{18,42,53}.

Pouca informação está disponível sobre qual seria a melhor concentração para manter o metabolismo normal do Ca e o pico de massa óssea; portanto, mais estudos são necessários nesse sentido. Outro parâmetro que tem sido utilizado é a concentração de paratormônio (PTH) no soro, a qual é inversamente relacionada à de 25(OH)D.

Segundo Sauberlich⁵³, o estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina D pode ser obtido por meio dos parâmetros séricos: Ca total e Ca ionizado; fosfato inorgânico; enzima fosfatase alcalina; 25(OH)D; 1,25(OH)₂D; e PTH. Indivíduos com deficiência em vitamina D geralmente têm baixas concentrações séricas de fosfato, de 25(OH)D e de 1,25 (OH)₂D, e concentrações elevadas da enzima fosfatase alcalina e do PTH também no soro. O Ca sérico pode estar baixo ou normal. Os valores sugeridos por Sauberlich como guias são:

- 1. Concentração de 25(OH)D no soro:
Aceitável/desejável >30 nmol/L.
Baixa <25 nmol/L.
Deficiente <12 nmol/L.
- 2. Concentração de 1,25(OH)₂D no soro:
Aceitável/desejável 48 a 100 pmol/L.
- 3. Toxicidade de vitamina D
Concentração de 25(OH)D no soro >200 nmol/L.

Entretanto, atualmente, um aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D está sendo recomendado. Acredita-se que concentrações entre 75 e 80 nmol/L, aliadas a maior ingestão alimentar, estão associadas à redução

do risco de doenças crônicas não transmissíveis, entre elas a osteoporose, as doenças cardiovasculares, o diabetes e alguns tipos de câncer⁸.

TOXICIDADE^{22,30,42}

A ingestão excessiva de vitamina D, mas não a exposição exagerada ao sol, pode causar fraqueza, náuseas, perda de apetite, dor de cabeça, dores abdominais, câibras e diarreias. Ainda mais grave, pode também causar hipercalcemia, com concentrações plasmáticas de Ca atingindo 2,75 a 4,5 mmol/L (a variação normal é de 2,2 a 2,55 mmol/L). O limiar tóxico para adultos não foi estabelecido, mas a maioria dos pacientes diagnosticados com hipercalcemia ingeria doses de vitamina D acima de 250 µg/dia, comparadas com a ingestão recomendada de 10 µg/dia. A hipercalcemia é o fator desencadeante dos principais sintomas da toxicidade de vitamina D. Os sintomas iniciais envolvem alterações gastrointestinais, como diarreia, constipação intestinal, náuseas e vômitos. Em médio e longo prazos, o consumo excessivo de vitamina D pode desencadear anorexia, perda de massa óssea e aumento da frequência urinária noturna².

Sabe-se que algumas crianças são sensíveis à hipercalcemia e calcinose como resultado de ingestão habitual de 45 µg/dia de vitamina D. A hipercalcemia persiste por muitos meses após a descontinuidade da ingestão elevada, por causa do acúmulo da vitamina no tecido adiposo e de sua liberação lenta para a circulação. Em concentrações plasmáticas de Ca acima de 3,75 mmol/L, o músculo liso dos vasos pode se contrair anormalmente, levando à hipertensão e à encefalopatia hipertensiva.

A hipercalcúria pode também resultar na precipitação de fosfato de Ca nos túbulos renais e no desenvolvimento de cálculos urinários. A hipercalcemia também pode provocar calcinose, calcificação de tecidos moles, incluindo rins, coração, pulmões e vasos sanguíneos. Assume-se que esse efeito ocorra em função do aumento da entrada de Ca para os tecidos como resultado do aumento da síntese da calbindina D, em resposta à concentração plasmática excessiva da vitamina e de seus metabólitos. Há estreita margem entre quantidades adequadas de vitamina D para garantir que o raquitismo

seja prevenido e o nível em que crianças vulneráveis possam desenvolver a hipercalcemia. Portanto, a quantidade adicionada em alimentos fortificados deve ser controlada para não colocar em risco crianças com baixo limiar para intoxicação e com risco de hipercalcemia e calcinose.

A avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina D permite monitorar os casos de toxicidade em pacientes que recebem tratamento com essa vitamina, podendo verificar se os problemas relacionados ao Ca ocorrem em razão da deficiência ou da má absorção de vitamina D, da conversão para a forma mais ativa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ou, ainda, da disfunção da glândula paratireoide⁵⁹. Hathcock²², revisando os valores de Noael e Loael, apresentou, respectivamente, os seguintes valores para a vitamina D: 800 UI (20 µg); 2.000 UI (50 µg).

CONSIDERAÇÕES PARA O BRASIL

No Brasil, a exposição solar ocorre praticamente durante todo o ano. Entretanto, com o aumento da incidência de câncer de pele, dermatologistas têm recomendado a utilização de protetores solares com fatores muito altos, que podem limitar a disponibilidade da vitamina D. Assim, a fortificação dos alimentos com essa vitamina pode ser a solução para populações com risco de deficiência, como crianças e idosos. Fatores étnicos também podem interferir na síntese da vitamina. Indivíduos afro-descendentes apresentam as menores concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ e precisam se expor ao sol por um período de tempo duas vezes superior em relação a indivíduos de outras raças. Desse modo, determinando as quantidades adicionadas na fortificação de alimentos de forma a não ultrapassar os limites fixados, mesmo com uma alimentação que contenha alimentos-fonte, garantir-se-á uma ingestão adequada e, conseqüentemente, um melhor aproveitamento do Ca, além da eficiência em funções ainda não totalmente esclarecidas.

Os dados de ingestão de vitamina D em dietas brasileiras são escassos e, quando existentes, provêm de cálculos teóricos por meio de tabelas de composição de alimentos de outros países. Apesar de escassos, alguns estudos de

avaliação do estado nutricional de indivíduos em relação à vitamina D no Brasil demonstram prevalência elevada de deficiência, principalmente em indivíduos idosos institucionalizados. Saraiva *et al.*⁵¹ avaliaram 177 idosos institucionalizados e 243 idosos atendidos em ambulatório, comparando-os com 141 adultos jovens quanto às concentrações séricas de 25(OH)D e de PTH. Aproximadamente 71% dos indivíduos do primeiro e 44% do segundo grupo apresentaram valores de 25(OH)D menores que aqueles considerados normais, e o hiperparatireoidismo secundário ocorreu em 72% e 54% dos indivíduos nos grupos institucionalizado e ambulatorial, respectivamente. Apenas 1,2% e 4,2% desses indivíduos tinham concentrações séricas normais da vitamina. No grupo controle, as concentrações médias de 25(OH)D apresentaram-se dentro do limite de normalidade. De acordo com os autores, a prevalência de inadequação encontrada foi bastante expressiva, considerando a incidência de radiação solar elevada no país. Essa prevalência foi maior até mesmo em relação a países localizados em latitudes mais altas, como Nova Zelândia, Inglaterra e Alemanha, denotando a necessidade de incentivo à exposição solar, à suplementação com colecalciferol e à fortificação de alimentos para este grupo populacional⁵¹.

Com relação à exposição solar, esses autores já haviam verificado anteriormente uma variação significativa na incidência de radiação UV e, por consequência, das concentrações séricas de 25(OH)D durante as diferentes estações do ano. Concentrações deficitárias da vitamina foram observadas em 57% dos 214 idosos avaliados. As maiores concentrações (67,2 nmol/L) foram verificadas no outono, e as menores (29,1 nmol/L), na primavera, ambas as estações subsequentes àquelas de maior e de menor incidência de radiação UV. Nesse estudo, a prevalência de concentrações séricas de vitamina D inadequadas também foi maior que a esperada em relação à de outros países com menor incidência de radiação solar⁵². Portanto, principalmente nessas populações mais suscetíveis à deficiência, a exposição ao sol de maneira segura deve ser fortemente incentivada em todas as estações do ano, mesmo em países tropicais como o Brasil.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia⁵⁴, diante da pertinência do tema, apresentou uma atualização sobre o diagnóstico

e o tratamento da hipovitaminose D. Segundo as recomendações desta sociedade, pacientes com quadro de raquitismo ou osteomalácia, com osteoporose, idosos com história de quedas e fraturas, obesos, gestantes e lactentes, pacientes com síndromes de má absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica), insuficiência renal ou hepática, hiperparatireoidismo, medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D, doenças granulomatosas e linfomas ou com sintomas de intoxicação por vitamina D devem realizar a mensuração das concentrações séricas de 25(OH)D.

Estudo realizado com 91 idosos hipertensos residentes no Nordeste do Brasil revelou prevalência de 4% e 33% de deficiência em vitamina D, ao considerar os pontos de corte <20 ng/mL e <30 ng/mL, respectivamente⁴¹. Outra pesquisa realizada com 1.933 mulheres brasileiras na pós-menopausa e com baixa densidade óssea revelou prevalência de 68,3% de hipovitaminose D (<30 ng/mL)³.

Estudo realizado com 143 adolescentes do Sudeste do Brasil, de ambos os gêneros, relatou concentrações médias de 74,6 ($\pm 28,7$) nmol/L de 25(OH) D e ingestão média de 144,0 \pm 12,0 UI/dia de vitamina D (3,6 \pm 0,3 μ g/dia). Apenas 16,5% dos adolescentes alcançaram os valores recomendados pelas DRI (*Dietary Reference Intakes*). Os autores reforçam a necessidade de se estabelecer um ponto de corte para a suficiência em vitamina D com o objetivo de reduzir o risco para complicações da hipovitaminose D na idade adulta⁴⁶.

Outra investigação com 234 adolescentes brasileiras residentes na região Sul do Brasil revelou prevalência de 36,3% de deficiência (<20 ng/mL), 54,3% de insuficiência (20 a 29 ng/mL) e 9,4% de adequação (≥ 30 ng/mL). Não foram encontradas diferenças entre as concentrações sanguíneas médias de 25(OH)D nas quatro estações do ano. A presença dos alelos de risco para os polimorfismos Bsm1, Apa1 e Taq1 no gene do VDR foi associada com menores concentrações séricas de 25(OH)D⁵⁰.

Os especialistas consideraram faixas etárias menores, prática de exercícios físicos ao ar livre, suplementação oral de vitamina D, estação do ano (primavera e verão), residir em cidades litorâneas e ensolaradas e em latitudes mais baixas fatores associados a maiores concentrações sanguíneas de vitamina D. Apesar de estudos recentes indicarem altas prevalências de hipovitaminose

D, a SBEM não indica a suplementação generalizada de vitamina D para toda a população⁵⁴.

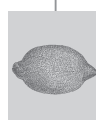
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHONEN, M. H. et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control.*, v. 11, p. 847-52, 2000.
2. ALSHAHRANI, F.; ALJOHANI, N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*, v. 13, p. 3605-3616, 2013.
3. ARANTES, H. P. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int.*, v. 24, p. 2707-2712, 2013.
4. ARUNABH, S. et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 88, p. 157-61, 2003.
5. BARGER-LUX, M. J.; HEANEX, R. P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 87, p. 4952-6, 2002.
6. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 228-44.
7. BOREL, P.; CAILLAUD, D.; CANO, N. J. Vitamin d bioavailability: state of the art. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, v. 55, p. 1193-1205, 2015.
8. CALVO, M. S.; WHITING, S. J. Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in populations with special needs. *J. Nutr.*, v. 136, p. 1135-9, 2006.
9. CÂNDIDO, F. G.; BRESSAN, J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int. J. Mol. Sci.*, v. 15, p. 6569-6591, 2014.
10. CASHMAN, K. D. Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, v. 148, p. 19-26, 2015.
11. DELUCA, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 80 (suppl), p.1689S-1696S, 2004.
12. DEVINE, A. et al. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, v. 75, p. 283-8.
13. FELDMAN, D.; MALLOY, P. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Rep.*, v. 5, 510, 2014.
14. FETAHU, I. S.; HÖBAUS, J.; KÁLLAY, E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol.*, v.5, 164, 2014.
15. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Human vitamin and mineral requirements*. 2002. Disponível em: <http://www.fao.org/es/ESN/Vitrni/vitrni.html>. Acessado em: 07 abr. 2015.
16. FORMAN, J. P. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, v. 49, p. 1063-9, 2007.
17. GARLAND, C. F. et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health*, v. 96, p. 252-61, 2006.

18. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessment*. Nova York: Oxford University Press, 1990.
19. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
20. HANNAH, S. S.; NORMAN, A. W. 1 α -25(OH) $_2$ Vitamin D $_3$ - regulated expression of the eukaryotic genome. *Nutr. Rev.*, v. 52, p. 376-82, 1994.
21. HARINARAYAN, C. V. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones.*, v. 13, p. 163-181, 2014.
22. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
23. HEANEY, R. P. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 204-10, 2003.
24. HOLICK, M. F. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 3-4, 2002.
25. HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 80, p. 1678S-1688S, 2004.
26. HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 87, p. 1080S-6S, 2008.
27. HOLVIK, K. et al. A randomised comparison of increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentration after 4 weeks of daily oral intake of 10 mg cholecalciferol from multivitamin tablets or fish oil capsules in healthy young adults. *Br. J.Nutr.*, v. 98, p. 620-5, 2007.
28. ILAHI, M. et al. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 87, p. 688-91, 2008.
29. INGRAHAM, B. A. et al. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 24, n. 1, p. 139-49, 2008.
30. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2011. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.
31. JORDE, R.; GRIMNES, G. Vitamin D and health: The need for more randomized controlled trials. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, v. 148, p. 269-274, 2015.
32. KATO, S.; MORITA, T. Current Topics on Vitamin D. Mechanism of molecular action of vitamin D via its nuclear receptor. *Clin. Calcium.*, v. 25, p. 333-340, 2015.
33. KHAN, M. I. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review). *Int. J. Oncol.*, v. 44, p. 349-363, 2014.
34. KIKUTA, J.; ISHII, M. Current Topics on Vitamin D. The effects of vitamin D on the immune system. *Clin. Calcium.*, v. 25, p. 359-365, 2015.
35. KÖSTNER, K. et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res.*, v. 29, p. 3511-3536, 2009.
36. MARTINI, L. A.; WOOD, R. J. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. *Nutr. Rev.*, v. 66, n. 5, p. 291-7, 2008.
37. MARTINS, D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.*, v. 167, p. 1159-65, 2007.

38. MATTILA, P. et al. Cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol of feed. *J. Agric. Food Chem.*, v. 47, p. 4089-92, 1999.
39. MIN, B. Effects of vitamin D on blood pressure and endothelial function. *Korean J Physiol Pharmacol*, v.17, n.5, p.385-392, 2013.
40. NATRI, A. M. et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J. Nutr.*, v. 136, p. 123-7, 2006.
41. NEVES, J. P. et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v. 56, p. 415-422, 2012.
42. NORMAN, A. W. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 67, p. 1108-10, 1998.
43. OUTILA, T. A. et al. Bioavailability of vitamin D from wild edible mushrooms (*Cantharellus tubaeformis*) as measured with a human bioassay. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 69, p. 95-8, 1999.
44. PARISH, S. J.; YANOVSKI, J. A. Calcium intake and adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 281-7, 2003.
45. PARKER, J. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.*, v. 65, p. 225-236, 2010.
46. PETERS, B. S. E. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 54, p. 15-21, 2009.
47. PETERSON, C. A.; TOSH, A. K.; BELENCHIA, A. M. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, v. 5, p. 166-189, 2014.
48. PITTAS, A. G. et al. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 92, n. 6, p. 2017-29, 2007.
49. QUERALES, M. I.; CRUCES, M. E.; ROJAS, S.; et al. Association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. *Rev. Med. Chil.*, v. 138, p. 1312-1318, 2010.
50. SANTOS, B. R. et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.*, v. 12, 2012.
51. SARAIVA, G. L. et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 51, n. 3, p. 437-42, 2007.
52. SARAIVA, G. L. et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23° 34'S), Brazil. *Osteoporos. Int.*, v. 16, p. 1649-54, 2005.
53. SAUBERLICH, H. E. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press LLC, 1999.
54. [SBEM] SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 58, p. 411-433, 2014.

55. SCHMID, A.; WALTHER, B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv. Nutr.*, v.4, p.453-462, 2013.
56. SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.*, v. 20, p. 713-9, 2007.
57. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p. 329-45.
58. SOARES, M. J. et al. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes. Rev.*, v. 13, p. 592-605, 2012.
59. TRANG, H. M. et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 68, p. 854-8, 1998.
60. VIETH, R. et al. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 73, p. 288-94, 2001.
61. WALTERS, M. R. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocrine Reviews*, v. 13, p. 719-64, 1992.
62. WANG, Y. et al. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* v.523, n.1, p.123-133, 2012.
63. WITHAM, M. D.; NADIR, M. A.; STRUTHERS, A. D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, v. 27, p. 1948-1954, 2009.
64. WORTSMAN, J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 72, p. 690-3, 2000.
65. ZITTERMANN, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.*, v. 89, p. 552-572, 2003.



VITAMINA E (TOCOFEROL)

Maritsa Carla de Bortoli
Verônica da Silva Bandeira
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A vitamina E é o principal antioxidante da membrana celular, capaz de inibir a ação dos radicais livres e, dessa forma, prevenir a propagação da peroxidação lipídica. Entretanto, atualmente, sabe-se que a vitamina E possui outras funções além da sua indiscutível ação antioxidante. É solúvel em lipídios e, portanto, necessita desse nutriente para ser absorvida. A deficiência em vitamina E foi observada em animais experimentais, resultando em falha reprodutiva, danos hepáticos e renais, e anormalidades neurológicas. Em humanos a deficiência é rara, mas pode ocorrer principalmente em crianças prematuras de baixo peso e em pacientes com problemas na absorção de gorduras. Como consequência dessa deficiência podem ocorrer disfunções neurológicas, entretanto, os mecanismos moleculares envolvidos ainda não foram totalmente esclarecidos. Na atualidade, recomendam-se mais estudos, por exemplo, para verificar o papel da vitamina E na regulação da sinalização celular e na atividade gênica; o papel de proteínas que se ligam especificamente ao α -tocoferol e o transportam para destinos celulares e subcelulares; e o metabolismo de outros tocoferóis^{6,39}.

COMPOSTOS DE VITAMINA E

O termo vitamina E refere-se a uma família de oito compostos homólogos de ocorrência natural, sintetizados pelas plantas: os tocoferóis (α -, β -, γ - e δ -), que possuem uma cadeia lateral saturada, e os tocotrienóis (α -, β -, γ - e δ -), que apresentam uma cadeia lateral insaturada, com três duplas-ligações. Além desses compostos, há a forma sintética da vitamina E, que consiste em uma mistura dos isômeros de ocorrência natural, tocoferóis e tocotrienóis, RRR- α -tocoferol (inicialmente chamado de d- α -tocoferol), α -tocoferol sintético, o qual consiste em oito isômeros possíveis em quantidades praticamente iguais, *all rac- α -tocoferol* (inicialmente chamado dl- α -tocoferol), ou seus ésteres. Quatro deles se encontram na forma estereoquímica 2R (RRR-, RSR-, RRS e SRR- α -tocoferol) e quatro, na forma estereoisomérica 2S (RSS-, SSR-, SRS- e SSS- α -tocoferol)^{1,25}. Considera-se, a propósito de estabelecer as recomendações nutricionais dessa vitamina, que as formas mais importantes sejam as derivadas do α -tocoferol natural (RRR- α -tocoferol) e as três outras formas estereoisoméricas 2R sintéticas (RSR-, RRS- e RSS- α -tocoferol). Outras formas naturais, como β -, γ -, e δ -tocoferóis e tocotrienóis, não contribuem para o suprimento das necessidades de vitamina E, pois, embora possam ser absorvidas, não são convertidas para α -tocoferol pelos humanos, além de serem fracamente reconhecidas pela proteína transportadora de α -tocoferol (α -TTP) no fígado. Esta foi uma mudança introduzida nas recomendações para a vitamina¹⁷.

Os compostos de vitamina E utilizados para a fortificação ou a suplementação de alimentos são mais estáveis na forma de ésteres, motivo pelo qual são encontrados principalmente em tais formas, em geral como acetato. A vitamina E sintética, diferentemente de outras vitaminas, não possui a mesma atividade biológica que a forma natural, em virtude da estrutura complexa de sua molécula²⁵.

BIODISPONIBILIDADE DA VITAMINA E

Absorção e metabolismo^{7,10,34}

O mecanismo de absorção da vitamina E ainda não está totalmente claro, embora os resultados recentes demonstrem que os mecanismos de absorção envolvem proteínas; contudo, ainda assim, necessita ser mais investigado^{28,37}. Aparentemente, todas as formas de vitamina E podem ser absorvidas pelas células intestinais, sem discriminação pela forma química. Entretanto, estudos mais recentes têm mostrado que pode haver alguma seletividade. O principal local de absorção é na parte proximal do intestino delgado, no jejuno, sendo dependente de uma função pancreática adequada, da secreção de bile e da formação de micelas – condições semelhantes às necessárias para a absorção de gorduras. Assim, qualquer dificuldade para tal atividade também terá influência na absorção da vitamina^{24,28}.

Nas micelas, a vitamina E se solubiliza e, assim, pode ser transportada através da membrana da borda em escova para os enterócitos, possivelmente por difusão passiva. Os ésteres de tocoferol necessitam ser hidrolisados no intestino delgado antes de serem absorvidos. Alcançam o fígado pelos quilomícrons remanescentes. No fígado, uma proteína específica, α -TTP, de 32 kDa, seletivamente escolhe o α -tocoferol entre os demais tocoferóis para incorporação nas VLDLs (lipoproteínas de muito baixa densidade). Portanto, embora o processo de absorção de todos os homólogos de tocoferol da dieta seja similar, a forma α predomina no sangue e nos tecidos^{21,37,38}.

Recentemente, foi demonstrada a interação do α -TTP com os fosfoinosítídeos (principais componentes lipídicos das membranas biológicas) no transporte intracelular do α -tocoferol²².

Essa forma α também se acumula em tecidos extra-hepáticos, particularmente nos locais onde a produção de radicais livres é maior, como nas membranas das mitocôndrias e no retículo endoplasmático das células do coração e dos pulmões. Outras formas ficam menos retidas e são excretadas na bile e na urina (como carboxietil hidroxicromanas – CEHCs – ou por vias desconhecidas)³⁷.

A capacidade do plasma para aumentar a concentração de α -tocoferol é limitada, pois é altamente dependente do teor de lipídios circulantes. Em indivíduos com concentrações normais da vitamina em cerca de 25 $\mu\text{mol/L}$, a concentração não pode aumentar mais que duas a três vezes, independentemente da quantidade e da duração da suplementação. Aparentemente isso não ocorre por causa da absorção limitada. Entretanto, o conteúdo recentemente absorvido substitui o anterior nas lipoproteínas plasmáticas, o que pode ser o fator limitante para a incorporação total^{6,37}.

A maior parte da vitamina E é metabolizada antes de ser excretada. Os principais metabólitos descritos estão sendo reavaliados ultimamente, pois podem ter sido obtidos por artefatos da técnica, devido a problemas no preparo das amostras. Um componente com uma cadeia lateral mais curta, mas com uma estrutura cromana intacta α -CEHC, foi identificado depois da suplementação com RRR- α -tocoferol. Esse metabólito é análogo ao metabólito de δ -tocoferol encontrado anteriormente em ratos e ao metabólito de γ -tocoferol (γ -CEHC) identificado na urina de humanos e proposto como fator natriurético (parece inibir o canal de potássio e aumentar a excreção de sódio). A estrutura cromana intacta das CEHCs sugere que elas são derivadas de tocoferóis que não participaram de reações antioxidantes, e podem indicar excesso de ingestão de vitamina E^{17,32}.

A otimização do preparo das amostras e dos procedimentos de detecção é desejável, porque, se analisados de maneira confiável, as α -tocoferonolactonas poderiam ser biomarcadores sensíveis de estresse oxidativo^{6,32}.

Outros fatores que interferem na biodisponibilidade

A eficiência da absorção da vitamina E depende de inúmeras variáveis, como: 1) matriz alimentar (se é óleo vegetal ou suplemento), 2) a natureza e quantidade de macronutrientes (quantidade de vitamina E consumida em uma refeição), 3) atividade das enzimas digestivas (depende do *status* nutricional do indivíduo), 4) o transporte eficiente da vitamina E através da célula intestinal (capacidade de ligação com moléculas) e, ainda, os fatores

genéticos, por exemplo, mutações ou polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo da vitamina E que interfiram na biodisponibilidade⁵.

Nos alimentos fontes de lipídios, como óleos vegetais, a absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade da vitamina é maior. Para uso terapêutico e/ou profilático, as formas lipossolúveis são preferíveis às hidrossolúveis, isso considerando indivíduos adultos saudáveis e pacientes com absorção normal de gorduras^{3,5}.

A absorção é aumentada por triacilgliceróis de cadeia média e inibida por ácidos graxos poli-insaturados. Este último efeito pode ser resultado de interações químicas entre tocoferóis e ácidos graxos poli-insaturados, ou seus produtos de peroxidação no lúmen intestinal, ou pode ser devido ao fato de os ácidos graxos poli-insaturados ocuparem relativamente mais espaço nas lipoproteínas e, dessa forma, deslocarem o tocoferol ou inibirem sua ligação¹⁷.

A absorção da vitamina E por humanos tem variado de 20 a 86% em experimentos utilizando uma dose-teste³. A absorção do α -tocoferol é maior que a do γ -tocoferol. No intestino, os ésteres de SRR- α -tocoferol são hidrolisados mais vagarosamente que os de RRR- α -tocoferol. Os tecidos corporais têm preferência pela captação do RRR- α -tocoferol, e, em todos os tecidos, a retenção deste é muito maior que a de SRR α -tocoferol. Após a administração oral de acetato de tocoferol marcado com [²H], foi observada a marcação primeiramente nos quilomícrons, depois nas VLDLs, com posterior aumento do conteúdo de tocoferol nas LDLs (lipoproteínas de baixa densidade) e HDLs (lipoproteínas de alta densidade) e, finalmente, nas membranas dos eritrócitos¹⁷.

Absorção de vitamina E pelos tecidos

Há dois mecanismos para a absorção de vitamina E pelos tecidos: por meio da lipase lipoproteica, que libera a vitamina, hidrolisando os triacilgliceróis dos quilomícrons e VLDLs, ou pode ser absorvida ligada às LDLs por meio dos receptores dessas lipoproteínas. A quantidade que será retida nos tecidos pode depender das proteínas ligadoras, o que parece determinar as

diferenças na atividade biológica. Embora a proteína ligadora de tocoferol seja citosólica, parece que sua função é transportar a vitamina para dentro da membrana, uma vez que a maior parte da vitamina E nos tecidos está associada com a membrana lipídica.

FUNÇÕES METABÓLICAS DE VITAMINA E^{7,17,30,37,38}

A principal função da vitamina E é atuar como antioxidante lipídico não enzimático tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Entretanto, também exerce proteção a membrana da célula e desempenha papel importante na regulação da agregação plaquetária e na ativação da proteína quinase C. Espécies reativas de oxigênio muito ativas, como peróxidos de hidrogênio, superóxido e outros radicais de oxigênio, são formadas durante o metabolismo oxidativo normal. Assim, as quantidades aumentadas nos macrófagos ativados fazem parte da resposta normal à invasão bacteriana do organismo. Radicais livres têm um elétron não pareado, o que os torna altamente reativos.

Espécies reativas de oxigênio podem atuar sobre ácidos graxos poli-insaturados que se oxidam dando origem ao superóxido e ao radical hidroxila, gerando a partir destes os radicais alquilperoxil, os quais perpetuam a reação em cadeia de lipídios, com consequências potencialmente desastrosas para as membranas celulares, além do dano direto à membrana lipídica. Pode também ocorrer oxidação direta provocada pelos radicais livres em proteínas e ácidos nucleicos, e estes estão sujeitos a ataques de dialdeídos reativos, resultantes da dismutação (quebra) de radicais lipídicos alquilperoxil.

As modificações de proteínas podem resultar no desenvolvimento de doença autoimune, já que os anticorpos estão elevados contra proteínas modificadas, enquanto as modificações de DNA podem levar à mutagênese e à iniciação da carcinogênese. Uma variedade de compostos coletivamente conhecidos como antioxidantes pode interromper a reação em cadeia de peroxidação lipídica, e a vitamina E é um dos mais ativos, sendo o principal antioxidante lipossolúvel nos tecidos. No tecido endotelial, quando há um aumento nas concentrações de α -tocoferol a agregação plaquetária pode ser

inibida. Já existem estudos que sugerem que esse processo dificulta a ação da proteína quinase C e aumenta a síntese de óxido nítrico.

O tocoferol age de maneira catalítica como um antioxidante na membrana, interagindo não enzimaticamente com o ascorbato na fase aquosa da superfície da membrana. O radical tocoferoxil formado pela reação do α -tocoferol com o radical peróxido lipídico pode ser reduzido novamente para α -tocoferol, pela reação com ascorbato, para gerar o radical monodeidroascorbato, que por sua vez pode ser reduzido novamente para ascorbato ou pode sofrer dismutação para gerar deidroascorbato e ascorbato.

A enzima dependente de selênio, glutathione peroxidase (GPx), reduz o peróxido de hidrogênio a água, e assim diminui a quantidade de peróxido disponível para a geração de radicais livres, enquanto a vitamina E está envolvida na remoção de produtos de ataque por tais radicais nos lipídios. Portanto, o selênio pode atenuar a deficiência em vitamina E, diminuindo as concentrações de precursores de radicais alquilperoxil lipídicos. Por outro lado, na deficiência em selênio, a vitamina E tem um efeito protetor pela remoção dos radicais.

Na deficiência em vitamina E com selênio em quantidades adequadas, os tecidos com baixa atividade inata de GPx (por exemplo, o sistema nervoso central; e em ratos, a placenta) são especialmente suscetíveis à peroxidação lipídica, ao passo que tecidos com alta atividade de GPx não o são. Entretanto, se caso contrário, a vitamina E estiver adequada e o selênio inadequado, a peroxidação da membrana lipídica será inibida, mas os tecidos com alta produção de peróxidos e baixa atividade congênita de catalase ainda estarão em risco de dano peroxidativo, especialmente as proteínas sulfidrílicas.

Na ausência de ascorbato, as concentrações fisiológicas de alfa-tocoferol têm menor atividade de varredura de radicais. Entretanto, o radical tocoferoxil pode ser reduzido a tocoferol pela reação com a glutathione, catalisada pela GPx, que é uma seleno-enzima. Então, além de seu papel na remoção de produtos da peroxidação lipídica, o selênio também tem papel direto na reciclagem de tocoferol. Os aminoácidos sulfurados metionina e cisteína têm efeito economizador de selênio e vitamina E, presumivelmente por permitir novamente o aumento da síntese da glutathione (GSH), e então reduzir a ne-

cessidade para redução e reciclagem de glutathiona oxidada (GSSG). Quando a cisteína dos tecidos está limitante, pode reduzir a síntese de GSH, e então prejudicar a atividade da GPx.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA E

Como relatado anteriormente, a deficiência em vitamina E é muito rara no ser humano³⁰. Quando manifestada, pode ser de dois tipos: (1) deficiência primária, decorrente da alteração específica no *status* de vitamina E, e (2) deficiência secundária, em que as baixas concentrações de vitamina E são secundárias a outras causas, como na má absorção de lipídios ou no metabolismo e transporte de lipoproteínas. Em geral, tanto o diagnóstico primário como o secundário de deficiência da vitamina E se manifesta principalmente com alterações no sistema nervoso central, podendo ser identificados como distúrbios neuropatológicos. Na maioria dos casos, a suplementação com doses elevadas de vitamina E atenua efetivamente a progressão da doença³⁹.

Em estudos de depleção, muitos meses são necessários antes que apareça qualquer queda significativa na concentração do tocoferol circulante nos indivíduos, indicando que as reservas nos tecidos são relativamente grandes. A deficiência também ocorre por causa de anormalidades genéticas na α -TTP ou como resultado de síndromes de má absorção de gordura. Deficiências genéticas na apolipoproteína B (apo-B) ou na α -TPP causam a síndrome de deficiência grave, cujos sintomas são principalmente neurológicos, e incluem perda dos reflexos do tendão, ataxia cerebelar, disartria e retardo mental. Além destas, pode ocorrer miopatia do esqueleto e, com frequência, observa-se retinite pigmentosa^{10,30}.

Em prematuros, cujas reservas da vitamina são inadequadas, a deficiência em vitamina E provoca redução da vida média dos eritrócitos, que pode progredir aumentando a hemólise intravascular e causando anemia hemolítica. Quando as crianças são tratadas com oxigênio hiperbárico, há risco de danos da retina; suplementos de vitamina E podem ser fator de proteção, embora esses efeitos não sejam fortemente estabelecidos.

Em animais, a deficiência pode afetar o desenvolvimento fetal em fêmeas e produzir atrofia testicular em machos. Não há evidências de que a falta de vitamina E tenha qualquer efeito similar na fertilidade humana.

INDICADORES PARA ESTIMAR AS RECOMENDAÇÕES DE VITAMINA E

Marcadores de peroxidação lipídica

Vários biomarcadores são propostos para medidas de peroxidação lipídica. Pode-se citar: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS); malondialdeído; dienos conjugados; pentano; etano; e F2-isoprostanos (isômeros de prostaglandina F2). Geralmente, os marcadores de peroxidação lipídica estão elevados na depleção em vitamina E, retornando ao normal após a suplementação com tal vitamina. Entretanto, pelo fato de esses biomarcadores não serem específicos para a vitamina E, podendo outros antioxidantes apresentar efeitos semelhantes, eles não foram aceitos para o estabelecimento das recomendações da vitamina E. Outros marcadores, como produtos de oxidação de DNA ou proteínas, excreção de metabólitos de vitamina E, medidas das reservas da vitamina no organismo (biocinética), sintomas de deficiência, concentração no plasma e hemólise induzida por peróxido de hidrogênio são utilizados, mas não trazem grande contribuição para o estabelecimento das necessidades dessa vitamina.

Relação entre vitamina E e doenças crônicas¹⁷

Doença cardiovascular

A aterosclerose é a principal causa de mortes nos países ocidentais. O estresse oxidativo e a inflamação são eventos importantes na patogênese da aterosclerose. Estudos epidemiológicos sugerem uma forte associação entre

a ingestão de antioxidantes, especialmente a vitamina E, e a redução da morbidade e da mortalidade por doença arterial coronariana. Isso se dá porque em pesquisas, principalmente com culturas de células e modelos animais, o α -tocoferol demonstrou ter atividade antioxidante e anti-inflamatória, e pôde inibir vários eventos biológicos envolvidos na aterosclerose, já em estudos com humanos, a vitamina E pode, até certo ponto, prevenir as consequências causadas pela LDL oxidada, porém este efeito ainda não foi demonstrado em testes clínicos de longo prazo²⁷.

Entretanto, em humanos, esses efeitos têm sido controversos. Embora grande número de trabalhos tenha procurado demonstrar algum efeito da vitamina E em indivíduos com risco de doença cardiovascular, e estudos de longa duração tenham sido realizados para verificar a possível ação da vitamina na redução de eventos fatais, os dados obtidos até o momento não permitem afirmar com clareza que um suplemento de vitamina E poderia ser indicado com essa finalidade^{23,27,35}.

Alguns estudos mostraram efeitos positivos; outros, nenhum efeito; e outros, ainda, efeitos negativos³⁵. Gey¹² mostrou que há relação inversa entre concentrações de α -tocoferol do plasma e risco de doença isquêmica do coração, e sugeriu uma concentração plasmática desejável $>4,0$ mmol de α -tocoferol/mol de colesterol ($>3,4$ $\mu\text{mol/g}$ de lipídios plasmáticos totais). Entretanto, para manter a concentração plasmática conforme sugerido, haveria necessidade de ingestão de 17 a 40 mg de tocoferol equivalente/dia, quantidade significativamente maior que a ingestão média atual, e dificilmente obtida por meio de fontes alimentares. Por outro lado, podem ser citados dois trabalhos conduzidos com pacientes diferentes e que relataram efeito pró-oxidante da vitamina E, o que reafirma a importância na cautela da suplementação com a vitamina.

O trabalho conduzido por Weinberg *et al.*⁴⁰ observou que fumantes que ingeriam dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados, quando eram suplementados com vitamina E, sofriam aumento da oxidação lipídica, indicada por aumento nas concentrações plasmáticas de F2-isoprostanos. Já o trabalho de Winterbone *et al.*⁴¹ demonstrou que, em pacientes diabéticos do tipo 2, a intervenção com grandes doses de vitamina E apresentou caráter

pró-oxidante, com danos ao DNA. Ainda que esse estudo tenha apresentado algumas limitações, serve de ponto de partida para outros trabalhos na área. Portanto, há necessidade de mais pesquisas, com alto grau de controle sobre as variáveis do estudo, principalmente quanto às doses que devem ser utilizadas associadas aos efeitos esperados, e às condições do paciente antes da suplementação, como seu estado nutricional relativo à vitamina E³⁵.

Diabetes mellitus

Nos pacientes com *diabetes mellitus* a condição de comorbidade mais importante é provavelmente a aterosclerose. Essa condição pode acontecer em decorrência de diversos fatores, como hipertensão arterial, obesidade central e dislipidemias, que são mais comuns em diabéticos do que na população em geral¹¹. Portanto, as doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte de pacientes com diabetes nos estágios mais avançados. Ao se demonstrar que a vitamina E possibilitaria um efeito benéfico nas doenças cardiovasculares, poder-se-ia supor que também produzisse esse efeito para pacientes com diabetes.

Em relação ao diabetes, propõe-se que o desenvolvimento das complicações da doença esteja relacionado ao aumento do estresse oxidativo; no entanto, os trabalhos realizados não levam a uma conclusão definitiva sobre o efeito antioxidante da suplementação com vitamina E para esse grupo de pacientes. Contudo, recentemente, um estudo com suplementação de vitamina E em pacientes com *diabetes mellitus* concluiu que essa vitamina pode ter ação no retardo de complicações tardias desenvolvidas nessa população, como retinopatia, úlcera nos pés e doenças cardiovasculares, mostrando que uma terapia em longo prazo pode ser efetiva¹⁸.

Portanto, a recomendação para suplementação com vitamina E para diabéticos ainda é prematura. Mais estudos são necessários para relacionar os efeitos benéficos da vitamina E nessa população no que se refere à redução da incidência do desenvolvimento e progressão de complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia¹¹. No entanto, além de seu papel antio-

xidante, a vitamina E tem sido estudada com relação a seu efeito protetor na redução do risco de algumas doenças.

Em 2008, foi feita uma metanálise com o intuito de verificar o risco de incidência de diabetes do tipo 2 e a ingestão de frutas, verduras e antioxidantes. Nesse estudo foi observado que o risco para diabetes do tipo 2 era 13% menor quando havia ingestão adequada de vitamina E. Existem muitos mecanismos plausíveis para explicar o efeito protetor dessa vitamina sobre o risco do diabetes, mas os possíveis benefícios aparecem numa faixa de ingestão que está disponível na dieta, sem a necessidade de suplementação. Entre os mecanismos citados por esse estudo estão as propriedades anti-inflamatórias da vitamina e as demonstrações *in vitro* de sua atuação aumentando a ação e a secreção da insulina, e, dessa forma, possivelmente, protegendo as células pancreáticas do dano por radicais livres¹⁴.

Em 2013, foi realizado estudo com 1.046 indivíduos diabéticos submetidos à hemodiálise, com o intuito de avaliar a associação do estado nutricional em relação à vitamina E (por meio da avaliação das concentrações de α -tocoferol) com o infarto agudo do miocárdio, morte súbita ou morte por infecção, não tendo sido observada a associação⁹.

As ações da vitamina E, tanto antioxidante como redutora do risco de doenças, em especial do diabetes, ainda necessitam de mais estudos, mas se mostram promissoras num futuro próximo, na atenção aos pacientes diabéticos.

Câncer

Os estudos relacionando suplementos de vitamina E com câncer, embora alguns teoricamente embasados, não têm apresentado resultados de associação positiva forte e ainda se mostram controversos, pois dependem do tipo de câncer, motivo pelo qual também não há indicações, até o momento, para a suplementação com vitamina E para esses pacientes^{2,26}.

No entanto, nos últimos anos, as pesquisas com a vitamina E mudaram sua direção e os estudos sobre os tocotrienóis tornaram-se mais evidentes. Os tocotrienóis têm sido estudados por suas propriedades anti-hipertensivas, neuroprotetoras e anticarcinogênicas; neste último caso, o interesse por esses

compostos é grande. As primeiras pesquisas datam do fim da década de 1990, e até hoje estudos revelam resultados prósperos nesse campo. Entretanto, a maioria das pesquisas ainda é feita com modelos animais e linhagens celulares humanas, e mais estudos sobre as propriedades anticarcinogênicas dos tocotrienóis são necessários^{1,33}.

Função imune

Estudos demonstraram uma melhora no sistema imune, principalmente de indivíduos idosos, com suplementos de vitamina E. Embora não haja ainda recomendação de doses da vitamina E com essa finalidade, as evidências se mostram a favor dessa medida; entretanto, são recomendados mais estudos.

As células imunológicas, por causa de seu conteúdo rico em ácidos graxos poli-insaturados, estão em constante risco de dano oxidativo. O dano ocasionado por radicais livres pode prejudicar definitivamente sua habilidade de resposta normal aos patógenos. Estudos com animais e seres humanos indicam que a deficiência em vitamina E pode prejudicar a função imune e que a suplementação com a vitamina pode melhorar a resposta imunológica e a resistência contra diversos patógenos. Estudos em animais demonstraram que a suplementação com vitamina E aumenta a resistência a infecções, inclusive ao vírus da *influenza*. No entanto, novos estudos devem ser realizados também com seres humanos, para se determinar a eficiência dessa vitamina nessas situações. É encorajador que um nutriente como a vitamina E possa reverter ou reduzir falhas na resposta imune; assim seria possível estabelecer uma estratégia de suplementação que fosse barata e prática, e que reduzisse os riscos das doenças relacionadas ao sistema imune, especialmente em idosos^{30,33}.

Catarata

A catarata é uma das causas mais comuns quando se trata da perda de visão em pessoas idosas. Isso basicamente se deve ao acúmulo de proteínas danificadas por radicais livres. Em meta-análise recente demonstrou-se que

altas concentrações de vitamina E foram significativamente associadas com a redução do risco dessa doença⁴². Muitos estudos foram realizados sobre a influência da suplementação de várias vitaminas na incidência de catarata e, embora alguns trabalhos tenham indicado que essa estratégia poderia diminuir o risco do desenvolvimento da doença, experimentos controlados somente com vitamina E, como o desenvolvido com mulheres por Christen et al.⁸, não conseguiram demonstrar esse efeito. Portanto, até o momento, não se recomendam suplementos com essa finalidade.

Alterações do sistema nervoso central (SNC)

Como a manifestação da deficiência em vitamina E está relacionada a alterações no SNC, muitos estudos procuram associar suplementos de vitamina E com esses estados, como mal de Parkinson, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo e síndrome de Down, entre outros. Além disso, as doenças neurodegenerativas, definidas como a perda progressiva da população de neurônios e associadas com agregações proteicas, podem ser influenciadas pelo estresse oxidativo. Entretanto, as respostas também são bastante variadas, indicando novamente a necessidade de mais pesquisas.

Existem evidências que encorajam o uso de antioxidantes na prevenção ou retardo da doença de Alzheimer, por acreditar que essa doença esteja relacionada ao dano oxidativo cerebral. Já foram realizados experimentos com culturas de células e com animais que indicam que a vitamina E e outros antioxidantes podem prevenir a morte celular induzida pelos radicais livres e diminuir a deterioração cognitiva. Estudos com seres humanos estão sendo realizados com o intuito de avaliar a eficiência da vitamina E nesses casos, mas os resultados ainda não são definitivos e, em alguns casos, apresentam-se controversos, com resultados negativos na intervenção com vitamina E^{13,29}. Os tocotrienóis também têm sido estudados por sua capacidade neuroprotetora, e alguns resultados apontam para a necessidade de novas pesquisas sobre a influência desses compostos de vitamina E no desenvolvimento da doença de Alzheimer³³.

As pesquisas envolvendo a vitamina E e a doença de Parkinson apresentam resultados controversos, e ainda são necessários mais estudos para se definir o porquê de resultados tão discrepantes. No entanto, em uma pesquisa em que foram suplementadas altas doses de vitamina E e de vitamina C, os resultados foram promissores, com retardo na progressão da doença em cerca de dois anos e meio, mas esses resultados ainda não puderam ser reproduzidos em outros estudos¹. Com relação à vitamina E e o comprometimento cognitivo, a maioria dos resultados das investigações não apoiam o uso de suplementos por nenhum indivíduo com essa deficiência ou mesmo com o envelhecimento normal²⁶. Portanto, a perspectiva de novas pesquisas nessa área é aguardada pela comunidade científica²⁹.

VITAMINA E EM ALIMENTOS E RECOMENDAÇÃO DE INGESTÃO

Como a ingestão de vitamina E está ligada à ingestão de lipídios, é difícil avaliar seu consumo. Normalmente, as pessoas desconhecem as quantidades adicionadas na preparação dos alimentos.

Quantidades elevadas de ácidos graxos poli-insaturados na dieta aumentam as necessidades de vitamina E, pois quanto maior o número de ligações insaturadas, maior a possibilidade de peroxidação de ácidos graxos decorrentes da ação de radicais livres sobre eles. Considera-se que seja necessário de 0,4 a 0,5 mg vitamina E/g ácido graxo poli-insaturado na dieta. Entretanto, esse não é um problema na prática, uma vez que os alimentos fontes de ácidos graxos poli-insaturados são também naturalmente ricos em tocoferóis e tocotrienóis. Os alimentos que contêm maiores concentrações de vitamina E são óleos vegetais e cereais integrais. No Quadro 12.1 constam alguns valores para alimentos. No Quadro 12.2 pode-se verificar a recomendação para ingestão de vitamina E (DRIs), elaborada para a população dos Estados Unidos e Canadá, baseada em estudos de indução da deficiência em humanos e na correlação entre a hidrólise dos eritrócitos induzida pelo peróxido de hidrogênio e a concentração de α -tocoferol no plasma¹⁷.

Existem evidências de que as concentrações séricas de α -tocoferol estão associadas com a redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis, mas ainda não se estabeleceu a quantidade de vitamina E necessária para atingir essas concentrações. É possível que não sejam necessárias grandes doses suplementares da vitamina para atingir os níveis ótimos de α -tocoferol no sangue, e que o consumo das recomendações individuais de 15 mg/dia seja suficiente. No entanto, tendo em vista que o consumo dos alimentos mais ricos em vitamina E, como sementes, óleos vegetais, incluindo azeite de oliva e óleo de girassol, não é muito popular, acredita-se que a suplementação possa ser necessária até mesmo para atingir as recomendações³⁶.

Quadro 12.1. Conteúdo de vitamina E em alimentos¹⁵

Alimentos	Peso (g)	Vitamina E mg (α TE)
Óleo de gérmen de trigo	13,6	26
Semente de girassol	33	17
Avelã	68	16
Óleo de girassol (linoleico <60%)	13,6	7,0
Amendoim	72	5,0
Óleo de amêndoa	13,6	5,0
Castanha-do-brasil	70	5,0
Amêndoa	78	4,3
Pistache	64	3,3
Fígado de peru cozido	100	3,0
Óleo de fígado de bacalhau	100	3,0
Óleo de milho	13,6	2,9
Óleo de canola	13,6	2,9
Óleo de salmão	13,6	2,6
Gérmen de trigo	13,6	2,6
Atum branco em óleo (enlatado)	100	2,5
Manga	207	2,3

(continua)

Quadro 12.1. Conteúdo de vitamina E em alimentos¹⁵ (*continuação*)

Alimentos	Peso (g)	Vitamina E mg (α TE)
Marisco no vapor	100	2,0
Noz-pecã	60	1,8
Óleo de amendoim	13,6	1,7
Fígado de galinha cozido	100	1,7
Molho de tomate	123	1,7
Azeite de oliva	13,6	1,7
Acelga cozida	88	1,65
Atum-branco em água (enlatado)	100	1,6
Mamão papaia	140	1,6
Nozes	60	1,6
Folhas de mostarda cozida	70	1,4
Abacate	100	1,4
Abóbora	123	1,3
Ameixa seca	85	1,2
Atum <i>light</i> em óleo (enlatado)	100	1,2
Uva	160	1,1
Carpa cozida	100	1,1
Caranguejo cozido	100	1,0
Brócolis cozido	85	0,9
Espinafre cozido	95	0,9
Pera	166	0,8
Suco de tomate	242	0,8
Salmão cozido	100	0,8
Pêssego	98	0,7
Quiabo cozido	92	0,6
Semente de abóbora	57	0,6
Repolho-crespo cozido	65	0,55
Couve cozida	90	0,55
Fígado de boi cozido	100	0,55

(continua)

Quadro 12.1. Conteúdo de vitamina E em alimentos¹⁵ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Vitamina E mg (α TE)
Ovo cozido	48-50	0,5
Amora preta fresca	72	0,5
Maçã com casca	138	0,44
Carne de porco cozida	100	0,40
Chocolate	28,4	0,35
Cenoura crua	72	0,30
Banana	118	0,30
Cenoura cozida	76	0,30
Purê de batata	105	0,30
Vagem de ervilha cozida fresca	80	0,30
Presunto cozido	100	0,30
Pão branco	28	0,30
Alface-romana	56	0,30
Alface	56	0,30
Arroz integral	98	0,26
Uva-passa	36	0,25
Melão-cantalupo	160	0,24
Farinha de aveia cozida	234	0,23
Alcachofra cozida inteira	12	0,20
Morangos frescos	152	0,20

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO INDIVÍDUO RELATIVO À VITAMINA E

O índice mais comumente utilizado para a avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina E é a concentração de α -tocoferol plasmático. Como o tocoferol é transportado pelas lipoproteínas do plasma,

Quadro 12.2. Recomendações de ingestão de vitamina E¹⁷

Fases da vida	AI (mg/dia α -tocoferol)	EAR (mg/dia α -tocoferol)	RDA (mg/dia α -tocoferol)	UL (mg/dia α -tocoferol)
0 – 6 meses	4	—	—	—
7 – 12 meses	5	—	—	—
1 – 3 anos	—	5	6	200
4 – 8 anos	—	6	7	300
9 – 13 anos	—	9	11	600
14 – 18 anos	—	12	15	800
19 – >70 anos	—	12	15	1.000
Gestação	—	12	15	800
Lactação	—	16	19	800

Obs.: Essas recomendações foram baseadas na ingestão de compostos de vitamina E com atividade demonstrada para humanos, ou seja: RR- α -tocoferol, forma natural; e os isômeros sintéticos que possuem as formas 2R (RR-, RSR-, RRS- e RRR- α -tocoferol).

AI – ingestão adequada; EAR – necessidade média estimada; RDA – ingestão dietética recomendada; UL – limite superior tolerável de ingestão.

é melhor expressá-lo por mol de colesterol ou por mg de lipídios plasmáticos totais.

O dano peroxidativo resultante do estresse oxidativo causa diminuição da vida média dos eritrócitos e, possivelmente, precipita a anemia hemolítica e a deficiência em vitamina E. Tal efeito levou ao desenvolvimento de uma metodologia *in vitro* para medir o estado nutricional relativo à vitamina E, por meio da medida de hemólise dos eritrócitos, induzida pelo peróxido de hidrogênio diluído ou ácido dialúrico, expresso como uma razão de porcentagem da hemólise observada na incubação com água. Portanto, as medidas de produtos de peroxidação são utilizadas para verificar a funcionalidade antioxidante da vitamina, mas deve-se ressaltar que também podem ser afetadas por outros antioxidantes. A exalação de pentano proveniente do catabolismo de produtos de peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-6 ou o etano proveniente dos ácidos graxos seria uma forma de medida da adequação funcional da ingestão de vitamina E, embora possa também ser afetada por outros fatores não relacionados. A infusão

intravenosa de uma mistura lipídica rica em ácido linoleico estressa a capacidade antioxidante e resulta em um aumento do pentano exalado; este é mais marcante em indivíduos com estado nutricional deficiente em relação à vitamina E, e a administração dessa vitamina reduz a exalação de pentano. As concentrações de α -tocoferol abaixo de 2,2 $\mu\text{mol/mol}$ de colesterol ou 1,1 $\mu\text{mol/g}$ de lipídios plasmáticos totais estão associadas com o aumento da suscetibilidade dos eritrócitos para induzir a hemólise *in vitro*.

Segundo Sauberlich³¹ (Quadro 12.3), os parâmetros mais utilizados são: grau de hemólise dos eritrócitos; concentração de tocoferol no plasma ou no soro¹⁹; concentração de tocoferol em eritrócitos, linfócitos ou plaquetas; e medidas de elaboração de produtos de peroxidação (por exemplo, malondialdeído, TBARS, etano e pentano). Medidas de concentração de vitamina E em biópsias do fígado ou do tecido adiposo poderiam dar informações interessantes, embora, por razões óbvias, não sejam muito utilizadas.

Quadro 12.3. Valores utilizados para a interpretação do estado nutricional relativo à vitamina E³¹

Classificação	α -tocoferol soro/plasma $\mu\text{mol/L}$ ou $\mu\text{g/mL}$		% Hemólise nos eritrócitos
Deficiente	<11,6	<5	>20
Baixo	11,6 – 16,2	5 – 7	10 – 20
Aceitável	>16,2	>7	<20

α -tocoferol plasma/lipídios totais plasma ($\mu\text{g/mg}$) aceitável: $>0,8 \times 10^{-3}$

α -tocoferol plasma/ razão de colesterol plasma ($\mu\text{g/mg}$) aceitável: $>2,22 \times 10^{-3}$

α -tocoferol soro/ tocoferol plasma ($\mu\text{mol/L}$) aceitável: $>11,6$

USO FARMACOLÓGICO E TOXICIDADE DA VITAMINA E

Estudos com animais têm mostrado algum efeito protetor de suplementos de tocoferol contra uma variedade de espécies geradoras de radicais livres, existindo alguma evidência de que níveis relativamente altos de ingestão

poderiam diminuir o risco de doença isquêmica do coração e algumas formas de câncer em seres humanos.

Não há uso farmacológico estabelecido para vitamina E, exceto para a proteção de crianças pré-termo expostas a altas pressões de oxigênio, que podem desenvolver a retinopatia da prematuridade; mesmo assim, o efeito protetor da vitamina E é controverso e não é rotineiramente recomendável.

A vitamina E tem pouquíssima toxicidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu uma ingestão diária aceitável entre 0,15 e 2 mg α -tocoferol/kg de peso corporal, e ingestão habitual de suplementos de até 720 mg/dia (comparados com uma média de ingestão diária de 8 a 12 mg/dia). Nesses níveis não foram apresentados efeitos adversos detectáveis. Kappus e Diplock²⁰ concluíram uma revisão sobre a segurança da vitamina E, afirmando que uma ingestão entre 100 e 300 mg/dia pode ser considerada completamente inofensiva, e riscos de efeitos adversos somente ocorreriam com ingestões acima de 3 g/dia. Segundo Hathcock¹⁶, o Noel (*No observed adverse effect level*) para vitamina E é de 1.200 IU (800 mg α -TE) e o Loael (*Lowest observed adverse effect level*) ainda não foi estabelecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHSAN, H. et al. Pharmacological potential of tocotrienols: a review. *Nutrition & Metabolism*, v. 11, p.52, 2014.
2. ALBANES, D. et al. Plasma tocopherols and risk of prostate cancer in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (Select). *Cancer Prev. Res. (Phila)*, v.7, n.9, p.886-95, 2014.
3. BATES, C. J.; HESEKER, H. Human bioavailability of vitamins. *Nutr. Rev.*, v. 7, p. 93-128, 1994.
4. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997.
5. BOREL, P. et al. Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutrition Reviews*®, v.71, n.6, p.319-331, 2013.
6. BRIGELIUS-FLOHÉ, R. et al. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, n. 4, p. 703-16, 2002.
7. CERIELLO, A. New insights on oxidative stress nad diabetic complications may lead to a “casual” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, v. 26, p. 1589-1596, 2003.
8. CHRISTEN, W. G. et al. Vitamin E and age-related cataract in a randomized trial of women. *Ophthalmology*, v. 5, p. 822-829, 2008.

9. ESPE, K. M. et al. Low Plasma α -Tocopherol Concentrations and Adverse Clinical Outcomes in Diabetic Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v.8, 2013.
10. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Human vitamin and mineral requirements. Disponível em: <http://www.fao.org/es/ESN/Vitri/vitri.html>. Acesso em: mar. 2015.
11. FARDOUN, R. Z. The use of vitamin E in type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Exper. Hypert.*, v. 29, p. 135-148, 2007.
12. GEY, K. F. Inverse correlation of vitamin E and ischaemic heart disease. In: WALTER, P. et al. (eds.). *Elevated dosage of vitamins*. Toronto: Hans Huber Publishers, 1989. p.224-31.
13. GRUNDMAN, M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71, p. 630S-636S, 2000.
14. HAMER, M.; CHIDA, Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J. Hypert.*, v. 25, p. 2361-2369, 2008.
15. HANDS, E. S. *Nutrients in Food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
16. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
17. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI: Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000, p. 95-262. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.
18. JAIN, A. B. E. JAIN. V. A. Vitamin E, Its Beneficial Role in Diabetes Mellitus (DM) and Its Complications. *J. Clin. Diagn. Res*, v.6, n.10, p. 1624-1628, 2012.
19. JARGAR, J. G. et al. A modified simple method for determination of serum α -tocopherol (vitamin E). *J. Clin. Basic Physiol. Pharmacol.* v.19, n.1, p. 45-8, 2012.
20. KAPPUS, H.; DIPLOCK, A. T. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radicals Biol. Med.*, v. 13, p. 55-74, 1992.
21. KONO, N.; ARAI, H. Intracellular Transport of Fat-Soluble Vitamins A and E. *Traffic*, v.16, p.19-34, 2015.
22. KONO, N., et al. Impaired α -TTP-PIPs interaction underlies familial vitamin E deficiency. *Science*, v. 340, p. 1106-1110, 2013.
23. LONN, M. E. et al. Actions of "antioxidants" in the protection against atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, v.53, p. 863-884, 2012.
24. MOCHEGANI, E. et al. Vitamin E-gene interactions in aging and inflammatory age-related diseases: Implications for treatment. A systematic review. *Ageing Res. Rev.* v.14, p.81-101, 2014.
25. NIKI, E.; TRABER, M. G. A History of Vitamin E. *Ann. Nutr. Metab.* v. 61, p. 207-212, 2012.
26. OFFICE OF DIETARY SUPPLEMENTS, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E*. Disponível em: <http://www.ods.od.nih.gov/factsheets/vitamine.asp> Acessado: 15 mar. 2015.
27. OZKANLAR, S. E.; AKCAY, F. Antioxidant Vitamins in Atherosclerosis – Animal Experiments and Clinical Studies. *Adv. Clin. Exp. Med.*, v.21, n.1, p.115-123, 2012.
28. REBOUL, E. et al. Respective contributions of intestinal Niemann-Pick C1-like 1 and scavenger receptor class B type I to cholesterol and tocopherol uptake: in vivo v. in vitro studies. *Br. J. Nutr.* v. 107, p. 1296-1304, 2012.

29. RICCIARELLI, R. et al. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol. Aspects Med.*, v. 28, p. 591-606, 2007.
30. RIZVI, S. et al. The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. *Sultan Qaboos University Med. J.*, v. 14, n.2, p.157-165, 2014.
31. SAUBERLICH, H. E. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 1999. (CRC Series in Modern Nutrition).
32. SCHULTZ, M. et al. Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol 2,5,7,8 tetramethyl-2 (2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 62, p. 1527S-1534S, 1995.
33. SEN, C. K.; KHANNA, S.; ROY, S. Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. *Mol. Aspects Med.*, v. 28, p. 692-728, 2007.
34. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 423-32; 459-66.
35. SINGH, U.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Vitamine E, oxidative stress, and inflammation. *Rev. Nutr.*, v. 25, p. 151-174, 2005.
36. TRABER, M. G. How much vitamin E?...just enough. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, p. 959-960, 2006.
37. TRABER, M. G. Mechanisms for the prevention of vitamin E excess. *Journal of Lipid Research*, v.54, 2013.
38. TRABER, M. G. Vitamin E. In: SHILS, M. E. et al. (eds.). *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 347-62.
39. ULATOWSKI, L.; MANOR, D. Vitamin E trafficking in Neurologic Health and disease. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 33, p. 87-103, 2013.
40. WEINBERG, R. B. et al. Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 21, p. 1029-1033, 2001.
41. WINTERBONE, M. S. et al. Pro-oxidant effect of α -tocopherol in patients with type 2 diabetes after an oral glucose tolerance test: a randomised controlled trial. *Cardiovas. Diabetol.*, v. 6, p. 1-6, 2007.
42. ZHANG, Y. et al. Vitamin E and risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Public Health Nutrition*. n. 38, 2014, 11p.



VITAMINA K

Bruna Zavarize Reis

Liliane Viana Pires

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A função mais conhecida da vitamina K está relacionada com a sua atuação no processo de coagulação sanguínea, uma vez que, no fígado, essa vitamina participa da síntese de várias proteínas envolvidas nesse processo. O papel metabólico da vitamina K só foi elucidado em 1974, quando o γ -carboxiglutamato (Gla) foi encontrado nas proteínas dependentes de vitamina K, um pequeno grupo de proteínas com propriedades ligantes de cálcio – denominadas proteínas Gla⁷³. Atualmente, as proteínas osteocalcina e matriz Gla, que também são dependentes de vitamina K, são estudadas para avaliar uma possível ação no osso, que estaria relacionada à diminuição do risco de fraturas na terceira idade^{7,12}. O conhecimento das funções da vitamina K na manutenção da saúde humana tem avançado para determinação da sua relação na redução do risco de doenças crônicas, incluindo a osteoporose e a doença cardiovascular.

COMPOSTOS COM ATIVIDADE DE VITAMINA K

A vitamina K existe naturalmente em duas formas dietéticas: filoquinona (vitamina K1) e menaquinona (vitamina K2). A filoquinona é mais comumente encontrada nos alimentos de origem vegetal, sendo caracterizada por ser um composto único com uma cadeia lateral de quatro resíduos isoprenoides, três dos quais são saturados⁶⁹.

As menaquinonas (MK) são as formas mais presentes em alimentos de origem animal, possuindo cerca de 14 isoformas com cadeias laterais de comprimento variável (quatro a treze resíduos de isopreno), a maioria dos quais são insaturados. As menaquinonas são geralmente denotadas como MK-n, em que n significa o número de resíduos de isopreno, podendo variar de MK-4 a MK-13. Com exceção da MK-4, as demais menaquinonas podem ser sintetizadas pelas bactérias intestinais⁶⁹.

A ingestão dietética de menaquinonas é responsável por até 25% do consumo total de vitamina K e contribui para as funções biológicas da vitamina K. No entanto, as menaquinonas possuem estrutura química diferente da filoquinona (Figura 13.1), repercutindo na sua biodisponibilidade, metabolismo e até sobre os efeitos na saúde. As isoformas de menaquinonas mais abundantes na dieta humana são a MK-4 e MK-7⁶.



Figura 13.1. Estrutura química das principais formas dietéticas da vitamina K⁶.

Existe ainda um composto sintético denominado menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona) ou vitamina K₃, que não é um composto encontrado na natureza, sendo em geral utilizado como fonte de vitamina K em rações animais. A menadiona converte-se facilmente a MK-4 nos tecidos animais, tornando-se biologicamente ativa⁷⁶.

FUNÇÃO METABÓLICA DA VITAMINA K

O papel biológico mais conhecido da vitamina K está relacionado com sua atuação como cofator para a reação de carboxilação específica que transforma resíduos seletivos de glutamato em resíduos de γ -carboxiglutamato (Gla) em um número limitado de proteínas. Essa reação é catalizada pela enzima microssomal, γ -glutamil ou carboxilase dependente de vitamina K (Gla). Os resíduos específicos de γ -carboxiglutamato servem como pontos de união aos íons cálcio, necessários para transformar os fatores dependentes de vitamina K em estados enzimaticamente ativos. Essas proteínas fazem parte dos fatores de coagulação e também apresentam-se em muitos tecidos extra-hepáticos, como a osteocalcina no osso. A carboxilação da vitamina K está envolvida, portanto, na homeostase, metabolismo ósseo e crescimento celular^{29,74,77}. Tsujioka *et al.*⁷⁹ mostraram efeitos inibitórios no crescimento de várias células neoplásicas provocados pela vitamina K₂ e redução do risco de eventos mutagênicos na fase de rápida proliferação celular em fetos e recém-nascidos pré-terms.

Processos de coagulação

Os fatores de coagulação dependentes de vitamina K são proteínas inativas presentes no fígado. A hidroquinona reduzida (forma ativa da vitamina K) funciona como cofator essencial no sistema enzimático microssomal que ativa esses precursores. Por meio da reação de carboxilação, que necessita de oxigênio e dióxido de carbono, ocorre a conversão do ácido glutâmico (Glu) de cada precursor para formar resíduos γ -carboxiglutamil (Gla) da proteína

completa. A formação desse novo aminoácido, ácido γ -carboxiglutâmico (2,3-epóxi), permite a quelação da proteína com o íon cálcio e a ligação com a superfície lipídica, e a formação do coágulo^{13,54}.

A enzima 2,3-epóxi-redutase converte o ácido γ -carboxiglutâmico para a forma de quinona da vitamina K, necessitando de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). Essa reação é necessária para a biossíntese de fatores da coagulação sanguínea como fator II (protrombina), fator VII (proconvertina), fator IX (anti-hemofílico) e fator X (fator Stuart)⁵⁴.

No processo de coagulação sanguínea, ocorre a transformação do fibrinogênio em fibrina insolúvel com a interferência da enzima proteolítica (trombina), que se origina da protrombina (fator II), através de fatores dependentes da vitamina K: a proconvertina (fator VII), o fator anti-hemofílico B (fator IX) e o fator Stuart (fator X). A vitamina K influi, ainda, na síntese de proteínas presentes no plasma, rins e talvez em outros tecidos²⁶. As formas sub- γ -carboxiladas perdem a atividade biológica; na deficiência em vitamina K, observa-se aumento do tempo de protrombina e, nos casos mais graves, eventos hemorrágicos.

Metabolismo ósseo

A vitamina K também é essencial para a formação normal do osso. A osteocalcina (proteína Gla do osso) é uma proteína dependente de vitamina K produzida pelos osteoblastos durante a formação óssea, sendo uma das mais frequentes proteínas não colagenosas na matriz extracelular do osso; embora o seu papel não esteja totalmente elucidado, ela funciona, provavelmente, como reguladora da maturação óssea^{16,27}. Sua dosagem no sangue constitui um importante marcador biológico da atividade osteoblástica⁷¹. O ácido γ -carboxiglutâmico na osteocalcina liga íons cálcio para prover a calcificação normal do osso.

A transcrição e tradução de osteocalcina é regulada pela 1,25-di-hidroxi-vitamina D, e sua capacidade de ligar cálcio é dependente da γ -carboxilação de três resíduos de Glu. A γ -carboxilação de osteocalcina é um mecanismo

de proteção do osso influenciado pela vitamina K^{2,20,56}. Recentemente, foram identificadas duas novas proteínas dependentes de vitamina K que podem ajudar a fundamentar o papel dessa vitamina no osso. A proteína rica em resíduo ácido γ -carboxiglutâmico foi uma dessas proteínas identificadas, e é expressa na maioria dos tecidos, em particular naqueles que contêm cartilagens e células ósseas. Essa proteína parece ser regulada pelo cálcio extracelular⁸¹. A outra proteína identificada foi a periostina, uma proteína matricelular expressa em tecidos ricos em colágeno, incluindo o osso, e, possivelmente, possui um papel na mineralização da matriz extracelular^{22,40}.

Outros mecanismos alternativos pelos quais a vitamina K reduz a perda óssea relacionada com a idade têm sido sugeridos por estudos *in vitro*, que indicaram que a MK-4 pode melhorar a mineralização óssea e diminuir a resorção mais eficazmente do que a filoquinona^{42,48,51}. A MK-4 difere estruturalmente da filoquinona na configuração da sua cadeia lateral, mas apresenta o mesmo anel naftoquinona, local ativo para as reações de γ -carboxilação. Isso sugere que MK-4 pode influenciar o *turnover* de osso por um mecanismo diferente do observado pelas reações de γ -carboxilação⁴². Existem evidências, também, de que a vitamina K pode modular certas citocinas envolvidas no *turnover* do osso, tais como a osteoprotegerina e interleucina-6, o que pode ser um mecanismo adicional em que a vitamina K influencia o *turnover* ósseo^{49,61,67}.

Na deficiência em vitamina K, a γ -carboxilação não ocorre, e a calcificação do osso fica prejudicada⁶³. Há evidências de que a vitamina K seja importante no desenvolvimento precoce do esqueleto e na manutenção do osso maduro sadio⁷¹. Ultimamente, essas proteínas têm recebido mais atenção por causa de um possível papel na prevenção de doenças crônicas^{34,45}.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO DA VITAMINA K

A filoquinona (vitamina K₁), principal forma da vitamina na dieta, é absorvida com os lipídios no intestino delgado (jejuno e íleo) por um processo ativo. Em indivíduos adultos saudáveis, cerca de 80% da filoquinona

livre é absorvida³⁴. As vitaminas K₂ (menaquinona) e K₃ (menadiona) são absorvidas por difusão na porção distal do intestino delgado e no cólon. É importante enfatizar que as menaquinonas não competem com a filoquinona para absorção. Na célula da mucosa intestinal, as vitaminas K₁ e K₂ ligam-se aos quilomícrons e são transportadas ao fígado por via linfática, necessitando de bile e suco pancreático para máximo aproveitamento. A vitamina K₃ e seus derivados hidrossolúveis são absorvidos diretamente para a corrente sanguínea pelo sistema porta, embora também possa ser absorvida pelo sistema linfático, e no fígado é alquilada para menaquinona 4 (MK-4). Esse tipo de menaquinona também pode ser formado a partir de filoquinona em tecidos animais. A vitamina K é distribuída para os demais tecidos por meio de VLDL e quilomícrons, uma vez que não existe proteína ligadora de vitamina K específica no plasma^{5,34,63}. A filoquinona é a maior fração da vitamina no plasma. No fígado, a proporção de menaquinona para filoquinona é de 90% e 10%, respectivamente. As reservas da vitamina são depletadas rapidamente – cerca de três dias são suficientes para uma redução de 75%; entretanto, parece que outros tecidos também podem conservar a vitamina, como o adiposo e o ósseo. A MK-4 está presente em concentrações muito mais elevadas do que a filoquinona nos tecidos, como pâncreas, glândulas salivares, cérebro e esterno, e sua concentração nesses tecidos é, muitas vezes, dependente da ingestão de filoquinona¹⁴.

O músculo esquelético contém pouca filoquinona, mas o coração e outros tecidos possuem a vitamina em maior quantidade. O total de vitamina K no organismo é de cerca de 100 a 200 nmol (50-100 µg)^{5,73}. A vitamina é rapidamente catabolizada e excretada pelo fígado, sobretudo pela bile. Uma pequena quantidade aparece na urina. Os metabólitos principais de filoquinona e menaquinonas são conjugados de ácidos glucurônicos que resultam da oxidação da cadeia lateral. O *turnover* no fígado é rápido e as reservas hepáticas esgotam-se rapidamente quando a ingestão de vitamina K é limitada.

Todas as formas de vitamina K parecem estar associadas aos triglicerídeos. As menaquinonas de cadeias longas, MK-7 e MK-9, estão também associadas à LDL. Tem sido relatado que a MK-4 é encontrada em triglicerídeos, LDL e HDL. Esses dados sugerem que as menaquinonas possuem diferentes vias

de transporte e distribuição, o que implica o transporte extra-hepático para tecidos como o osso¹⁴.

Tendo em vista a associação da vitamina K com as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (LDL), tanto a presença de dislipidemias como alterações genéticas (polimorfismos) nas proteínas que compõem a LDL podem interferir no estado nutricional relativo a esta vitamina¹⁵.

Outro aspecto a ser considerado é a síntese de menaquinonas pela flora intestinal. Medidas quantitativas de vitamina K em diferentes locais do intestino humano demonstraram que as menaquinonas estão presentes no cólon distal²¹. As principais formas produzidas são MK-10 e MK-11 por *Bacteroides*, MK-8 por *Enterobacter*, MK-7 por *Veillonella* e MK-6 por *Eubacterium lentum*. A presença de altas concentrações de MK-10 e MK-13 no fígado^{70,80} sugere, portanto, que essas formas são originadas da síntese intestinal⁷². A contribuição de menaquinonas para a manutenção do estado nutricional relativo à vitamina K, porém, tem sido difícil de avaliar.

BIODISPONIBILIDADE

Muito pouco é conhecido sobre a biodisponibilidade de vitamina K de diferentes alimentos. A biodisponibilidade de vitamina K da dieta está mais relacionada à filoquinona das plantas e às menaquinonas dos alimentos de origem animal, pois a fonte de vitamina K originada pela flora bacteriana no organismo é muito mais difícil de ser avaliada⁴.

A filoquinona é obtida principalmente a partir de vegetais verdes folhosos, encontrando-se fortemente ligada às membranas dos cloroplastos, sendo, portanto, menos biodisponível quando comparada à filoquinona obtida a partir de óleos vegetais⁹.

Já as menaquinonas, que são derivadas principalmente de fontes animais, são consumidas em matrizes de alimentos que contêm mais gordura, o que pode melhorar a absorção e levar à maior biodisponibilidade quando comparada à filoquinona³⁶. Entretanto, vale ressaltar que as menaquinonas não competem com a filoquinona para absorção.

O que diferencia a biodisponibilidade das duas formas parece estar ligado a componentes presentes na preparação ou composição dos alimentos ricos em vitamina K. A biodisponibilidade da filoquinona no espinafre fervido, por exemplo, é de apenas 4% em relação à filoquinona pura; entretanto, se consumido com manteiga, aumenta cerca de três vezes, ficando em cerca de 10%. A MK-4 adicionada à manteiga teria maior biodisponibilidade, cerca de 20%^{4,36}. Dos poucos estudos de biodisponibilidade de vitamina K de alimentos vegetais (filoquinona), observou-se que a biodisponibilidade é de cerca de 20%, ao passo que na forma de suplemento pode chegar a 80%. Entretanto, alimentos em que a vitamina não está tão fortemente ligada, como nos óleos de soja e colza, a biodisponibilidade pode ser maior, embora esses alimentos tenham menor quantidade dessa vitamina. Por outro lado, os lipídios da dieta também tenderiam a melhorar a biodisponibilidade, embora alguns trabalhos não tenham constatado esse efeito.

Em pesquisa realizada com ratos alimentados com dietas enriquecidas com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA-w3) houve decréscimo dos fatores de coagulação FII e FVII, sugerindo um efeito redutor causado pelo lipídio, o qual afetou o transporte de lipoproteínas e a entrega da vitamina K ao fígado⁵⁷.

As menaquinonas sintetizadas pelas bactérias da flora intestinal aparentemente também apresentam baixa biodisponibilidade no organismo. Essa afirmação é sustentada porque o local de maior concentração é o cólon, no qual os sais biliares, cuja importância para absorção é relatada, não estão presentes.

Interações de vitamina K com outros nutrientes

Doses elevadas de vitamina E (suplementos) poderiam antagonizar a ação da vitamina K. A carboxilase microsossomal, dependente da vitamina K, poderia ser inibida pelo α -tocoferol; entretanto, quantidades maiores de vitamina E não demonstram efeito antagônico no estado nutricional relativo à vitamina K em indivíduos saudáveis. Em estudo utilizando o rato como modelo experimental, verificou-se efeito adverso do α -tocoferol na absorção de filoquinona¹.

Schurgers *et al.*⁶⁴ investigaram em humanos o efeito direto da manipulação dos componentes lipídicos da dieta na absorção intestinal e no metabolismo da vitamina K e, portanto, nas proteínas de γ -carboxilação. Os pesquisadores compararam os efeitos do óleo de milho rico em γ -tocoferol e do óleo de girassol e de oliva, ricos em α -tocoferol, partindo da premissa de que a ingestão de altas doses de vitamina E está associada com um efeito inibitório da ação da vitamina K. Constataram que a dieta com óleo de milho rico em Pufa induziu uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de filoquinona e triacilglicerol quando comparadas às da dieta com óleo de girassol e de oliva ricos em Mufa, por um mecanismo já bem estabelecido de que dietas ricas em Pufa promovem a redução pós-absortiva de triacilglicerol, pela redução de seu acúmulo pós-prandial.

Estudos anteriores *in vivo* já haviam demonstrado o efeito inibidor do ácido linoleico sobre a absorção intestinal da filoquinona e das vitaminas A e E, o que não é observado no ácido oleico.

A inibição da glutamil- γ -carboxilase e de outras enzimas do ciclo da vitamina K também pode ocorrer por uma alta ingestão de γ -tocoferol e ubiquinona-9, presentes em alto teor no óleo de milho, uma vez que esses componentes são estruturalmente relacionados à vitamina K^{62,64}.

Interações de vitamina K com medicamentos

A principal interação medicamentosa com a vitamina K envolve o uso de anticoagulantes, como a varfarina. Uso crônico dessas drogas resulta em uma deficiência adquirida de vitamina K, com conseqüente diminuição na síntese de fatores coagulantes dependentes da vitamina K.

Alterações na ingestão de vitamina K pode influenciar a eficácia destas drogas. Dessa forma, os indivíduos em tratamento crônico com varfarina podem requerer aconselhamento dietético sobre como manter constantes os níveis de ingestão de vitamina K. Isso porque a ingestão habitual de vitamina K pode modular a necessidade e dosagem do medicamento nos pacientes que utilizam o anticoagulante. Assim, uma vez que a dose eficaz do medicamento

foi estabelecida, estes indivíduos devem manter os seus padrões alimentares e de suplementação normais.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA K

A vitamina K é amplamente distribuída em vegetais de folhas verdes e em outros alimentos, sendo desconhecida a deficiência na dieta. A deficiência em vitamina K resulta no prolongamento do tempo de protrombina e, eventualmente, na doença hemorrágica, como resultado da diminuição de síntese de proteínas de coagulação sanguínea dependentes de vitamina K. Embora a síntese de osteocalcina também seja prejudicada, os efeitos na coagulação sanguínea predominam. Indivíduos que estão em terapia anticoagulante estão em maior risco de deficiência da vitamina K e defeitos de coagulação, devendo, portanto, ser monitorados.

Muitos antibióticos, se administrados por períodos prolongados, podem causar deficiência em vitamina K, resultando em defeitos de coagulação. Isso pode ser resultado da diminuição na contribuição da flora intestinal na síntese de menaquinonas. Acredita-se que cerca de metade das necessidades pode ser derivada da síntese bacteriana⁴⁶; entretanto, uma avaliação nesse sentido é complicada em virtude de outros fatores que poderiam estar associados, como o estado nutricional geral dos indivíduos submetidos a essa terapia^{5,34,45}. Nutrição parenteral total, doenças hepáticas, problemas gastrintestinais, câncer, alcoolismo, medicamentos, alterações na absorção intestinal, cirurgias, megadoses de vitaminas A e E, e inadequação alimentar também estão relacionados à deficiência⁶³.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO À VITAMINA K

Nenhum biomarcador de avaliação do estado nutricional relativo à vitamina K é considerado único para avaliar a suficiência ou deficiência

dessa vitamina. A utilização de múltiplos biomarcadores é recomendada quando possível. Cada um dos biomarcadores reflete um aspecto diferente da ingestão, absorção e transporte da vitamina K, ou a função como cofator para γ -carboxilação das proteínas dependentes de vitamina K¹⁴.

O método usual de avaliação do estado nutricional relativo à vitamina K é o tempo de protrombina, um teste funcional de coagulação sanguínea que mede a habilidade de síntese dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Não é um indicador sensível porque a concentração de protrombina no plasma precisa diminuir muito (cerca de 50%) para que os valores no plasma fiquem fora da faixa de normalidade.

Alguns estudos também mostraram que, assim como ocorre para outros micronutrientes, no caso da vitamina K não há correlação dos valores plasmáticos com mudanças na ingestão da vitamina em indivíduos saudáveis. Outro parâmetro que também é utilizado é a determinação da atividade do fator VII, com base na sua rápida meia-vida (seis horas). Entretanto, isso apenas demonstrou ter algum valor quando a baixa ingestão de filoquinona (<5 $\mu\text{g}/\text{dia}$) foi associada à terapia com antibióticos, não respondendo às mudanças de ingestão em indivíduos saudáveis^{3,31,45}.

Além desses parâmetros, utiliza-se também medidas de concentração de filoquinona no plasma ou no soro (variação normal em indivíduos adultos de 0,25 a 2,55 nmol/L e na população mais idosa, de 0,32 a 2,67 nmol/L). Parece haver correlação entre ingestão de filoquinona e sua concentração no plasma, entretanto esse parâmetro reflete ingestão recente e não possibilita a avaliação de uma ingestão usual. Observou-se, ainda, correlação positiva forte da filoquinona com triacilgliceróis no plasma, o que poderia explicar os maiores valores para os indivíduos idosos.

A análise de resíduos de γ -carboxiglutamil (Gla) na urina também é realizada, mas os dados até o momento são insuficientes para se estimar as necessidades de vitamina K com base nesse parâmetro. Formas de protrombina sub- γ -carboxiladas (PIVKA) e osteocalcina sub- γ -carboxiladas (ucOC), que também poderiam indicar a deficiência nessa vitamina, são extensivamente estudadas, e provavelmente no futuro poderão auxiliar no diagnóstico da deficiência⁴⁵.

Quando o fornecimento de vitamina K é insuficiente ou quando há bloqueadores metabólicos, como anticoagulante oral, as espécies subcarboxiladas de proteínas Gla são liberadas na circulação e podem prover uma medida de *status* de vitamina K em relação à sua síntese¹⁷. A osteocalcina circulante também pode indicar um marcador de atividade osteoblástica, refletindo o índice de formação óssea^{75,78}. O percentual de osteocalcina não carboxilado (%ucOC) é uma medida de carboxilação de osteocalcina; esse percentual varia de acordo com a ingestão e suplementação de vitamina K^{14,46}. Uma porcentagem elevada de ucOC é considerada um indicador sensível à deficiência de vitamina K no osso³⁹.

RELAÇÃO DA VITAMINA K COM DOENÇAS CRÔNICAS

Osteoporose

Como relatado, muitas pesquisas atualmente são conduzidas para elucidar o papel da vitamina K no metabolismo ósseo e seu efeito na osteoporose. Alguns estudos demonstram baixas concentrações de filoquinona e menaquinona em pacientes com baixa densidade mineral do osso e em pacientes com osteoporose. As concentrações de osteocalcina não carboxilada também são estudadas e os resultados mostram correlação negativa com a densidade mineral do osso e, na mesma direção, melhor densidade mineral do osso com aumento da concentração de osteocalcina ativa (carboxilada)^{50,52,60}. Foi encontrada correlação inversa entre ingestão de vitamina K e risco de fratura em um estudo de seguimento com enfermeiras durante dez anos³³. Bügel *et al.*¹⁹ procuravam verificar em mulheres na pós-menopausa os efeitos da suplementação com filoquinona. Concluíram que a suplementação diária com 200 ou 500 mg de filoquinona durante seis semanas melhorou o estado nutricional destas mulheres em relação à vitamina K, mas não observaram mudanças em relação ao *turnover* ósseo.

Muitos estudos sugerem que a vitamina K possui papel fundamental na otimização da saúde óssea⁸³. A suplementação com filoquinona (dose de 200

mg/dia, o que seria obtido pela dieta a partir de uma porção de 50 g de vegetais de folhas verdes), em associação com o cálcio (1.000 mg) e a vitamina D (10 mg), foi investigado durante um período de dois anos em um estudo randomizado, controlado por placebo⁸. Os participantes que tomaram a combinação filoquinona com suplementação de vitamina D e cálcio tiveram um aumento significativo na densidade mineral óssea e no conteúdo mineral ósseo. O efeito da filoquinona (dose maior do que 1 mg/dia) sobre a densidade mineral óssea foi estudado em 155 mulheres saudáveis na pós-menopausa¹⁸. Os resultados indicaram um efeito positivo do suplemento filoquinona sobre a perda óssea no colo do fêmur, levando a uma redução de 35% na perda óssea quando comparado com o grupo placebo, após um período de 36 meses. Muitos trabalhos são conduzidos com diferentes formas de vitamina K para avaliação de doses fisiológicas e farmacológicas, e, provavelmente, no futuro teremos mais respostas nessa direção.

Doenças cardiovasculares

A ação da vitamina K nas doenças cardiovasculares teve início com a descoberta da osteocalcina e da matriz Gla nas placas de aterosclerose. Verificou-se que a baixa ingestão de vitamina K estava relacionada com a alta concentração de ucOC e com a presença de calcificação aterosclerótica na aorta abdominal^{31,37}.

Células do músculo liso vascular possuem papel central na calcificação, por sintetizar proteínas dependentes de vitamina K, como a proteína GLA da matriz (MGP). Esta proteína inibe a calcificação vascular por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo a ligação de íons de cálcio e da matriz extracelular⁵⁹. Tem sido demonstrado que a atividade de regulação do cálcio da MGP depende da γ -carboxilação de resíduos GLU específicos que conferem uma mudança conformacional na proteína⁵⁵. Em ratos, a supressão do gene da MGP causa uma extensa calcificação das lamelas elásticas da aorta abdominal⁵³. Em seres humanos, mutações no gene que codifica para a MGP são responsáveis pela síndrome de Keutel e são caracterizadas pela

cartilagem anormal e calcificação da artéria coronária (CAC)⁴⁴. A MGP tem sido detectada em placas ateroscleróticas de humanos. Tem sido proposto que a proteína GAS-6 (*Growth arrest-specific-6*), que é dependente de vitamina K, também está associada na CAC por seu papel na apoptose de células de músculo liso vascular e na circulação²⁴.

Na ausência de uma medida direta da quantidade de vitamina K nos vasos de indivíduos saudáveis, presume-se que qualquer papel da vitamina K dietética em retardar a progressão da CAC é mediado pela carboxilação de MGP. A varfarina, antagonista da vitamina K, inibe a γ -carboxilação da MGP, levando à CAC em ratos⁵⁸. Além disso, observou-se que dietas ricas em vitamina K invertem a CAC e melhoram a elasticidade arterial em ratos tratados com varfarina⁶⁵.

Um estudo realizado em humanos buscou avaliar a associação entre a vitamina K e a progressão da calcificação da artéria coronária (CAC). Observou-se que indivíduos com CAC severa tendem a ter uma razão vitamina K1/triglicérides mais baixa quando comparada àqueles sem a calcificação. Os autores concluem que concentrações séricas de vitamina K1 inferiores a 1,0 nmol/L podem estar associadas a uma maior progressão da CAC⁶⁸. Em mulheres pós-menopausa, o menor consumo de filoquinona parece estar associado à calcificação da aorta abdominal (CAA)⁴⁷.

Em um estudo randomizado controlado, a suplementação de vitamina K1 reduziu a progressão da CAC em idosos, mas não influenciou o desenvolvimento de novas calcificações, sugerindo que a vitamina K pode ser relevante para a progressão da CAC, não sendo eficaz em preveni-la⁶⁶.

Um estudo de base populacional realizado em Roterdã observou que o consumo elevado de menaquinona reduziu o risco relativo (RR) de mortalidade por doença coronária (RR = 0,43, IC: 0,24 – 0,77), apresentando associação inversa com a mortalidade por qualquer causa (RR = 0,91, IC: 0,75 – 1,09) e com a calcificação severa da artéria coronária (RR = 0,74, IC: 0,59 – 0,92). Esses efeitos não foram observados com o consumo de filoquinona, sugerindo que esse efeito protetor da vitamina K se dá por meio da sua ingestão na forma de menaquinona³⁵.

Em relação ao efeito protetor do consumo de vitamina K (filoquinona ou menaquinona) sobre o acidente vascular encefálico (AVE), uma coorte

prospectiva não observou associação entre a sua ingestão e o risco de AVE hemorrágico ou isquêmico⁸².

DETERMINAÇÃO DAS NECESSIDADES DE VITAMINA K

A necessidade nutricional para vitamina K é mais comumente associada com quatro dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K – FII, FVII, FIX e FX – que são sintetizados no fígado, diferentemente das demais proteínas dependentes de vitamina K, sintetizadas em tecidos extra-hepáticos, como a osteocalcina e a matriz Gla, cujos RNAm são expressos por vários tipos de células e tecidos⁶⁵. Todas essas proteínas necessitam de vitamina K para uma modificação pós-traducional, na qual resíduos de glutamato são transformados em resíduos de carboxiglutamato (Gla).

A determinação das recomendações de vitamina K é dificultada pela síntese bacteriana intestinal de menaquinonas. No fígado, as reservas não são mantidas por longo período e a proporção armazenada é diferente para a forma de filoquinona em relação às de menaquinonas. Não há informação precisa sobre a efetividade das diferentes formas de vitamina K hepáticas na função de coagulação sanguínea. A existência de um *pool* maior de menaquinonas no fígado humano não necessariamente significa que a contribuição dessas formas seja proporcionalmente maior para a manutenção da suficiência dessa vitamina. Por outro lado, a deficiência em filoquinona na dieta leva à deficiência em vitamina K mesmo sem alteração nos níveis de menaquinonas no fígado^{34,45}. Crianças de até seis meses têm um problema especial em relação à vitamina K. Elas possuem baixos níveis plasmáticos de protrombina e de outros fatores de coagulação dependentes de vitamina K (cerca de 30 a 60% da concentração do adulto, dependendo da idade gestacional) e baixas reservas hepáticas de vitamina K, como resultado da barreira da placenta que limita a tomada fetal da vitamina. Após as primeiras seis semanas de vida pós-natal, a concentração plasmática desses fatores de coagulação aumenta gradualmente até chegar ao nível do adulto; nesse meio-tempo, as crianças estão sujeitas ao

risco da doença hemorrágica do recém-nascido. A concentração de vitamina K do leite materno é relativamente baixa, e, na primeira infância, a flora intestinal, que nesse estágio é sobretudo de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sp, não traz contribuição significativa. É uma recomendação geral que crianças recém-nascidas devem receber dose profilática de 0,5 a 1 mg de vitamina K, preferencialmente por via oral⁵.

A AI para vitamina K é de 90 e 120 µg/dia para mulheres e homens, respectivamente. Esses valores foram baseados em estimativas de ingestão de alimentos do estudo NHANES III (1988-1994)⁴⁵. Existem especulações de que a AI para vitamina K parece não ser suficiente para atingir a completa carboxilação de todas as proteínas dependentes de vitamina K^{7,10}. O entendimento ainda limitado das implicações fisiológicas observadas nos biomarcadores de vitamina K impede uma determinação mais precisa das recomendações dietéticas até o momento. Os valores propostos atualmente para a ingestão da vitamina K pelo IOM e pela OMS estão no Quadro 13.1.

Quadro 13.1. Recomendação diária de vitamina K^{34,35}

Estágios de vida	RNI-OMS (µg/dia)	DRIs - AI (µg/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0 – 6 meses	5	2
7 – 12 meses	10	2,5
1 – 3 anos	15	30
4 – 8 anos	20 – 25	55
Homens		
9 – 13 anos	35 – 55	60
14 – 18 anos	35 – 55	75
19 – 30 anos	65	120
31 – 50 anos	65	120
51 – 70 anos	65	120
> 70 anos	65	120

(continua)

Quadro 13.1. Recomendação diária de vitamina K^{34,35} (continuação)

Estágios de vida	RNI-OMS (µg/dia)	DRIs - AI (µg/dia)
Mulheres		
9 – 13 anos	35 – 55	60
14 – 18 anos	35 – 55	75
19 – 30 anos	55	90
31 – 50 anos	55	90
51 – 70 anos	55	90
> 70 anos	55	90
Gestantes e lactantes		
≤18 anos	55	75
19 – 50 anos	55	90

AI: ingestão adequada; DRIs: ingestão dietética de referência; OMS: Organização Mundial da Saúde; RNI: ingestão recomendada de nutrientes.

Pode-se observar que as recomendações apresentadas no Quadro 13.1 não são iguais, da mesma forma que não o são para outros nutrientes, o que leva a acreditar que esses valores deverão ser revistos até que se chegue a conclusões definitivas sobre eles. Esse fato é ressaltado nas recomendações apresentadas pelo Comitê que estabeleceu as DRIs, o qual propôs AI para a vitamina K até que mais dados estejam disponíveis para determinar EAR e RDA.

A quantidade de vitamina K nos alimentos pode variar de 1 µg/100 mL de leite a 400 µg/100 g em hortaliças. O grupo alimentar que contém a maior concentração de vitamina K é o dos vegetais folhosos (verde-escuros), como espinafre, brócolis e alguns tipos de alface, variando de 0,03 a 440 µg/100 g de alimento^{15,23}. As segundas maiores fontes de filoquinona são os óleos e gorduras (0,3 a 193 µg K₁/100 g de alimento). Por isso, ao serem acrescentados aos alimentos ou preparações, ocorre aumento do teor de vitamina K^{15,28}. A manteiga pode conter até 10 µg/100 g, enquanto os óleos vegetais de canola e soja de 127 a 193 µg/100 g. Os óleos de soja, canola, algodão e oliva têm maiores teores de vitamina K₁ que os de amendoim e de milho^{11,15,23,84}.

Os leites não são considerados boas fontes, assim como os queijos, que contêm de 5 a 20 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de MK-8 e MK-9^{11,71,74}. Os peixes, cereais e grãos contêm pequenas quantidades, porém quando preparados com adição de óleos podem ter seu teor elevado^{32,71}. A farinha de aveia crua tem concentração mais alta de K_1 do que a cozida, em virtude da adição de água durante a preparação. Os pães e o arroz são fontes pobres³². Os tubérculos e os bulbos, como batata, rabanete e cebola, contêm traços de filoquinona. Entre as raízes, somente a cenoura contém teor maior ou igual a 8,3 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ¹¹.

No Quadro 13.2, estão apresentados valores de vitamina K em alimentos.

Quadro 13.2. Conteúdo de vitamina K em alimentos⁴¹

Alimentos	Peso (g)	Vitamina K (μg)
Couve-de-bruxelas cozida	78	460
Brócolis cozido	85	248
Couve-flor crua	50	150
Acelga cozida	88	123
Espinafre cru	30	120
Alface	56	118
Cenoura crua	72	104
Aspargos	60	34
Ovo cozido	48 – 50	24
Morango fresco	152	23
Abacate	100	20
Vagem	80	20
Alcachofra (inteira) cozida	120	17
Alcachofra (coração) cozida	84	12
Leite integral	244	9,8
Leite desnatado	245	8,6
Molho de tomate enlatado	123	8,6
Maçã com casca	128	6,9
Óleo de girassol	13,6	6,9

(continua)

Quadro 13.2. Conteúdo de vitamina K em alimentos (*continuação*)⁴¹

Alimentos	Peso (g)	Vitamina K (μg)
Pimentão-vermelho ou verde cru	37	6
Suco de laranja	249	5,5
Suco de maçã	244	5,4
Tomate fresco picado	90	5,4
Óleo de semente de algodão	13,6	5,2
Pêssego	98	4,9
Batata assada com pele	122	4,9
Pêssego enlatado	98	3,3
Óleo de palma	13,6	3
Farelo de trigo	3,6	2,9
Gérmen de trigo	14	2,6
Óleo de amendoim	13,6	1,7
Óleo de soja	13,6	2,5
Maionese (óleo de soja)	13,8	1,6
Banana	118	1,2
Frango (carne branca)	100	1,2

TOXICIDADE

Não foi observado efeito adverso devido à alta ingestão de vitamina K (filoquinona e menaquinonas) tanto por meio de alimentos quanto de suplementos, embora possa causar algum dano para pacientes com terapia anticoagulante. Já a menadiona e seus derivados solúveis em água podem ser potencialmente tóxicos em excesso, levando a danos hepáticos, portanto não está mais sendo utilizada. Com base nos estudos disponíveis não se conseguiu estabelecer valores de UL para a vitamina K. Segundo Hathcock⁴³, o valor de Noael para vitamina K é de 30 mg/dia e o Loael ainda não foi estabelecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDER, G. D.; SUTTIE, J. W. The effects of vitamin E on vitamin K activity. *Faseb J.*, v. 13, p. A535, 1999.
2. ARBOUR, N. C.; DARWISH, H. M.; DELUCA, H. F. Transcriptional control of the osteocalcin gene by 1,25-dihydroxyvitamin D-2 and its 24-epimer in rat osteosarcoma cells. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1263, p. 147-53, 1995.
3. BACH, A. U. et al. Assessment of vitamin K status in human subjects administered "minidose" warfarin. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 64, p. 894-902, 1996.
4. BATES, C. J.; HESEKER, H. Human bioavailability of vitamins. *Nutr. Res. Rev.*, n. 7, p. 93-128, 1994.
5. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p.416-9.
6. BEULENS, J. W.; BOOTH, S. L.; VAN DEN HEUVEL, E. G.; STOECKLIN, E.; BAKA, A.; VERMEER, C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *British Journal of Nutrition*, v. 110, n. 8, p. 1357-1368, 2013.
7. BINKLEY, N. C. et al. A high phyloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 1055-60, 2002.
8. BOLTON-SMITH, C. et al. A two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phyloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J. Bone Miner. Res.*, v. 22, p. 509-19, 2007.
9. BOOTH, S. L. et al. Phylloquinone (vitamin K1) content of foods in the U.S. food and drug administration's total diet study. *J. Agr. Food Chem.*, v. 43, p. 1574-9, 1995.
10. BOOTH S. L.; SUTTIE, J. W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J. Nutr.*, n. 128, p. 785-788, 1998.
11. BOOTH, S. L.; RAJABI, A. Determinants of vitamin K status in humans. *Vitam. Horm.*, v.78, p.1-22, 2008.
12. BOOTH, S. L. et al. Dietary phyloquinone depletion and repletion in older women. *J. Nutr.*, v. 133, p. 2565-9, 2003a.
13. BOOTH, S. L. et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 512-6, 2003b.
14. BOOTH, S. L.; CENTURELLI, M. A. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr. Rev.*, v. 57, p. 288-96, 1999.
15. BOOTH, S. L.; SUTTIE, J. W. Dietary intake and adequacy of vitamin K1. *J. Nutr.*, v. 128, p. 785-8, 1998.
16. BOSKEY, A. L. et al. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone*, v. 23, p. 187-96, 1998.
17. BRAAM, L. A. et al. Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 20, p. 1257-61, 2000.
18. BRAAM, L. A. et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif. Tissue Int.*, v. 73, p. 21-6, 2003.
19. BÜGEL, S. et al. Effect of phyloquinone supplementation on biochemical markers of vitamin K status and bone turnover in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.*, v. 97, p. 373-80, 2007.

20. CAIRNS, J. R.; PRICE, P. A. Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely β -carboxylated in humans. *J. Bone Miner. Res.*, v. 9, p. 1989-97, 1994.
21. CONLY, J. M.; STEIN, K. Quantitative and qualitative measurements of K vitamins in Human intestinal contents. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 87, p. 311-6, 1992.
22. COUTU, D. L. et al. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells. *J. Biol. Chem.*, v. 283, p. 17991-18001, 2008.
23. DAMON, M. et al. Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. *J. Food Comp. An.*, v. 18, p. 751-8, 2005.
24. DANZIGER, J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 3, p. 1504-10, 2008.
25. DASHTI, H. S. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for circulating phylloquinone concentrations. *The American journal of clinical nutrition*, v. 100, n. 6, p. 1462-1469, 2014.
26. DAVIE, E. W. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb. Haemost.*, v. 74, p. 1-6, 1995.
27. DUCY, P. et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*, v. 382, p. 448-52, 1996.
28. DUMONT, J. F. et al. Phylloquinone and dihydrophylloquinone contents of mixed dishes, processed meats, soups and cheeses. *J. Food Comp. An.*, v. 16, p. 595-603, 2003.
29. ELDER, S. J. et al. Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the U.S. diet. *J. Agric. Food Chem.*, v. 54, p. 463-7, 2006.
30. FERLAND, G. et al. The vitamin K dependent protein: an update. *Nutr. Rev.*, v. 56, p. 223-30, 1998.
31. FERLAND, G. et al. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J. Clin. Invest.*, v. 91, p. 1761-8, 1998.
32. FERREIRA, D. W. et al. Vitamin K contents of grains, cereals, fast-food breakfasts, and baked goods. *J. Food Sc.*, v. 71, p. 66-70, 2006.
33. FESKANICH, D. et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: A prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 69, p. 74-9, 1999.
34. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Human vitamin and mineral requirements. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/004/y2809e/y2809e00.pdf>. Acessado em: 6 jan. 2016.
35. GELEIJNSE, J. M.; VERMEER, C.; GROBBEE D.E. et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J. Nutr.*, n. 134, p. 3100-5, 2004.
36. GIJSBERS, B.L.; JIE, K.S.; VERMEER, C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br. J. Nutr.*, v. 76, p. 223-229, 1996.
37. GIJSBERS, B. L. et al. Characterization of a Gla-containing protein from calcified human atherosclerotic plaques. *Arteriosclerosis*, v. 10, p. 991-5, 1990.
38. GIJSBERS, B. L. et al. Effect of food composition on vitamin K absorption in humans volunteers. *Br. J. Nutr.*, v. 76, p. 223-9, 1996.
39. GUNDBERG, C. M. et al. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.83, p. 3258-326, 1998.

40. HAMILTON, D. W. Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease. *J. Cell Commun. Signal*, v. 2, p. 9-17, 2008.
41. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
42. HARA, K. et al. The inhibitory effects of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone*, v. 16, p. 179-84, 1995.
43. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
44. HUR, D. J. et al. A novel MGP mutation in a consanguineous family: review of the clinical and molecular characteristics of Keutel syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.*, v. 135, p. 36-40, 2005.
45. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002. p.82-89. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.
46. IWAMOTO, J.; TAKEDA, T.; SATO, Y. Role of vitamin K2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr. Drug Saf.*, v. 1, p. 97-97, 2006.
47. JIE, K.S.; BOTS, M.L.; VERMEER, C.; WITTEMAN, J.C.; GROBBEE, D.E. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis*. 1995, v. 116, p. 117-23.
48. KAMEDA, T. et al. Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 220, p. 515-19, 1996.
49. KATSUYAMA, H. et al. Menaquinone-7 regulates the expressions of osteocalcin, OPG, RANKL and RANK in osteoblastic MC3T3E1 cells. *Int. J. Mol. Med.*, v. 15, p. 231-36, 2005.
50. KNAPEN, M. H. et al. Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. *Calcif. Tissue Int.*, v. 63, p. 375-9, 1998.
51. KOBAYASHI, N. et al. T-138C polymorphism of matrix GLA protein promoter alters its expression but is not directly associated with atherosclerotic vascular calcification. *Kobe J. Med. Sci.*, v. 50, p. 69-81, 2004.
52. LIU, G.; PEACOCK, M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif. Tissue Int.*, v. 62, p. 286-9, 1998.
53. LUO, G. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix Gla protein. *Nature*, v. 386, p. 78-81, 1997.
54. MAYES, P. A. Estrutura e função das vitaminas lipossolúveis. In: MURRAY, R. K. et al. (eds). *Harper bioquímica*. 7. ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 603-5.
55. MURSHED, M. et al. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two GLA-containing proteins. *J. Cell Biol.*, v. 165, p. 625-30, 2004.
56. NAKAO, M. et al. Synthesis of human osteocalcins: gamma-carboxyglutamic acid at position 17 is essential for a calcium-dependent conformational transition. *Pept Res.*, v. 7, p. 171-74, 1994.
57. NIEUWENHUYNS, C. M. et al. Hypocoagulant and lipidlowering effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with unchanged platelet activation in rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 18, p. 1480-9, 1998.

58. PRICE, P.; FAUS, S.; WILLIAMSON, M. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 18, p. 1400-7, 1998.
59. PROUDFOOT, D.; SHANAHAN, C. M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology*, v. 11, p. 455-61, 2006.
60. RAVN, P. et al. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre and postmenopausal women. *Bone*, v. 19, p. 291-8, 1996.
61. REDDI, K. et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine*, v. 7, p. 287-90, 1995.
62. RONDEN, J. E. et al. Natural prenylquinones inhibit the enzymes of the vitamin K cycle in vitro. *Biochim. Biophys. Acta.*, v. 1298, p. 87-94, 1996.
63. SAUBERLICH, H. E. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. 2. ed. CRC Press, 1999, p. 267-75.
64. SCHURGERS, L. J. et al. Novel effects of diets enriched with corn oil or with an olive oil/sunflower oil mixture on vitamin K metabolism and vitamin K-dependent proteins in young men. *J. Lipid Res.*, v. 43, p. 878-84, 2002.
65. SCHURGERS, L. J. et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*, v. 109, p. 2823-31, 2007.
66. SHEA, M. K.; BOOTH, S. L.; MILLER, M. E., B. et al. Association between circulating vitamin K1 and coronary calcium progression in community-dwelling adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American journal of clinical nutrition*, v. 98, n. 1, p. 197-208, 2013.
67. SHEA, M. K.; O'DONNELL C. J.; HOFFMANN U.; et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, n. 89, p. 1799-807, 2009.
68. SHEA, M. K. et al. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 88, p. 356-63, 2008.
69. SHEARER, M. J.; BACH, A.; KOHLMEIER, M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J. Nutr.*, v. 26, p. 1181S-6S, 1996.
70. SHEARER, M. J. Vitamin K. *Lancet*, v. 345, p. 229-34, 1995.
71. SHEARER, M. J. Assessment of Human vitamin K status from tissue measurements. In: SUTTIE, J. W. (ed.). *Current advances in vitamin K research*. Nova York: Elsevier, 1988. p. 437-52.
72. SHEARER, M.J.; NEWMAN, P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 100, 530-547, 2008.
73. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 363-8.
74. SMITH, C. B. et al. Compilation of a provisional UK database for the phyloquinone (vitamin K1) content of foods. *Brit. J. Nutr.*, v. 83, p. 389-99, 2000.
75. SOKOLL, L. J. et al. Changes in serum osteocalcin, plasma phyloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phyloquinone in human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 779-84, 1997.

76. THIJSSSEN, H.H. et al. Menadione is a metabolite of oral vitamin K. *Br. J. Nutr.*, v. 95, p. 260-66, 2006.
77. TRIPLETT, D.A. Current recommendation for warfarin therapy – use and monitoring. *Med. Clin. of North Am.*, v. 82, p. 601-11, 1998.
78. TSUGAWA, N. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for g-carboxylation of osteocalcin1–3. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83, p. 380-6, 2006.
79. TSUJIOKA, T. et al. The mechanisms of vitamin K2 – induced apoptosis of myeloma cells. *The Hem. J.*, v. 91, p. 613-9, 2006.
80. USUI, Y. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 51, p. 846-52, 1990.
81. VIEGAS, C. S. B. et al. Gla-rich protein (GRP): a new vitamin K-dependent protein identified from sturgeon cartilage and highly conserved in vertebrates. *J. Biol. Chem.*, v. 283, p. 36655-64, 2008.
82. VISSERS, L. E.; DALMEIJER, G. W.; BOER, J. M. Intake of dietary phylloquinone and menaquinones and risk of stroke. *Journal of the American Heart Association*, v. 2, n. 6, 2013.
83. WEBER, P. Vitamin K and bone health. *Nutrition*, v. 17, p. 880-87, 2001.
84. WEIZMANN, N. et al. Vitamin K content of fast foods and snack foods in the U.S. diet. *J. Food Comp. An.*, v. 17, p. 379-84, 2004.



VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)

Vanuska Lima da Silva
Luciana C. Antunes
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A vitamina C foi, durante muito tempo, conhecida como o nutriente essencial que prevenia a doença causada pela sua deficiência, o escorbuto. Sua importância cresceu ao longo do tempo, em grande parte por causa das descobertas de seu potencial antioxidante. A vitamina C é também conhecida como ácido ascórbico, L-ácido ascórbico, ácido deidroascórbico, ascorbato e vitamina antiescorbútica^{2,3,20}. A maioria das plantas e animais tem habilidade de sintetizar a vitamina C a partir de D-glicose ou D-galactose via ácido glucurônico. O ascorbato é a forma biologicamente ativa da vitamina C e pode ser reversivelmente oxidado, formando semideidroascorbato e radical ascorbato. Este último, quando oxidado, forma o deidroascorbato. O semideidroascorbato pode ser bioquimicamente ativo, mas é mais provável que sua atividade esteja baseada na redução a ascorbato. A ação do deidroascorbato se dá do mesmo modo, ou seja, de forma indireta²⁰.

O ácido ascórbico na forma D-isoácido ascórbico também possui atividade vitamínica, mas apenas 5% da atividade biológica do ascorbato *in vivo*. Não é um composto de ocorrência natural, mas é muito utilizado como antioxidante em substituição ao ácido ascórbico em carnes curadas e em uma variedade de alimentos.

FUNÇÕES DA VITAMINA C

O ascorbato pode atuar como cofator ou cossustrato para diferentes enzimas. Está envolvido na hidroxilação de prolina e lisina para a biossíntese de colágeno; na rota biossintética da carnitina, a qual é utilizada pela mitocôndria para transferência de elétrons na transmembrana na síntese de ATP; na síntese da norepinefrina, a partir da dopamina; e no metabolismo enzimático da tirosina. O Quadro 14.1 relaciona a ligação do ácido ascórbico com diferentes funções enzimáticas.

Quadro 14.1. Ácido ascórbico e função enzimática²⁰

Prolina hidroxilase	Síntese de colágeno
Prolina pró-colágeno 2 oxoglutarato-3-dioxigenase	Síntese de colágeno
Lisina hidroxilase	Síntese de colágeno
γ -butirobetaína 2-oxoglutarato 4-dioxigenase	Síntese de carnitina
Trimetil-lisina 2-oxoglutarato dioxigenase	Síntese de carnitina
Dopamina β -monoxigenase	Síntese de catecolaminas
Peptidil glicina α -amida monoxigenase	Amidação de peptídeo
4-hidroxilafenilpiruvato dioxigenase	Metabolismo da tirosina

A vitamina C também tem ação na conversão do colesterol em ácidos biliares e no metabolismo iônico de minerais. O papel do ácido ascórbico como agente redutor biológico pode ser ligado também à redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis. Por ser solúvel em água, acredita-se que a vitamina C faça parte da primeira linha de defesa do organismo, e, por ter facilidade em doar elétrons, possua também função antioxidante. Sua ação pode ser em espécies reativas de oxigênio, nitrogênio, oxigênio singlete e hipoclorito. Os produtos de oxidação do ascorbato não apresentam toxicidade e são facilmente regenerados pelos redutores glutatona e NADP e/ou NADPH²⁸.

Deve-se, ainda, salientar a ação não enzimática do ascorbato na absorção e no metabolismo do ferro e na inibição da formação de nitrosaminas

(reações entre nitrito e aminas naturalmente presentes nos alimentos sob as condições ácidas do estômago). A segurança da utilização de nitratos e nitritos nos processos de cura da carne é questionada por causa da formação desses compostos, uma vez que em animais experimentais verificou-se que as nitrosaminas agem como carcinógenos potentes; contudo, não há evidências de danos para os seres humanos com a formação de tais compostos. O ascorbato pode prevenir a formação de nitrosaminas por meio de reações não enzimáticas com nitrito e outros compostos nitrosos, formando NO, NO₂ e N₂. Deve-se ressaltar que esse é um efeito do ascorbato, quando presentes ao mesmo tempo nitritos e aminas na dieta, e não um efeito relacionado ao estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina.

O ascorbato, sendo um agente redutor forte, afeta o potencial redox do organismo. Sua ação como antioxidante se dá em razão de sua capacidade de varrer os radicais, reagindo com o radical superóxido e um próton para gerar peróxido de hidrogênio, ou com um radical hidroxila para gerar água. Em cada instante, o produto formado é o radical monodeidroascorbato. Pode também reduzir o radical tocoferoxil, formado pela interação de α -tocoferol na membrana com peróxidos lipídicos. O ascorbato pode captar os radicais oxigênio, que de outra forma reagiriam para formar peróxidos lipídicos. Entretanto, em altas concentrações, o ascorbato pode ter ação pró-oxidante, reduzindo o oxigênio molecular a superóxido, podendo ser então oxidado a monodeidroascorbato. Em concentrações fisiológicas, Fe³⁺ e Cu²⁺ são reduzidos pelo ascorbato a Fe²⁺ e Cu⁺, que são rapidamente reoxidados pela reação com peróxido de hidrogênio. O Cu⁺ também reage com oxigênio molecular para gerar superóxido.

Em cultura de tecidos, o ascorbato tem ação citotóxica como resultado do dano ao DNA iniciado por radicais. Entretanto, alguns pesquisadores¹⁸ relataram que voluntários mantidos com uma dieta deficiente em vitamina C por um período relativamente curto apresentaram o dobro do conteúdo de 8-hidroxiguanina no DNA do esperma, sugerindo aumento dos danos ao DNA pela ação do radical na ausência de quantidades adequadas de ascorbato. O ácido ascórbico atua também como antioxidante, prevenindo a peroxidação lipídica e a oxidação do LDL-colesterol. Parece que sua ação está

relacionada com a varredura de radicais peroxil na fase aquosa, antes deles terem iniciado a peroxidação lipídica, e pela regeneração da forma ativa da vitamina E¹⁶. Portanto, o ascorbato teria função de regenerar o α -tocoferol e dessa forma economizaria vitamina E⁵; entretanto, alguns pesquisadores não verificaram efeito do estado nutricional relativo à vitamina C no *turnover* de vitamina E, em experimentos com o porco-da-guiné. Eles sugeriram que a vitamina C não tem ação economizadora significativa de vitamina E, e que outros antioxidantes solúveis no plasma e no fluido extracelular também poderiam interagir com o radical tocoferoxil. Outro dado interessante é que, durante a oxidação de lipídios nos alimentos, a vitamina C é oxidada antes que haja qualquer perda significativa de vitamina E⁶.

ABSORÇÃO E METABOLISMO DA VITAMINA C

A absorção de vitamina C ocorre por processo ativo, dependente de sódio, na membrana da borda em escova da mucosa intestinal e por um mecanismo independente de sódio, na membrana basolateral. Tanto o ascorbato quanto o deidroascorbato podem ser absorvidos pela mucosa bucal por processo passivo mediado por carreadores. A absorção intestinal de deidroascórbico é mediada por carreador seguida pela redução para ascorbato antes de seu transporte por meio da membrana basolateral. Em baixas concentrações de vitamina C, a absorção é rápida e eficiente, portanto com alta biodisponibilidade, tendo-se proposto um sistema de transporte ativo mediado por carreadores. Esse mecanismo de absorção começa a tornar-se saturado quando a concentração da vitamina na mucosa é maior que 6 mmol/L. Isso pode explicar o fato de que a proporção de vitamina C alimentar absorvida diminui com o aumento da ingestão¹². Com ingestão normal (até 100 mg de vitamina C), cerca de 80 a 95% do ascorbato alimentar são absorvidos. Quando as quantidades aumentam, a absorção diminui proporcionalmente à dose. Verificou-se que, com ingestão de 1,5 g, a absorção foi de 50%; com 6 g, cerca de 25%; e com 12 g foi de 16%³⁴. O excesso de ascorbato não absorvido é substrato para o metabolismo de bactérias intestinais.

As concentrações de ácido ascórbico são reguladas, em nível celular, pelo transporte celular controlado e regeneração enzimática do ácido ascórbico proveniente do deidroascorbato³⁸. Cerca de 70% do ascorbato do sangue se encontra no plasma e nos eritrócitos, e o restante é encontrado nos leucócitos, que possuem habilidade marcada para concentrar o ascorbato. Em indivíduos adequadamente nutridos e naqueles que recebem suplementos de ascorbato, a concentração dessa vitamina em eritrócitos, plaquetas e granulócitos é correlacionada com a concentração plasmática. Isso não ocorre nos leucócitos mononucleares, que são capazes de concentrar o ascorbato mais ou menos, independentemente da concentração plasmática. Na deficiência, com a queda da concentração plasmática de ascorbato, as concentrações nos leucócitos mononucleares, granulócitos e plaquetas ficam mais protegidas.

Ascorbato e deidroascorbato podem circular no organismo livres ou ligados à albumina. Cerca de 5% da vitamina C no plasma está como deidroascorbato. A captação dessas duas formas da vitamina pelos tecidos pode diferir. No caso do ascorbato, a captação ocorre por mecanismo ativo, ao passo que o deidroascorbato, pelo fato de ser lipofílico no pH fisiológico, pode também entrar nas células por difusão. Ambos os vitâmeros são carregados pelo sistema transportador de glicose, e concentrações altas de glicose, da ordem das observadas na hiperglicemia diabética, podem inibir a captação de ascorbato pelos tecidos. O ascorbato é encontrado em concentração milimolar no plasma e não existe armazenamento específico nos órgãos. Com exceção dos leucócitos (responsáveis por cerca de 10% do ascorbato total no sangue), os únicos tecidos que apresentam concentração significativa da vitamina são as glândulas adrenal e pituitária. Embora a concentração de ascorbato nos músculos seja relativamente baixa, devido à sua extensão, é o tecido que contém a maioria do *pool* corporal da vitamina, de 5 a 8,5 mmol (900 a 1.500 mg).

O acúmulo do ascorbato no organismo pode ocorrer por dois mecanismos distintos: ou ele é acumulado por transporte ativo, embora a proteína transportadora ainda não tenha sido isolada, sabe-se que está presente no cDNA; ou com base no transporte do deidroascorbato e na redução intracelular. O deidroascorbato é transportado por um ou mais transportadores de glicose e imediatamente reduzido a ascorbato no interior da célula. A velocidade de

seu transporte é dez vezes superior à do ascorbato; no entanto, o transporte é limitado pela disponibilidade²⁰. A presença de grande quantidade de ácido ascórbico não absorvido no intestino pode causar diarreia ou desconforto intestinal. Esses sintomas são, algumas vezes, relatados por indivíduos que ingerem altas doses da vitamina. A absorção máxima é obtida com a ingestão de doses espaçadas de menos de 1 g ao longo do dia¹⁷. O destino de grande parte do ácido ascórbico ingerido é a excreção na urina, intacta ou na forma de deidroascorbato e dioxogulonato. O ascorbato e o deidroascorbato são filtrados pelos glomérulos e podem ser reabsorvidos por mecanismo de difusão facilitada, independentemente de sódio. O deidroascorbato reabsorvido é reduzido a ascorbato nos rins. Quando a filtração glomerular de ascorbato e deidroascorbato excede a capacidade do sistema de transporte, isto é, em uma concentração plasmática de ascorbato entre 70 e 85 mmol/L, a vitamina é excretada na urina em quantidades proporcionais à ingestão.

BIODISPONIBILIDADE

A biodisponibilidade da vitamina C é determinada medindo-se o aumento da concentração da vitamina no plasma, após uma dose oral, e fazendo a comparação com o aumento da concentração após a mesma dose administrada por via intravenosa. Alguns pesquisadores propuseram-se a estimar a biodisponibilidade indireta do ascorbato, em estudos nos quais a ingestão oral foi comparada com a excreção urinária, ou comparando a absorção das formas normalmente contidas nos alimentos com a de suplementos. Apesar desses dados apresentarem resultados comparativos sobre a absorção de vitamina C, não podem ser usados como determinantes da biodisponibilidade. Logo, não há dados sobre a biodisponibilidade da vitamina C²⁰.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA C

Embora não haja um órgão específico para o armazenamento de vitamina C no organismo, os sinais de deficiência em indivíduos bem nutridos só se

desenvolvem após quatro a seis meses de baixa ingestão (geralmente menores que 10 mg/dia), quando as concentrações plasmáticas e teciduais diminuem consideravelmente. Os primeiros sintomas de deficiência em vitamina C são equimoses e petéquias. As equimoses se tornam mais proeminentes, desenvolvendo hiperqueratose folicular, seguida de hemorragia ocular. Sintomas proeminentes são anormalidades psicológicas, como histeria e depressão. Fadiga e letargia são sintomas tardios²⁰.

A deficiência em vitamina C, diferentemente da maioria das vitaminas, está associada com doenças específicas, sendo o escorbuto a principal delas. Os sintomas ocorrem quando o ascorbato corpóreo é depletado a ponto de os níveis plasmáticos ficarem abaixo de 0,2 mg/100 mL. O escorbuto é raramente encontrado em países desenvolvidos, embora possa ocorrer em alcoólatras crônicos. A doença pode ser prevenida com o consumo de 10 a 15 mg de ácido ascórbico por dia⁵. Acredita-se que o nome escorbuto seja derivado do italiano *scorbutico*, que se refere a uma pessoa irritável, neurótica, descontente. A doença por deficiência certamente está associada com apatia e indisposição geral e, algumas vezes, com mudanças na personalidade e no desenvolvimento psicomotor. Esses efeitos poderiam ser presumivelmente atribuídos ao prejuízo na síntese de catecolaminas, como resultado da baixa atividade da dopamina β -hidroxilase. A maioria dos outros sintomas, como lassidão e fadiga, que precedem os sinais clínicos do escorbuto, pode ser atribuída aos efeitos da deficiência em ascorbato na síntese de colágeno, como resultado da diminuição da atividade de prolina e lisina hidroxilase, e da depleção da carnitina muscular como resultado da atividade diminuída de trimetil lisina e γ -butirotetina hidroxilase.

A anemia também está frequentemente associada ao escorbuto e pode ser tanto macrocítica, isto é, indicativa de deficiência em folato, quanto hipocrômica, indicativa da deficiência em ferro. A deficiência em folato pode ocorrer porque as principais fontes de folato são também as de ascorbato; entretanto, tem-se sugerido que o ascorbato poderia manter as reservas normais de folato na forma reduzida. A deficiência em ferro no escorbuto pode ser secundária à menor absorção deste elemento, que seria facilitada pela presença de ascorbato, e à dificuldade na mobilização das reservas de

ferro dos tecidos. Ao mesmo tempo, a hemorragia do escorbuto avançado causa considerável perda de sangue, o que pode levar à anemia. Há evidências de que os eritrócitos, nesses casos, têm meia-vida mais curta que o normal, possivelmente como resultado do dano peroxidativo às membranas lipídicas por causa da diminuição da função do ascorbato na redução dos radicais tocoferoxil.

A hipovitaminose C é definida pela concentração plasmática abaixo de 23 $\mu\text{M/L}$ (ou 0,4mg/dL)³⁹. Estima-se que 10% da população adulta de países industrializados seja acometida pela deficiência desta vitamina³⁶; os subgrupos de maior vulnerabilidade são doentes acometidos por patologias do trato gastrointestinal, tabagistas e famílias de mais baixo nível socioeconômico. Portanto, os efeitos adversos da deficiência marginal de ácido ascórbico poderiam afetar um substancial número de indivíduos, os quais inadvertidamente apresentariam concentrações abaixo do normal de forma crônica cujas repercussões clínicas são ainda desconhecidas²⁴. As necessidades são maiores em períodos de gestação e lactação, nas doenças inflamatórias crônicas e agudas, após cirurgias e em pacientes com queimaduras graves. A diarreia aumenta a perda fecal, e a acloridria diminui a quantidade absorvida. Resfriados comuns aumentam a excreção urinária da vitamina.

FONTES DE VITAMINA C

O ascorbato é encontrado quase exclusivamente em alimentos de origem vegetal. A concentração estimada de vitamina C nos alimentos é afetada por diversos fatores: estação do ano, transporte, estágio de maturação, tempo de armazenamento e modo de cocção^{2,3,17,18,20,28}. Produtos animais contêm pouca vitamina C e grãos não a possuem. Essa vitamina pode ser sintetizada pela maioria dos mamíferos, embora não o seja por humanos, primatas, porcos-da-guiné e morcegos⁵. O Quadro 14.2 mostra alguns alimentos e seus respectivos valores de vitamina C.

Quadro 14.2. Conteúdo de vitamina C em alimentos⁴⁰

Alimento	Peso	Vitamina C (mg)
Suco de laranja-pera	250	157
Laranja-pera	100	53,7
Mamão papaia	140	115,1
Morango fresco	152	96,7
Kiwi	76	53,8
Melão	160	13,9
Manga palmer	207	135,6
Goiaba vermelha	100	73,3
Morango	100	63,6
Agrião	50	30
Laranja-baía	96	54,6
Vagem de ervilha cozida fresca	80	9,9
Brócolis cozido fresco	92	38,6
Couve-flor cozida	62	14,7
Rúcula crua	50	23
Uva Itália	160	5,3
Tomate fresco cortado	90	19,1
Molho de tomate	123	3,3
Acerola crua	20	188
Melancia	152	9,3
Caju cru	50	109,7
Suco de limão galego fresco	30	10,2
Alface lisa	56	12
Couve-manteiga refogada	50	38,5
Abacaxi fresco	78	27
Quiabo cru	92	5,3
Banana-ouro	118	9,0
Espinafre refogado fresco	90	6,2

(continua)

Quadro 14.2. Conteúdo de vitamina C em alimentos⁴⁰ (continuação)

Alimento	Peso	Vitamina C (mg)
Abacate	100	8,7
Cenoura crua	72	3,7
Cenoura cozida	100	Tr.
Pinhão cozido	100	27,7
Maçã com casca	128	5,1
Ameixa	85	6,5
Leite	245	Tr.

Tr. = Traço

PERDAS DE VITAMINA C

A vitamina C é rapidamente perdida na cocção dos alimentos, em virtude principalmente da sua solubilidade em água. Sempre que os alimentos de origem vegetal são ingeridos crus, a disponibilidade dessa vitamina é maior. A estocagem de alimentos frescos por um longo período também pode reduzir de forma significativa os teores de vitamina C. Cocção rápida e limitação do tempo de exposição ao ar durante a preparação dos alimentos ajudam a reduzir as perdas da vitamina².

A estabilidade da vitamina C nos sucos de frutas é determinada pela natureza destes, sendo os sucos cítricos os mais ricos. Quantidades elevadas de flavonoides presentes nas frutas também podem diminuir as perdas da vitamina porque podem agir como inibidores da oxidação desta, complexando-se com os metais presentes nos sucos².

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À VITAMINA C

Excreção urinária e teste de saturação

O catabolismo da vitamina C em humanos ocorre pela hidrólise irreversível do deidroascorbato a ácido dicetogulônico, seguida da oxidação para ácido

oxálico. A excreção da vitamina C também pode ocorrer na forma de ácido lioxônico, xilônico e de xilose, produtos da quebra do ácido dicetogulônico². Assim, a vitamina é eliminada do organismo pela via urinária na forma de deidroascorbato, cetogulonato, 2-sulfato ascorbato e ácido oxálico. Quando consumida em altas doses (2 g/dia), é excretada principalmente como ácido ascórbico¹⁰. A excreção urinária de ascorbato cai para níveis indetectáveis na deficiência da vitamina e poderia ser um biomarcador da deficiência. Entretanto, não há referências para a interpretação dos níveis de ascorbato urinário, e, como pode ocorrer oxidação não enzimática do ascorbato com a formação de oxalato durante a análise de urina, a excreção urinária basal de ascorbato raramente é utilizada como índice de estado nutricional. O metabolismo da vitamina C é afetado pelos níveis de sua ingestão.

A capacidade dos túbulos renais para a reabsorção é saturada com concentrações plasmáticas da vitamina inferiores a 0,8 mg/dL, sendo a maioria desta perdida na urina dentro de um período de 24 horas². É relativamente fácil calcular as reservas corpóreas de vitamina C: mede-se a excreção urinária após uma dose-teste de 500 mg de ascorbato durante 6 horas. Para que o resultado do método seja mais preciso, repete-se o teste diariamente até que haja recuperação completa. Desse modo, tem-se uma indicação de quanto as reservas estavam baixas. No entanto, quando os estoques de vitamina C estão depletados, pouca quantidade aparece na urina após uma dose-teste de vitamina C.

Concentração de ascorbato no sangue

A concentração plasmática é uma das medidas mais comuns para se avaliar as reservas corpóreas de vitamina C. Esse nível é reflexo de ingestão progressiva ou depleção por causa da baixa ingestão da vitamina; entretanto, as reservas nos tecidos podem estar adequadas. Os níveis plasmáticos da vitamina C são correlacionados com a ingestão alimentar desta e sua quantidade nos leucócitos. Os níveis plasmáticos respondem mais rapidamente à ingestão atual, ao passo que os níveis nos leucócitos são de mobilização mais lenta, refletindo o conteúdo nos tecidos e o *pool* corpóreo¹⁷. Leucócitos

contêm altas concentrações de vitamina C. Suas concentrações são maiores que as encontradas no plasma, no sangue total ou em eritrócitos. O conteúdo dessas células não é afetado pela ingestão pregressa e alcança seus menores níveis quase simultaneamente com o aparecimento de sinais clínicos do escorbuto. Assim, esse pode ser considerado um meio apropriado para se avaliar estoques teciduais. O sangue total e os eritrócitos são considerados indicadores menos sensíveis da deficiência em vitamina C.

RECOMENDAÇÕES E INGESTÃO

A recomendação mínima para vitamina C foi estabelecida no estudo de Sheffield¹³, que mostrou que uma ingestão de 5 a 10 mg/dia era adequada para prevenir o desenvolvimento de escorbuto ou para curar os sinais clínicos. Entretanto, com esse nível de ingestão, os indivíduos tinham dificuldades na cicatrização de feridas, portanto a ingestão mínima necessária deveria ser de 20 mg/dia. Assim, considerando as variações individuais, a recomendação estabelecida anteriormente era de 30 mg/dia. Inferior a isso, a concentração plasmática é extremamente baixa e não reflete o aumento da ingestão. Quando esta aumenta para níveis acima de 30 mg/dia, a concentração do plasma começa a aumentar abruptamente, alcançando um patamar de 68 a 85 mmol/L⁻¹ (12 a 15mg)/L, associada à ingestão de 70 a 100 mg/dia. Nessa concentração, o limiar renal é alcançado e a vitamina é excretada quantitativamente com o aumento da ingestão.

O ponto médio da região de subida da curva, em que a concentração do plasma aumenta mais ou menos linearmente com o aumento da ingestão, representa o estado no qual as reservas dos tecidos estão adequadas e o momento em que o ascorbato no plasma está disponível para transferência entre os tecidos. Isso corresponde a uma ingestão de 40 mg/dia, e, em tal nível, as reservas totais do organismo somam cerca de 900 mg (5,1 mmol). Essa foi a base da “ingestão de referência” no Reino Unido e na Comunidade Europeia. Sinais clínicos da deficiência são observados quando as reservas corporais totais de ascorbato estão abaixo de 1,7 mmol (300 mg). A base da

RDA (1989) de 60 mg foi a razão de *turnover* fracional médio observado de 3,2% de reservas corporais da ordem de 20 mg/kg de peso corpóreo/dia, admitindo-se uma absorção incompleta de ascorbato da dieta e variações individuais.

A divulgação dos valores das DRIS precedeu novos estudos de farmacocinética^{13,26}, portanto não foram incorporadas as novas diretrizes para mulheres, as quais recomendam uma ingestão diária de 100 a 110 mg²¹.

As recomendações para vitamina C propostas pelos Estados Unidos¹⁴ e pelo Canadá podem ser visualizadas nos Quadros 14.3 e 14.4.

Quadro 14.3. Valores diários recomendados de AI para a vitamina C em crianças¹⁴

Idade	AI
0 – 6 meses	40 mg/dia
7 – 12 meses	50 mg/dia

AI = ingestão adequada.

Quadro 14.4. Valores diários recomendados de EAR e RDA para a vitamina C¹⁴

Estágio da vida	EAR	RDA
Crianças e adolescentes		
1 – 3 anos	13 mg	15 mg
4 – 8 anos	22 mg	25 mg
9 – 13 anos	39 mg	45 mg
14 – 18 anos	63 mg	65 (M) 75 (H) mg
Homens		
19 – 30 anos	75 mg	90 mg
31 – 50 anos	75 mg	90 mg
51 – 70 anos	75 mg	90 mg
≥70 anos	75 mg	90 mg

(continua)

Quadro 14.4. Valores diários recomendados de EAR e RDA para a vitamina C¹⁴ (continuação)

Estágio da vida	EAR	RDA
Mulheres		
19 – 30 anos	60 mg	75 mg
31 – 50 anos	60 mg	75 mg
51 – 70 anos	60 mg	75 mg
≥70 anos	60 mg	75 mg
Gravidez		
14 – 18 anos	66 mg	80 mg
19 – 30 anos	70 mg	85 mg
31 – 50 anos	70 mg	85 mg
Lactação		
14 a 18 anos	96 mg	115 mg
19 – 30 anos	100 mg	120 mg
31 – 50 anos	100 mg	120 mg

EAR = Necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

Por outro lado, há uma “escola de pensamento” que acredita que as recomendações humanas para vitamina C são consideravelmente maiores que as discutidas. As megadoses foram iniciadas com Linus Pauling no ano de 1970¹³, que sugeriu uma recomendação de 1 a 2 g/dia para o ser humano. O excesso de vitamina C é excretado; portanto, acredita-se que seu consumo excessivo é inócuo. Alguns efeitos adversos foram encontrados em doses acima de 3 g/dia, como diarreia, distúrbios gastrintestinais, aumento da excreção de oxalato, formação de cálculo renal, aumento da excreção urinária de ácido úrico e efeitos pró-oxidantes.

Entretanto, com ingestão ao redor de 80 a 100 mg/dia já ocorre aumento quantitativo na excreção urinária de vitamina não metabolizada, indicando que nesse nível as reservas nos tecidos já estão saturadas. Portanto, é difícil justificar uma recomendação além da capacidade de armazenamento dos

tecidos. Em indivíduos que fumam, foram encontrados níveis reduzidos de vitamina C no plasma e nos leucócitos, possivelmente associados à diminuição da absorção e à meia-vida da vitamina². A razão de catabolismo do ascorbato é 40% maior em fumantes que em não fumantes; portanto, as necessidades de vitamina C podem ser quase duas vezes a de não fumantes. Entretanto, também se observou que indivíduos fumantes ingerem menores quantidades de vitamina C quando comparados a não fumantes. Em razão do aumento do estresse oxidativo e do *turnover* metabólico da vitamina C, as necessidades da vitamina para tal grupo devem ser aumentadas em 35 mg/dia⁶.

A vitamina C participa nas reações redox com muitos outros compostos nutricionais e fisiológicos, incluindo a glutatona, tocoferol, flavonoides, ferro e cobre.

TOXICIDADE

Independentemente do fato de a alta ingestão de ascorbato ter qualquer efeito benéfico, grande número de indivíduos consome habitualmente 1 a 5 g/dia dessa vitamina. Há pouca evidência de qualquer toxicidade dessa alta ingestão, embora alguns problemas potenciais possam existir. Doses de 1.000 mg consumidas diariamente não apresentam efeitos adversos conhecidos, ao passo que 2.000 mg ou mais podem causar gastrite transitória ou diarreia osmótica em alguns indivíduos. A maioria dos efeitos adversos atribuídos à vitamina C, incluindo litíases (pedras) renais de oxalato e excesso de Fe, não é estabelecida em uma base factual. Megadoses de vitamina C (500 mg/dia) podem afetar adversamente a disponibilidade da vitamina B₁₂ dos alimentos, e indivíduos que ingerem doses de 1 g ou mais podem desenvolver deficiência em B₁₂. A deficiência que ocorre como resultado de megadoses de vitamina C pode não responder à suplementação de vitamina B₁₂²⁵. O Noael é de mais de 1 g (talvez tão alto quanto 10 g), e o Loael não foi estabelecido^{10,13}.

Entretanto, quando a concentração do plasma atinge o limiar renal, a vitamina C é excretada mais ou menos quantitativamente com o aumento da ingestão, e não há evidências de que ingestões mais altas aumentem as

reservas corpóreas acima de 110 mmol/kg de peso corporal. Como o ascorbato é absorvido por transporte ativo, essa absorção é saturável, e, com o aumento da ingestão, uma proporção decrescente será absorvida. O ascorbato não absorvido no lúmen intestinal será um substrato para fermentação bacteriana, que pode explicar a diarreia e o desconforto relatados em alguns estudos com altas doses da vitamina.

Mais de 5% da população apresenta risco de desenvolvimento de litíases renais de oxalato. O risco deriva tanto do oxalato ingerido quanto do formado por via endógena, sobretudo do metabolismo de ascorbato e glicina. O processo de formação de cálculos não é bem entendido, e a concentração de oxalato na urina não é o principal fator. Indivíduos que têm cálculos renais de oxalato podem ter uma concentração de oxalato na urina menor que indivíduos que não os possuem. Embora algum oxalato urinário seja derivado do ascorbato do organismo, muito do oxalato encontrado na urina depois de uma alta ingestão de vitamina C pode ser resultado de sua formação não enzimática sob condição alcalina, podendo ocorrer na bexiga ou após a coleta de urina, portanto, não é considerado fator de risco para a formação de cálculos nos rins.

VITAMINA C *VERSUS* DOENÇAS

Câncer

Evidências sugerem que a vitamina C pode desempenhar papel importante na redução do risco do câncer. O possível efeito anticarcinogênico se dá por sua habilidade em bloquear o processo carcinogênico por meio de sua atividade antioxidante, e por destoxificar carcinógenos e/ou aumentar a imunocompetência. A administração intravenosa de ascorbato pode originar concentrações de plasma muito elevadas; entretanto, tal não ocorre com o tratamento via oral.

Estudos demonstram que pacientes com câncer avançado apresentam baixo estado nutricional em relação à vitamina C. Há alguma evidência de que várias neoplasias podem acumular ascorbato à custa do hospedeiro.

Grande número de estudos investiga a associação entre vitamina C e câncer. Apesar de vários resultados, há certa tendência a se estabelecer uma associação inversa entre a vitamina C e alguns tipos de câncer, principalmente oral, esofágico e gástrico. Acredita-se que seu efeito anticarcinogênico esteja na habilidade de detoxificar carcinógenos ou em sua ação nos processos carcinogênicos como antioxidante ou sequestrador de radicais livres³⁵. A suplementação de vitamina C após diagnóstico de câncer de mama foi possivelmente associada à diminuição do risco de mortalidade⁹. Contudo, ensaios clínicos randomizados cuja intervenção foi o suplemento de antioxidantes (vitaminas A, C, E e betacaroteno) de forma combinada ou isolada não demonstraram efeito protetor^{4,8,23}. Atualmente, não há evidências robustas (ensaios clínicos randomizados) de que a suplementação oral ou intravenosa de ácido ascórbico em pacientes oncológicos potencialize os efeitos antitumorais da quimioterapia ou reduza a sua toxicidade¹⁶.

O ascorbato tem ação *in vitro* na prevenção da formação de nitrosaminas, embora esse efeito seja duvidoso na presença de oxigênio. Da mesma forma, ainda que o ascorbato tenha ação antioxidante, podendo oferecer proteção contra a carcinogênese induzida por radicais livres, por outro lado também tem ação pró-oxidante, gerando radicais de oxigênio. As evidências do efeito terapêutico do ácido ascórbico resumem-se a estudos *in vitro* e experimentais *in vivo*, os quais verificaram, provavelmente por mudanças do estado oxidativo intracelular, apoptose e necrose de células tumorais²⁹. Contudo, os mecanismos específicos de ação pelos quais a vitamina C exerce esse efeito ainda são desconhecidos. Novamente, qualquer efeito benéfico precisará ser demonstrado em estudos de fase II.

Resfriado comum

Não há evidência de nenhum efeito significativo da suplementação com vitamina C para prevenção do resfriado comum, mas alguns estudos demonstram diminuição do período e gravidade da doença, bem como na melhora dos sintomas. Uma metanálise recente demonstrou uma redução

na duração da doença de 8% em adultos (3 a 12%) e de 14% (7 a 21%) em crianças¹¹.

Doenças cardiovasculares

Embora os dados ainda sejam conflitantes, há evidências emergentes ligando a alta ingestão de vitamina C e/ou concentrações elevadas no plasma com mortalidade reduzida por doenças cardiovasculares³⁰. O benefício é maior em indivíduos cujas concentrações séricas desta vitamina são menores¹. Além das conhecidas variáveis de confusão envolvidas nos desfechos cardiovasculares, a inconsistência nos achados também é oriunda da limitada compreensão dos mecanismos de ação pelos quais a vitamina C atua nas diferentes rotas fisiopatológicas que contribuem para as complicações dessas doenças²². Há especulações sobre o mecanismo dessa ação, sugerindo que a vitamina C poderia proteger os lipídios de membrana e os circulantes, diretamente, pela interceptação da geração de radicais livres na fase aquosa, e assim prevenir a oxidação lipídica³⁵.

A vitamina C exerce alguma influência nos constituintes do soro relacionados com o colesterol. Estudos com animais sugerem que a vitamina C estimula a atividade da 7- α -colesterol hidrolase, enzima que regula a conversão do colesterol pelos ácidos biliares. Em humanos, não há correlação consistente entre a vitamina C e o colesterol sérico total. No entanto, alguns estudos mostram que a vitamina está positivamente correlacionada ao HDL-colesterol. Evidências sugerem que a deficiência em ácido ascórbico pode ser um dos diversos fatores de risco que contribuem para as doenças cardiovasculares².

O estresse oxidativo reduz a capacidade antioxidante do organismo; como reflexo, observa-se a diminuição nos níveis séricos de ascorbato. Mediante uma inflamação sistêmica de baixa intensidade, como ocorre na maioria da doenças crônicas não transmissíveis (obesidade e doenças cardiovasculares, por exemplo), a diminuição nas concentrações de ascorbato está associada à integridade endotelial, bem como a função cardiovascular¹. Há evidência

sobre o papel do ácido ascórbico na melhora da vasodilatação tanto em humanos quanto em animais. Esse efeito é obtido por meio de uma série de mecanismos, contudo a melhora da função endotelial é, principalmente, devida ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, possivelmente, via redução da oxidação da tetra-hidrobiopterina (BH4) e do óxido nítrico sintetase endotelial (eNOs)³². Portanto, estudos *in vivo* são necessários para a completa elucidação desses mecanismos^{27,37}.

O papel antioxidante da vitamina C no processo aterosclerótico pode estar envolvido na inibição da modificação oxidativa da LDL-colesterol, não somente por “varrer” espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, mas também, indiretamente, por aumentar a presença de vitamina E e glutathiona nas membranas celulares³³.

A vitamina C, em associação com outros antioxidantes, como é o caso da vitamina E e da glutathiona, é administrada para reduzir o estresse oxidativo, principalmente em indivíduos com *diabetes mellitus*, desempenhando assim papel importante na prevenção do desenvolvimento da aterosclerose³⁰.

TÉCNICAS PARA ANÁLISE DE VITAMINA C

Diversas técnicas analíticas colorimétricas estão disponíveis para medir a concentração de vitamina C em alimentos. Todavia, tais técnicas não possuem sensibilidade e especificidade adequadas para amostras biológicas, além de não serem eficientes para a avaliação do deidroascorbato, que é muito instável.

Tem-se utilizado métodos de HPLC (*high performance liquid chromatography*) para a detecção do deidroascorbato. Esses métodos, sobretudo a detecção eletroquímica, parecem ser altamente sensíveis e específicos para o deidroascorbato em amostras biológicas².

A técnica de cromatografia líquida de ultraeficiência (UPLC) tem sido amplamente utilizada como método analítico em outros contextos, uma vez que abrevia o tempo de análise, melhora a eficiência do pico, apresenta uma melhor resolução e reduz o uso de solventes quando comparada ao HPLC.

Recentemente, a UPLC foi validada para a determinação de ácido ascórbico (AA) e ácido ascórbico total (TAA) em diferentes suplementos vitamínicos e sucos de frutas. As amostras dos sucos foram armazenadas por 24 horas e 48 horas após abertas, a fim de verificar a necessidade de determinação tanto de AA quanto de ácido deidroascórbico (DHAA) para mensurar a concentração de vitamina C nesses tipos de produtos. Os resultados foram muito similares ao padrão ouro, além de reduzir em 2,5 vezes o tempo de análise e em 10 vezes o consumo de solvente¹⁹.

VITAMINA C E DIETAS BRASILEIRAS

Os dados de ingestão de vitamina C em dietas brasileiras, obtidos por levantamentos de dietas consumidas por grupos específicos da população e calculados por meio de tabelas de composição de alimentos, mostram um perfil de considerável inadequação. Embora os frutos cítricos sejam abundantes no país, a diminuição da ingestão média dessa vitamina foi associada ao consumo de refrigerantes, pizza, biscoito recheado e carnes processadas¹⁵.

Quanto à necessidade de ingestão maior que aquela preconizada pela RDA, deve-se ressaltar que a prevalência de anemia no Brasil é muito alta, principalmente em grupos de risco como crianças, mulheres em idade fértil e gestantes. Assim, ingestões de 80 a 100 mg/dia até 200 mg/dia como nível máximo, por meio de alimentos-fonte ou pela fortificação de alimentos, distribuídas nas refeições principais, e considerando a importância dessa vitamina no processo de absorção de ferro, não causariam efeitos adversos e poderiam ser benéficas. Fumantes, que também são considerados grupo de risco, beneficiam-se de ingestão mais alta, conforme já referido. Entretanto, embora o valor de UL esteja muito acima da recomendação, 2 g/dia²⁸, até o momento, os dados disponíveis não permitem indicar suplementos com finalidade de diminuição do risco de doenças crônicas não transmissíveis ou com ação no sistema imune, ou mesmo como antioxidante, já que o efeito pró-oxidante também já foi demonstrado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina C tem funções de relevância no contexto de uma alimentação saudável. Ela pode atuar no sistema de defesa antioxidante em meio aquoso do nosso organismo, além de também poder atuar como pró-oxidante em determinadas condições, principalmente quando em excesso. No Brasil, a deficiência em geral só ocorre quando associada a doenças. A disponibilidade da vitamina C nas dietas normalmente é alta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASHOR, A.W. et al. Antioxidant vitamin supplementation reduces arterial stiffness in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nutr.*, v. 144, p. 1594-1602, 2014.
2. BASU, T. K.; DICKERSON, J. W. T. *Vitamins in human health and disease*. [S.l.]: CAB International Press, 1996. p. 125-47.
3. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
4. BJELAKOVIC, G.; NIKOLOVA, D.; SIMONETTI, R.G. et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. v. 364, p. 1219-1228, 2004.
5. BRODY, T. Ascorbic acid. In: *Nutritional Biochemistry*. San Diego: Academic Press, 1994. p.450-9.
6. BURTON, G. W. et al. Biokinetics of dietary RRR- α tocopherol in the male guinea pig at three dietary levels of vitamin C and two levels of vitamin E: evidence that vitamin C does not spare vitamin E *in vivo*. *Lipids*, v. 25, p. 199-210, 1990.
7. FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
8. GAZIANO J.M. et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *Jama*. v. 301, p. 52-62, 2009.
9. HARRIS, H.R.; ORSINI, N.; WOLK, A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. v. 50, p. 1223-1231, 2014.
10. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
11. HEMILA, H.; CHALKER, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000980.
12. HORNIG, D. et al. Absorption of large, single, oral intakes of ascorbic acid. *Inter. Vitam. Nutr. Res.*, v. 50, p. 309-14, 1980. In: BASU, T. K.; DICKERSON, J. W. T. *Vitamins in human health and disease*. [S.l.]: CAB International Press, 1996, p. 125-47.

13. KREBS, H.A. The Sheffield Experiment on the vitamin C requirement of human adults. *Proc. Nutr. Soc.*, 1953, n. 12, p. 237-2.
14. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes: for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000. p. 95-185.
15. [IBGE] INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil*. Rio de Janeiro: Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2011. 150p.
16. JACOBS, C. et al. Is There a Role for Oral or Intravenous Ascorbate (Vitamin C) in Treating Patients With Cancer? A Systematic Review. *Oncologist*. v. 20, n. 2, p. 210-23, 2015.
17. JACOB, R.A. Vitamin C. In: SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 467-83.
18. JACOB, R. A. et al. Immunocompetence and oxidant defense during ascorbate depletion of healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 54, p. 1302-9s, 1991.
19. KLIMCZAK, I; GLISZCZYN 'SKA-S 'WIGŁO, A. Comparison of UPLC and HPLC methods for determination of vitamin C. *Food Chemistry*. v. 175, p. 100-105, 2015.
20. LEVINE, M. et al. Vitamin C. In: ZIEGLER, E. E.; FILER JR., L. J. *Present knowledge in nutrition*. Washington, D.C.: Ilsi Press, 1996. p.147-59.
21. LEVINE, M. et al. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. v. 98, p. 9842-46, 2001.
22. LI, Y; SCHELLHORN, H.E. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J. Nutr.* v. 137, p. 2171-84, 2007.
23. LIN, J. et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J. Natl. Cancer. Inst.* v. 101, p. 14-23, 2009.
24. LYKKESFELDT, J; POULSEN H.E. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* v. 103, p. 1251-59, 2010.
25. MIX, J. A. Do megadoses of vitamin C compromise folic acid's role in the metabolism of plasma homocysteine? *Nutr. Res.*, v. 19, n. 2, p. 161-5, 1999.
26. MONSEN, E.R. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J. Am. Diet. Assoc.* v. 100, p. 637-40, 2000.
27. MORTENSEN, A; LYKKESFELDT, J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? In vitro, in vivo and clinical studies. *Nitric Oxide*. v. 36, p. 51-57, 2014.
28. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Recommended Dietary Allowances*. 10. ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989.
29. PARK, S. The Effects of High Concentrations of Vitamin C on Cancer Cells. *Nutrients*. v. 5, p. 3496-3505, 2013; doi:10.3390/nu5093496.
30. PENNINGTON, J. A. T.; HUBBARD, V. S. Derivation of daily values used for nutrition labeling. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 97, p. 1407-12, 1997.
31. PFISTER, R. et al. Plasma vitamin C predicts incident heart failure in men and women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk prospective study. *Am. Heart. J.* v. 162, p. 246-53, 2011.
32. PORKERT, M. et al. Tetrahydrobiopterin: a novel antihypertensive therapy. *J. Hum. Hypertens.* v. 22, p. 401-7, 2008.

33. PRICE, K. D. et al. Hyperglycemia-induced ascorbic acid promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, v. 158, p. 1-12, 2001.
34. RIVERS, J. M. Safety of high level vitamin C ingestion. *Annals of New York Academy of Sciences*, v. 498, p. 445-51, 1987.
35. SAHYOUN, N. R. Vitamin C: what do we know and how much do we need? *Nutrition*, v. 13, n. 9, p. 835-6, 1997.
36. SCHLEICHER, R.L. et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am. J. Clin. Nutr.* v. 90, p. 1252-63, 2009.
37. SCHMIDT, T.S.; ALP, N.J. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin. Sci. (Lond)*. v. 113, p. 47-63, 2007.
38. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott & Wilkins, 1998. p. 467-84.
39. SMITH, J.L.; HODGES, R.E. Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and nonsmokers. *Ann. NY Acad. Sci.* v. 498, p. 144-52, 1987.
40. [TACO] TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. Nepa – Unicamp (Taco). Versão II. 2. Campinas: Nepa – Unicamp, 2006.



VITAMINA B₁ (TIAMINA)

Vanuska Lima da Silva
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A vitamina B₁, conhecida como tiamina, fator antiberibéri, aneurina e fator antineurítico, é formada por uma pirimidina substituída que está unida a um anel tiazol combinado por meio de uma ponte metilênica. Foi a primeira vitamina a ter a sua estrutura química determinada. Apresenta ampla distribuição nos alimentos, mas na maioria em quantidades relativamente baixas. A doença do sistema nervoso periférico (beribéri) devida à deficiência em tiamina é relatada há cerca de 1.300 anos. Tornou-se um problema de saúde pública no século XIX com a introdução do arroz polido. Embora essa doença esteja praticamente erradicada, ocorrendo apenas focos isolados em algumas regiões do mundo, esse problema persiste, em especial, entre povos cujas alimentações são ricas em carboidratos, como refugiados e comunidades restritas. No Brasil, os casos mais recentes notificados ocorreram desde 2006 em adultos jovens. A deficiência da tiamina pode levar de dois a três meses para manifestar os sinais e sintomas que inicialmente são leves, como insônia, nervosismo, irritação, fadiga, perda de apetite e energia, podendo evoluir para quadros mais avançados, como parestesia, edema de

membros inferiores, dificuldade respiratória e cardiopatia⁵. Uma condição diferente, que afeta preferencialmente o sistema nervoso central, a síndrome de Wernicke-Korsakoff, também por causa da deficiência em tiamina, ocorre nos países desenvolvidos, especialmente em indivíduos alcoólatras. A tiamina foi a primeira vitamina a ter uma função metabólica claramente definida como coenzima. Apesar disso, o mecanismo pelo qual a deficiência em tiamina resulta em lesões do sistema nervoso central ou periférico ainda permanece obscuro. Além de seu papel já estabelecido como coenzima, a tiamina parece também atuar na transmissão nervosa^{2,5,6,15}.

ABSORÇÃO E METABOLISMO DA TIAMINA

A absorção da tiamina dos alimentos pode se dar na sua forma livre ou como fosfato de tiamina, sendo hidrolisado por fosfatases intestinais. A tiamina livre é absorvida por um processo ativo independente de sódio, no duodeno e jejuno, com pequena absorção no restante do intestino delgado. O sistema de transporte é saturável com concentrações relativamente baixas de tiamina (cerca de 2 $\mu\text{mol/L}$), dependente de adenosina trifosfatase, limitando, portanto, a quantidade de tiamina que pode ser absorvida. Em altas concentrações, há alguma absorção passiva da vitamina, que representa menor contribuição. O etanol pode interferir apenas no processo de absorção por mecanismo ativo, sem afetar a difusão passiva. Em indivíduos adequadamente alimentados, o aumento de uma dose-teste de tiamina de 2,5 para 20 mg teve um efeito negligível na concentração plasmática de B_1 ou na excreção urinária. Contrariamente, a absorção passiva das alitiaminas solúveis em lipídios não é limitada¹.

A absorção da tiamina é prejudicada no alcoolismo. A ATPase dependente de sódio e potássio na membrana basolateral, que se acredita ser responsável pelo efluxo ativo da vitamina para o fluido serosal, é inibida pelo etanol. Tanto a tiamina livre quanto o monofosfato de tiamina circulam no plasma; cerca de 60% do total são como monofosfato. Embora quantidade significa-

tiva de tiamina recentemente absorvida seja fosforilada no fígado, todos os tecidos podem captar ambas as formas, tiamina e monofosfato de tiamina, e são capazes de fosforilar essas tiaminas para di e trifosfato. A tiamina que não está ligada à proteína plasmática (sobretudo albumina) é rapidamente filtrada nos glomérulos e aparentemente não ocorre reabsorção tubular de tiamina ou de pequenas quantidades de fosfato. A diurese aumenta a excreção da vitamina e o suor pode conter 30 a 56 nmol de tiamina/L em condições climáticas muito quentes, o que pode representar perda significativa da vitamina. Uma pequena quantidade da vitamina é excretada na urina sem modificações, representando cerca de 3% de uma dose-teste, com pequenas quantidades de tiamina monofosfato e difosfato. Um dos maiores produtos de excreção é o tiocromo; a ciclização para o tiocromo é a base do método normal de determinação de B₁, portanto, a maioria das publicações de excreção é, de fato, de tiamina mais tiocromo. Além disso, a urina contém pequenas quantidades de tiamina dissulfito, formada pela oxidação da tiamina tiol, bem como cerca de vinte metabólitos resultantes da oxidação da cadeia lateral e da quebra de pontes metileno, com oxidação de cadeias laterais, resultantes de produtos de pirimidina e tiazol.

No Quadro 15.1 pode-se verificar algumas situações que aumentam a demanda metabólica de tiamina ou que interferem em sua biodisponibilidade.

Quadro 15.1. Situações que interferem na demanda metabólica da tiamina⁵

Deficiências prováveis	Situações
Demanda metabólica e/ou fisiológica aumentada	Gravidez e lactação, atividade física intensa, doença intercorrente (câncer, febre, hipertireoidismo), dieta rica em carboidratos
Metabolismo prejudicado da tiamina	Insuficiência hepática
Absorção reduzida de tiamina	Cirurgia ou doença gastrointestinal, diarreia, vômitos
Aumento da eliminação da tiamina	Diálise e diuréticos de alça

FUNÇÕES METABÓLICAS DA TIAMINA

Os estudos de Peters, nas décadas de 1920 e 1930, estabeleceram o papel de coenzima da tiamina difosfato na descarboxilação oxidativa de 2-oxoácidos e na transcetolase. A tiamina, em combinação com o fósforo, forma a coenzima tiamina pirofosfato (TPP), que atua como uma cocarboxilase. Essa forma é necessária para a descarboxilação oxidativa do piruvato, formando acetato e acetil coenzima A, componente principal da via de Krebs. De modo geral, a TPP é necessária para a descarboxilação de outros α -cetoácidos (ácido α -cetoglutárico e cetocarboxilatos), bem como no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas; entretanto, os efeitos da deficiência em tiamina estão mais ligados ao metabolismo cerebral dos carboidratos.

Por suas funções essenciais no sistema nervoso, a tiamina é conhecida como vitamina antineurítica. A tiamina também tem sido utilizada no tratamento da acidose metabólica, que pode ocorrer em pacientes submetidos à nutrição parenteral. O difosfato de tiamina é a coenzima para três complexos multienzimáticos mitocondriais envolvidos na descarboxilação oxidativa de 2-oxoácidos, piruvato desidrogenase (EC 1.2.4.1) e 2-oxoglutarato desidrogenase (EC 1.2.4.2); na via metabólica central de geração de energia e na cadeia ramificada oxoácido desidrogenase (EC 1.2.4.4) e no catabolismo de leucina, isoleucina e valina. A transcetolase é a enzima-chave na via da pentose fosfato do metabolismo de carboidratos. Catalisa a transferência de duas unidades de carbono de um doador cetose para um acceptor aldose açúcar. O doador de cetose forma um intermediário de transição com a tiamina difosfato, que sofre clivagem para liberar uma aldose de dois carbonos menores que o substrato cetose, deixando o difosfato de tiamina ligado à enzima di-hidroxietyl. Esta reage com um acceptor aldose para formar uma cetose maior de dois carbonos. A via da pentose fosfato é o principal caminho do metabolismo de carboidratos em alguns tecidos e uma alternativa significativa para a glicólise em todos os tecidos. A importância principal dessa via é a produção de NADPH para uso nas reações biossintéticas (em especial da lipogênese) e na ressíntese de ribose para a síntese de nucleotídios.

Cerca de 2 a 3% da tiamina no tecido nervoso estão presentes como trifosfato, que não é um intermediário na formação ou no catabolismo de tiamina difosfato. A tiamina trifosfato também ocorre em quantidades significativas no músculo esquelético, especialmente em fibras musculares de contração rápida. Diferentemente do sistema nervoso, no qual o trifosfato é encontrado exclusivamente na fração da membrana, uma proporção significativa da tiamina trifosfato muscular se encontra no citosol. O total de tiamina nas diferentes regiões do sistema nervoso central é variável: o cerebelo tem a maior quantidade de tiamina, ainda que com menor razão de glicose e utilização de oxigênio. O desenvolvimento de anormalidades neurológicas na deficiência experimental de tiamina não ocorre ao mesmo tempo que o prejuízo da atividade da piruvato e da 2-oxoglutarato desidrogenase ou da atividade da transcetolase, e as regiões nas quais os distúrbios metabólicos são mais marcantes não são as mais vulneráveis a lesões anatômicas na deficiência. O trifosfato de tiamina no tecido nervoso está protegido na deficiência em tiamina. Ao passo que o conteúdo de tiamina no cérebro de animais deficientes diminui para cerca de 20% em relação aos níveis de grupos controle dentro de quatro semanas, com queda similar da tiamina livre, mono e difosfato, ocorre pouca perda de tiamina trifosfato. Sugere-se que o trifosfato de tiamina tem ação no sistema nervoso separada de sua função como coenzima de tiamina difosfato. Embora esse mecanismo não seja claro, ele aparentemente age na bomba iônica da membrana do nervo, possivelmente como doador de fosfato para a fosforilação de uma das proteínas do canal de sódio.

FONTES ALIMENTARES, INGESTÃO E NECESSIDADES DE TIAMINA

No Quadro 15.2 pode-se verificar o conteúdo de tiamina em alguns alimentos. As EARs e RDAs para a tiamina estão expostas no Quadro 15.3, segundo estágio de vida e sexo. Tanto gestantes quanto lactantes necessitam de 1,4 mg de tiamina/dia⁸. Um grupo que necessita de quantidades maiores

é o de pacientes sob terapia renal, hemodiálise ou diálise peritoneal, além daqueles com síndrome de má absorção.

A tiamina é bastante instável, podendo perder sua atividade dependendo do modo de preparo e cozimento dos alimentos. Por ser uma vitamina hidrossolúvel e termolábil, pode ser perdida com o processamento, por exemplo, desde quando se lava o arroz antes do cozimento até durante o próprio processo de cozimento⁵.

Alguns estudos têm demonstrado que o conteúdo de fibras dietéticas e os compostos fenólicos presentes nos alimentos interferem na biodisponibilidade da tiamina^{19,21}.

DEFICIÊNCIA EM TIAMINA

O tempo médio no qual o organismo consegue manter as reservas desta vitamina varia de dois a três meses; portanto, se a ingestão for deficiente nesse período, a deficiência poderá ser desenvolvida⁵.

A deficiência em tiamina pode resultar em três síndromes distintas: neurite crônica periférica, beribéri que pode ou não estar associado a insuficiência cardíaca e edema; beribéri agudo pernicioso (fulminante), no qual a insuficiência cardíaca e as anormalidades metabólicas predominam, com pouca evidência de neurite periférica; e encefalopatia de Wernicke com psicose de Korsakoff, condição que responde à tiamina, associada especialmente ao alcoolismo ou ao abuso de narcóticos.

Em geral, uma deficiência aguda está envolvida com as lesões do sistema nervoso central da síndrome de Wernicke-Korsakoff. O beribéri seco está ligado a uma deficiência mais prolongada e presumivelmente menos grave, em geral associada a uma baixa ingestão alimentar, ao passo que a alta ingestão de carboidratos e a atividade física predispoem ao beribéri úmido^{2,7}. Entre as alterações metabólicas que ocorrem na deficiência em tiamina, pode-se enumerar:

- A ação da tiamina difosfato na piruvato desidrogenase resulta em prejuízo na conversão do piruvato para acetil-CoA, portanto há di-

minuição na entrada de piruvato no ciclo do ácido cítrico. Assim, a deficiência em tiamina em indivíduos com dieta rica em carboidratos leva ao aumento das concentrações plasmáticas de lactato e piruvato, o que pode levar à acidose láctica, com ameaça à vida. Portanto, o aumento de lactato e piruvato no plasma, depois de uma dose-teste de glicose, é utilizado como meio de avaliar o estado nutricional dos indivíduos em relação à tiamina. Um defeito genético da piruvato desidrogenase é encontrado em crianças que apresentaram ataques intermitentes de ataxia cerebelar e elevação de lactato, piruvato e alanina na urina e no plasma. Ambos, sinais clínicos e danos neurológicos dessa doença, são diferentes daqueles observados na deficiência em tiamina, fornecendo evidências de que, embora a descarboxilação do piruvato esteja alterada na deficiência, não é este o fator prioritário para a lesão metabólica.

- A transcetolase é mais afetada pela deficiência que a piruvato desidrogenase, e a redução da atividade da transcetolase está correlacionada com a vulnerabilidade às lesões. Entretanto, a apotranscetolase é suscetível à proteólise, e o conteúdo dos tecidos da apoenzima cai na deficiência. A administração de tiamina em animais deficientes corrige os sinais clínicos, sem, entretanto, restaurar a atividade da transcetolase.

Quadro 15.2. Conteúdos de tiamina (vitamina B1) em alimentos¹⁶

Alimentos	Peso (g)	Tiamina
Bisteca de porco grelhada	100	0,77
Linguiça de porco grelhada	100	0,40
Pernil de porco assado	100	0,77
Gema de ovo de galinha cozida	50	0,09
Presunto	100	0,62
Castanha-do-brasil	50	0,15
Amendoim cru	50	0,05

(continua)

Quadro 15.2. Conteúdos de tiamina (vitamina B1) em alimentos¹⁶ (*continuação*)

Alimentos	Peso (g)	Tiamina
Semente de gergelim	20	0,19
Chocolate meio amargo	50	0,10
Castanha de caju torrada	50	0,15
Suco de laranja lima	200	0,20
Biscoito doce maisena	25	0,25
Biscoito <i>cream cracker</i>	25	0,18
Flocos de milho, com sal	50	0,06
Batata-doce cozida	100	0,08
Batata-inglesa cozida	100	0,05
Cará cozido	100	0,12
Fígado bovino grelhado	100	0,21
Corvina, peixe, assada	100	0,11
Coração de frango grelhado	50	0,10
Salmão, filé grelhado, sem pele	100	0,23
Feijão fradinho cozido	100	0,12
Manga	200	0,18
Almôndegas de carne bovina	150	0,20
Iogurte natural	250	0,10
Amêndoa torrada	50	0,15
Arroz integral cozido	100	0,08
Aveia em flocos crua	100	0,55
Pão francês	50	0,20
Leite	200	0,08
Abacaxi	100	0,17
Atemoia	100	0,09
Carambola	100	0,12
Cupuaçu	100	0,37
Beterraba cozida	100	0,09

(continua)

Quadro 15.2. Conteúdos de tiamina (vitamina B1) em alimentos¹⁶ (*continuação*)

Alimentos	Peso (g)	Tiamina
Frango cozido	100	0,10
Peito de frango assado	100	0,12

Quadro 15.3. Valores de DRIs para tiamina⁸

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0 – 6 meses	–	0,2 (AI)
7 – 12 meses	–	0,3 (AI)
1 – 3 anos	0,4	0,5
4 – 8 anos	0,5	0,6
Homens		
9 – 13 anos	0,7	0,9
14 – 70 anos	1	1,2
>70 anos	1	1,2
Mulheres		
9 – 13 anos	0,7	0,9
14 – 18 anos	0,9	1,0
19 – 70 anos	0,9	1,1
>70 anos	0,9	1,1
Gravidez e lactação		
≤ 18 – 50 anos	1,2	1,4

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

- Tiaminases e antagonistas da tiamina também podem diminuir a biodisponibilidade da vitamina. Enzimas tiaminólíticas são encontradas em uma variedade de microrganismos e alimentos. Compostos termoestáveis presentes nos alimentos (especialmente polifenóis) também causam quebra oxidativa da tiamina, assim como o sulfito, que é largamente utilizado no processamento dos alimentos. Em populações cuja ingestão de tiamina é baixa ou limítrofe, a colonização do trato gastrointestinal com microrganismos tiaminólíticos pode ser um fator

para o desenvolvimento do beribéri. As tiaminases presentes em peixes crus também podem resultar em paralisia por causa da destruição da tiamina e podem ser importantes em regiões onde a principal fonte de tiamina das dietas seja proveniente de peixes crus ou fermentados. Polifenóis e tiaminases também podem provocar a deficiência, entre os quais pode-se citar o ácido tânico do chá e a noz-de-areca, que são associados à deficiência humana em tiamina.

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À TIAMINA

O conteúdo total de tiamina estimado no organismo é de 30 mg. A tiamina tem uma meia-vida no organismo de 9 a 18 dias. Diariamente cerca de 1 mg é degradado nos tecidos. A necessidade diária está relacionada diretamente com a ingestão energética e, mais precisamente com a dos carboidratos⁹.

Conforme descrito, a diminuição da atividade da piruvato desidrogenase na deficiência em tiamina resulta em aumento considerável da concentração plasmática de lactato e piruvato; portanto, as mudanças nas concentrações de lactato, piruvato e glicose depois de uma dose oral de glicose e exercício moderado podem ser uma forma de avaliação do estado nutricional. O teste não é específico para a deficiência em tiamina, uma vez que uma série de outras condições também podem resultar em acidose metabólica; além disso, é pouco utilizado para verificar o estado nutricional.

Embora haja vários metabólitos urinários de tiamina, uma quantidade significativa pode ser excretada inalterada, especialmente se a ingestão for adequada. A excreção de uma dose-teste de tiamina é utilizada como índice para avaliar o estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina; assim, uma dose parenteral de 5 mg de tiamina (19 μmol), em indivíduos bem nutridos, levará a uma excreção superior a 300 nmol da vitamina em quatro horas; já em indivíduos deficientes, a excreção será menor que 75 nmol.

A tiamina no sangue total não é um indicador sensível do estado nutricional. A ativação da apotranscetilase nos eritrócitos, lisados pela tiamina

difosfato adicionada *in vitro*, tem se tornado o índice mais aceito do estado nutricional em relação à tiamina e, portanto, é mais amplamente utilizado. A apotranscetolase é instável, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, portanto pode haver problemas na interpretação dos resultados, especialmente se as amostras forem armazenadas por tempo apreciável. Coeficiente de ativação maior que 1,25 é indicativo de deficiência, e menor que 1,15 é considerado adequado em relação ao estado nutricional.

Indivíduos em situação de desnutrição estão mais vulneráveis a desenvolver o beribéri, em especial os alcoolistas crônicos em função da diminuição do autocuidado e, conseqüentemente, da baixa ingestão de alimentos. Além disso, o álcool aumenta a demanda de vitaminas do complexo B, o que pode interferir no processo de absorção gastrointestinal de tiamina e alterar seu metabolismo intermediário⁵.

PERSPECTIVAS EM SAÚDE

Há uma síndrome anêmica, caracterizada por alguns aspectos clínicos, como anemia megaloblástica, *diabetes mellitus* e doença sensorial e neural progressiva, que responde a doses de tiamina. As células de pacientes com essa síndrome são sensíveis à deficiência em tiamina em nível nanomolar, e vários trabalhos mostram que doses farmacológicas da vitamina podem melhorar a anemia e o diabetes nesses casos¹⁴.

Uma proteína de membrana com afinidade submicromolar para tiamina está, possivelmente, envolvida na patogênese. Doses suplementares de tiamina podem ser utilizadas em casos de vômitos persistentes e náuseas graves em gestantes ou que possam provocar desidratação, cetose e perda de peso, entre outros distúrbios. Os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão esclarecidos, mas são listados fatores hormonais, mecânicos e psicológicos¹³. A suplementação de tiamina é utilizada nos casos de internação hospitalar combinada a reposição hidroeletrolítica, antieméticos convencionais e apoio psicológico. Deficiências em tiamina que causem processos neurodegenerativos podem também provocar estresse oxidativo. A reversão dos efeitos da

deficiência nessa vitamina por antioxidantes e a melhora de algumas formas de estresse oxidativo com doses suplementares de tiamina sugerem que essa vitamina pode ser um antioxidante de atuação específica e que a interação de processos dependentes de tiamina com estresse oxidativo pode ser crítica em processos neurodegenerativos.

A relação de tiamina com câncer tem se mostrado controversa e necessita de esclarecimentos futuros. Associação significativa foi demonstrada entre o câncer e as baixas concentrações de tiamina no soro. Os estudos genéticos têm ajudado a identificar uma série de fatores que apontam uma relação da tiamina com o câncer, e a suplementação de tiamina poderia contribuir para uma maior sobrevivência do tumor, proliferação e resistência à quimioterapia¹⁰. Por promover a síntese do ácido nucleico ribose e a proliferação neoplásica por meio da via não oxidativa da transcetolase, questiona-se se a suplementação usual de tiamina em casos de câncer não poderia ser fator interferente na terapia anticâncer. Compostos antitiamina inibem significativamente a síntese de ribose e a proliferação celular *in vitro* e *in vivo* em vários tipos de neoplasias^{3,4}. No entanto, alguns estudos têm sugerido que a tiamina pode apresentar alguns efeitos antitumorais, e destaca-se que a deficiência de tiamina pode ocorrer em pacientes com câncer e causar distúrbios graves, incluindo a encefalopatia de Wernicke. Portanto, o papel de tiamina no câncer ainda é controverso¹⁰.

Alguns estudos têm verificado o papel da tiamina na saúde mental; entretanto, ainda são escassos. Foram encontradas associações entre estado nutricional deficiente em tiamina e maiores chances de sintomas depressivos em adultos/idosos²⁰.

O desenvolvimento da doença em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) também tem sido relacionado ao estado nutricional do indivíduo relativo a tiamina, e estes indivíduos apresentam em geral deficiência da vitamina. Na deficiência grave esses pacientes apresentam encefalopatia de Wernicke e beriberi^{12,18}. A suplementação com tiamina e piridoxina tem sido associada com melhora na sobrevivência destes pacientes¹⁷. Portanto, esta suplementação pode beneficiar pacientes com HIV, mas é necessária uma investigação mais aprofundada sobre o seu papel e os efeitos benéficos ao organismo relacionados com o quadro evolutivo do paciente¹⁷.

TOXICIDADE

Não há evidências de efeito tóxico da tiamina, embora altas doses por via parenteral sejam associadas com depressão respiratória em animais e choque anafilático em seres humanos. Alguns efeitos adversos incluem irritabilidade, insônia, taquicardia e fraqueza. Hipersensibilidade e dermatite de contato são documentadas em trabalhadores da área farmacêutica que manuseiam a tiamina. A absorção de tiamina é limitada, não podendo ser absorvidos mais que 10 µmol (2,5 mg) em uma única dose; a tiamina livre é rapidamente filtrada pelos rins e excretada. Segundo Hathcock⁷, o Noael (*No observed adverse effect level*) da tiamina é de 50 mg/dia, enquanto o Loael (*Lowest observed adverse effect level*) ainda não foi estabelecido.

Dados de trabalhos com dietas brasileiras não apontam para deficiência nessa vitamina. Entretanto, considerando a importância da tiamina no metabolismo energético, deve-se estar atento também para o suprimento das necessidades da população para essa vitamina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATES, C.J.; HESEKER, H. Human bioavailability of vitamins. *Nutr. Res. Rev.*, v. 7, p. 93-128, 1994.
2. BENDER, D.A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
3. BOROS, L. G. et al. Thiamine supplementation to cancer patients: a double edged sword. *Anticancer Res.*, v. 18, n. 1B, p. 595-602, 1998.
4. BOROS, L. G. Population thiamine status and varying cancer rates between wester, Asian and African countries. *Anticancer Res.*, v. 20, n. 3B, p. 2245-8, 2000.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Guia de consulta para a vigilância epidemiológica, assistência e atenção nutricional dos casos de beribéri*. 1. ed. Brasília, 2012.
6. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
7. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997, 20p.
8. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI's: Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academic Press, 564p., 1998. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 20 fev. 2015.
9. LUCIF, J.R. et al. Vitaminas: abordagem nutrológica no uso e no abuso. In: LOPES, A.C. *Diagnóstico e Tratamento*. 1.ed. Barueri: Manole, 2006. 1051p.

10. LU'O'NG, K.V.Q; NGUYÊN, L. T. H. The role of thiamine in cancer: possible genetic and cellular signaling mechanisms. *Cancer genomics & pro-teomics*, v. 10, n. 4, p. 169-85, 2013.
11. LU'O'NG, K.V.Q; NGUYÊN, L.T.H. The role of thiamine in HIV infection. *International Journal of Infectious Diseases*, v.17, n. 4, p. 221-227, 2013.
12. MOULY, S. et al. Beri-beri and thiamine deficiency in HIV infection. *Aids*. v.10, n. 8, p. 931-2, 1996.
13. NELSON-PIERCY, C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken. *Drug Saf.*, v. 19, p. 155-64, 1998.
14. NEUFELD, E. J. et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a disorder of high affinity thiamine transport. *Blood Cells Mol. Dis.*, v. 27, p. 135-8, 2001.
15. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 381-90.
16. [TACO] TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS/Nepa – Unicamp. Versão II. 2.ed. Campinas: Nepa – Unicamp, 2006, 113p.
17. TANG, A.M; GRAHAM, N.M.H; SAAH, A.J. Effects of micronutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Am. J. Epidemiol.* v.143, n. 12, p.1244-56, 1998.
18. TATTEVIN, P. et al. Confusion, memory disorders, and ophthalmoparesis in a patient with Aids. *Lancet*. v. 367, p. 368, 2006.
19. VANNUCCHI, H.; CUNHA, S. *Vitaminas do complexo B: Tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina e ácido pantotênico*. Ilsi Brasil, p.1-10, 2009.
20. ZHANG, G. et al. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *The Journal of Nutrition*, v.143, n. 1, p.53–8. 2013.
21. WALTER, M.; MARCHEZAN, E.; AVILA, L. A. Arroz: composição e características nutricionais. *Cien Rural*, v. 38, n. 4, p. 1184-1192, 2008.



VITAMINA B₂ (RIBOFLAVINA)

Hélio Vannucchi

Daphne Santoro Leonardi de Carvalho

Paula Garcia Chiarello

INTRODUÇÃO

A riboflavina é uma vitamina hidrossolúvel, que tem papel central como cofator redox no metabolismo gerador de energia. Isto significa que a riboflavina é essencial para a geração de energia na célula aeróbica, por meio da fosforilação oxidativa. A deficiência alimentar é relativamente comum, ainda que aparentemente nunca fatal. Essa vitamina pode ser sintetizada por bactérias presentes na microflora normal do intestino grosso. Na carência, há conservação muito eficiente e reutilização da vitamina nos tecidos. As coenzimas de riboflavina estão firmemente ligadas a enzimas, em alguns casos covalentemente, e o controle das flavinas nos tecidos ocorre em nível da síntese e do catabolismo de enzimas dependentes de flavina.

METABOLISMO DA RIBOFLAVINA, FUNÇÕES E BIODISPONIBILIDADE

A riboflavina é precursora da flavina mononucleotídeo (FMN) e da flavina adenina dinucleotídeo (FAD), e ela também pode ser encontrada na natureza sob sua forma livre.

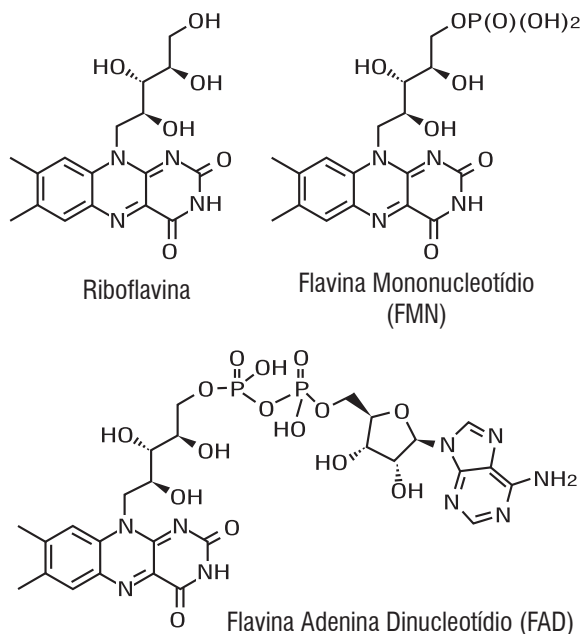


Figura 16.1 Fórmula molecular da riboflavina e derivados.

Com exceção do leite e dos ovos, que contêm grandes quantidades de riboflavina livre relacionada a ligadores proteicos específicos, a maioria da vitamina nos alimentos está como coenzima de flavina ligada a enzimas, cerca de 60 a 90% como FAD, como é o caso da riboflavina presente no leite materno. A FAD e a riboflavina fosfato dos alimentos são hidrolisadas no lúmen intestinal por uma variedade de fosfatases para gerar a riboflavina livre, que é absorvida no intestino delgado superior por um mecanismo saturável dependente de sódio. Não há absorção de riboflavina contra gradiente de concentração, e o pico de concentração plasmática está relacionado apenas com doses acima de 40 a 50 μmol (15 a 20 mg); além disso, a absorção de uma única dose alta de riboflavina é inexpressiva. Embora as bactérias intestinais possam sintetizar a riboflavina e a excreção fecal da vitamina possa ser cinco ou seis vezes maior que a ingestão, acreditava-se que

essa riboflavina sintetizada no intestino praticamente não seria absorvida. Entretanto, a identificação mais recente de carreadores específicos que possibilitam a absorção intestinal de riboflavina produzida por bactérias pode indicar um papel diferente para essa fonte de vitamina, o de regulação mais fina da homeostase corporal desta riboflavina e de outras vitaminas, além dos estoques nos próprios colonócitos.

Grande parte da riboflavina absorvida é fosforilada na mucosa intestinal pela flavoquinase (EC 2.7.1.26) e entra na circulação sanguínea como riboflavina fosfato, embora isso não pareça ser essencial para a absorção da vitamina. A riboflavina livre administrada por via parenteral também é fosforilada na mucosa intestinal. Não está claro se esse é um resultado da reciclagem entero-hepática da vitamina ou simplesmente a tomada da riboflavina livre da circulação para dentro da mucosa intestinal. Cerca de 7% da riboflavina da dieta está covalentemente ligada a proteínas (sobretudo como riboflavina 8 alfa-histidina ou riboflavina 8 alfa-cisteína). Nem a riboflavina nem o aminoácido no complexo liberado por proteólise são biologicamente disponíveis, e embora sejam absorvidos do trato gastrointestinal, posteriormente serão excretados na urina.

Entre outras funções, a riboflavina é essencial para a formação de eritrócitos, para a neoglicogênese e para a regulação das enzimas tireoideanas. Combina-se com o ácido fosfórico nos tecidos, fazendo parte de duas coenzimas: FMN e FAD, que participam dos processos de oxirredução nas células, sobretudo como transportadoras de hidrogênio no sistema mitocondrial de transporte de elétrons. Atuam também como coenzimas das desidrogenases, que catalisam o primeiro passo na oxidação de alguns intermediários do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos. Também está envolvida na ativação da vitamina B₆.

Não há evidências de que haja reservas significativas de riboflavina; além da limitação na absorção, qualquer ingestão maior de riboflavina é excretada rapidamente. Portanto, assim que as necessidades metabólicas são atingidas, a excreção urinária da riboflavina e de seus metabólitos refletirá a ingestão até que a absorção intestinal seja saturada. Em animais depletados, a resposta máxima ao crescimento é encontrada com uma ingestão que representa cerca

de 75% da saturação dos tecidos, e a ingestão para atingir a saturação desta é aquela na qual praticamente toda vitamina será quantitativamente excretada. A conservação da riboflavina nos tecidos é muito eficiente em situações de deficiência. A diferença entre a concentração mínima de flavina no fígado e o nível no qual ocorre a saturação é de apenas quatro vezes. No sistema nervoso central a diferença entre a deficiência e a saturação é de apenas 35%. A concentração de coenzimas de riboflavina nos tecidos parece estar sob o controle da atividade da flavoquinase e da síntese e do catabolismo de enzimas dependentes de flavina. Quase todas as vitaminas nos tecidos estão ligadas a enzimas, e a riboflavina livre fosfato e a FAD são rapidamente hidrolisadas em riboflavina. Se não é refosforilada, rapidamente é difundida para fora dos tecidos, sendo excretada. Na deficiência, a única perda de riboflavina dos tecidos se dá por meio da riboflavina ligada covalentemente à enzima, e mesmo assim em pequena quantidade.

RECOMENDAÇÕES DE RIBOFLAVINA, FONTES ALIMENTARES E INGESTÃO

Com base em estudos de depleção e repleção, a quantidade mínima necessária de riboflavina tem variado de 0,5 a 0,8 mg/dia. Em estudos populacionais foram observados valores normais de atividade da glutatona redutase eritrocitária com ingestão habitual de 1,2 a 1,5 mg/dia. Com ingestão entre 1,1 e 1,6 mg/dia, a excreção urinária aumentou nitidamente, sugerindo que as reservas teciduais estavam saturadas. Em função do papel central das coenzimas de flavina no metabolismo gerador de energia, as referências de ingestão eram calculadas com base no gasto energético, entre 0,14 e 0,19 mg/MJ (0,6 e 0,8 mg/1.000 kcal). Entretanto, tendo em vista o grande número de reações dependentes de riboflavina, além daquelas do metabolismo de geração de energia, tornou-se difícil justificar essa base para o cálculo das recomendações. As RDAs calculadas para a riboflavina, dentro das DRIs, estão dispostas no Quadro 16.1, segundo estágio de vida e sexo. Exercícios físicos podem aumentar as necessidades de riboflavina, assim como de piridoxina.

Quadro 16.1. Valores de DRIs para riboflavina¹³

Estágios da vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0 - 6 meses	---	0,3 (AI)
7 - 12 meses	---	0,4 (AI)
1 - 3 anos	0,4	0,5
4 - 8 anos	0,5	0,6
Homens		
9 - 13 anos	1,8	0,9
14 - 70 anos	1,1	1,3
> 71 anos	1,1	1,3
Mulheres		
9 - 13 anos	0,8	0,9
14 - 18 anos	0,9	1
19 - 70 anos	0,9	1,1
> 71 anos	0,9	1,1
Gestação	1,2	1,4
Lactação	1,3	1,6

EAR = Necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; DRI = ingestão dietética de referência.

A riboflavina é amplamente distribuída nos alimentos (Quadro 16.2), mas em pequenas quantidades. Entre os alimentos-fonte pode-se destacar o leite e seus derivados e as vísceras, como fígado e rins. O óleo de peixe, os cereais e algumas frutas e verduras também apresentam quantidades apreciáveis de riboflavina.

Quadro 16.2. Conteúdo de riboflavina em alimentos (mg/100g)¹⁰

Alimentos	mg/100g	Alimentos	mg/100g
Fígado de boi cozido	4,1	Pistache	0,2
Levedo de cerveja	4,4	Farinha de aveia	0,2

(continua)

Quadro 16.2. Conteúdo de riboflavina em alimentos (mg/100g)¹⁰
(continuação)

Alimentos	mg/100g	Alimentos	mg/100g
Fígado de vitela cozido	3,4	Espinafre cozido	0,2
Fígado de galinha cozido	1,8	Ostra crua	0,2
Fígado de peru cozido	1,4	Soja verde cozida	0,2
Farelo de aveia	1,2	Carne de boi moída	0,2
Amêndoa	1	Massa fresca	0,2
Soja assada	0,8	Ameixa seca	0,2
Queijo <i>cottage</i>	0,7	Abacate	0,1
Cavala cozida	0,5	Manga	0,1
Ovo cozido	0,5	Banana	0,1
Queijo <i>cheddar</i>	0,4	Morangos frescos	0,1
Marisco no vapor	0,4	Tofu	0,1
Vitela cozida	0,4	Brócolis cozido	0,1
Lombo de porco cozido	0,3	Couve-de-bruxelas	0,1
Boi magro cozido	0,3	Semente de girassol	0,1
Cordeiro cozido	0,3	Alcachofra cozida inteira	0,1
Arenque cozido	0,3	Lentilha cozida	0,1
Iogurte com baixo teor de gordura	0,3	Leite sem gordura	0,1
Ostra cozida	0,3	Acelga-suíça	0,1
Frango/peru (carne escura cozida)	0,3	Peru (carne branca cozida)	0,1
Folha de beterraba	0,3	Massa cozida comum	0,1
Semente de abóbora	0,3	Suco de ameixa	0,1
Cogumelo cozido	0,3	Carne de frango cozida	0,1
Pão branco	0,3	Presunto cozido	0,1

A fotólise da riboflavina leva à formação de lumiflavina (em solução alcalina) e lumicromo (em solução ácida ou neutra). Como a lumiflavina pode ser extraída por clorofórmio, a fotólise em solução alcalina, seguida pela extração com clorofórmio e pela determinação fluorimétrica, constitui a base dos métodos comuns de determinação da riboflavina. Só recentemente foi demonstrado que apenas cerca de 25% da riboflavina urinária aparente é realmente riboflavina; o restante é uma variedade de derivados lumicromo. Antigamente, a exposição do leite armazenado em garrafas de vidro claras à luz solar ou fluorescente provocava perdas de quantidades significativas de riboflavina como resultado da fotólise. Tal fato era de grande importância nutricional, já que mais de um quarto das recomendações de ingestão é proveniente do leite e derivados.

A lumiflavina e o lumicromo resultantes também catalisam a oxidação da vitamina C; portanto, mesmo uma breve exposição do alimento à luz, que possibilita pequena perda de riboflavina, pode causar perdas consideráveis de vitamina C. Entretanto, isso não é de grande importância, uma vez que o leite não é fonte desta vitamina. Lumiflavina e lumicromo também catalisam a oxidação de lipídios (para peróxidos lipídicos) e metionina (para metional), resultando no desenvolvimento de um sabor desagradável. A luz a 400 a 550 nm pode penetrar também em algumas embalagens não apropriadas; portanto, estas devem incluir uma camada de proteção opaca para esse comprimento de onda, que atualmente já está em uso. Fotólise similar à da riboflavina ocorre *in vivo* durante a fototerapia para tratar a hiperbilirrubinemia neonatal. Crianças sob esse tratamento apresentam evidências bioquímicas da deficiência na vitamina. Entretanto, o uso de suplementos de riboflavina para manter as concentrações plasmáticas não é recomendado, porque pode aumentar a fotólise da bilirrubina. Não há evidências de que a exposição humana normal à luz solar resulte em fotólise significativa da riboflavina, embora seja possível que os lumicromos encontrados na urina possam chegar por essa via.

DEFICIÊNCIA EM RIBOFLAVINA

A deficiência em riboflavina é relativamente comum, embora não haja uma doença específica que possa ser atribuída a ela. Geralmente, a deficiência de riboflavina vem acompanhada de outras deficiências nutricionais. Uma série de estudos e pesquisas realizados recentemente no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Europa relatou deficiência de riboflavina entre idosos, gestantes no terceiro trimestre de gestação e em pacientes com anemia, câncer e doenças cardiovasculares. Em caso de deficiência durante a lactação, haverá redução da concentração de riboflavina no leite materno.

A deficiência é caracterizada por lesões nos cantos da boca (estomatite angular) e nos lábios (queilose), descamação dolorosa na língua, deixando-a vermelha, seca e atrófica (glossite), e dermatite seborreica, afetando especialmente as partes nasolabiais, com anormalidades na pele ao redor da vulva e do ânus. As lesões na boca podem responder tanto à riboflavina quanto à vitamina B₆ em indivíduos aparentemente deficientes em riboflavina. Pode também aparecer conjuntivite com vascularização da córnea e opacidade do cristalino. Este último sinal é a única lesão da ariboflavinose cujas bases bioquímicas são conhecidas. A glutathione é importante para a manutenção da claridade normal do cristalino nas lentes e a glutathione reductase é uma flavoproteína particularmente sensível à depleção de riboflavina.

O principal efeito da deficiência em riboflavina é no metabolismo lipídico. Animais deficientes em riboflavina têm razão metabólica baixa, comparada com os controles, e necessitam de ingestão alimentar 15 a 20% maior para manter o peso corporal. Uma alimentação rica em gordura provoca redução marcante no crescimento e maior necessidade de riboflavina para restaurá-lo. Algumas vezes, a deficiência em riboflavina pode estar associada à anemia hipocrômica microcítica, como resultado da absorção diminuída de ferro nessas condições. A explicação para este mecanismo de ação está pautada no fato de que o Fe, para ser transportado pela transferrina, necessita estar na forma de Fe³⁺, portanto deveria, para ser liberado da ferritina (forma de reserva de Fe), ser oxidado da forma Fe²⁺ para Fe³⁺, sendo essa reação catalisada por uma enzima dependente de flavina. Portanto, na defi-

ciência em riboflavina, grande proporção de uma dose-teste de Fe fica retida nas células da mucosa intestinal ligada à ferritina, sendo posteriormente perdida nas fezes. A depleção de riboflavina também diminui a oxidação de vitamina B₆ alimentar para piridoxal; a piridoxina oxidase (EC 1.1.1.65) é uma flavoproteína muito sensível à depleção de riboflavina.

Não é claro em que extensão há uma deficiência funcional em B₆ na deficiência em riboflavina. Greb *et al.*⁹ mostraram que a deficiência em riboflavina prejudica o metabolismo hepático da vitamina B₆. Portanto, na deficiência em riboflavina pode haver também alterações no metabolismo do triptofano. O distúrbio no metabolismo deste em tal deficiência, por causa da redução da quinurenina hidroxilase, pode também resultar na síntese reduzida de NAD do triptofano e também ser um fator na etiologia da pelagra.

Considerando ainda interações medicamentosos/nutrientes, alguns compostos como as fenotiazinas e como a clorpromazina, utilizadas no tratamento de esquizofrenia, e medicamentos antidepressivos, como o imipramine, são análogos estruturais da riboflavina e inibem a flavoquinase. Embora não haja evidências de que pacientes tratados com esses medicamentos por períodos prolongados desenvolvam sinais clínicos de deficiência em riboflavina, o uso por longos períodos de clorpromazina está associado a uma redução na razão metabólica de riboflavina.

DETERMINAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À RIBOFLAVINA

A excreção urinária de riboflavina e seus metabólitos pode ser utilizada como um índice de estado nutricional do indivíduo. Tanto a excreção basal quanto a excreção após uma dose-teste de riboflavina refletem o estado nutricional do indivíduo em relação a esta vitamina. A principal base experimental para se estimar as necessidades de riboflavina é o rápido aumento na excreção quando os tecidos estão saturados. Entretanto, a excreção de riboflavina é correlacionada com a ingestão desta apenas quando os indivíduos são mantidos em balanço nitrogenado. Em pessoas com balanço

nitrogenado negativo pode haver maior excreção urinária que a esperada, como resultado do catabolismo das flavoproteínas dos tecidos e perda de seus grupos prostéticos. Uma ingestão proteica necessária para a manutenção do balanço nitrogenado não afeta as recomendações de riboflavina ou os índices de estado nutricional, embora, como deveria ser esperado, mais riboflavina seja retida em indivíduos com balanço nitrogenado positivo, como resultado do aumento na síntese líquida de flavoproteínas.

A concentração plasmática não varia de forma segura com o estado nutricional. Bates³ sugeriu que a riboflavina eritrocitária reflete mais a saturação dos tecidos, mas há poucos estudos para estabelecer valores de depleção e de deficiência. A glutatona redutase é especialmente sensível à depleção de riboflavina. A atividade da enzima nos eritrócitos pode também ser utilizada como um índice de estado nutricional, pois é um marcador bioquímico sensível às alterações de ingestão de riboflavina. A interpretação dos resultados pode ser complicada pela anemia e é mais comum utilizar a ativação da glutatona-redutase dos eritrócitos pela FAD adicionada *in vitro*. Um coeficiente de ativação de 1 a 1,4 reflete estado nutricional adequado, e maior que 1,7 indica deficiência. A piridoxina oxidase também é sensível à depleção de riboflavina. Em indivíduos eutróficos e em animais experimentais, a glutatona redutase eritrocitária e o coeficiente de ativação da piridoxina oxidase estão correlacionados, e ambos refletem o estado nutricional do indivíduo em relação à riboflavina. Em indivíduos com deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (favismo), há aparente proteção da glutatona redutase eritrocitária, portanto mesmo na deficiência em riboflavina não há perda do cofator, e o coeficiente de ativação da glutatona redutase eritrocitária permanece dentro da variação normal. O mecanismo dessa proteção é desconhecido.

Tem sido proposta a utilização da enzima polifenoloxidase (PPO) como um biomarcador alternativo do coeficiente de ativação da glutatona redutase, pois estudos têm demonstrado que as células apresentam uma tendência em poupar FAD em detrimento da FMN e da riboflavina. Portanto, sob a condição de deficiência de riboflavina, a atividade de PPO, que é dependente de FMN, diminuiria antes mesmo que os níveis de glutatona redutase

sofressem alguma mudança. No entanto, são necessários mais estudos que justifiquem a utilização desse método.

Estudos mais recentes mostram que a concentração de riboflavina também pode ser determinada por meio de HPLC (*High Performance Liquid Chromatograph*) por método fluorimétrico, o qual permite uma análise rápida da concentração de riboflavina, sendo dessa forma muito útil para a avaliação do estado nutricional dos indivíduos em relação à riboflavina. Além disso, inúmeros métodos que fazem uso do HPLC têm sido desenvolvidos para a determinação simultânea de riboflavina, FMN e FAD em amostras biológicas. Entretanto, o plasma tem sido mais utilizado, pois traduz melhor o estado nutricional dos indivíduos em comparação com o soro e o sangue total, por causa da capacidade do fibrinogênio de se ligar à riboflavina e à labilidade da enzima FMN fosforilada do sangue total.

PERSPECTIVAS EM SAÚDE

Em um estudo que avalia as relações entre estado nutricional e malária, a desnutrição proteico-calórica foi associada com maior morbidade e mortalidade pela doença. Quanto aos micronutrientes, alguns dados sobre ferro mostram um tipo de agravamento nos índices malariométricos, mas melhoram significativamente o estado hematológico. O papel da riboflavina na malária ainda não está definido e mostra-se tanto protetor quanto exacerbador, mas certamente deve fazer parte de intervenções nutricionais de baixo custo como adjuvantes na prevenção e no tratamento da malária.

Alguns poucos trabalhos em humanos mostram atividade de doses suplementares de riboflavina na prevenção de enxaqueca. Estudos recentes mostraram que doses de 400 mg/dia, durante três meses, resultaram na redução de 50% das crises de enxaquecas em quase 60% dos pacientes que participaram do estudo. Entretanto, evidências como esta ainda são insuficientes.

Em estudos experimentais, a riboflavina mostra atividades de prevenção do estresse oxidativo e da toxicidade mitocondrial. A combinação da riboflavina com outras vitaminas envolvidas na regulação do metabolismo

energético deu certa estabilidade à respiração mitocondrial e melhorou o efeito do quimioterápico tamoxifeno no tratamento de câncer de mama em ratos. Em humanos, alguns poucos trabalhos mostraram efeitos benéficos na deficiência de acetil-CoA desidrogenase, melhorando as atividades enzimáticas dos complexos I e II da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria.

A riboflavina, assim como o ácido fólico, vitaminas B₁₂ e B₆, também mostram efeitos redutores nas concentrações de homocisteína plasmática, um aminoácido não essencial que, em excesso, pode aumentar o risco cardiovascular. Entretanto, parece que seus efeitos somente aparecem nos casos de hiper-homocisteinemia mais graves, nos casos de mutação em homozigose para o polimorfismo C677T do gene da metilenotetra-hidrofolato-redutase (MTHFR).

TOXICIDADE

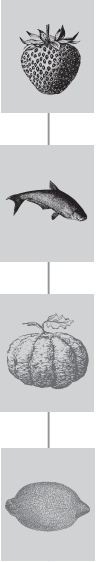
Em virtude de sua baixa solubilidade e da limitada absorção pelo trato gastrointestinal, a riboflavina não tem toxicidade por via oral significativa ou mensurável. Em doses parenterais extremamente altas (300 a 400 mg/kg de peso corporal) pode haver cristalização da riboflavina nos rins por causa da sua baixa solubilidade. Segundo Hathcock¹¹, o Noael (*No observed adverse effect level*) é de 200 mg/dia, ao passo que o Loael (*Lowest observed adverse effect level*) ainda não foi estabelecido. O UL para a riboflavina não foi determinado por falta de dados sobre efeitos adversos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, L.H. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. *Advances in Nutrition*, v.3, n.3, p.362-369, 2012.
2. BARRETO, S. A. J. et al. Análise nutricional e complementação alimentar de uma cesta básica derivada do consumo. *Revista Saúde Pública*, v. 32, n. 1, p. 29-35, 1998.
3. BATES, C. J. Flair concerted action on 10 status papers: riboflavin. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, v. 63, p. 274-7, 1993.

4. BENDER, D. A.; BENDER, A.E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
5. DEPEINT, F. et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem. Biol. Interact.*, v. 163, n. 1, p. 94-112, 2006.
6. EGGERSDORFER, M.; LAUDERT, D.; LÉTINOIS, U. et al. One Hundred Years of Vitamins – A Success Story of the Natural Sciences. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 21, n. 51, p. 12960-90, 2012.
7. GARIBALLA, S.; FORSTER, S.; POWERS, H. Riboflavin Status in Acutely Ill Patients and Response to Dietary Supplements. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 33, n. 6, p. 656-61, 2009.
8. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessment*. Nova York: Oxford University Press, 1990, p. 527-32.
9. GREB, A. et al. Vitaminspur. In: BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 79-80.
10. HANDS, E. S. *Nutrients in Food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
11. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
12. HOEY, L.; MCNULTY, H.; STRAIN, J. J. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 89, p. 1960-80, 2009.
13. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
14. KOCH, T. R.; FINELLI, F. C. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am.* v. 39, n. 1, p.109-124, 2010.
15. MA, A. G. et al. Supplementation of iron alone and combined with vitamins improves haematological status, erythrocyte membrane fluidity and oxidative stress in anaemic pregnant women. *British Journal of Nutrition*, p.1-7, 2010.
16. MCNULTY, H.; SCOTT, J. M. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *British Journal of Nutrition*, v. 99, suppl. 3, p. S48-S54, 2008.
17. ODI, S.; LOWDER, D. M. Medications for migraine prophylaxis. *Am. Fam Physician*, v. 73, n. 1, p. 72-8, 2006.
18. PADOVANI, R. M. et al. Dietaryreferenceintakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev. Nutr.*, v. 19, n. 6, p. 741-760, 2006.
19. PETTEYS, B. J.; FRANK, E. L. Rapid determination of vitamin B2 (riboflavin) in plasma by HPLC. *Clin. Chim. Acta*, 9 set. 2010.
20. POWERS, H.J.; CORFE, B.M.; NAKANO, E. Riboflavin in development and cell fate. *Subcellular Biochemistry*, v. 56, p. 229-245, 2012.
21. REILLY, R.; MCNULTY, H.; PENTIEVA, K. et al. MTHFR 677TT genotype and disease risk: is there a modulating role for B-vitamins? *Proc Nutr Soc.* v. 73, n. 1, p. 47-56, 2014.
22. SAID, H. M.; MOHAMMED, Z. M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Curr. Opin. Gastroenterol*, v. 22, n. 2, p. 140-6, 2006.
23. SAID, H. M.; Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J*, v.437, n.3, p.357-72, 2011.

24. SHANKAR, A. H. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J. Infect. Dis.*, v. 182, p. S37-S53, 2000.
25. STRAIN, J. J. et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 63, n. 4, p. 597-603, 2004.
26. SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. *The Clinical Journal of Pain*, v. 25, p. 446-52, 2009.
27. WOOLF, K.; MANORE, M. M. B-vitamins and exercise: does exercise alter requirements? *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.*, v. 16, n. 5, p. 453-84, 2006.



VITAMINA B₆ (PIRIDOXINA)

Carla Cristina de Moraes
Cristiane Cominetti
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A vitamina B₆ existe nas formas de piridoxina, piridoxal, piridoxamina, piridoxina 5'fosfato, piridoxal 5'fosfato, piridoxamina 5'fosfato e ácido piridóxico (Figura 17.1). A piridoxina é a forma mais utilizada para a fortificação de alimentos e preparações medicamentosas²⁷.

A ação da vitamina está relacionada ao metabolismo de aminoácidos, como uma coenzima nas reações de transaminase (interconversão e catabolismo de aminoácidos e na síntese de aminoácidos não essenciais); na descarboxilação para gerar aminas biologicamente ativas; e em outras reações do metabolismo. Age também como cofator para a ação da glicogênio fosforilase e de outras enzimas^{5,8,15}.

A deficiência em vitamina B₆ praticamente não existe, uma vez que ela está presente na maioria dos alimentos. Entretanto, a ingestão inadequada pode afetar o metabolismo de aminoácidos e possivelmente também a ação dos hormônios esteroides. Algumas síndromes dependentes de vitamina B₆ são relatadas em condições especiais, como em erros inatos do metabolismo, nos quais o defeito estaria no local de ligação da coenzima à enzima afetada. Do ponto de vista clínico, a deficiência em vitamina B₆ é manifestada frequen-

temente por mudanças no sistema nervoso central. Eletroencefalogramas anormais foram observados em estudos de depleção; hiperirritabilidade e apoplexia convulsiva foram descritas em crianças; dermatite seborreica e eczema foram observados nas regiões da boca, nariz e ouvidos, bem como estomatite angular, glossite e queilose²⁷.

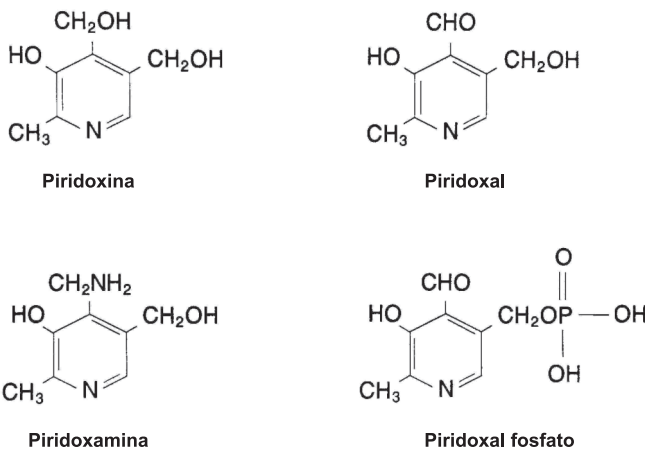


Figura 17.1. Formas da vitamina B₆.

NOMENCLATURA

A vitamina B₆ é um nome genérico para um grupo de seis compostos: álcool piridoxina, aldeído piridoxal, amina piridoxamina e seus 5'fosfatos. O piridoxal 5'fosfato (PLP) e a piridoxamina 5'fosfato (PMP) constituem as formas coenzimáticas ativas, sendo o PLP a forma de interesse biológico. Tem sido descrito que o PLP teria ação coenzimática em cerca de 100 reações enzimáticas do organismo, das quais aproximadamente 40% são reações de transaminação e as demais envolveriam reações de carbonos alfa, beta ou delta de aminoácidos²¹. O 4-ácido piridóxico é o principal produto final do metabolismo da B₆ em humanos e é biologicamente inativo¹⁵.

BIODISPONIBILIDADE

Como já visto anteriormente, a maioria dos alimentos possui vitamina B₆ e a absorção geralmente é alta. Entretanto, muitos alimentos de origem vegetal contêm quantidade significativa de vitamina B₆ na forma glicosilada, principalmente como piridoxina-5'-β-D-glicosídeo, que se acredita ter metade da eficiência quando comparada às demais formas disponíveis^{8,11}. Essa forma da vitamina pode ser absorvida, mas a hidrólise incompleta da ligação glicosídica é responsável pela menor biodisponibilidade. Outro aspecto importante é a interação metabólica entre o glicosídeo e a piridoxina. A piridoxina-5'-β-D-glicosídeo atua como um inibidor transitório fraco da utilização metabólica da piridoxina ingerida, provavelmente por inibição competitiva do transporte de piridoxina nos tecidos¹¹. Produtos da reação do piridoxal com a lisina em proteínas que foram superaquecidas também podem reduzir a biodisponibilidade da vitamina B₆⁸.

As perdas de vitamina B₆ são altas no cozimento e no processamento (enlatados) de carnes e vegetais. A moagem do trigo para a fabricação da farinha pode resultar em perdas de 70 a 90% e o congelamento de vegetais, de 35 a 55%. As carnes fornecem cerca de 40% das recomendações de B₆. Estudos sobre a biodisponibilidade da vitamina B₆ realizados com seres humanos revelam valores de alguns alimentos: noz (78%), banana (79%), brócolis (74%), couve-flor (63%), suco de tomate (25%), espinafre (22%), suco de laranja (9,4%) e cenoura (0%)¹¹.

Em uma alimentação mista, estima-se que a biodisponibilidade da vitamina B₆ seja de aproximadamente 75%⁸, ao passo que alguns autores relatam variação em dietas norte-americanas da ordem de 61 a 81%²⁷.

INTERAÇÕES COM OUTROS NUTRIENTES

Como o piridoxal fosfato exerce papel relevante no metabolismo de aminoácidos, é muito provável que as necessidades de vitamina B₆ sejam influenciadas pela ingestão de proteína. Já foi observado que uma ingestão

proteica alta pode levar ao decréscimo nas concentrações de vitamina B₆; entretanto, não se recomenda estimar as necessidades com base na ingestão proteica¹⁵.

Interações medicamentosas, alcoolismo e gravidez

Algumas drogas podem reagir com grupos carbonil, os quais, por sua vez, também podem interagir com o piridoxal fosfato. Medicamentos como a isoniazida, por exemplo, bem como contraceptivos orais com doses altas de estrógeno, podem diminuir as concentrações plasmáticas de piridoxal fosfato. Alcoolistas também apresentam baixas concentrações plasmáticas de piridoxal fosfato, uma vez que o acetaldeído compete com o piridoxal por proteínas de ligação, diminuindo a captação de piridoxal pelas células. Mulheres grávidas que apresentam pré-eclâmpsia ou eclâmpsia também têm concentrações plasmáticas menores de piridoxal fosfato e, portanto, necessitam de maiores quantidades desta vitamina.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO DA VITAMINA B₆

Seres humanos e outros mamíferos não sintetizam vitamina B₆ e, portanto, precisam obtê-la de fontes alimentares ou da síntese bacteriana no intestino grosso. A absorção da fonte alimentar se inicia com a hidrólise das formas fosforiladas no lúmen intestinal, que posteriormente serão absorvidas por difusão passiva. Dados obtidos a partir de estudos com células Caco-2, entretanto, têm evidenciado a existência de um sistema especializado, mediado por carreador, para a absorção de piridoxina, que não é dependente de sódio, mas sim de pH ácido. Porém, a identidade molecular desse sistema de absorção de vitamina B₆ e os genes envolvidos estão ainda por serem elucidados²⁶. Por outro lado, um modelo experimental *in vitro* com células Caco-2 indicou que o transporte ativo mediado por carreador ocorre somente em baixas

concentrações de vitamina B₆. Já em altas concentrações desta vitamina, predomina o transporte passivo³⁰. A maioria da piridoxina ingerida é liberada para a circulação portal como piridoxal, após desfosforilação na superfície serosa. Diferentemente de outras vitaminas do grupo B, não parece haver limite para a absorção de vitamina B₆, visto que doses extremamente altas são bem absorvidas¹⁵.

A maioria da vitamina B₆ absorvida é direcionada para o fígado, embora outros tecidos também possam absorver compostos não fosforilados da circulação. No metabolismo, essa vitamina se encontra como ésteres de fosfato. Os fosfatos de piridoxina e de piridoxamina são oxidados para piridoxal fosfato. Todos os tecidos possuem atividade de piridoxina quinase, mas a piridoxina fosfato oxidase é encontrada apenas no fígado, rins e cérebro, com baixa atividade nos eritrócitos.

A piridoxina fosfato oxidase é uma flavoproteína e é sensível à deficiência em vitamina B₂ (riboflavina). A ativação da apoenzima eritrocitária pela riboflavina fosfato *in vitro* pode ser utilizada como índice para a avaliação do estado nutricional do indivíduo relativo à riboflavina.

A piridoxina é rapidamente convertida para piridoxal fosfato no fígado e em outros tecidos. O piridoxal fosfato não atravessa as membranas celulares e o efluxo da vitamina da maioria dos tecidos é como piridoxal, liberado do fígado ligado à albumina. Grande parte do piridoxal fosfato livre no fígado é hidrolisado para piridoxal, que também é liberado e circula ligado à albumina. O piridoxal livre que permanece no fígado é rapidamente oxidado para ácido 4-piridóxico. Tecidos extra-hepáticos podem absorver tanto piridoxal quanto piridoxal fosfato do plasma.

O piridoxal livre pode deixar a célula ou pode ser oxidado para ácido 4-piridóxico pela aldeído desidrogenase (que está presente em todos os tecidos) e também pela aldeído oxidase hepática e renal. O ácido 4-piridóxico é o principal produto de excreção da vitamina B₆, representando aproximadamente metade dos compostos encontrados na urina, e sua excreção reflete mais a ingestão recente do que as reservas dessa vitamina nos tecidos. Pequenas quantidades de piridoxal e de piridoxamina são também excretadas na urina, embora grande parte da vitamina ativa que é filtrada nos glomérulos possa

ser reabsorvida nos túbulos renais. Em doses muito elevadas de piridoxina, a maioria é excretada sem alterações na urina. A vitamina B₆ também pode ser excretada pelas fezes, porém em menor proporção. Entretanto, a avaliação dessa rota de excreção é dificultada pela possibilidade de síntese da vitamina pelo intestino grosso¹⁴.

FUNÇÕES METABÓLICAS DA VITAMINA B₆

A vitamina B₆ age como coenzima em mais de 100 reações enzimáticas envolvidas no metabolismo de aminoácidos, carboidratos, neurotransmissores e lipídios. Os compostos metabolicamente ativos são o PLP e PMP; este último atua em menor proporção. O grupo carbonila é a porção reativa na enzima glicogênio fosforilase e no processo de reciclagem dos receptores dos hormônios esteroides. É também uma coenzima para a síntese de alfa-aminolevulinato, substância que catalisa a biossíntese do heme, e para cistationina beta-sintase e cistationinase, envolvidas na transulfuração da homocisteína para cisteína. Ainda, o PLP funciona como coenzima nas reações de fosforilação e é envolvido diretamente na catálise¹⁵.

O PLP tem papel bem definido no metabolismo lipídico, como coenzima na descarboxilação da fosfatidilserina, levando à formação da fosfatidiletanolamina e, posteriormente, à fosfatidilcolina. Há alguma evidência de que esteja envolvido no metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados, baseando-se na observação de que quando animais depletados em linoleato são repletados, há grande formação de araquidonato se eles receberem também suplementos de B₆. Há também evidências de que a síntese de carnitina é dependente de piridoxal fosfato.

Vitamina B₆ versus doenças genéticas e polimorfismos

Em uma revisão sobre a relevância da terapia com altas doses de vitaminas em doenças genéticas e polimorfismos, Ames *et al.*³ mencionam que um

terço das mutações genéticas ocorre porque a enzima correspondente tem baixa afinidade de ligação com a coenzima, resultando em um índice mais baixo de reação. Aproximadamente cinquenta doenças genéticas humanas podem ser tratadas ou melhoradas pela administração de altas doses de compostos de vitaminas da coenzima correspondente, o que, no mínimo, restaura a atividade enzimática. O PLP é utilizado por 112 das 3.870 enzimas catalogadas. A seguir, uma relação de enzimas que utilizam PLP como cofator e são envolvidas em doenças genéticas humanas:

- Ornitina aminotransferase (OAT) – proteína de matriz mitocondrial dependente de PLP que catalisa a quebra da ornitina a ácido delta-pirrolino-5-carboxílico, o qual é então convertido em prolina. Alterações nessa enzima provocam *atrofia giratória da coróide e retina*, uma doença autossômica recessiva que afeta indivíduos de todas as idades. A doença é caracterizada por degeneração coriorretinal lenta e progressiva que leva à cegueira. A OAT se acumula em 10 a 15 vezes quando defeituosa e parece ser responsável pela maior parte da atrofia. Esse acúmulo é diminuído quando os pacientes recebem altas doses de piridoxina. O índice verdadeiro de resposta pode ser maior que 5%. Um relato de caso de um indivíduo com atrofia giratória da coróide e retina revelou a presença do polimorfismo G710A no gene da OAT. Este paciente, tratado com vitamina B₆ durante dezoito anos, apresentou estabilização do quadro de comprometimento visual e concentrações séricas normalizadas de OAT²³.
- Cistationina β-sintase (CBS) – esta enzima catalisa a condensação da homocisteína à forma de cistationina, e essa reação é dependente de PLP. Indivíduos que apresentam uma forma alterada dessa enzima acumulam homocisteína no sangue e na urina e exibem grande índice de sintomas que parecem ocorrer em razão da toxicidade da homocisteína, incluindo retardo mental, problemas vasculares e esqueléticos e deslocamento do nervo óptico e da objetiva. Em meta-análise, a presença do polimorfismo 844ins68 (rs72058776) no gene da enzima CBS foi associada ao maior risco de acidente vascular cerebral⁷.

Observou-se que a atividade enzimática deficiente ocorre por causa da afinidade diminuída de uma apoenzima defeituosa por seu cofator e que a atividade pode ser restaurada pelo aumento da concentração intracelular de PLP. Em doses farmacológicas, esse defeito é sensível à piridoxina, apresentando retorno completo às concentrações plasmáticas e urinárias normais de metionina e de homocisteína dos pacientes. Parece que, em geral, cerca de metade dos pacientes com deficiência em CBS responde à piridoxina. Sugere-se que doses de 500 mg/dia de piridoxina durante dois anos parecem ser seguras, mas não devem exceder 1.000 mg/dia. A terapia com vitamina B₆ também pode ser útil em pais heterozigóticos de pacientes deficientes em CBS, pois os pais também apresentam concentrações maiores de homocisteína.

- Ácido δ -aminolevulínico eritroide sintase específico – esta enzima, com seu cofator PLP, catalisa a condensação da glicina e succinil-CoA para a forma de ácido alfa-aminolevulínico, que é um índice limitante de primeiro grau na série de reações que incorpora o heme à hemoglobina. Defeitos nessas enzimas são responsáveis pela forma mais comum de anemia sideroblástica herdada, a qual é ligada ao cromossomo X. O ferro é transportado para a mitocôndria combinado ou não com o heme. Deficiências no heme promovem depósitos de ferro na mitocôndria dos eritroblastos e aumentam os sideroblastos anelados na medula. Aproximadamente um terço dos pacientes com anemia sideroblástica responde à piridoxina, com doses variando de 50 a 600 mg/dia. O diagnóstico precoce, com a instituição da suplementação com vitamina B₆, minimiza as complicações em longo prazo¹².
- Quinureninase – a quinureninase é envolvida na degradação do triptofano e necessita de PLP. Esta enzima catalisa a conversão de quinurenina e 3-hidroxiquinurenina em ácido antranílico e ácido 3-hidroxi-antranílico, respectivamente. Mutações no gene da quinureninase causam retardo mental em crianças e excesso de produção urinária de 3-hidroxiquinurenina e quinurenina (e seus metabólitos ácido xanturênico e quinurênico). Essa condição pode ser revertida com doses menores ou iguais a 30 mg/dia de piridoxina.

- Ácido glutâmico descarboxilase – converte ácido glutâmico em ácido γ -aminobutírico, o neurotransmissor inibitório mais importante no sistema nervoso central (até um terço das sinapses cerebrais utiliza o ácido γ -aminobutírico como sinal inibitório). Alterações nessa enzima provocam apoplexia em recém-nascidos, porém ainda não está totalmente claro se essa apoplexia ocorre em função de dois pequenos ácidos γ -aminobutíricos ou de dois ácidos glutâmicos maiores. A anormalidade metabólica nessa alteração pode estar na ligação entre a apoenzima ácido glutâmico descarboxilase e o PLP. A apoplexia pode ocorrer em consequência de muitos defeitos genéticos diferentes, mas a sensibilidade cumulativa à piridoxina parece ser de 3%. Quocientes de inteligência (QI) são menores em pacientes que apresentam alterações nessa enzima e a quantidade de piridoxina administrada deve ser ajustada para melhorar a capacidade intelectual. Um medicamento para asma (teofilina) diminui as concentrações de PLP e pode causar apoplexia por diminuir a produção de ácido γ -aminobutírico.
- γ -cistationase – converte a cistationina em cisteína e α -cetobutirato, completando a transferência do enxofre da homocisteína à cisteína. Alterações nessa enzima resultam em acúmulo da cistationina na urina e nos tecidos. Características clínicas podem incluir retardo mental, convulsões, trombocitopenia, diabetes insípido nefrogênico e diabetes melito. Altas doses de piridoxina podem diminuir marcadamente as concentrações de cistationina na urina e no sangue de pacientes com alterações na enzima, pois estão associadas com a reativação da enzima defeituosa e maior redução na excreção urinária de cistationina.
- Alanina-glioxilato aminotransferase (AGT) – enzima hepática que utiliza o PLP como cofator para transferir o grupo amino da alanina para o glioxilato, formando serina e piruvato. Uma hiperoxalúria primária causada por deficiência funcional em alanina-glioxilato aminotransferase peroxissomal provoca acúmulo de glioxilato que é convertido a oxalato, resultando em depósitos renais de oxalato de cálcio e em falência renal. Doses farmacológicas de piridoxina reduzem a excreção urinária de oxalato, e sugere-se que aproximadamente

30% dos pacientes com hiperoxalúria primária tipo I respondem à piridoxina. Sugere-se que a piridoxina, além de atuar como grupo prostético da enzima AGT, aumenta a concentração desta enzima nos peroxissomos, de acordo com resultados de um estudo experimental com células animais que apresentam alterações genéticas no gene da AGT⁹.

- Aminoácido – L – aromático descarboxilase – enzima homodimérica que contém PLP e sintetiza dois neurotransmissores importantes: dopamina e serotonina. Sua deficiência é uma alteração metabólica inata recessiva autossômica caracterizada por deficiência combinada em serotonina e dopamina. Aparentemente, altas doses de piridoxina podem ser benéficas.
- β -alanina α -cetoglutarato transaminase – é envolvida na formação de semialdeído malônico a partir da β -alanina. Crianças com deficiência nessa enzima apresentam síndrome de Cohen, a qual envolve hipotonia, obesidade na meia-infância, deficiência mental, anomalias faciais, orais, oculares e de membros inferiores e superiores. Uma garota que apresentou as características da síndrome foi sensível à administração de 100 mg/dia de piridoxina durante um mês, com normalização do eletroencefalograma e diminuição da letargia; a continuação do tratamento resultou em melhor aproveitamento intelectual.
- Autismo – alteração de desenvolvimento que envolve interações sociais prejudicadas e comportamento diferente dos padrões. Pode ocorrer por causa de alterações nas enzimas que necessitam de PLP ou enzimas envolvidas no metabolismo de serotonina e dopamina. O sinal clínico do autismo é uma elevação da serotonina sanguínea total, que ocorre em mais de 30% dos pacientes. Concentrações aumentadas de ácido homovanílico – um produto da quebra da dopamina – também aparecem em vários pacientes autistas. A terapia com piridoxina parece auxiliar no autismo, evidenciando a possibilidade de que a enzima dependente de PLP possa ser alterada em pacientes sensíveis à vitamina B₆. Outras enzimas envolvidas no processo metabólico desses neurotransmissores podem ser responsáveis pelas várias formas de

autismo. Esse distúrbio é diagnosticado por índices clínicos e não por índices bioquímicos; portanto, se diferentes pacientes autistas apresentam mutações em diferentes genes de enzimas metabólicas, é possível reverter os efeitos da doença com tratamento personalizado. O uso combinado de altas doses de vitamina B₆ e magnésio pode melhorar o comportamento, e alguns pacientes que receberam esse tratamento mostraram diminuição significativa na excreção de ácido homovanílico e melhoras clínicas. Outro cuidado no tratamento desta condição é a monitoração das concentrações plasmáticas de homocisteína, que normalmente estão aumentadas nos indivíduos com autismo. O tratamento combinado com vitaminas do complexo B (B₆, B₉ e B₁₂) pode ser recomendado, dependendo de características de cada indivíduo¹⁶.

- Discinesia tardia – o uso de drogas neurolépticas por longos períodos para atenuação de alterações psicóticas, como esquizofrenia, pode causar discinesia tardia, uma alteração neurológica caracterizada por movimentos rápidos, repetitivos e incontrolados. A relação entre susceptibilidade de discinesia tardia e polimorfismos em genes que codificam para dopamina e serotonina é foco de exploração. Sugere-se que o metabolismo alterado de neurotransmissores derivados de aminoácidos é responsável pela doença. O envolvimento do PLP no metabolismo da dopamina, da serotonina e do ácido γ -aminobutírico pode ser a razão para a aplicação clínica da piridoxina no tratamento da discinesia tardia. Estudos com pacientes esquizofrênicos mostraram que a piridoxina em altas doses pode ser eficaz na redução dos sintomas da doença.
- Epilepsia dependente de piridoxina – trata-se de uma doença autossômica recessiva rara, da categoria das epilepsias metabólicas. As manifestações ocorrem no período pré-natal, neonatal e/ou pós-natal, em que os indivíduos portadores são resistentes aos medicamentos convencionais. Entretanto, são sensíveis às doses farmacológicas de piridoxina. Apesar das doses e esquemas de tratamento serem pouco discutidos, a suplementação de altas doses ainda é a melhor estratégia associada a uma dieta restritiva e a fontes de arginina e lisina²⁸.

Embora a piridoxina exerça papel importante na melhora de muitos casos de doenças genéticas que envolvem enzimas dependentes de PLP como cofator, há um limite superior para a administração de piridoxina. Apesar da dosagem de centenas de miligramas ser aplicada seguramente, podem ocorrer efeitos neurotóxicos com o uso muito elevado de vitamina B₆. Mesmo considerando que esses são usos farmacológicos, recomenda-se evitar doses maiores que 1.000 mg/dia de piridoxina³.

Piridoxal fosfato *versus* ação hormonal nuclear

Hormônios esteroides, hormônio da tireoide e vitaminas D e A agem modulando a síntese de proteínas específicas em tecidos-alvo. Os esteroides entram no núcleo das células e alteram a razão de transcrição do DNA para RNAm. A especificidade dos tecidos-alvo é assegurada pela presença de receptores hormonais proteicos responsáveis tanto pela tomada do esteroide pelo núcleo quanto pela interação com o DNA e nucleoproteínas.

O piridoxal fosfato reage com um resíduo de lisina no receptor hormonal proteico e extrai o complexo hormônio-receptor da firme ligação nuclear. Allgood *et al.*² e Allgood e Cidlowski¹, em estudo com cultura de células HeLa S3, mostraram que as concentrações de piridoxal fosfato realmente modulam a expressão gênica em resposta aos hormônios esteroides. Demonstraram experimentalmente que a depleção aguda de B₆ das células leva ao aumento da expressão dos genes dos receptores androgênicos, de estrógeno e de progesterona em resposta à ação hormonal (60 a 90% para os receptores androgênicos e de progesterona, e 85% para o receptor de estrógeno), ao passo que a suplementação com piridoxal fosfato provoca a redução da expressão destes genes após o estímulo hormonal (35 a 40% para os receptores androgênicos e de progesterona, e 30% para o receptor de estrógeno).

Vitamina B₆ *versus* câncer

Com relação aos efeitos que a vitamina B₆ exerce na supressão do câncer, uma revisão de estudos realizada por Komatsu *et al.*²⁰ apresentou alguns

resultados interessantes. Ratos alimentados com B₆ em doses de suplementação tiveram incidência reduzida de tumores de cólon. O nível mínimo de piridoxina que preveniu a formação dos tumores foi de 7 mg/kg, e a maior supressão foi observada com doses de 14 e 35 mg/kg. Produtos de oncogenes relacionados à proliferação celular nas criptas colônicas também foram significativamente reduzidos pelas altas doses de vitamina B₆, o que pode ter sido responsável pelo efeito antitumoral.

A supressão na proliferação celular pode ser mediada pela redução no estresse oxidativo, como demonstrado em culturas de monócitos tratadas com piridoxal fosfato e piridoxamina, os quais podem reduzir a produção de radical superóxido, a peroxidação lipídica e o potencial da membrana mitocondrial¹⁷. Animais alimentados com altas doses de vitamina B₆ apresentaram concentrações significativamente menores de marcadores do estresse oxidativo. Por último, os autores sugerem que o efeito da B₆ também pode ocorrer em razão da indução de menor produção de óxido nítrico, o qual tem papel importante na carcinogênese de cólon por aumentar a expressão da cicloxigenase-2 e a angiogênese²⁰.

Ainda com relação aos efeitos anticancerígenos, Plais *et al.*²⁴ realizaram um estudo *in vitro* para avaliar a relação da piridoxina e do piridoxal no crescimento de células de câncer pancreático. Células de carcinoma pancreático foram incubadas e separadas em: controles; tratadas com 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5 ou 10 mM de piridoxina; e tratadas com 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1 ou 2,5 mM de piridoxal. Concentrações de 2,5 mM ou maiores de piridoxina inibiram o crescimento das células quando comparadas às células controle. Esse resultado foi observado a partir do quarto dia de tratamento, com concentrações de 5 e 10 mM, e nenhuma diferença foi observada entre controles e células tratadas com concentrações menores que 2,5 mM. Nas células tratadas com piridoxal, concentrações de 0,5 mM e maiores mostraram efeito inibitório a partir do segundo dia. Nenhum efeito significativo no crescimento das células foi visto em concentrações de piridoxal de 0,1 e 0,01 mM. Os mecanismos pelos quais a piridoxina influencia a progressão do câncer ainda não estão completamente elucidados, mas sabe-se que o piridoxal fosfato inibe enzimas-chave como RNA polimerase, DNA polimerase e glicogênio fosfo-

rilase. Dessa maneira, supõe-se que a inibição da proliferação do carcinoma pancreático humano seja causada pela síntese reduzida de DNA, transcrição gênica ou metabolismo de estoques de energia.

No que se refere ao câncer de mama, em estudo com células MCF-7 (células mamárias responsivas ao estrógeno), os autores sugerem que a supressão do crescimento celular induzido por piridoxal (0,5 mM) é dependente da proteína p53²². Já em relação ao câncer de pulmão, os biomarcadores de vitamina B₆ são considerados bons preditores do risco deste tipo de câncer. O aumento do catabolismo inerente à carcinogênese eleva a demanda por vitamina B₆, em particular no estado inflamatório comum ao câncer de pulmão³¹.

RECOMENDAÇÕES DE VITAMINA B₆ E FONTES ALIMENTARES

A maioria dos estudos sobre necessidades e recomendações de ingestão de vitamina B₆ baseia-se no desenvolvimento de anormalidades do metabolismo do triptofano e da metionina durante a depleção e a normalização durante a repleção, com a ingestão gradual da vitamina. Sabendo que a principal função da vitamina B₆ é atuar no metabolismo de aminoácidos, supõe-se que a ingestão proteica afetará suas recomendações. Adultos mantidos com dietas deficientes em B₆ desenvolveram anormalidades do metabolismo do triptofano e da metionina mais rapidamente. Segundo o IOM¹⁵, as RDAs para adultos foram derivadas utilizando pontos de corte para indicadores bioquímicos que não estavam devidamente ligados à insuficiência clínica ou fisiológica, sobretudo pela dificuldade dessa determinação, conforme já discutido anteriormente. Entretanto, ingestão acima de 0,5 mg/dia não está relacionada a nenhum sinal clínico de deficiência e acredita-se que 1 mg/dia seja suficiente para a maioria dos indivíduos adultos, podendo ser aumentada quando a ingestão proteica for muito elevada¹⁵.

Há algumas tentativas de se estimar as recomendações de B₆ pelo tamanho das reservas totais do organismo e do seu *turnover* metabólico. Estudos de curta duração utilizando traçadores isotópicos sugerem um conteúdo

corporal total de 160 a 600 μmol (40 a 150 mg), com meia-vida de 33 dias, indicando, portanto, recomendação mínima de 0,6 a 2,27 mg/dia. Porém, cerca de 80% do total corporal da vitamina B₆ encontram-se na glicogênio fosforilase do músculo esquelético, com um *turnover* relativamente lento. Com base em estudos com traçadores de meias-vidas mais longas, Coburn⁶ sugeriu reservas totais de 250 mg ou 15 nmol (3,7 μg)/g de peso corporal, com perda de cerca de 0,13% ao dia e recomendação mínima de 0,02 μmol (5 μg)/kg de peso corporal – cerca de 350 μg /dia para um adulto de 70 kg. Essa quantidade é consideravelmente menor que a recomendação para normalizar o metabolismo do triptofano e da metionina nos estudos de depleção/repleção, e poderia refletir a diluição de pequenas reservas associadas com o metabolismo de aminoácidos, que apresentam *turnover* rápido, com as reservas maiores e mais estáveis associadas com a glicogênio fosforilase.

Recomendações para crianças

Estimativas para crianças representam um problema e há necessidade de mais pesquisas. O leite humano, que deve ser assumido como adequado à nutrição infantil, fornece apenas 2,5 a 3 μg de vitamina B₆/g de proteína, muito inferior à recomendação para adultos, e não há razões para que crianças tenham necessidades menores.

Uma primeira aproximação para o estabelecimento das necessidades de B₆ para crianças surgiu dos estudos com pacientes que apresentavam convulsões como resultado de deficiência provocada pelo superaquecimento do leite da fórmula infantil. Com ingestão de 60 μg /dia a incidência de convulsões foi de 0,3%. O fornecimento de 260 μg /dia de B₆ previne ou cura as convulsões, mas para normalizar o metabolismo do triptofano há necessidade de 300 μg /dia. Essa recomendação provavelmente está superestimada, visto que a piridoxil-lisina, formada pelo aquecimento da vitamina com proteínas, possui atividade antivitaminica, e poderia, portanto, resultar em recomendação aparente maior. As ingestões recomendadas para vitamina B₆ estão listadas no Quadro 17.1 e as fontes alimentares, no Quadro 17.2.

Quadro 17.1. Ingestões de referência da vitamina B₆¹⁵

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	AI*/RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
Recém-nascidos			
0 – 6 meses	–	0,1*	–
7 – 12 meses	–	0,3*	–
Crianças			
1 – 3 anos	0,4	0,5	30
4 – 8 anos	0,5	0,6	40
Homens			
9 – 13 anos	0,8	1	60
14 – 18 anos	1,1	1,3	80
19 – 30 anos	1,1	1,3	100
31 – 50 anos	1,1	1,3	100
51 – 70 anos	1,4	1,7	100
>71 anos	1,4	1,7	100
Mulheres			
9 – 13 anos	0,8	1	60
14 – 18 anos	1	1,2	80
19 – 30 anos	1,1	1,3	100
31 – 50 anos	1,1	1,3	100
51 – 70 anos	1,3	1,5	100
>71 anos	1,3	1,5	100
Gestantes			
≤18 anos	1,6	1,9	80
19 – 50 anos	1,6	1,9	100
Lactantes			
≤18 anos	1,7	2	80
19 – 50 anos	1,7	2	100

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA B₆

A deficiência clínica em B₆ é rara. A vitamina é bem distribuída nos alimentos e a flora bacteriana intestinal sintetiza quantidades relativamente

grandes, que parecem ser absorvidas e, portanto, disponíveis. Entretanto, uma proporção significativa de indivíduos em populações desenvolvidas apresenta evidências bioquímicas de estado nutricional inadequado em relação à B₆.

Quadro 17.2. Conteúdos de vitamina B₆ em alimentos¹³

Alimentos	Peso (g)	Vitamina B₆ (mg)
Bife de fígado	100	1,43
Banana	118	0,70
Salmão cozido	100	0,65
Frango (carne magra) cozido	100	0,63
Fígado de frango cozido	100	0,60
Batata assada com casca	122	0,42
Suco de ameixa	192	0,42
Avelã	68	0,41
Camarão cozido	100	0,40
Carne de boi cozida	100	0,40
Frango (carne escura) cozido	100	0,37
Castanhas	72	0,36
Suco de tomate	242	0,34
Noz picada	60	0,34
Batata-doce enlatada	128	0,30
Abacate	100	0,28
Manga	207	0,28
Melado	41	0,28
Semente de girassol	33	0,26
Batata amassada	105	0,24
Couve-de-bruxelas	78	0,23
Ameixa seca	85	0,22
Melancia	152	0,22
Coração de boi cozido	100	0,21
Molho de tomate enlatado	123	0,19
Melão-cantalupo	160	0,18
Amendoim	72	0,18
Lentilha	99	0,18

(continua)

Quadro 17.2. Conteúdos de vitamina B₆ em alimentos¹³ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Vitamina B₆ (mg)
Uva	160	0,18
Castanha-do-brasil	70	0,18
Cenoura cozida	78	0,18
Caju	65	0,18
Suco de uva	253	0,16
Arroz integral cozido	98	0,14
Espinafre cozido	95	0,14
Gérmen de trigo	14	0,14
Suco de laranja	248	0,13
Alcachofra inteira cozida	120	0,13
logurte com pouca gordura	245	0,12
Vagem cozida	80	0,12
Brócolis cozido	85	0,11
Massa de trigo integral cozida	140	0,11
Couve-flor crua	50	0,11
Couve-flor cozida	62	0,11
Cenoura crua	72	0,11
Milho cozido	75	0,11
Repolho-roxo cozido	75	0,11
Leite	245	0,10
Couve cozida	90	0,10
Coração de alcachofra cozido	84	0,09
Suco de abacaxi	125	0,09
Repolho-crespo cozido	65	0,09
Cevada cozida	78	0,09
Morango fresco	152	0,09
Queijo <i>cottage</i>	28,4	0,09
Arroz branco cozido	79	0,07
Ovo cozido	48-50	0,07
Feijão-preto cozido	86	0,06
Aveia cozida	234	0,05
Semente de abóbora	57	0,05
Quiabo cozido	92	0,04

(continua)

Quadro 17.2. Conteúdos de vitamina B₆ em alimentos¹³ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Vitamina B ₆ (mg)
Farelo de trigo	3,6	0,05
Cacau	28,4	0,03
Canela	6,8	0,02

Alguns sintomas da deficiência grave podem incluir dermatite seborreica, anemia microcítica (em razão da síntese diminuída de hemoglobina), convulsões, depressão e confusão. As convulsões podem ser explicadas de duas maneiras: pela alteração na síntese de neurotransmissores como dopamina, serotonina e γ -aminobutirato, ou pelo acúmulo de metabólitos anormais do triptofano no cérebro, o que ocorre na deficiência em vitamina B₆¹⁵.

É aparente, na discussão sobre a ação do piridoxal fosfato nos hormônios esteroides, que a deficiência moderada em B₆ poderia aumentar a resposta aos hormônios esteroides em tecidos-alvo. Tal fato pode ser importante na indução e no subsequente desenvolvimento de câncer dependente de hormônio, por exemplo, de mama e próstata, podendo, além disso, afetar o prognóstico. A suplementação com B₆ pode auxiliar outras terapias nesses cânceres comuns. Há evidências de que o estado nutricional inadequado em relação à vitamina B₆ está associado com o prognóstico negativo em mulheres com câncer de mama.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO INDIVÍDUO RELATIVO À VITAMINA B₆

Concentração plasmática da vitamina

A concentração de piridoxal fosfato no plasma pode ser alterada em algumas condições: com o aumento da atividade da fosfatase alcalina, que causa redução em sua concentração; na gestação, quando também ocorre

diminuição; com aumento do piridoxal fosfato circulante em resposta ao exercício moderadamente intenso.

Excreção urinária de vitamina B₆

Parte da vitamina B₆ biologicamente ativa é excretada na urina, e vários estudos analisaram o estado nutricional em relação à vitamina por análise microbiológica da excreção. Entretanto, é difícil interpretar os resultados dessa medida, embora a excreção esteja diminuída na deficiência.

Saturação de transaminases

A ativação da transaminase eritrocitária não responde à depleção aguda de B₆ tão rapidamente quanto os outros índices. Em indivíduos deficientes que receberam vitamina B₆, houve queda esperada no coeficiente de ativação de transaminase, refletindo o aumento da saturação da enzima com a coenzima, visto que os eritrócitos circulantes são capazes de captar a vitamina do plasma e podem então responder a um aumento na disponibilidade da vitamina.

Teste de sobrecarga de triptofano

Rose, em 1966, foi o primeiro a relatar a deficiência aparente em B₆ em mulheres ingerindo contraceptivos orais combinados de progesterona-estrógeno. Ele verificou aumento na excreção urinária de ácido xanturênico após a sobrecarga de triptofano, e normalização após a administração de uma dose relativamente alta de B₆.²⁵

Desde 1966, há muitos relatos de metabolismo anormal de triptofano em mulheres que ingerem contraceptivos orais ou na menopausa com reposição hormonal. Isso é interpretado como evidência da deficiência em B₆ induzida pelo hormônio (estrógeno). Na maioria dos casos, o metabolismo do tripto-

fano só é normalizado pela administração de suplementos de B₆ na ordem de 20 a 50 mg/dia, 10 a 20 vezes maior que a recomendação. Parece que o estrógeno não causa deficiência em B₆, mas, contrariamente, anormalidades do metabolismo do triptofano resultam em efeito direto do estrógeno ou de seus metabólitos em uma ou mais das enzimas do metabolismo do triptofano. Três possíveis sítios de ação foram identificados: triptofano oxidase, quinureninase e quinurenina hidroxilase.

Teste de sobrecarga de metionina

O metabolismo da metionina inclui duas vias dependentes de piridoxal fosfato: a da cistationa sintetase (EC 4.2.1.22) e a da cistationase (EC 4.4.1.1). A cistationa sintetase é pouco afetada pela deficiência em vitamina B₆, provavelmente porque tem alta afinidade por seu cofator e possivelmente também razão de *turnover* lenta. No entanto, a atividade da cistationase diminui na deficiência em vitamina B₆ e há aumento no conteúdo da apoenzima inativa dos tecidos. Como resultado, na deficiência em B₆, há aumento da excreção urinária de cistationa, tanto após sobrecarga de metionina quanto sob condições basais. A habilidade para metabolizar uma sobrecarga de metionina é, portanto, um teste válido para a medida do estado nutricional relativo à vitamina B₆.

Homocisteína plasmática

O catabolismo da homocisteína ocorre por meio da transulfuração para cisteína, envolve duas enzimas dependentes de piridoxal fosfato e suas concentrações são influenciadas pela ingestão de vitamina B₆, folato e vitamina B₁₂. Os valores de homocisteína diferem entre raça e gênero; indivíduos afrodescendentes apresentam concentrações mais baixas de PLP plasmático e concentrações de homocisteína plasmática de jejum semelhantes à de indivíduos brancos. Porém, quando afrodescendentes foram submetidos a uma sobrecarga de metionina, o aumento nas concentrações de homocisteína

no plasma foi significativamente menor, o que indica que esses indivíduos catalisam a transulfuração da homocisteína para cisteína de modo mais eficiente¹⁵. É provável que esta resposta esteja associada ao polimorfismo 844ins68 no gene da enzima cistationina beta-sintase, com frequência em africanos de 37,7% de heterozigotos e 4,0% de homozigotos para a variante¹⁰.

Kelly *et al.*¹⁴ estudaram 320 indivíduos (180 casos e 140 controles). Entre os casos, 175 apresentaram infarto isquêmico e nove, ataque isquêmico transitório. A média nas concentrações de homocisteína não foi diferente entre os grupos, porém as concentrações de PLP foram significativamente mais baixas nos casos em relação aos controles (39,97 nmol/L e 84,71 nmol/L, respectivamente), evidenciando associação inversa muito significativa entre PLP e infarto, com influência protetora observada com concentrações mais altas de PLP, independentemente de outros fatores de risco vascular e da concentração de homocisteína. Os autores sugeriram que essa relação poderia ser mediada por outros mecanismos, além das concentrações elevadas de homocisteína, como inflamação aguda e crônica. Em estudo posterior, Kelly *et al.*¹³ analisaram as concentrações de homocisteína de jejum, de PLP e de proteína C reativa (marcador de inflamação) de alta sensibilidade em 274 indivíduos (156 casos e 118 controles). As concentrações de PLP foram mais baixas e a proteína C reativa apresentou-se mais alta em casos quando comparados com os controles, e nenhuma relação entre homocisteína e proteína C reativa foi evidenciada. Porém, houve relação entre concentrações da vitamina B₆ e inflamação, o que poderia explicar parcialmente a associação entre baixas concentrações de B₆ e doença vascular.

Determinação de atividade de transaminase

Representa um teste bioquímico funcional que permite obter informações sobre o estado de deficiência ou grau de depleção das reservas de B₆. Em estudos controlados, demonstrou-se que transaminases dependentes de PLP, como aspartato aminotransferase (AST) (EC 2.6.1.1) e alanina aminotransferase (ALT) (EC 2.6.1.2), estão diminuídas nos eritrócitos, leucócitos e

plasma. A análise é melhor nos eritrócitos. A medida da evolução da atividade dessas enzimas pelo PLP *in vitro* é um indicador satisfatório para a avaliação do estado nutricional relativo à vitamina B₆²⁷.

No Quadro 17.3 são apresentados os índices do estado nutricional em relação à vitamina B₆.

Quadro 17.3. Índices do estado nutricional em relação à vitamina B₆⁵

	Valores adequados
Vitamina B ₆ total no plasma	>40 nmol (10 µg)/L
Piridoxal fosfato no plasma	>30 nmol (7,5 µg)/L
Coefficiente ativação eritrócito alanina aminotransferase	<1,25
Coefficiente ativação eritrócito aspartato aminotransferase	<1,80
Eritrócito aspartato aminotransferase	>0,13 unidade/L
Ácido 4-piridóxico na urina	>3,0 µmol/24 horas
Total de vitamina B ₆ na urina	>1,3 mmol/mol creatinina
	>0,5 µmol/24 horas
	>0,2 mmol/mol creatinina
Ácido xanturênico na urina após 2 g triptofano	<65 µmol/24h de aumento
Cistationa na urina após 3 g metionina	<350 µmol/24h de aumento

USO FARMACOLÓGICO E TOXICIDADE DA VITAMINA B₆

Suplementos de vitamina B₆ variando de 25 a 100 mg/dia, e algumas vezes superiores a 2.000 mg/dia ou maiores, são recomendados para uma variedade de condições, incluindo depressão pós-natal, depressão e outros efeitos colaterais associados com contraceptivos orais, hiperêmese da gestação, síndrome pré-menstrual e síndrome do túnel do carpo.

Doses de 50 a 200 mg/dia de B₆ têm efeito antiemético e a vitamina é amplamente utilizada isolada ou em conjunto com outros antieméticos,

para minimizar a náusea associada com a radioterapia e para tratar a náusea da gravidez. Porém, não há evidência de que a B₆ tenha qualquer efeito benéfico na náusea da gestação, nem que mulheres que sofrem de náuseas pela manhã apresentem baixas concentrações de vitamina B₆ se comparadas a outras gestantes.

Embora, como já discutido, os estrógenos não causem deficiência em vitamina B₆, a administração de suplementos da vitamina tem efeitos benéficos em alguns dos efeitos colaterais tanto de estrógenos administrados como de estrógenos endógenos. Esses efeitos ocorrem em duas áreas principais: na normalização da tolerância à glicose, tanto em mulheres ingerindo contraceptivos orais (com altas doses de estrógeno) quanto no diabetes melito gestacional, e como antidepressivo.

Toxicidade

Como uma vitamina hidrossolúvel que é rapidamente metabolizada e excretada, poderia se esperar que a vitamina B₆ não apresentasse toxicidade. Entretanto, estudos com animais demonstraram o desenvolvimento de lesões dermatológicas e de neuropatia periférica com ataxia, fraqueza muscular e falta de equilíbrio em cachorros recebendo 200 mg de B₆/kg de peso corporal por 40 a 75 dias. Com uma dose de 50 mg/kg de peso corporal não há sinais de toxicidade, mas histologicamente há perdas da mielina nas raízes do nervo dorsal. Em doses maiores, podem ocorrer danos neurais mais amplamente distribuídos, com perda da mielina e degeneração de fibras sensoriais dos nervos periféricos da coluna dorsal. Os sinais clínicos da toxicidade de B₆ em animais são revertidos após três meses com a descontinuidade da sobrecarga, mas a velocidade de condução dos nervos sensoriais, que diminui durante o desenvolvimento da neuropatia, não é totalmente recuperada.

O mecanismo da neurotoxicidade da piridoxina não é conhecido. Sugere-se que altas concentrações de piridoxina competem com o piridoxal para a fosforilação; a piridoxina fosfato é oxidada para piridoxal fosfato apenas em poucos tecidos. O resultado disso poderia ser a depleção de piridoxal fosfato

do nervo periférico e acúmulo de piridoxina fosfato. É notável que nenhum dos pacientes com síndromes de dependência de vitamina B₆, tratados com 50 a 100 mg/dia da vitamina, tenha apresentado desenvolvimento de neuropatia sensorial periférica.

Segundo Hathcock¹⁰, o Noael (*No Observed Adverse Effect Level*) para a piridoxina é de 200 mg/dia e o Loael (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) é de 500 mg/dia. O UL (*Tolerable Upper Intake Level*) baseou-se em resultados da presença de neuropatia sensorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLGOOD, V.A.; CIDLOWSKI, J. A. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. *J. Biol. Chem.*, v. 267, p. 3819-24, 1992.
2. ALLGOOD, V. A. et al. Vitamin B6 influences glucocorticoid receptor-dependent gene expression. *J. Biol. Chem.*, v. 265, p. 12424-33, 1990.
3. AMES, B. N. et al. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreases coenzyme binding affinity (increased Km): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 75, p. 616-58, 2002.
4. BATES, C. J.; HESEKER, H. Human bioavailability of vitamins. *Nutr. Rev.*, v. 7, p. 93-128, 1994.
5. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
6. COBURN, S. P. Location and turnover of vitamin B6 pools and vitamin B6 requirements of humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 585, p. 76-85, 1990.
7. DING, R.; LIN, S.; CHEN, D. The association of cystathionine – synthase (CBS) T833C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.*, v.312, p.26-30, 2012.
8. [FAO/OMS] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Human vitamin and mineral requirements, 2002. Disponível em: <http://www.fao.org/es/ESN/Vitrni/vitrni.html>. Acessado em: 15 abr. 2015.
9. FARGUE, S.; RUMSBY, G.; DANPURE, C. J. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochim. Biophys. Acta.*, v.1832, p.1776-1783, 2013.
10. FRANCO, R.F. et al. Heterogeneous ethnic distribution of the 844ins68 in the Cystathionine B Synthase gene. *Hum. Hered.*, v.48, p.338-342, 1998.
11. GREGORY, J. F. Bioavailability of vitamin B6. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 51, suppl. 1, p. S43-S48, 1997.
12. GUPTA, S. K. et al. Congenital sideroblastic anemia: a report of two cases. *Indian. J. Pathol. Microbiol.* v.52, p.424-426, 2009.
13. HANDS, E. S. *Nutrients in Food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

14. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
15. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). *DRIs: Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 15 abr. 2015.
16. KALUZNA-CZAPLINSKA, J. et al. A focus on homocysteine in autism. *Acta Biochim. Pol.*, v.60, p.137-142, 2013.
17. KANNAN, K.; JAIN, S. K. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H2O2-treated U937 monocytes. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 36, n. 4, p. 423-8, 2004.
18. KELLY, P. J. et al. Inflammation, homocysteine, and vitamin B6 status after ischemic stroke. *Stroke*, v. 35, p. 12-5, 2004.
19. KELLY, P. J. et al. Low vitamin B6 but not homocyst(e)ine is associated with increased risk of stroke and transient ischemic attack in the era of folic acid grain fortification. *Stroke*, v. 34, p. e51-e54, 2003.
20. KOMATSU, S. et al. Antitumor effect of vitamin B6 and its mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1647, p. 127-30, 2003.
21. LEKLEM, J. E. Vitamina B6. In: SHILS, M. E. et al. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9. ed. Barueri: Manole, 2003. p. 439-48.
22. MINAMINO, M.; OKA, T.; KANOUCHI, H. Growth suppression and cell death by pyridoxal is dependent on p53 in the human breast cancer cell line MCF-7. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, v.79, p.124-129, 2015.
23. OHKUBO, Y. et al. Vitamin B6-responsive ornithine aminotransferase deficiency with a novel mutation G237D. *Tohoku. J. Exp. Med.*, v.205, p.335-342, 2005.
24. PLAIS, D. C. et al. Vitamin B6 inhibits the growth of human pancreatic carcinoma. *Nutr. Res.*, v. 23, p. 673-9, 2003.
25. ROSE, D.P. Excretion of xanthurenic acid in the urine of women taking progestogen-oestrogen preparations. *Nature*, v. 210, n. 5032, p. 196-7, 1966.
26. SAID, H. M. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of watersoluble vitamins. *Annu. Rev. Physiol*, v. 66, p. 419-46, 2004.
27. SAUBERLICH, H. E. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. 2. ed. CRC-Press, 1999.
28. VAN KARNEBEEK, C. D.; JAGGUMANTRI, S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr. Treat. Options. Neurol.*, v.17, p.335, 2015.
29. WOLTERS, M. et al. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid elderly German women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, p. 765-72, 2003.
30. ZIELINSKA-DAWIDZIAK, M et al. Transport of high concentration of thiamin, riboflavin and pyridoxine across intestinal epithelial cells Caco-2. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v.54, p.423-429, 2008.
31. ZUO, H. et al. Markers of vitamin B6 status and metabolism as predictors of incident cancer: The Hordaland Health Study. *Int. J. Cancer.*, p.1-8, 2014.



NIACINA

Hélio Vannucchi
Flávia Troncon Rosa
Paula Garcia Chiarello

INTRODUÇÃO

A niacina, ao contrário das outras vitaminas, foi descoberta em 1867 como um composto químico, o ácido nicotínico, produzido pela oxidação da nicotina muito antes de se pensar que tivesse alguma importância na nutrição. Sua função metabólica como parte da coenzima II (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato – NADP) foi descoberta em 1935, novamente antes que sua significância nutricional fosse conhecida. Portanto, nunca foi estabelecido um número desse composto entre as vitaminas do grupo B. Embora possa ser convencionalmente colocada entre as vitaminas B₂ e B₆, não é correto referir a niacina como vitamina B₃, um número que foi originalmente conferido ao ácido pantotênico. Seu papel metabólico é como fonte de nicotinamida para formação das coenzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e NADP, as quais podem também ser sintetizadas *in vivo* pelo aminoácido essencial triptofano em quantidade correspondente a 60:1. É comum considerar a pelagra uma doença por deficiência em niacina, e o triptofano seu substituto quando a ingestão alimentar da vitamina é inadequada. Entretanto, isso não é estritamente correto, pois a pelagra deve ser considerada decorrência da deficiência de ambos os nutrientes, niacina

e triptofano. Embora a função mais conhecida da niacina seja no metabolismo gerador de energia, a coenzima nicotinamida nucleotídeo não está firmemente ligada a apenas uma enzima, sendo prontamente intercambiável através das células.

NIACINA DOS ALIMENTOS E BIODISPONIBILIDADE

Em humanos, a niacina é sintetizada a partir do triptofano e também obtida por fontes alimentares. Em condições em que não haja alterações no metabolismo de triptofano, a ingestão desse aminoácido esteja inadequada e as necessidades de proteínas alcançadas, acredita-se que a síntese endógena seja capaz de suprir as necessidades dessa vitamina.

Em relação às fontes alimentares de niacina, quantidades significativas são encontradas na carne (especialmente na carne vermelha), no fígado, nos legumes, no leite, nos ovos, nos grãos de cereais, nas leveduras, nos peixes e no milho. Embora leite e ovos contenham pequenas quantidades de niacina pré-formada, seu conteúdo em triptofano provê niacina equivalente mais que suficiente. A carne vermelha é uma das melhores fontes, por sua abundância tanto em niacina pré-formada quanto em triptofano. A nicotinamida é a forma predominantemente absorvida. Em tecidos animais, a hidrólise *post mortem* de NADP é extremamente rápida, portanto, parece que a maior parte da niacina presente na carne já está na forma de nicotinamida livre; do contrário, enzimas presentes na mucosa intestinal desempenham essa função.

Em fontes vegetais, a niacina está presente na forma de ácido nicotínico, que tende a ser convertido em NAD no intestino ou no fígado e, posteriormente, em nicotinamida, pela ação da enzima NAD glico-hidrolase, para distribuição aos tecidos. A niacina também está presente nos cereais, porém ela não é biologicamente disponível, uma vez que se encontra na forma esterificada (niacitina), que é presumivelmente uma forma de armazenamento de baixa biodisponibilidade. No cálculo da ingestão de niacina, praticamente se ignora o conteúdo dos cereais; entretanto, cerca de 30% podem ser bio-

disponíveis. No farelo de trigo, cerca de 60% da niacina está esterificada a polissacarídeos e o restante a polipeptídeos e glicopeptídeos. A torrefação ou o tratamento dos cereais com álcalis levam à liberação do ácido nicotínico, motivo pelo qual no México, por causa da utilização de *tortillas* preparadas com milho que sofreu tratamento com solução de hidróxido de cálcio, a incidência de pelagra não é alta.

Nos Quadros 18.1 e 18.2, estão os valores de niacina e de niacina mais triptofano, como equivalentes de niacina (EN), em alguns alimentos.

Quadro 18.1. Conteúdo de niacina em alimentos¹²

Alimentos	mg/100g	Alimentos	mg/100g
Levedo de cerveja	38,1	Amêndoa	3,5
Fígado de vitela cozido	16,9	Peru cozido (carne escura)	3,4
Amendoim	14,6	Camarão cozido	2,6
Bife de fígado	14,4	Noz-macadâmia	2,1
Frango cozido (carne branca)	13,4	Ameixa	2
Cavala cozida	10,7	Abacate	1,9
Truta cozida	8,8	Semente de abóbora	1,8
Salmão cozido	8	Massa cozida	1,6
Vitela cozida	7,9	Batata cozida com casca	1,6
Frango cozido (carne escura)	7,1	Arroz integral cozido	1,5
Carneiro cozido	6,6	Arroz branco cozido	1,5
Peru cozido (carne branca)	6,2	Ervilha cozida	1,5
Fígado de peru cozido	5,9	Milho cozido	1,5
Gérmen de trigo	5,7	Lentilha cozida	1,4
Carne moída cozida	5,3	Molho de tomate	1,1
Rim bovino	5,3	Batata assada	1
Semente de girassol	5	Pêssego	1
Porco cozido	4,8	Alcachofra cozida	1
Cogumelos cozidos	4,4	Abóbora amassada cozida	1
Coração bovino cozido	4,1	Batata-doce	0,9
Bife	4,1	Ervilha-verde partida	0,9
Pão branco	4	Suco de ameixa	0,8
Farinha de milho	3,6	Manga	0,7
Ostra cozida	3,6	Melão-cantalupo	0,6

Quadro 18.2. Conteúdo de niacina em alimentos (EN)¹²

Alimentos	mg/100g	Alimentos	mg/100g
Levedo de cerveja	38,1	Semente de girassol	5
Carne de frango magra	19,8	Queijo <i>cheddar</i>	4,9
Farelo de trigo	19,4	Fígado de frango	4,5
Amendoim	18,8	Avelã	4,2
Proteína isolada de soja	18,7	Noz	4,2
Fígado de vitela	16,9	Noz-pecã	4,2
Cavala	15,5	Coração bovino	4,1
Bife de fígado cozido	14,4	Chocolate <i>diet</i>	3,5
Truta cozida	13,3	Ovo cozido	2,7
Carneiro cozido	13,3	Ervilha partida cozida	2,4
Frango cozido (carne escura)	12,8	Queijo <i>cottage</i>	2,4
Salmão cozido	12,2	Lentilhas cozidas	2,4
Gérmen de trigo	12,1	Abacate	2,3
Peixe de água salgada cozido	12,1	Batata cozida com casca	2,3
Vitela cozida	11,8	Feijão-preto cozido (seco)	2,2
Carne de peru magra cozida	11,5	Tofu	2,1
Presunto cozido	10,9	Ameixa seca	2
Soja assada	10,1	Ervilha-verde cozida	2
Carne moída cozida	10,1	Farinha de milho	2
Semente de abóbora	10	Milho cozido	1,8
Peru cozido (carne escura)	9,1	Purê de batata	1,5
Amêndoa	8,8	Batata-doce	1,3
Carne bovina cozida	8,7	Broto de feijão cozido	1,3
Peixe	8,5	Couve cozida	1,2
Marisco no vapor	8,1	Espinafre cozido	1,2
Camarão cozido	7,4	Couve-de-bruxelas cozida	1,2
Farelo de aveia	6,8	Laranja	1,1
Queijo suíço	6,2	Vagem cozida	1,1
Rim bovino	6	Cenoura crua	1,1
Caju	6	Quiabo cozido	1,1
Fígado de peru	5,9	Brócolis cozido	1,1
Noz-macadâmia	5,6	Pêssego	1
Cogumelos cozidos	5,4	Alcachofra inteira cozida	1
Castanha-do-brasil	5,4	Leite desnatado	0,9
Farinha de milho	5,3	Leite integral	0,8
Pistache	5,3	Suco de tomate	0,7
Queijo provolone	5,3	Farinha de aveia cozida	0,7
Queijo americano	5,3	Manga	0,7
Cogumelo cru	5,1	logurte com pouca gordura	0,6

EN = niacina + triptofano/60.

FUNÇÕES METABÓLICAS DA NIACINA

O termo niacina é um descritor genérico para dois compostos que possuem a ação biológica da vitamina: ácido nicotínico e nicotinamida. O ácido nicotínico foi descoberto e nomeado como um produto de oxidação química de nicotina em 1867. Há uma confusão porque na literatura norte-americana utiliza-se o nome niacina significando especificamente ácido nicotínico, ao passo que a amida é conhecida como nicotinamida. O nome niacina foi conferido em 1940, quando o papel da deficiência na etiologia da pelagra foi estabelecido e decidiu-se pela fortificação de alimentos com esse nutriente. Sentiu-se que o termo ácido nicotínico não era adequado para nomear uma substância que seria adicionada a alimentos, tanto por causa da fonética quanto da nicotina, e também pelo fato de ser um ácido.

A principal função metabólica dessa vitamina é como fonte de nicotinamida para formação das coenzimas NAD e NADP. Essas coenzimas são carreadores universais de elétrons e passam por reações reversíveis de oxidação e redução em várias reações metabólicas. Nos processos catabólicos, a energia liberada pela oxidação de substratos é conservada por esses carreadores, que também doam esses elétrons em reações anabólicas. Além de seu papel no metabolismo energético, a niacina atua na replicação, no reparo e na diferenciação de moléculas de DNA. Danos no DNA promovem aumento na atividade da enzima poli-ADP-ribose polimerase (PARP), que é responsável por clivar a ligação β -N-glicosídica da NAD e catalisar a transferência de unidades de ADP-ribose da coenzima para proteínas aceptoras ou para a própria enzima.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO DA NIACINA

A niacina é rapidamente absorvida tanto no estômago quanto no intestino delgado. Quando presente no lúmen intestinal na forma de coenzima NAD e NADP não é absorvida como tal e precisa sofrer hidrólise para nicotinamida livre. Tanto o ácido nicotínico quanto a nicotinamida, em

pequenas quantidades, são absorvidos por difusão facilitada, dependente de sódio, saturável. Em concentrações muito altas (doses de 3 a 4 g) ocorre também absorção significativa por difusão passiva. O ácido nicotínico e a nicotinamida circulam livremente pelo sangue e seguem aos tecidos onde são convertidos em NAD e NADP, sendo essa conversão regulada pela concentração extracelular de nicotinamida. O excesso de nicotinamida no plasma é convertido a NAD, estocado pelo fígado ou metilado à N1-metilnicotinamida e excretado na urina juntamente com N-metil-2-piridona-5-carboxamida e N-metil-4-piridona-5-carboxamida, produtos do metabolismo da niacina.

DEFICIÊNCIA DE NIACINA: PELAGRA

A doença pelagra foi primeiramente chamada de “o mal da rosa”, nas Astúrias, na Espanha central, por Casal (1735). Ele observou que a condição estava aparentemente relacionada com a dieta e era distinta do escorbuto, da sífilis e de outras causas conhecidas de dermatites, aparentemente similares. O nome pelagra foi dado pelo médico italiano Frapolli, em 1771, para descrever o mais notável aspecto da doença, a aparência rugosa da pele, parecendo queimadura de sol. A pelagra se tornou comum na Europa, após a introdução do milho proveniente do Novo Mundo. Depois de ter se estabelecido que a pelagra era provocada por deficiência alimentar, o problema posterior foi descobrir de qual nutriente. O aumento da proteína na dieta foi eficiente, então se concluiu que essa doença decorria da deficiência proteica. Essa visão, e a posterior descoberta de que era devido ao triptofano, permaneceu por algum tempo. Em 1938, Spies *et al.* verificaram que o ácido nicotínico podia curar a pelagra e, depois disso, foi gradualmente aceito que era uma doença causada por deficiência em niacina².

A pelagra é caracterizada por dermatite fotossensível, parecida com queimadura grave de sol, com um padrão de distribuição típico, semelhante a uma borboleta na face, afetando todas as partes da pele expostas à luz solar. Lesões similares na pele podem ocorrer em áreas não expostas à luz, porém sujeitas a pressões, como joelhos, cotovelo, pulso e tornozelo. A pela-

gra avançada também é acompanhada de demência (mais corretamente de depressão psicótica) e pode haver diarreia. A pelagra não tratada é fatal. Apesar do entendimento da bioquímica da niacina, não se pode explicar a dermatite fotossensível característica em termos das lesões metabólicas conhecidas. Não há relação aparente entre a disponibilidade reduzida de triptofano e niacina com a sensibilidade da pele à luz ultravioleta. A única anormalidade bioquímica que é relatada na pele de pacientes com pelagra envolve o aumento do catabolismo do aminoácido histidina, levando à redução na concentração de ácido urocânico, um metabólito de histidina que é o principal composto que absorve os raios ultravioleta na pele normal. Outro traço característico da pelagra é o desenvolvimento da psicose depressiva, superficialmente similar à esquizofrenia e à psicose orgânica, mas clinicamente distinguível por fases lúcidas repentinas que se alternam com sinais psiquiátricos mais evidentes. É provável que esses sintomas mentais ocorram por uma deficiência relativa no aminoácido triptofano, com consequente diminuição da síntese do neurotransmissor serotonina, e não devido à deficiência em niacina *per se*.

Além da baixa ingestão de niacina e triptofano, a deficiência de outros nutrientes, como a riboflavina, a vitamina B₆, o zinco e o ferro podem contribuir para o surgimento da pelagra por serem cofatores de enzimas envolvidas no metabolismo do triptofano, pela via das quinureninas. Carpenter e Levin⁵, em 1985, reexaminaram as dietas associadas com o desenvolvimento da pelagra nos Estados Unidos e mostraram que a ingestão total de triptofano e niacina estava aparentemente normal. Sugeriram que a deficiência em riboflavina (e, portanto, a diminuição da atividade de quinureninase hidroxilase), ou em vitamina B₆ (com diminuição da atividade de quinureninase), cofatores na conversão de triptofano a ácido nicotínico, poderiam também ser determinantes da deficiência de niacina, quando a ingestão de triptofano e niacina fosse limítrofe. Além dessas vitaminas envolvidas na síntese endógena de niacina a partir do triptofano, a deficiência de ferro e zinco, também podem contribuir para a pelagra. Vannucchi e Moreno³⁴ mostraram que, quando indivíduos alcoólatras foram tratados com alimentação enteral definida, sem triptofano e niacina, a adição de sais de zinco aumentou a excreção urinária de N1-metilnicotinamida e N-metil-2-piridona-5-carboxamida, com uma

correspondente queda do triptofano plasmático. Tal fato poderia refletir o papel do zinco nos receptores glicocorticoides (e outros hormônios esteroides). O aumento no metabolismo do triptofano em resposta à suplementação com o zinco é presumivelmente devido ao aumento na síntese de receptores e, portanto, aumento da sensibilidade para a indução da triptofano dioxigenase pelo cortisol. A doença pelagra é ainda encontrada em alcoolistas por apresentarem absorção intestinal diminuída, bem como ingestão alimentar inadequada.

Outra situação clínica que merece atenção são indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), especialmente aqueles apresentando episódios frequentes de diarreia. Monteiro et al.²² encontraram menor excreção urinária de N1-metilnicotinamida nesse grupo quando comparado a portadores de Aids sem diarreia, mas excreção semelhante ao grupo sem Aids com pelagra. A excreção deste metabólito abaixo da normalidade é indicativo de deficiência de niacina. Além disso, a ausência de patógenos intestinais e anormalidades morfológicas sugerem que essa diarreia esteja associada à deficiência de niacina.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM RELAÇÃO À NIACINA

Atualmente, o método mais utilizado para avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação à niacina baseia-se na medida da excreção urinária de N1-metilnicotinamida. Por outro lado, a N-metil-2-piridona-5-carboxamida diminui rapidamente em indivíduos alimentados com dieta deficiente em niacina e cessa por várias semanas antes que os sinais clínicos da deficiência apareçam. Valores de N1-metilnicotinamida <1,3 micromol/mmol de creatinina e de N-metil-2-piridona-5-carboxamida <3,0 micromol/mmol de creatinina são indicativos de deficiência de niacina. Sugeriu-se ainda que um indicador do estado nutricional em relação à niacina poderia ser obtido determinando a razão de N-metil-2-piridona-5-carboxamida para N1-metilnicotinamida, na urina. A razão desses dois metabólitos é relativamente constante, entre 1,3 e 4 em indivíduos bem nutridos, mesmo

com a administração de uma sobrecarga de triptofano e niacina. Portanto, uma razão $< 1,0$ indicaria depleção das reservas.

Embora as coenzimas NAD e NADP tenham ação em grande número de reações de oxidação e redução, não podem ser utilizadas como meio de avaliação do estado nutricional de indivíduos em relação às reservas corporais de niacina, porque as coenzimas não estão firmemente ligadas às suas apoenzimas, como é o caso da tiamina pirofosfato, da riboflavina e do piridoxal fosfato. Estas agem como substrato das reações, ligando e deixando a enzima assim que a reação prossegue. No entanto, a determinação de NAD em eritrócitos parece ser tão sensível quanto as medidas urinárias de *N1*-metilnicotinamida e *N*-metil-2-piridona-5-carboxamida. Fu *et al.*⁹ demonstraram em humanos que a NAD nos eritrócitos cai durante a depleção de niacina e aumenta quando esta é fornecida. Já a NADP eritrocitária não é afetada, sugerindo que a razão NAD/NADP poderia ser um bom índice para avaliar o estado nutricional dos indivíduos em relação à niacina, com razão < 1 indicando deficiência.

Além dos marcadores bioquímicos, a avaliação da ingestão alimentar pode auxiliar na identificação de indivíduos em risco de desenvolvimento de deficiências nutricionais e permitir uma estratégia de ação preventiva. O conhecimento de biomarcadores para avaliação de nutrientes específicos pode facilitar essa triagem e auxiliar na avaliação do estado nutricional em relação ao nutriente. Estudos recentes encontraram correlação positiva entre a soma dos metabólitos urinários de nicotinamida (*N1*-metil-2-piridona-5-carboxamida, *N1*-metil-4-piridona-3-carboxamida e *N1*-metilnicotinamida) e a ingestão alimentar recente de niacina, tanto em mulheres jovens e idosas quanto em homens jovens. Os autores sugerem que a avaliação urinária desses metabólitos pode ser um potente biomarcador da ingestão de niacina, apesar de ainda serem necessários mais estudos para comprovação.

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO

Todas as estimativas de recomendações de ingestão para niacina são baseadas em estudos desenvolvidos na década de 1950, mas há excelente concor-

dância em relação à ingestão de referência proposta atualmente. Os estudos de depleção e repleção, que proporcionaram o estabelecimento das recomendações médias, também estabeleceram a equivalência do triptofano alimentar e da niacina pré-formada. Com base na excreção urinária de metabólitos de niacina quando indivíduos são alimentados com quantidades variáveis de triptofano, foi proposto que são necessários 60 mg deste para formar 1 mg de niacina pré-formada. Essa razão 60:1 foi deliberadamente subestimada para permitir uma variação individual e prover margem de segurança. Recomendação e ingestão de referência são expressas em equivalentes de niacina (EN), em que 1 mg de niacina equivalente refere-se a 60 mg de triptofano.

Para a prevenção da pelagra são necessários 11,3 a 13,3 EN/dia. Mulheres que amamentam (cerca de 750 mL/dia de leite) necessitam de 17 mg/dia de niacina; durante a gestação as necessidades aumentam em 30%, ficando em 18 mg/dia. A EAR e a RDA de niacina atuais, segundo as DRIs, estão dispostas no Quadro 18.3, de acordo com sexo, idade e estágio de vida.

Quadro 18.3. Valores de DRIs para niacina¹⁸

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças			
0 – 6 meses	—	2 (AI)	ND
7 – 12 meses	—	4 (AI)	ND
1 – 3 anos	5	6	10
4 – 8 anos	6	8	15
Homens			
9 – 13 anos	9	12	20
14 – 18 anos	12	16	30
19 – 70 anos	12	16	35
>71 anos	12	16	35
Mulheres			
9 – 13 anos	9	12	20
14 – 18 anos	11	14	30
19 – 70 anos	11	14	35
>71 anos	11	14	35

(continua)

Quadro 18.3. Valores de DRIs para niacina (*continuação*)¹⁸

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
Gestantes			
≤18 anos	14	18	30
19 – 50 anos	14	18	35
Lactantes			
≤18 anos	13	17	30
19 – 50 anos	13	17	35

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; ND = não definido; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

Segundo o Council for Responsible Nutrition³², o Noael (*No observed adverse effect level*) para o ácido nicotínico é de 500 mg (250 mg de liberação lenta) e de 1.500 mg para nicotinamida, e o Loael (*Lowest observed adverse effect level*) é de 1.000 mg (500 mg de liberação lenta) para o ácido nicotínico e de 3.000 mg para a nicotinamida. Os limites superiores toleráveis de ingestão (UL) para niacina estão dispostos no Quadro 18.3, segundo estágio de vida, sexo e condições especiais.

Avaliando a ingestão de niacina e triptofano da população brasileira, a deficiência parece improvável para a maioria dela. Ressaltam-se, entretanto, alguns surtos já observados em regiões muito pobres do Nordeste, que sobrevivem à seca com dietas muito monótonas à base de cereais, pobres em triptofano e niacina.

USO FARMACOLÓGICO E TOXICIDADE DA NIACINA

O ácido nicotínico é utilizado clinicamente em altas doses (1 a 3 g/dia) como agente hipolipemiante, atuando no aumento do HDL-colesterol, redução na concentração de triglicerídeos (TG) plasmáticos e ação moderada na redução do LDL-colesterol. No entanto, em razão de seus efeitos colaterais

já descritos e pelas várias formulações distintas disponíveis no mercado, seu uso farmacológico deve ser feito com prudência e sob monitoração clínica cuidadosa. O ácido nicotínico em doses moderadas causa vasodilatação marcante, com enrubescimento, queimação e coceira da pele. Doses únicas muito altas de ácido nicotínico podem causar vasodilatação suficiente para levar à hipotensão; depois da administração de 1 a 3 g de ácido nicotínico/dia durante vários dias, o efeito diminui gradualmente. Muitos ésteres de nicotinoil foram desenvolvidos para utilização em indivíduos mais sensíveis. A nicotinamida não possui o mesmo efeito e, com ingestões acima de 1 g/dia, há evidências de toxicidade.

A niacina deve ser pensada especialmente como opção para pacientes intolerantes às estatinas e no tratamento de pessoas com hipercolesterolemia familiar grave, em que os níveis de LDL-colesterol permanecem altos mesmo com doses máximas de estatinas.

Embora alguns trabalhos concluam que a niacina pode aumentar a glicemia de jejum e a resistência à insulina, não há relatos suficientes que comprovem uma piora significativa no controle glicêmico do diabetes com o uso da vitamina. Efeitos adversos mais raros incluem visão borrada (decorrente de edema macular), náuseas, vômitos e exacerbação de úlceras pépticas. Foram relatadas alterações em testes de função hepática, tolerância a carboidratos e metabolismo do ácido úrico, que foram revertidos com a interrupção da administração. A hepatotoxicidade é rara com o uso de doses de até 2.000 mg/dia.

É importante ressaltar a atenção quanto a administração de niacina em grupos vulneráveis, como pacientes com história de icterícia ou doenças hepáticas, doenças na vesícula biliar, *diabetes mellitus*, gota ou úlcera péptica. Além disso, ela é contraindicada em pacientes com hemorragia arterial e hipotensão grave.

Suplementos de triptofano são empregados com algum sucesso no tratamento de doenças depressivas, aparentemente sem efeito adverso. Com base em dados que comprovam que deficiências marginais de niacina aumentam a taxa de dano cromossômico espontâneo, as recomendações futuras devem também considerar dosagens que busquem a estabilidade genômica.

PERSPECTIVAS EM SAÚDE

Estudos têm mostrado que a niacina é capaz de auxiliar no controle da dislipidemia, especialmente por sua ação no aumento do HDL-colesterol. Birjmohun *et al.*³ realizaram uma metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de diferentes medicações para aumentar o HDL-colesterol. Os autores demonstraram que o tratamento com ácido nicotínico aumentou o HDL-colesterol em cerca de 20% (7 a 23%). Para TG e LDL-colesterol, a niacina mostrou redução de cerca de 20% e 12%, respectivamente. Para aumento de HDL-colesterol e redução de TG, o tratamento com niacina de liberação imediata e estendida apresentou melhores resultados; já para redução de LDL-colesterol as formulações de liberação imediata e programada foram mais eficazes. Como efeitos adversos, foram observados vermelhidão na pele e, em menor proporção, desconfortos gastrointestinais.

Outra metanálise publicada em 2014⁷ foi realizada com objetivo de investigar o efeito da niacina sobre os lipídeos séricos, mas também sobre a glicemia em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Ding, Li e Wen⁷ encontraram redução das concentrações de LDL-colesterol, apenas com doses altas (>3g), e a redução de TG foi alcançada quando a niacina foi oferecida associada às estatinas. No entanto, os autores ressaltam como limitação o pequeno número de ensaios clínicos randomizados disponíveis para inclusão na amostra.

O interesse em se estudar o uso da niacina no tratamento da dislipidemia no DM2 deve-se ao tratamento com estatinas nem sempre alcançar resultados satisfatórios em relação a redução de TG e aumento do HDL. No entanto, há uma relutância em sua aplicação pois alguns estudos demonstram modesto aumento da glicemia de jejum associada ao uso de niacina. Dessa forma, a *American Diabetes Association*¹ recomenda doses de 750 a 2000 mg/dia, com monitoramento da glicemia em tratamentos de longa duração.

Os mecanismos da ação hipolipemiante ainda não estão claros, mas estudos sugerem que sejam mediados por um receptor de niacina expresso nos adipócitos (GPR109A ou HM74A). A ativação desses receptores resultaria na redução da lipólise e consequente diminuição na liberação de ácidos graxos

pelos adipócitos. A redução nos níveis de TG diminuiria a concentração de VLDL-colesterol e, conseqüentemente, de LDL-colesterol. A ação da niacina sobre os TG tem sido atribuída a redução nos níveis de ApoC-III e pelo *clearance* de lipoproteínas ricas em TG induzido pela ApoE. No entanto, essa hipótese não justifica os efeitos sobre o HDL-colesterol que parecem estar relacionados ao *clearance* de ApoA-I e, em parte, ao aumento da expressão ATP sintase cadeia-b, que atua como um receptor de HDL, conduzindo ao catabolismo de HDL mais lento^{7,17}.

Contudo, a niacina raramente é utilizada isoladamente no controle de frações lipídicas, e sim em conjunto com outras drogas, especialmente em pacientes de alto risco.

Estudos experimentais em animais também têm investigado a ação da niacina na doença renal crônica. A administração em longo prazo determinou melhora na hipertensão, na proteinúria, no estresse oxidativo e suprimiu mediadores inflamatórios em ratos submetidos a nefrectomia parcial. Uma revisão sobre o papel da niacina na progressão da doença renal crônica sugere que, além dos benefícios no controle dos lipídios séricos, a niacina tenha impacto favorável no declínio da taxa de filtração glomerular, por agir sobre o estresse oxidativo, a inflamação e a função endotelial, bem como na redução dos níveis de fósforo sérico pela redução da absorção intestinal do fósforo dietético. Os autores alertam sobre a importância de que estudos clínicos sejam direcionados para investigar o potencial da niacina na redução de risco cardíaco residual nesse grupo específico³¹. Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, importantes na proteção contra o processo de aterogênese, também foram recentemente observadas por Ganji *et al.*¹¹ em tecido vascular.

Além disso, acredita-se que a niacina seja um importante ligante para o íon cromo no tratamento da síndrome metabólica. Dentre algumas formulações estudadas, compostos que associam niacina ao cromo trivalente parecem obter melhores resultados em relação à sensibilidade à insulina e à pressão sanguínea sistólica, bem como no metabolismo lipídico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [ADA] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diab. Care*, v. 34, Suppl. 1, p. S11-61. doi: 10.2337/dc11-S011, 2011.
2. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997.
3. BIRJMOHUN, R. S.; HUTTEN, B. A.; KASTELEIN, J. J.; STROES, E. S. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 45, n. 2, p. 185-97, 2005.
4. CAPUZZI, M.D. et al. Niacin dosing: relationship to benefits and adverse effects. *Curr. Atheroscler.*, v. 2, p. 64-71, 2000.
5. CARPENTER, K. J.; LEVIN, W. J. A re-examination of the composition of diets associated with pellagra. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 115, p. 543-52, 1985.
6. CHO, K.; KIM, K.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; VAZIRI, N. D. Niacin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, v. 297, p. F106-F113, 2009.
7. DING, Y.; LI, Y.; WEN, A. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Clin. Nutr.*, 2014 pii: S0261-5614(14)00247-7. doi: 10.1016/j.clnu.2014.09.019. [Epub ahead of print]
8. FENECH, M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food Chem. Toxicol.*, Oxford, v. 40, n. 8, p. 1113-7, 2002.
9. FU, C. S. et al. Biochemical markers for assessment of niacin nutritional status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 119, p. 1945-9, 1989.
10. FUKUWATARI, T.; SHIBATA, K. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 54, p. 223-9, 2008.
11. GANJI, S. H.; QIN, S.; ZHANG, L. et al. Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, v. 202, p. 68-75, 2009.
12. GUTHRIE, H. A.; PICCIANO, M. F. *Human nutrition*. 7. ed. St Louis: Mosby Yearbook, 1995. p.324-7.
13. GUYTON, J. R. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 18, n. 4, p. 415-20, 2007.
14. GUYTON, J. R.; BAYS, H. E. Safety considerations with niacin therapy. *Am. J. Cardiol.*, v. 99, n. 6A, p. 22C-31C, 2007.
15. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
16. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety*. Washington: Council for Responsible Nutrition, 1997.
17. HERNANDEZ, C.; MOLUSKY, M.; LI, Y. et al. Regulation of hepatic ApoC3 expression by PGC-1beta mediates hypolipidemic effect of nicotinic acid. *Cell. Metab.*, v. 12, n. 4, p. 411-9, 2010.
18. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.

19. KAMANNA, V. S.; KASHYAP, M. L. National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10. ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989.
20. KAMANNA, V. S.; KASHYAP, M. L. Mechanism of action of niacin. *Am. J. Cardiol.*, v. 101, p. 20B-26B, 2008.
21. LIN, Y.; MOUSA, S. S.; ELSHOURBAGY, N. et al. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vascular Health and Risk Management*, v. 6, p. 73-85, 2010.
22. MONTEIRO, J. P.; DA CUNHA, D. F.; FILHO, D. C. et al. Niacin metabolite excretion in alcoholic pellagra and Aids patients with and without diarrhea. *Nutrition*, v. 20, n. 9, p. 778-82, 2004.
23. PADOVANI, R. M. et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev. Nutr.*, v. 19, n. 6, p. 741-60, 2006.
24. PREUSS, H. G.; ECHARD, B.; PERRICONE, N. V. et al. Comparing metabolic effects of six different commercial trivalent chromium compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 102, p. 1986-1990, 2008.
25. RADER, D. J. Effects of nonstatin lipid drug therapy on high-density lipoprotein metabolism. *Am. J. Cardiol.*, v. 91, p. 18E-23E, 2003.
26. RINK, C.; ROY, S.; KHANNA, S. et al. Transcriptome of the subcutaneous adipose tissue in response to oral supplementation of type 2 Leprdb obese diabetic mice with niacin-bound chromium. *Physiol Genomics*, v. 27, p. 370-379, 2006.
27. SANYAL, S.; KARAS, R. H.; KUVIN, J. T. Present-day uses of niacin: effects on lipid and non-lipid parameters. *Expert Opin Pharmacother*, v. 8, n. 11, p. 1711-7, 2007.
28. SHIBATA, K.; FUKUWATARI, T.; OHTA, M. et al. Values of water-soluble vitamin in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 51, p. 319-28, 2005.
29. SHILS, M. E. et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 401-12.
30. STEIN, E. A. Management of dyslipidemia in the high-risk patient. *Am. Heart J.*, St. Louis, v. 144, p. S43-S50, 2002.
31. STREJA, E.; KOVESDY, C. P.; STREJA, D. A. et al. Niacin and Progression of CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2015 pii: S0272-6386(15)00020-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.033. [Epub ahead of print]
32. [CNR] THE COUNCIL FOR RESPONSIBLE NUTRITION. *The safe use of supplements benefits good health*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition Leaflet, 1999.
33. TSUJI, T.; FUKUWATARI, T.; SASAKI, S. et al. Urinary excretion of vitamin B1, B2, B6, niacin, pantothenic acid, folate, and vitamin C correlates with dietary intakes of free-living elderly, female Japanese. *Nutrition Research*, v. 30, p. 171-8, 2010.
34. VANNUCCHI, H.; MORENO, F. S. Interaction of niacin and zinc metabolism in patients with alcoholic pellagra. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 50, p. 364-9, 1989.
35. XYDAKIS, A. M.; BALLANTYNE, C. M. Combination therapy for combined dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.*, v. 90, p. 21K-29K, 2002.



ÁCIDO FÓLICO

Denise Mafra

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Folato é um termo genérico para compostos que têm atividade similar ao ácido pteroilglutâmico; é uma vitamina hidrossolúvel cuja forma biologicamente ativa é o ácido tetra-hidrofólico (THF), que participa em várias reações de transferência de carbono para a biossíntese de nucleotídeos essenciais para a síntese de DNA e RNA. Esta vitamina está metabolicamente relacionada com a vitamina B₁₂, que também tem ação na transferência de carbonos. A deficiência em ambas as vitaminas tem efeitos clínicos semelhantes. Embora o folato esteja amplamente distribuído nos alimentos, sua deficiência é comum, acrescentando-se ainda o fato de que muitos medicamentos como fenitoína, primidona, barbitúricos, metotrexato, nitrofurantoína ou sulfasalazina podem causar depleção dessa vitamina.

O ácido fólico consiste em uma pterina reduzida ligada ao ácido p-aminobenzoico, formando o ácido pterico (Figura 19.1). O grupo carboxila da porção do ácido p-aminobenzoico é ligado por uma ligação peptídica a um α -amino grupo de glutamato, formando pteroilglutamato (PteGlu). As coenzimas podem ter até sete resíduos glutamatos adicionais ligados por ligações peptídicas, conhecidos como folato ou pteroil poliglutamato

conjugados (PteGlu_n). Folato é o nome trivial preferido para pteroilglutamato, embora tanto folato quanto ácido fólico possam ser utilizados como termos genéricos para incluir vários poliglutamatos. O PteGlu2 é algumas vezes referido como ácido fólico diglutamato e o PteGlu3, como ácido fólico triglutamato, e assim por diante.

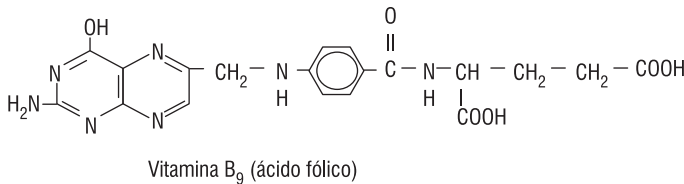


Figura 19.1. Ácido fólico.

Em 1992, o grupo do professor Kamen *et al.*⁴⁶ descobriu que o ácido fólico poderia entrar nas células por endocitose via receptor, existindo três isoformas de receptores (FR): FR-a, FR-b e FR-g, já identificados em tecidos humanos. No entanto, os receptores FR-g são encontrados somente em células hematopoiéticas e os FR-a e FR-b são largamente encontrados em células neoplásicas humanas. Com essa descoberta, o ácido fólico tem sido popularmente empregado em conjunto com drogas anticâncer para promover a entrada do medicamento na célula¹.

FONTES ALIMENTARES

O tetraidrofolato é adquirido da dieta ou por síntese microbiana no intestino. Boas fontes de ácido fólico são: brócolis, espinafre, ervilhas, grãos, feijão, lentilha, laranja. Fígado bovino e gema de ovos também contêm folato^{3,18} (Quadro 19.1).

Koebnick *et al.*²⁴ verificaram que dietas ricas em vegetais aumentavam as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de folato.

Quadro 19.1. Conteúdo de folato em alimentos

Alimento	Peso (g)	Folato (µg)
Figado de galinha cozido	100	770
Figado de peru cozido	100	666
Levedo de cerveja	16	626
Figado de boi cozido	100	220
Lentilha	99	179
Quiabo cozido	92	134
Feijão-preto cozido	86	128
Espinafre cozido	95	103
Soja verde cozida	90	100
Macarrão branco cozido	140	98
Rim de boi cozido	100	98
Amendoim	72	90
Folhas de couve cozidas congeladas	90	88
Aspargos (hastes)	60	84
Semente de girassol	56	77
Alface-romana	248	76
Suco de laranja fresco	85	75
Beterraba cozida	85	68
Couve-de-bruxelas cozida	78	67
Ervilhas secas	98	64
Abacate	100	62
Espinafre picado	30	58
Tofu	124	55
Mamão papaia	140	53
Brócolis picado cozido	85	52
Caranguejo cozido	100	51
Folhas de mostarda cozida	70	51

(continua)

Quadro 19.1. Conteúdo de folato em alimentos (*continuação*)

Alimento	Peso (g)	Folato (µg)
Suco de tomate	242	51
Amêndoa	78	50
Castanha assada	72	50
Gérmen de trigo	14	50
Arroz branco cozido	79	48
Ervilha-verde cozida	80	47
Suco de laranja refrigerado	249	45
Feijão cozido	127	45
Caju	65	44
Coração de alcachofra cozido	84	43
Nozes cortadas	60	40
Pistache	64	37
Banana	118	35
Salmão cozido	100	34
Semente de abóbora	57	33
Folhas de brócolis picadas	44	31
Laranja pequena	96	29
Manga média	207	29
Kiwi	76	29
Marisco no vapor	100	30
Pão branco	30	29
Couve-flor crua (50g) ou cozida	62	28
Iogurte com baixo teor de gordura	245	28
Melão-cantalupo	160	27
Morango fresco	152	27
Ostras cozidas	100	27
Vagem de ervilha cozida	80	26

(continua)

Quadro 19.1. Conteúdo de folato em alimentos (*continuação*)

Alimento	Peso (g)	Folato (µg)
Flores de brócolis cru	36	25
Milho cozido	75	25
Amora preta	72	25
Truta cozida	100	24
Noz-pecã cortada	60	23
Ovo cozido	48-50	20
Ostras cruas	100	16
Framboesa vermelha	60	16
Repolho verde cru ou cozido	75	15
Batata-doce assada	128	14
Batata assada com casca	122	13
Suco de abacaxi	125	13
Queijo <i>cheddar</i>	28,4	12
Leite	245	12
Chá-verde	237	12
Chá-preto	237	12
Cenoura crua	72	10
Purê de batata	105	8

DIGESTÃO, ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE DE FOLATO

Cerca de 80% do folato da dieta está presente como poliglutamatos. A biodisponibilidade e, portanto, o valor nutricional dos vários poliglutamatos conjugados e dos derivados de folato não são conhecidos; valores variando de 40 a 70% de disponibilidade de pteroilmonoglutamato são relatados para diferentes alimentos².

Os conjugados de folato são hidrolisados no intestino delgado pela hidrolase pteroilpoliglutamato [conjugase (EC 3.4.22.12)], uma peptidase

dependente de zinco do suco pancreático, da bile e da mucosa da borda em escova⁸. Como a conjugase é uma metaloenzima dependente de zinco, a deficiência deste mineral pode prejudicar a absorção do folato.

Canton e Cremin⁸ sugeriram que a absorção de uma dose-teste de folato poliglutamato pode ser um índice sensível do estado nutricional relativo ao zinco. Já a absorção de folato monoglutamato (de preparações farmacêuticas ou de alimentos) não é afetada pelo estado nutricional relativo ao zinco. O folato livre, liberado por ação da conjugase, é absorvido por transporte ativo no duodeno e no jejuno. O folato presente no leite está especialmente ligado à proteína ligadora específica, e esse complexo proteína-folato é absorvido intacto, sobretudo no íleo, por um mecanismo distinto do sistema de transporte ativo para a absorção do folato livre. A biodisponibilidade do folato do leite ou de dietas nas quais o leite está presente é consideravelmente maior que aquela do folato livre. A maioria do folato alimentar sofre metilação e redução dentro da célula da mucosa intestinal, portanto o folato que entra na circulação portal é principalmente 5-metiltetra-hidrofolato. Outros folatos nas formas monoglutamatos e deidrofolatos são também absorvidos; estes são reduzidos e metilados no fígado e secretados na bile. O fígado também capta vários folatos liberados pelos tecidos; novamente eles são reduzidos, metilados e secretados na bile.

O metiltetra-hidrofolato na circulação encontra-se ligado à albumina, e é disponível para captação pelos tecidos extra-hepáticos. Pequenas quantidades de outras formas de folato também podem circular no plasma (cerca de 10 a 15% do folato no plasma estão na forma de 10-formil-tetra-hidrofolato). A captação ocorre por processo mediado por carreador, formando poliglutamatos que não atravessam as membranas celulares.

O principal folato circulante é o metiltetra-hidrofolato, um substrato fraco para a formação de poliglutamatos. É necessária a dimetilação, pela ação da metionina sintetase, para a tomada efetiva do folato. Na deficiência em B₁₂, quando a atividade da metionina sintetase é prejudicada, há uma diminuição na retenção do folato nos tecidos. Sob condições normais, os folatos predominantes no fígado são pentaglutamatos, com pequenas quantidades de tetra e hexaglutamatos. A formação de poliglutamatos é controlada

pela disponibilidade de folato; em animais deficientes, as formas hexa a octaglutamatos predominam, ao passo que em animais suplementados são as formas tri a pentaglutamatos que se sobressaem no fígado.

Os eritrócitos contêm maiores concentrações de folato (poliglutamatos ligados à hemoglobina) que o plasma. A função desta ligação não é conhecida, mas acredita-se ser uma forma de armazenamento da vitamina em vez de representar um mecanismo de regulação da função da hemoglobina. O tetra-hidrofolato monoglutamato dimetilado é liberado pelos tecidos extra-hepáticos, e é transportado ao fígado ligado à proteína ligadora de folato no plasma. Os tecidos extra-hepáticos podem captar o tetra-hidrofolato livre, porém não podem captar o tetra-hidrofolato ligado a proteínas. No fígado, o tetra-hidrofolato é conjugado para ser armazenado ou remetilado e secretado na bile, da mesma forma que o folato absorvido recentemente. A biodisponibilidade do folato é, em grande parte, controlada pela absorção intestinal; o poliglutamil folato (forma predominante nos alimentos) deve ser desconjugado no intestino delgado, dependendo, portanto, de uma ação enzimática. A absorção deve ocorrer em pH ótimo e é saturável. A estabilidade de um dos principais folatos alimentares (5-metiltetra-hidrofolato) é influenciada pelo pH gástrico, e a presença de ácido ascórbico tem um maior efeito protetor, que ajuda a manter o folato no seu estado molecular funcional³². Além disso, outros fatores, como drogas (medicamentos) e suplementos com diferentes formas de folato, podem influenciar a biodisponibilidade desse nutriente¹⁵.

Há pouca perda de folato pela urina, pois o folato plasmático está ligado à proteína (tanto proteína ligadora de folato quanto albumina para metiltetra-hidrofolato), o que reduz sua filtração glomerular. Além disso, a borda em escova da célula renal também possui grande concentração de proteína ligadora de folato que pode reabsorver qualquer filtrado na urina. Entre os metabólitos do folato, o p-acetamidobenzoato e p-acetamidobenzoil-glutamato são excretados na urina; pterina é excretada sem mudanças, como isoxantopterina e outros compostos biologicamente não ativos. O total diário de circulação êntero-hepática do folato é equivalente a um terço da ingestão diária. A perda fecal de folato é pequena, uma vez que a absorção de

metiltetra-hidrofolato no jejuno é um processo muito eficiente. A excreção fecal de cerca de 450 nmol (200 µg) de folato por dia representa a síntese pela flora intestinal e não reflete a ingestão.

RECOMENDAÇÃO, INGESTÃO E FONTES ALIMENTARES

Estudos mais antigos de depleção/repleção para determinar a recomendação de folato, usando metiltetra-hidrofolato, sugeriam uma recomendação de 80 a 100 µg/dia. As reservas corporais totais de folato em adultos são de 17 µmol (7,5 mg), com meia-vida biológica de 101 dias. Estudos de excreção urinária de acetamido-p-aminobenzoil glutamato em indivíduos mantidos em dietas livres de folato sugerem que há catabolismo de cerca de 170 nmol (80 µg) de folato por dia. Durante a década de 1980, evidências acumuladas demonstraram que espinha bífida e outros defeitos do tubo neural estavam associados com a baixa ingestão de folato, e que o aumento da ingestão durante a gestação poderia ter papel protetor. Atualmente, a suplementação de folato no início da gestação está estabelecida, e tem resultado em diminuição significativa da incidência de defeitos no tubo neural. Entretanto, como o fechamento do tubo neural ocorre no 28º dia de gestação, antes de a mulher ter conhecimento da gestação, recomenda-se que toda mulher na idade fértil receba suplementos de folato. O defeito do tubo neural ocorre em cerca de 0,75 a 1% das gestações.

Trabalho realizado por Nogueira et al.³³, com suplementação com ferro, folato e zinco para adolescentes grávidas, verificou mudanças significativas nos parâmetros nutricionais de folato, indicando sua necessidade para esse grupo populacional.

No Quadro 19.2, encontram-se as recomendações de ingestão para o folato.

Quadro 19.2. Ingestão de referência de folato^{20,21}

Idade	EAR (µg/dia)	RDA (µg/dia)
0 – 6 meses	—	65 (AI)
7 – 12 meses	—	80 (AI)
1 – 3 anos	120	150
4 – 8 anos	160	200
9 – 13 anos	250	300
14 – 18 anos	330	400
>19 anos	320	400
Gestantes	520	600
Lactantes	450	500

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO INDIVÍDUO COM RELAÇÃO AO FOLATO

A avaliação bioquímica mais comum é feita por medidas de concentração no soro e nos eritrócitos. O folato sérico reflete essencialmente a ingestão recente, e o eritrocitário representa os estoques teciduais em um período mais longo. Valores plasmáticos acima de 14 nmol/L ou eritrocitários acima de 360 nmol/L são considerados normais. Geralmente são feitas análises de vitamina B₁₂ e folato ao mesmo tempo, pois a deficiência nas duas vitaminas pode provocar aumento nas concentrações de homocisteína; além disso, a diminuição de folato leva à redução nas concentrações de vitamina B₁₂, em virtude do bloqueio metabólico²⁰. No Quadro 19.3, pode-se observar alguns índices utilizados para avaliação do estado nutricional.

Quadro 19.3. Índices para avaliação do estado nutricional em relação ao folato e à vitamina B₁₂.²⁰

	Variação de referência		Deficiência	
	nmol/L	mg/L	nmol/L	mg/L
Folato soro	9,8 – 16,2	4,4 – 7,2	<6,8	<3
Folato eritrócito	420 – 620	185 – 270	<320	<140
Vitamina B ₁₂ sangue total	0,22 – 0,65	0,29 –	–	–
Vitamina B ₁₂ soro	0,14 – 0,52	0,87	<0,075	<0,10
Volume celular médio	–	0,19 –	>100 fL	>100 fL
Ácido metilmalônico soro	–	0,69	>1 µmol/L	>1 µmol/L
Homocisteína soro	–	–	>20 µmol/L	>20 µmol/L
FIGLU urina após 8 horas sobrecarga histidina	–	–	>50 µg/L	>50 µg/L
Excreção de vitamina B ₁₂ marcada (teste de Schilling)	16 – 45%	–	<5%	<5%
		16 – 45%		

DEFICIÊNCIA EM FOLATO

A deficiência em ácido fólico pode aumentar em situações como baixa ingestão, aumento da demanda durante crescimento, gravidez e lactação, má absorção, hemólises e doenças como leucemias. O etilismo crônico também está associado com a deficiência de folato. Algumas drogas induzem essa deficiência, como as quimioterápicas (p. ex., metotrexato), as antibacterianas (trimetoprima) e as antimaláricas (pirimetamina). Estas agem como inibidores da di-hidrofolato redutase, enzima necessária para a síntese de nucleotídeos e aminoácidos. Um número de drogas antiepilépticas, incluindo difenilidantoína (fenitoína) e, algumas vezes, fenobarbital e primidona, também podem causar deficiência em folato.

A deficiência em ácido fólico é relativamente comum; cerca de 8 a 10% da população de povos desenvolvidos tem reservas reduzidas. A anemia perniciosa afeta cerca de 0,13% da população, com ligeiro aumento nas mulheres. Essa deficiência produz anemia megaloblástica ou macrocítica com características semelhantes às da deficiência em vitamina B₁₂. Entretanto-

to, lesões de mucosa e outras manifestações clínicas, como defeitos no tubo neural ou hiperhomocisteinemia com danos vasculares, são bem conhecidas como consequência da deficiência em folato²⁵. A deficiência em folato pode também estar associada com complicações durante a gravidez, como abortos espontâneos, sangramentos e pré-eclâmpsia. As deficiências em vitamina B₁₂ e em folato associam-se com a doença psiquiátrica, embora os mecanismos subjacentes não sejam claros. Insônia, esquecimentos e irritabilidade que foram desenvolvidos durante o desenvolvimento da deficiência em folato respondem bem à administração da vitamina.

Outros trabalhos têm observado correlação entre deficiência em ácido fólico e câncer colorretal^{11,39}. Como o folato tem papel na síntese, no reparo e na metilação do DNA, isso seria a base da explicação do papel dessa vitamina na redução do risco do câncer, pois a hipometilação do DNA está envolvida na carcinogênese³⁵.

Hiper-homocisteinemia

O ácido fólico é essencial à metilação da homocisteína (Hcy) para formar metionina e para a biossíntese dos deoxinucleotídeos necessários para replicação do DNA. Assim, a deficiência em folato influencia nos níveis de Hcy. Por outro lado, o aumento dos níveis de Hcy é associado com doença vascular precoce^{6,16}, metilação diminuída do DNA dos linfócitos em mulheres²², retardo mental em crianças, problemas de desenvolvimento, alterações oclusivas e osteoporose.

A hiper-homocisteinemia promove aterosclerose, por meio do aumento do estresse oxidativo, danos na função endotelial e indução de trombose¹⁵. A suplementação de 400 µg de ácido fólico parece ajudar a reduzir a mortalidade cardiovascular³⁷.

De fato, Lee *et al.*²⁶ mostraram que a hiper-homocisteinemia induz disfunção endotelial em cérebros de ratos e que isso pode ser amenizado pela suplementação de ácido fólico. Entretanto, alguns estudos também mostram que a suplementação não parece melhorar a progressão da aterosclerose⁴⁵.

A suplementação com 5 mg de ácido fólico por dia durante quatro semanas em diabéticos tipo II reduziu os níveis de Hcy e essa redução se deve provavelmente ao aumento do *pool* intracelular de 5-metiltetra-hidrofolato, que pode servir como doador de metionina na reação da metionina sintase⁴³.

Li *et al.*²⁷ mostraram que, além de reduzir os níveis de Hcy, a suplementação de ácido fólico diminuiu a expressão da proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1), quimiocina que estimula a migração de monócitos para a camada íntima das artérias, na aorta de ratos com hiper-homocistemia. Algumas metanálises publicadas mostram que a suplementação com ácido fólico reduz o risco de infarto^{41,47}. No entanto, atenção deve ser dada à interpretação desses estudos.

Defeitos no tubo neural

Encefalia e espinha bífida são defeitos de nascença de etiologia multifatorial, relacionadas ao fechamento do tubo neural, e o ácido fólico reduz a prevalência de casos de defeitos no tubo neural, sendo a administração preconcepção (até 12 semanas antes) indicada para gestantes – 600 µg por dia¹⁴. No entanto, o mecanismo pelo qual o ácido fólico reduz o risco durante essa fase crucial do desenvolvimento do tubo neural embrionário ainda é desconhecido. Uma possível explicação é que, com a deficiência em ácido fólico, não haja metilação pós-traducional da arginina e histidina no citoesqueleto, sendo isso necessário para a diferenciação do tecido neural⁵.

Estudos mostram que mulheres que tiveram complicações durante a gestação apresentaram autoanticorpos contra receptores de folato, que bloqueiam a entrada desta vitamina na célula³⁸. A causa do defeito no tubo neural é considerada multifatorial, porém os trabalhos mostram que o ácido fólico pode prevenir 70% desse defeito³⁰.

Estimativas recentes mostram que, nos Estados Unidos e Canadá, o consumo adicional de 100 a 150 µg/dia de ácido fólico pela fortificação alimentar tem sido efetivo na redução da prevalência de defeitos no tubo neural⁴.

Anemia megaloblástica

A deficiência tanto em folato quanto em vitamina B₁₂ resulta na anemia megaloblástica – liberação na circulação de eritrócitos imaturos em virtude de falha no processo normal de maturação na medula óssea. Pode também haver baixa contagem de leucócitos e plaquetas, bem como aumento do número de neutrófilos hipersegmentados. A deficiência em ferro pode mascarar a anemia megaloblástica por causa da deficiência em folato e em vitamina B₁₂. Em razão do dano neurológico que acompanha a deficiência em B₁₂, a condição é geralmente conhecida como anemia perniciosa. A causa da megaloblastose é uma depressão da síntese de DNA como resultado da diminuição da atividade da timidilato sintetase, enzima dependente de folato, com uma síntese de RNA normal.

Depressão e demência

O ácido fólico também tem importante papel na síntese do tetra-hidrobiopterina, um cofator essencial para hidroxilação da fenilalanina e triptofano, que estão envolvidos com a síntese de dopamina e noradrenalina. Vários estudos clínicos mostram associação entre alterações depressivas e reduzidos níveis de ácido fólico. Alguns trabalhos observaram que a terapia com antidepressivos e ácido fólico aumenta o efeito terapêutico⁷. Também observou-se que altos níveis de Hcy eram associados com danos cognitivos e demência, e que o ácido fólico aumenta a síntese de ácidos graxos poli-insaturados que são importantes na prevenção da demência e da doença de Alzheimer¹².

Alzheimer

Elevados níveis de homocisteína, além de serem relacionados ao risco cardiovascular, podem também estar relacionados a um risco aumentado de desenvolvimento de doença de Alzheimer. Autores sugerem que a deficiência

de folato pode ter importante papel no aumento do dano no DNA mitocondrial e nuclear, o que pode causar envelhecimento acelerado do cérebro¹³.

Assim, alguns estudos sugerem que a suplementação com folato pode diminuir o risco de demência pela redução dos níveis de homocisteína²⁹. Em contraste, uma revisão sistemática recente mostrou que a suplementação parece não lentificar o declínio na cognição, nem modificar o comportamento dos pacientes com doença de Alzheimer²⁸.

DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

Pacientes com DRC frequentemente apresentam deficiência de ácido fólico e elevadas concentrações plasmáticas de homocisteína. Vários estudos clínicos com suplementação de ácido fólico para esses pacientes já foram realizados; no entanto, a grande maioria mostrou resultados contraditórios sobre a redução dos níveis de Hcy. Pesquisadores recentemente observaram em 55.636 pacientes em hemodiálise que a suplementação com ácido fólico reduz a mortalidade cardiovascular¹⁰.

Toxicidade

O ácido fólico não é tóxico, mas deve haver certa preocupação pelo fato de que altas doses podem mascarar a anemia perniciosa. Entretanto, esse efeito é estabelecido apenas com ingestão superior a 5 mg. As evidências relacionadas com doses de 1 mg ou menores ocorrem quase inteiramente em casos de administração de ácido fólico injetável. Evidências científicas emergentes sugerem que o ácido fólico também pode reduzir o risco de aterosclerose e doenças do coração. A maioria dos estudiosos concorda que uma ingestão de 1.000 µg de ácido fólico total incluindo o folato dos alimentos não apresenta riscos identificáveis de efeitos adversos conhecidos¹⁹. Há alguma evidência de que a suplementação com folato acima de 350 µg/dia pode prejudicar a absorção de zinco, e ingestão acima de 5 mg/dia tem sido associada com o aumento da frequência de crises em indivíduos epiléticos.

Em níveis de ingestão moderadamente altos, os suplementos de folato podem mascarar a anemia por deficiência em vitamina B₁₂. Portanto, suplementos ricos em folato não são recomendados para vegetarianos estritos ou para idosos que estão em risco de deficiência em vitamina B₁₂. Alta ingestão de folato pode prevenir o desenvolvimento da anemia megaloblástica em indivíduos idosos com deficiência em vitamina B₁₂ devida à atrofia gástrica, entretanto não evita a degeneração irreversível da medula espinhal. Como já mencionado, o folato em altas doses também poderia antagonizar a ação de anticonvulsivantes utilizados no controle da epilepsia (condição que afeta cerca de 2% da população), aumentando a frequência das crises. O valor de UL recomendado para o ácido fólico é 1.000 µg/dia para adultos.

Perspectivas de saúde

Mais estudos são necessários sobre a ingestão de folato na dieta brasileira, embora já esteja aprovada a normativa de obrigatoriedade de adição de ácido fólico nas farinhas de trigo e de milho comercializadas no país. Essa medida poderá ter impactos positivos na saúde da população, contribuindo para a redução do risco de defeitos do tubo neural e com a possibilidade de auxiliar na redução dos níveis de Hcy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSARAF, Y.G.; LEAMON, C.P.; REDDY, J.A. The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment. *Drug Resist Updat*, v. 17, n. 4-6, p. 89-95, 2014.
2. BATES, C. J.; HESEKER, H. Human bioavailability of vitamins. *Nutr. Rev.*, v. 7, p. 93-128, 1994.
3. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Oxford University Press, 1997, 573p.
4. BERRY, R. J. et al. Fortification of flour with folic acid. *Food Nutr. Bull.*, v. 31, suppl. 1, p. 522-35, 2010.
5. BJORKLUND, N. K.; GORDON, R. A hypothesis linking low folate intake to neural tube defects due to failure of post-translation methylations of the cytoskeleton. *Int. J. Dev. Biol.*, v. 50, n. 2-3, p. 135-41, 2006.

6. BOUSHEY, C. J. et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *J. Am. Med. Assoc.*, v. 274, p. 1049-57, 1995.
7. BROCADO, P. S. et al. Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Neuropharmacology*, v. 54, p. 464- 73, 2008.
8. CANTON, M.; CREMIN, F. L. The effect of dietary zinc depletion and repletion in rats: zinc concentration in various tissues and activity of pancreatic γ -glutamyl hydrolase (EC 3.4.22.12) as indices of zinc status. *Br. J. Nutr.*, v. 64, p. 201-9, 1990.
9. CHANDLER, C. J. et al. Pteroylpolyglutamate hydrolase from human jejunal brush border: Purification and characterization. *J. Biol. Chem.*, v. 261, p. 928-33, 1986.
10. CHIEN, S.C.; LI, S.Y.; CHEN, Y.T.; et al. Folic acid supplementation in end-stage renal disease patients reduces total mortality rate. *J. Nephrol.*, v.26, n.6, p.1097-104, 2013.
11. CHOI, S. W.; MASON, J. B. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J. Nutr.*, v. 130, p. 129-32, 2000.
12. DAS, U. N. Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease – but how and why? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 78, p. 11-9, 2008.
13. FENECH, M. Folate, DNA damage and the aging brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 131, n. 1, p. 236-41, 2010.
14. GREEN, N. S. Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J. Nutr.*, v. 132, suppl. 8, p. 2356-60, 2002.
15. GREGORY, J. F. Case study: Folate bioavailability. *J. Nutr.*, v. 131, p. 1376-82, 2001.
16. GUO, H. et al. Plasma homocysteine levels in patients with early coronary artery stenosis and high risk factors. *Jpn. Heart J.*, v. 44, n. 6, p. 865-71, 2003.
17. GUTHIKONDA, S.; HAYNES, W. G. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, v. 8, n. 2, p. 100-6, 2006.
18. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
19. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Council for Responsible Nutrition, 1997, 20p.
20. HERBERT, V. Recommended dietary intakes (RDI) of folate in human. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 45, p. 661-70, 1987.
21. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 12 jan. 2015.
22. JACOB, R.A. et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J. Nutr.*, v. 64, p. 1204-12, 1998.
23. KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B₁₂ and folate. *Clin. Chem.*, v. 46, n. 8, p. 1277-83, 2000.
24. KOEBNICK, C. et al. Folate status pregnancy in women is improved by longterm high vegetable intake compared with the average western diet. *J. Nutr.*, v. 131, p. 733-9, 2001.
25. KRISHNASWAMY, K.; NAIR, K. M. Importance of folate in human nutrition. *Br. J. Nutr.*, v. 85, suppl. 2, p. 115-24, 2001.

26. LEE, H. et al. Effects of dietary folic acid supplementation on cerebrovascular endothelial dysfunction in rats with induced hyperhomocysteinemia. *Brain Res.*, v. 23, p. 139-47, 2004.
27. LI, M. et al. Folic acid reduces chemokine MCP-1 release and expression in rats with hyperhomocysteinemia. *Cardiov. Pathol.*, v. 16, p. 305-9, 2007.
28. LI, M.M.; YU, J.T.; WANG, H.F. et al. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Alzheimer Res.*, v.11, n. 9, p.844-52, 2014.
29. LUCHSINGER, J. A. et al. Higher Folate Intake is Related to Lower Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly. *J. Nutr. Health Aging*, v. 12, n. 9, p. 648-50, 2008.
30. MCLONE, D. G. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. *Childs Nerv. Syst.*, v. 19, n. 7-8, p. 537-9, 2003.
31. MCPARTLIN, J. et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet*, v. 341, p. 148-9, 1993.
32. NG, X. et al. Physicochemical effect of pH and antioxidants on monoand triglutamate forms of 5-methyltetrahydrofolate, and evaluation of vitamin stability in human gastric juice: Implications for folate bioavailability. *Food Chemistry*, v. 106, p. 200-10, 2008.
33. NOGUEIRA, N. N. et al. Mudanças na concentração plasmática de zinco e ácido fólico em adolescentes grávidas submetidas a diferentes esquemas de suplementação. *Cad. Saúde Pública*, v. 18, p. 109-18, 2002.
34. PENNINGTON, J. A. T.; VAN HUBBARD, S. Derivation of daily values used for nutrition labeling. *J. Am. Diet. Assoc.*, n. 97, p. 1407-12, 1997.
35. POWERS, H. J. Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer with reference to colorectal and cervical cancer. *J. Nutri.*, v. 135, p. 2960-6, 2005.
36. REINO UNIDO. Department of Health. *Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom*. Londres: HMSO, 1991.
37. RIMM, E. B. et al. Folate and vitamin B6 form diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *J. Am. Med. Assoc.*, v. 279, p. 359-64, 1998.
38. ROTHENBERG, S. P. et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. *N. Engl. J. Med.*, v. 8, n. 350, p. 134-42, 2004.
39. RYAN, B. M.; WEIR, D. G. Relevance of folate metabolism in the pathogenesis of colorectal cancer. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 138, p. 164-76, 2001.
40. SCIENTIFIC COMMITTEE FOR FOOD. *Nutrient and energy intakes for the European Community*. Luxemburgo: Commission of the European Communities, 1993.
41. WANG, X. et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, v. 369, p. 1876-82, 2007.
42. WILSON, R. D. et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J. Obstet. Gynecol. Can.*, v. 25, n. 11, p. 959-73.
43. YEGNANARAYAN, R. et al. A comparative study of the glycemic control of various antidiabetic agents and the role of homocysteine in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes and its Complication*, v. 22, p. 104-11, 2008.
44. ZHAO, H.; YUNG, L. Y. L. Selectivity of folate conjugated polymer micelles against different tumor cells. *Int. J. Pharmaceutics*, v. 12, p. 256-68, 2008.

45. ZOUNGAS, S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (Asfat) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 47, n. 6, p. 1108-16, 2006.
46. WEITMAN, R. H.; LARK, L. R.; CONEY, D. W. et al. Distribution of folate receptor GP38 in normal and malignant cell lines and tissues. *Cancer Res.*, v. 52, p. 3396-401, 1992.
47. YANG, H.T.; LEE, M.; HONG, K.S. et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Intern. Med.* v. 23, p. 745-54, 2012.



VITAMINA B₁₂ (COBALAMINA)

Denise Mafra

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O termo vitamina B₁₂ refere-se à família de substâncias compostas de anéis tetrapirrol ao redor de um átomo central de cobalto com um nucleotídeo unido a esse átomo. É a única entre todas as vitaminas que contém não só uma molécula orgânica complexa, mas também um elemento traço essencial, o cobalto²⁵. É também chamada de cobalamina e, dependendo de outros compostos ligados à molécula, pode ser encontrada na forma de metilcobalamina, hidroxicobalamina, aquacobalamina, cianocobalamina e deoxiadenosilcobalamina. Quimicamente, o termo vitamina B₁₂ refere-se à hidroxicobalamina e à cianocobalamina¹². A forma predominante no soro é a metilcobalamina, e no citosol, a deoxiadenosilcobalamina.

A vitamina B₁₂ é um cofator essencial para duas enzimas, a metilmalonil-CoA mutase (EC 5.4.99.2), que está envolvida na conversão dos ácidos propiônicos em succínico, necessária para o metabolismo dos lipídios, e a metionina sintetase, que controla dois processos importantes: síntese dos ácidos nucleicos e reações de metilação do organismo.

A deficiência leva a duas grandes complicações: anemia megaloblástica e neuropatia. Outro evento relacionado à deficiência em B₁₂ é o aumento

dos níveis de homocisteína, o que pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose.

As reservas corporais totais da vitamina B₁₂ são de 2,5 a 3,9 mg, com as reservas mínimas desejáveis de cerca de 1 mg (0,3 mol), sendo o fígado o principal local de armazenamento².

A cianocobalamina foi a primeira forma na qual a vitamina foi isolada, não sendo um importante vitâmero de ocorrência natural. No entanto, a estrutura da vitamina B₁₂ (<http://www.nutrinfo.com.ar>) é mais estável à luz que outros vitâmeros e, portanto, comumente utilizada em preparações farmacêuticas (Figura 20.1). A fotólise de cianocobalamina em solução leva à formação de aquocobalamina e hidroxicobalamina, dependendo do pH. A hidroxicobalamina também é utilizada em preparações farmacêuticas, e sua retenção é melhor depois da administração parenteral que a da cianocobalamina.

Pequenas quantidades de cianocobalamina são encontradas na circulação (cerca de 2% do total de B₁₂ no plasma), aparentemente como parte do metabolismo de cianeto derivado de alimentos e tabaco, não sendo encontrada nos eritrócitos ou tecidos. Se não for convertida para aquo ou hidroxicobalamina, a cianocobalamina pode ter ação antivitaminica, sendo envolvida nos danos neurológicos associados com a intoxicação crônica por cianeto, observados em partes do oeste da África, onde a base alimentar é a mandioca, rica em glicosídeos cianogênicos.

FONTES E FUNÇÕES DA VITAMINA B₁₂

Alimentos de origem animal são as únicas fontes naturais de vitamina B₁₂, como produtos lácteos, carne, fígado, peixes e ovos, que adquirem a vitamina indiretamente das bactérias²⁵ (Quadro 20.1). A biodisponibilidade da vitamina B₁₂ de carne de peixe, carneiro e frango é, em média, 42%, 56 a 89% e 61 a 66%, respectivamente. A vitamina B₁₂ de ovos parece ser pouco absorvida (< 9%) comparada a outros produtos de origem animal. Em torno de 50% da vitamina B₁₂ alimentar são absorvidos por indivíduos com função

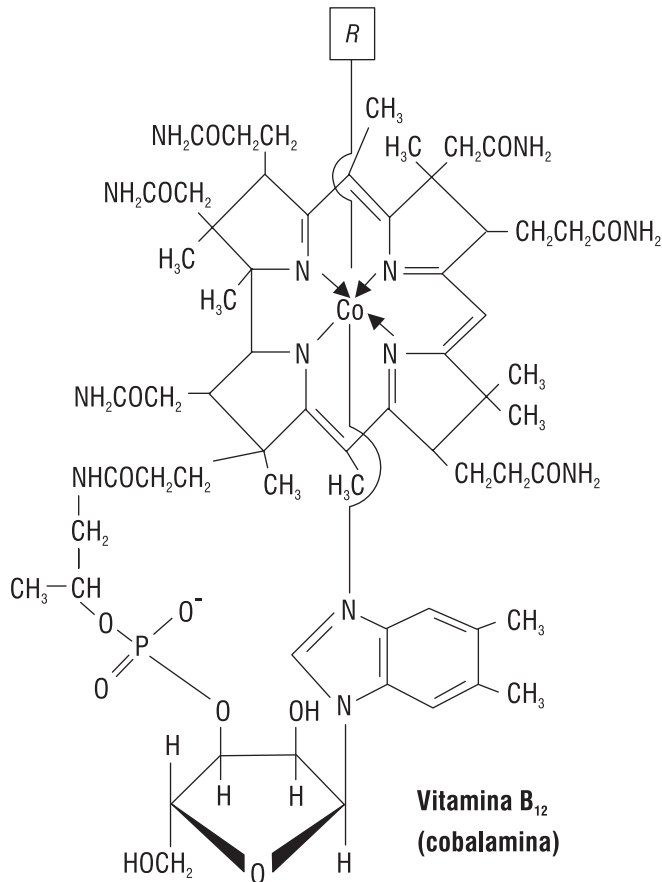


Figura 20.1. Estrutura da vitamina B₁₂.

Fonte: <http://www.nutrinfo.com.ar>

gastrointestinal normal. Cereais matinais fortificados parecem ser boas opções para vegetarianos e idosos²⁶. Como já mencionado, a vitamina B₁₂ funciona como cofator para duas enzimas, a metilmalonil-CoA mutase e a metionina sintetase². A metilmalonil-CoA mutase surge diretamente como uma intermediária no catabolismo da valina e é formada pela carboxilação de propionil-CoA originária do catabolismo de isoleucina, de colesterol e, raramente, de ácidos graxos com número ímpar de átomos de carbono.

Quadro 20.1. Conteúdo de vitamina B₁₂ em 100g dos alimentos⁷

Alimento (100g)	Peso (g)
Bife de fígado cozido	112
Mariscos no vapor	99
Ostras cozidas	27
Fígado de frango cozido	19
Ostras cruas	16
Coração cozido	14
Arenque cozido	10
Caranguejo cozido	9
Truta cozida	5
Salmão cozido	2,8
Carne bovina cozida	2,5
Carneiro cozido	2,4
Atum cozido	1,8
Camarão cozido	1,5
Iogurte com pouca gordura	0,57
Leite desnatado	0,38
Leite integral	0,33
Queijo <i>cottage</i>	2,81
Carne de porco cozida	0,60
Ovo cozido	1,0
Frango cozido (carne clara)	0,36
Frango cozido (carne escura)	0,32
Queijo <i>cheddar</i>	0,84

A metilmalonil-CoA mutase necessita de adenosilcobalamina para converter L-metilmalonil-CoA à succinil-CoA, em uma reação de isomerização. Na deficiência em B₁₂, a atividade dessa enzima é muito reduzida, embora haja indução da apoenzima cerca de 1,5 a 5 vezes acima da observada em animais controle. Como resultado dessa diminuição na mutase, há acúmulo de metilmalonil-CoA. Esta será hidrolisada para gerar o ácido metilmalônico, que será excretado pela urina. O excesso de metilmalonil-CoA inibe a síntese de ácidos graxos a partir de acetil-CoA em concentrações da ordem das encontradas em tecidos de animais deficientes em B₁₂. Quando em excesso, a metilmalonil-CoA mutase passa a ser substrato para a síntese de ácidos graxos de cadeia ímpar ramificados. Isso ocorre porque pode haver

a reversão da reação mediada pela propionil-CoA carboxilase, que passa a catalisar a formação de propionil-CoA a partir de metilmalonil-CoA. Quando ocorre acúmulo de propionil-CoA, o ácido graxo sintetase passa a utilizá-la no lugar da acetil-CoA e isto leva à formação de pequenas quantidades de ácidos graxos com número ímpar de carbonos.

A propionil-CoA inibe a glutamato N-acetiltransferase (EC 2.3.1.1) competitivamente com respeito à acetil-CoA, formando N-propionilglutamato. Diferentemente do N-acetilglutamato, este não é um ativador da carbamil fosfato sintetase e resultado da diminuição da síntese de ureia, a vitamina B₁₂ pode estar associada com intolerância à proteína, com concentração elevada de amônia no sangue. A acidúria metilmalônica também pode ocorrer sem qualquer evidência de deficiência em B₁₂, como resultado de defeito genético, tanto na metilmalonil-CoA mutase quanto na síntese de adenosilcobalamina. Em alguns casos, a condição é uma síndrome de dependência da vitamina e responde a ingestão muito alta da vitamina B₁₂. Embora os pacientes apresentem retardo mental, falha no desenvolvimento, hipo ou hiperglicemia intermitente e intolerância à proteína, não desenvolvem anemia megaloblástica nem degeneração neurológica associada com a deficiência em B₁₂. A metionina sintetase necessita da metilcobalamina para a transferência do grupo metil do metiltetraidrofolato à homocisteína para formar metionina tetraidrofolato. O metabolismo da metionina e homocisteína está representado na Figura 20.2.

As deficiências em ácido fólico e/ou vitamina B₁₂ são reconhecidas como causa não genética de homocistinúria e/ou hiper-homocisteinemia¹⁴.

ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E METABOLISMO DE B₁₂

Há duas vias de absorção da vitamina B₁₂, uma associada ao fator intrínseco e outra por difusão passiva, sendo a primeira um processo de absorção ativa, que necessita de condições normais do estômago, do fator intrínseco, de enzimas pancreáticas e do íleo terminal funcionando adequadamente. A vitamina deve ser liberada da proteína da dieta no estômago, pela ação do

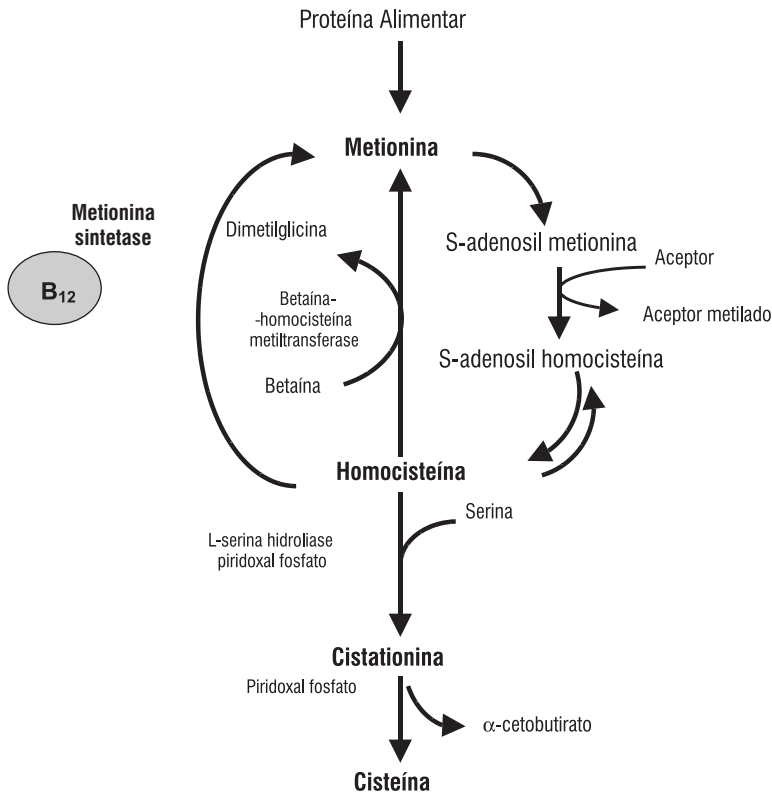


Figura 20.2. Metabolismo da metionina e da homocisteína.

ácido gástrico e da pepsina. A vitamina livre se liga à proteína R no estômago, ou seja, uma cobalofilina, proteína secretada na saliva, nos sucos gástrico e intestinal e no soro. Essa proteína é degradada pelas enzimas pancreáticas que agem em meio alcalino no intestino delgado; assim, a vitamina B₁₂ (fator extrínseco) se liga ao fator intrínseco (FI), uma glicoproteína de 60-kDa, que é secretada pelas células gástricas parietais, as quais também secretam ácido clorídrico. O estímulo para essa secreção ocorre a partir do nervo vago, histamina, gastrina e insulina. Assim, o complexo vitamina B₁₂-FI é mais estável porque essa proteína sofre uma mudança na sua conformação, aumentando a resistência à proteólise, liga-se aos receptores no íleo distal

e é absorvida por fagocitose¹⁴. Normalmente, o fator intrínseco é secretado em quantidades bem maiores que o necessário para a ligação e a absorção da vitamina B₁₂ da dieta, que necessita apenas de cerca de 1% do total de fator intrínseco disponível.

Não é certo se o complexo vitamina B₁₂-FI é absorvido intacto nas células da mucosa ou se a vitamina é transferida do complexo para a ligação intracelular, deixando o apofator intrínseco na superfície da mucosa. Embora haja boa evidência para a endocitose mediada por receptor do complexo vitamina B₁₂-FI para dentro do enterócito, parece não haver envolvimento do lisossomo na liberação da B₁₂ livre, diferentemente de outras endocitoses mediadas por receptores. Estudos histoquímicos mostram o fator intrínseco apenas na superfície da mucosa. A absorção da vitamina B₁₂ é limitada pelo número de sítios ligadores de vitamina B₁₂-FI na mucosa do íleo, portanto não mais que 1 a 1,5 µg (0,7-1,1 nmol) de uma dose oral única da vitamina podem ser absorvidos. A absorção também é lenta; o pico de concentração no sangue não é alcançado antes de seis a oito horas depois de uma dose oral⁴. A vitamina circula no plasma ligada à transcobalamina (TC) I, II e III; a TC I se liga a aproximadamente 80% da vitamina B₁₂ e a TC II (sintetizada no fígado), a menos de 20%. Entretanto, é sob esta última forma que ocorre a entrada nas células. A excreção de vitamina B₁₂ se dá pelas fezes, sendo proveniente da síntese bacteriana, da bile e da vitamina que não foi absorvida da dieta. Excesso de vitamina no plasma (após dose administrada pela via parenteral) é eliminado pela via urinária. A quantidade de vitamina excretada diariamente é de aproximadamente 0,1 a 0,2% do estoque total corporal²¹.

RECOMENDAÇÕES DE VITAMINA B₁₂

A maioria das recomendações de vitamina B₁₂ foi baseada em quantidades fornecidas por via parenteral para manter a saúde de pacientes com anemia perniciosa decorrente de problemas de absorção dessa vitamina. Tal fato superestima as recomendações normais, uma vez que não considera a circulação enteroepática da vitamina. Em populações com problemas de absorção, ela é excretada na bile com perda nas fezes, ao passo que em indivíduos saudáveis

a B₁₂ é reabsorvida quase completamente. A perda diária é de cerca de 0,1% das reservas corporais em indivíduos com circulação enteroepática normal da vitamina; nessa base, a recomendação é de cerca de 1 a 2,5 µg/dia.

Os valores de Noael (*No Observed Adverse Effect Level*) foram fixados em 3.000 µg e o Loael (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) não foi estabelecido⁸. Ainda não há dados científicos suficientes para estimar o valor de UL¹¹.

As recomendações propostas para os Estados Unidos e Canadá¹¹ estabelecem os valores constantes no Quadro 20.2.

Quadro 20.2. Ingestão de referência de vitamina B₁₂¹¹

Idade	EAR (µg/dia)	RDA (µg/dia)
0 – 6 meses	–	0,4 AI
7 – 12 meses	–	0,5 AI
1 – 3 anos	0,7	0,9
4 – 8 anos	1,0	1,2
9 – 13 anos	1,5	1,8
>14 anos	2,0	2,4
Gestantes	2,2	2,6
Lactantes	2,4	2,8

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA B₁₂

Diferentemente do folato, a deficiência alimentar em B₁₂ é rara, apesar de a vitamina ser encontrada apenas em alimentos de origem animal e em algumas bactérias. Entretanto, a anemia perniciosa devido à falta de B₁₂ ocorre normalmente como resultado de um defeito no mecanismo de absorção intestinal da vitamina. As alterações no transporte ou erros inatos do metabolismo da cobalamina podem ser outros fatores desencadeantes ou promotores da deficiência.

A gastrite atrófica é um problema relativamente comum com o avanço da idade; nos primeiros estágios da deficiência, há dificuldade na secreção ácida, mas a secreção do fator intrínseco ainda é normal. Entretanto, por

causa da falha na liberação da vitamina das proteínas alimentares, pode ocorrer depleção de vitamina B₁₂².

A insuficiência pancreática pode, portanto, ser um fator para o desenvolvimento da deficiência em vitamina B₁₂, desde que a falha para hidrolisar a cobalofilina resulte na excreção de cobalofilina ligada à vitamina B₁₂, ao invés de transferência para o fator intrínseco¹⁷.

Pacientes HIV-positivos desenvolvem a deficiência, que pode ser decorrente de alterações no organismo que prejudiquem a absorção do complexo vitamina B₁₂-FI. O único grupo da população realmente em risco de deficiência alimentar é o dos vegetarianos estritos, e devem ser suplementados¹⁹. No entanto, a raridade da deficiência em B₁₂ entre indivíduos que não têm na alimentação fontes aparentes dessa vitamina sugere que quantidades significativas poderiam ser obtidas da flora intestinal. A vitamina desta fonte poderia ser absorvida por difusão passiva no intestino grosso.

A deficiência em TC II resulta em doenças graves, como anemia megaloblástica, anormalidades imunológicas e problemas intestinais nos primeiros meses de vida²¹. Além disso, parece que a deficiência em B₁₂ também está relacionada ao retardo do crescimento intrauterino¹⁶.

Atualmente, a deficiência em B₁₂ tem sido relatada também no paciente submetido à cirurgia bariátrica, na qual os pacientes são suplementados por via oral (350 a 500 µg/dia), intramuscular (1.000 µg/mês ou 3.000 µg a cada 6 meses), nasal (500 µg/semana) ou sublingual (500 µg/dia)¹³. O Quadro 20.3 demonstra as etapas que podem estar envolvidas com a deficiência em B₁₂.

Quadro 20.3. Metabolismo da cobalamina e etiologias da deficiência¹

Etapas	Alterações do metabolismo	Etiologias
Ingestão	Alimentos	Vegetariano estrito
Digestão	Secreções gástricas (HCl e pepsina); fator intrínseco; secreções pancreáticas e biliares	Gastrectomias; síndrome da não dissociação da vitamina B ₁₂ (ou má-digestão das cobalaminas alimentares)

(continua)

Quadro 20.3. Metabolismo da cobalamina e etiologias da deficiência¹ (continuação)

Etapas	Alterações do metabolismo	Etiologias
Absorção	Fator intrínseco	Ressecções ileais; má-absorção
Transporte	Transcobalaminas	Déficits congênitos de transcobalamina II
Metabolismo intracelular	Déficits de enzimas intracelulares	Déficits congênitos

A hiper-homocisteinemia (HHcy) é muito comum em pacientes com doença de Parkinson, particularmente aqueles que recebem tratamento com L-dopa. Além disso, existem trabalhos mostrando que há uma associação positiva entre HHcy e deficiência em vitaminas do grupo B com esclerose múltipla, depressão e epilepsia. Assim, é recomendado ingestão adequada de vitaminas para pacientes com doenças neuropsiquiátricas. Pessoas idosas são um grupo de alto risco, no qual a deficiência em vitamina B₁₂ e HHcy são relacionadas com doenças neurodegenerativas e o tratamento com vitaminas do complexo B pode melhorar a função cerebral⁹.

Vale ressaltar que, como a anemia é o sintoma precoce comum levando ao diagnóstico da deficiência em vitamina B₁₂, os sintomas neurológicos são considerados manifestações tardias e ocorrem depois da anemia¹⁴.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À VITAMINA B₁₂

A determinação da cobalamina sérica é ainda o método padrão para diagnóstico de deficiência em cobalamina, definida como <150 pg/mL. Porém, a análise de substratos das duas enzimas dependentes de cobalamina (ácido metilmalônico e homocisteína) é, atualmente, a técnica mais acurada para avaliar a deficiência em cobalamina intracelular⁷. O ácido metilmalônico aumenta na deficiência em B₁₂, mas não na deficiência em folato, na qual os valores ficam acima dos normais (0,1 a 0,4 µmol/L), alcançando de 50 a 100

μmol/L. A homocisteína é elevada tanto na deficiência em cobalamina quanto em folato e piridoxina, e em pacientes com erros inatos do metabolismo de enzimas associadas à homocisteína. Os valores normais de homocisteína dependem de vários fatores, entre eles sexo e idade. Mulheres têm de 6 a 12 μmol/L e homens, de 8 a 14 μmol/L (com idade inferior a 60 anos).

NOVAS HIPÓTESES SOBRE A VITAMINA B₁₂

Existem várias hipóteses recentes sobre as funções da vitamina B₁₂ e sua relação com algumas doenças, mas ainda há muitas questões sem respostas, como qual a explicação para níveis elevados de cobalamina em pacientes oncológicos? Isso seria um fator de risco ou de desenvolvimento de neoplasias? Existem também algumas questões sobre vitamina B₁₂ e danos hepáticos²⁴.

Geissbuhler et al.⁵ observaram que níveis elevados de vitamina B₁₂ foram preditores de mortalidade em pacientes com câncer. No entanto, existem controvérsias sobre a vitamina B₁₂ e câncer²⁴. Estudos recentes mostram que a vitamina B₁₂ pode ser usada como veículo para drogas anticancerígenas, sendo uma esperança para novos tratamentos⁴. Além disso, um trabalho mostrou que a deficiência em B₁₂ causa disfunção autonômica e que a suplementação dessa vitamina parece reverter esse quadro²². Estudos também demonstram que pessoas que inalam óxido nítrico como droga ilícita podem apresentar a inativação da vitamina B₁₂ pela oxidação do cobalto e desenvolver deficiência dessa vitamina¹⁷.

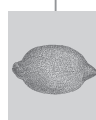
Recentes estudos têm observado relação entre excesso ou deficiência de cobalamina e doenças dermatológicas como vitiligo, estomatite aftosa e dermatite atópica³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRÈS, E. et al. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev. Med. Interne*, v. 26, n. 12, p. 938-46, 2005.
2. BAIK, H. W.; RUSSELL, R. M. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu. Rev. Nutr.*, Palo Alto, v. 19, p. 357-7, 1999.

3. BRESCOLL, J.; DAVELUY, S. A Review of Vitamin B12 in Dermatology. *Am. J. Clin. Dermatol.* 6 jan. 2015.
4. CHANARIN, I. *The megaloblastic anaemias*. 3. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990.
5. CHANDRA, T. et al. Vitamin B12 and a-ribonucleosides. *Tetrahedron*, v. 64, p. 9-38, 2008.
6. GEISSBUHLER, P. et al. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J. Pain Symptom Manage*, v. 20, n. 2, p. 93-103, 2000.
7. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
8. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
9. HERBERT, V. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B12 in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 45, p. 671-8, 1987.
10. HERRMANN, W. et al. Review of the role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric disorders—current evidence and preliminary recommendations. *Fortschr Neurol Psychiatr.*, v. 75, n. 9, p. 515-27, 2007.
11. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 2001.
12. KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs. vitamin B12 and folate. *Clin. Chem.*, Washington, v. 46, n. 8, p. 1277-83, 2000.
13. KOCH, T. R.; FINELLI, F. C. Gastroenterol. *Clin. of North America*, v. 39, n. 1, p. 109-24, 2010.
14. LINDENBAUM, J. et al. Diagnostic of cobalamin deficiency: II Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am. J. Hematol.*, Nova York, v. 34, p. 99, 1990.
15. MAAMAR, M. et al. Contribution of spinal MRI for unsuspected cobalamin deficiency in isolated sub-acute combined degeneration. *Eur. J. Inter. Med.*, v. 19, n. 2, p. 143-5, mar. 2008.
16. MUTHAYYA, S.; KURPAD, A. V.; DUGGAN, C. P. et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterine growth retardation in urban South Indians. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2006. [Epub ahead of print].
17. NICOLAS, J. P.; GUÉANT, J. L. Gastric intrinsic factor and its receptor. In: WICKRAMASINGHE, S. N. (ed.). *Megaloblastic anaemias, clinical haematology*. Londres: Bailliere Tindall, 1995. p.515-31.
18. NITIN, K. et al. Nitrous Oxide Whippit. Abuse Presenting with Cobalamin Responsive Psychosis. *J. Med. Toxicol.*, v. 2, n. 2, 2006.
19. PAWLAK, R.; LESTER, S.E.; BABATUNDE, T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur. J. Clin. Nutr.* v. 68, n. 5, p. 541-8, 2014.
20. QUADROS, E. V. et al. Transcobalamin II synthesized in the intestinal villi facilitates transfer of cobalamin to the portal blood. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 277, p.161-6, 1999.

21. SCOTT, J. M. Bioavailability of vitamin B12. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Londres, v. 51, suppl. 1, p. S49-S53, 1997.
22. TEPLITSKY, V. et al. Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurologic, mental and hematologic abnormalities in children and adults. *Isr Med. Assoc. J.*, Ramat Gan, v. 5, n. 12, p. 868-72, 2003.
23. TUFAN, G. Vitamin B12 and autonomic dysfunctions. *Journal of Eletrocardiology*, v. 40, p. S1-S77, 2007.
24. VAN DEN BERG, H. Flair concerted action no. 10 status papers: vitamin B12. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, Berna, v. 63, p. 282-9, 1993.
25. VOLKOV, I. The master key effect of vitamin B12 in treatment of malignancy – A potential therapy? *Medical Hypotheses*, v. 70, p. 324-328, 2008.
26. WATANABE, F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp. Biol. Med.*, Maywood, v. 232, n. 10, p. 1266-1274, 2007.
27. WEIR, D. G.; SCOTT, J. M. Vitamin B12 Cobalamin. In: SHILS, M.E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p.447-58.



BIOTINA E ÁCIDO PANTOTÊNICO

Hélio Vannucchi
Izabel de Arruda Leme
Paula Garcia Chiarello

INTRODUÇÃO

A biotina e o ácido pantotênico não podem ser sintetizados pelo organismo e, portanto, são essenciais na alimentação. Entretanto, como esses compostos estão distribuídos de modo amplo nos alimentos e os efeitos de suas deficiências praticamente são desconhecidos, eles não têm recebido maior atenção do ponto de vista nutricional. Descobertas quanto à participação dessas vitaminas na expressão de enzimas específicas têm motivado mais pesquisas a esse respeito.

BIOTINA

A biotina, também chamada de vitamina B₇, foi originalmente descoberta como parte de um complexo que promovia o crescimento de leveduras e, em separado, como vitamina H, o fator protetor ou curativo da injúria produzida pelo excesso de clara do ovo – doença que ocorria no ser humano e

em animais experimentais, cuja causa é a ingestão de grandes quantidades de clara de ovo crua. Essa doença tem como base a deficiência em biotina, uma vez que a avidina, glicoproteína da clara do ovo não cozida, liga-se à biotina com uma afinidade muito alta, tornando-a indisponível¹².

A biodisponibilidade da biotina presente nos alimentos varia de 5% a 100%. A biotina pode ser sintetizada pela flora intestinal, e estudos de balanço demonstraram que a excreção total de biotina na urina e nas fezes é de três a seis vezes maior que a ingestão, refletindo essa síntese bacteriana intestinal. Entretanto, não se conhece a extensão dessa fonte de biotina (bacteriana) nem a biodisponibilidade para o indivíduo, o que dificulta a definição de recomendações de ingestão de biotina para humanos^{1,2}.

Absorção, metabolismo e funções

A biotina pode estar presente nos alimentos na sua forma livre ou ligada à proteína. Durante a digestão, a biotina ligada à proteína sofre ação das proteases e peptidases, formando a biocitina, que é hidrolisada pela biotidinase do suco pancreático e pelas secreções da mucosa intestinal para gerar biotina livre, forma como será absorvida¹⁷.

A biotina livre é absorvida do intestino delgado por transporte ativo dependente de sódio, circula no sangue livre ou ligada à glicoproteína no soro e pode também estar ligada à albumina e à globulina. A biotina livre filtrada na urina pode ser reabsorvida pelos rins. Apenas quando esse mecanismo de reabsorção é saturado, a excreção de biotina é significativa. O sistema de transporte da biotina para os tecidos também é saturável^{16,17}.

A biotina atua como coenzima para quatro carboxilases: 1) piruvato carboxilase, cujo produto é o oxalacetato, que é precursor de glicose na gliconeogênese e de ácidos graxos para lipogênese; 2) acetil-CoA carboxilases (I e II), a partir das quais forma-se o malonil-CoA, que participa da síntese de ácidos graxos; 3) propionil CoA carboxilase, que tem participação na oxidação de ácidos graxos e na degradação de aminoácidos; 4) 3-metil-crotonil carboxilase, que atua na degradação da leucina e cuja deficiência pode levar

ao acúmulo de ácido 3-hidroxi-isovalérico e de 3-hidroxi-isovalerilcarnitina, compostos usados como marcadores de deficiência de biotina. A ligação da biotina às carboxilases é catalisada pela holocarboxilase sintase. No catabolismo das enzimas, a biocitina é hidrolisada pela biotidínase, permitindo sua reutilização³. A biotina atua como coenzima para as carboxilases, enzimas que participam em reações de síntese e oxidação de ácidos graxos, degradação proteica e gliconeogênese. A biotina atua ainda como regulador da expressão gênica das carboxilases e da holocarboxilase sintase⁶. Em ratos, a deficiência de biotina pode provocar alterações tanto metabólicas como gênicas, antes mesmo de ocorrer perda de peso ou desnutrição⁸.

Deficiência em biotina

A deficiência em biotina pode ser decorrente de erros inatos do metabolismo, de desnutrição proteico-energética, de uso prolongado de anti-convulsivantes, consumo excessivo de álcool e pode ocorrer em pacientes sob nutrição parenteral total por período prolongado, em gestantes e em pacientes com ressecção intestinal proximal²⁴. Os pacientes desenvolvem dermatite esfoliativa, alopecia, conjuntivite, ataxia, hipotonia, cetoacidose e retardo de desenvolvimento, em bebês e crianças. Em adultos, a deficiência provoca alterações mentais (depressão, alucinações), parestesia, anorexia e náusea. Pode ocorrer erupção cutânea eritematosa seborreica nas extremidades e ao redor dos olhos, do nariz e da boca. Em crianças, a deficiência de biotina provoca hipotonia, letargia e apatia, pode ocorrer erupção cutânea que atinge as orelhas e alopecia. O tratamento consiste na suplementação com até 10 mg de biotina por dia¹¹.

Em casos de erros inatos de metabolismo, a deficiência em biotina pode ocorrer por uma perda da ação da biotidínase, o que reduz a reutilização de biotina a partir da biocitina. Pode ocorrer também por alteração da holocarboxilase sintase. Embora sejam raros, podem ocorrer casos de deficiência de apenas uma das carboxilases dependentes de biotina e casos de deficiência de transportadores de biotina²⁴.

A terapia prolongada com anticonvulsivantes pode alterar as necessidades de biotina, inibindo sua absorção intestinal, impedindo a ação da biotidinasase ou aumentando o catabolismo de biotina e a excreção do seu metabólito, o 3-hidroxi-isovalérico (3-HIA)¹⁵.

O consumo crônico de álcool parece provocar diminuição da absorção intestinal de biotina. Em estudo com animais essa redução foi observada após exposição crônica ao álcool. Os autores verificaram ainda redução da expressão da proteína responsável pela absorção intestinal da vitamina²¹.

A deficiência marginal de biotina durante a gestação tem sido associada à má formação fetal. No entanto, a excreção urinária de metabólitos da biotina (usados como indicadores de deficiência) é influenciada por alterações renais que ocorrem durante a gestação e, portanto, os dados não são conclusivos¹³.

Recomendações de biotina

Há ainda pouca informação referente às recomendações de biotina para humanos. Como já foi dito anteriormente, um dos fatores que pode dificultar a definição de recomendações de ingestão de biotina para humanos é a escassez de informação quanto à síntese e à biodisponibilidade de biotina bacteriana (flora intestinal). A formação de biotina a partir do catabolismo das enzimas também pode interferir na definição dessas recomendações. Uma vez que as necessidades de biotina não são bem definidas, foram estabelecidas as AIs, recomendações diárias baseadas em estimativas de ingestão para pessoas saudáveis. O Quadro 21.1 apresenta os valores de AIs para biotina. Durante a gestação, a AI é de 30 µg/dia e durante a lactação é de 35 µg/dia, mas essas recomendações podem não atender à real demanda de gestantes e nutrízes¹⁴.

Os ULs para biotina ainda não foram determinados por falta de dados sobre efeitos adversos. Apesar destes não serem encontrados no consumo excessivo de biotina em humanos e animais, isso não significa que não há potencial de nocividade.

Quadro 21.1. Valores de DRIs para biotina⁹

Estágios de vida	AI $\mu\text{g}/\text{dia}$
Recém-nascidos e crianças	
0 – 6 meses	5
7 – 12 meses	6
1 – 3 anos	8
4 – 8 anos	12
Adolescentes e adultos	
9 – 13 anos	20
14 – 18 anos	25
>19 anos	30
Gestantes	30
Lactantes	35

AI = ingestão adequada.

Fontes alimentares e biodisponibilidade

A biotina pode ser encontrada em uma grande variedade de alimentos. Normalmente, alimentos de origem vegetal contêm mais biotina livre se comparados a alimentos de origem animal. O processamento e a conservação dos alimentos podem reduzir sua concentração. O Quadro 21.2 apresenta o conteúdo dessa vitamina em alguns alimentos.

Quadro 21.2. Conteúdo de biotina em alimentos ($\mu\text{g}/100\text{g}$)⁷

Alimentos	($\mu\text{g}/100\text{g}$)	Alimentos	($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Amendoim	101,4	Sorvete de baunilha	2,4
Avelã	75	Mamão papaia	2,2
Farelo de trigo	44,4	Leite desnatado	2
Amêndoa	43,6	Atum enlatado em água	2
Farelo de aveia	35	Alface	2
Isolado de proteína de soja	29,9	Repolho cru em pedaços	2
Noz picada	18,3	Leite integral	1,9

(continua)

Quadro 21.2. Conteúdo de biotina em alimentos ($\mu\text{g}/100\text{g}$)⁷ (continuação)

Alimentos	($\mu\text{g}/100\text{g}$)	Alimentos	($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Ovo cozido	16,5	Uva-passa	1,9
Cogumelo cru fatiado	16	Couve-flor crua	1,5
Castanha-de-caju	13,7	Couve-flor cozida	1,3
Cogumelo cozido	8,5	Maçã com casca	1,2
Queijo <i>camembert</i>	7,7	Morango fresco	1,1
Pão integral	6,1	Morango congelado	1,1
Acelga cozida	6	Melão-cantalupo	1,1
Noz-macadâmia	6	Repolho cozido	1,1
Queijo <i>brie</i>	5,6	Maçã sem casca	1,1
Cenoura fatiada cozida	5,1	Suco de uva	1
Salmão cozido	5	Arroz branco cozido	1
Cenoura crua	5	Melancia	1
Batata-doce	4,3	Laranja	1
Alcachofra inteira cozida	4,1	Pão branco	1
Tomates frescos picados	4	Suco de laranja	0,8
Coração de alcachofra cozido	4	Cevada cozida	0,8
Queijo provolone	3,9	Suco de maçã	0,8
Queijo muçarela	3,9	Cereja doce fresca	0,4
Cebola cozida	3,8	Uva	0,3
Molho de tomate	3,8	Pera	0,2
Abacate	3,6	Pêssego	0,2
Cebola crua picada	3,5	Espinafre congelado cozido	0,1
logurte com pouca gordura	3	Espinafre cru picado	0,1
Carne de porco cozida	3	Aipo cozido	0,1
Atum enlatado no óleo	3	Aipo cru picado	0,1
Banana	2,6		

Avaliação do estado nutricional de indivíduos em relação à biotina

A dificuldade em estimar as necessidades de biotina para grupos específicos se dá pela falta de validação de indicadores adequados para avaliar o estado nutricional dos indivíduos (*status*) referente à vitamina¹⁸.

São indicadores de *status* de biotina o ácido 3-hidroxi-isovalérico (3-HIA) e o 3-hidroxi-isovaleril carnitina (3-HIA-carnitina), metabólitos da biotina

cujas concentrações urinárias estão aumentadas quando há deficiência da vitamina. Concentração plasmática elevada de 3-HIA-carnitina também é indicador de deficiência^{4,20}. Concentrações plasmáticas de biotina não são bons indicadores de *status* da vitamina^{5,23}.

A quantificação de biotina na urina pode ser feita por meio de ensaios microbiológicos ou capacidade de ligação com avidina, teste que também pode ser separado e quantificado por HPLC (*high performance liquid chromatography*).

Perspectivas em saúde

Embora a função da biotina no metabolismo intermediário tenha sido razoavelmente esclarecida, ela permanece como uma das vitaminas hidrossolúveis mais desconhecidas em relação a seu papel na manutenção e na recuperação da saúde. Recentemente, a biotina foi envolvida em várias doenças relacionadas com deficiências em enzimas participantes de seu metabolismo. Os mecanismos envolvidos nessas doenças podem passar pela regulação de transcrição ou expressão de diferentes proteínas. A deficiência marginal em biotina, que pode acontecer durante a gestação, não é grave o suficiente para provocar as manifestações cutâneas classicamente descritas, mas pode ser teratogênica, causando malformações características em fetos de alguns mamíferos.

Investigação mais recente confirma que, em humanos, o transporte de biotina pela placenta é deficiente e há maior necessidade da vitamina, em especial, no período de maior proliferação celular, por causa da necessidade de carboxilases dependentes de biotina. A atividade reduzida dessas enzimas poderia causar alterações lipídicas e provocar desenvolvimento fetal anormal. Apesar de alguns trabalhos mostrarem certa eficácia na suplementação de biotina durante a gestação, não há evidências que provem que essa prática deveria ser comum nessa fase. Há necessidade de informações adicionais sobre índices complementares para a avaliação da vitamina que não dependam da função renal na gestação e sobre as relações mais diretas entre

deficiência na vitamina e efeitos deletérios no feto. Assim, embora as funções clássicas da biotina no metabolismo celular sejam conhecidas há décadas, apenas recentemente a versatilidade das enzimas envolvidas em seu metabolismo começou a ser estudada. A determinação do envolvimento da biotina em várias doenças e na manutenção da saúde poderia auxiliar na avaliação do risco real da deficiência em biotina, principalmente durante a gestação.

ÁCIDO PANTOTÊNICO

Assim como a biotina, o ácido pantotênico foi descoberto como um fator de crescimento microbiano. Recebeu esse nome por ser encontrado em uma grande diversidade de alimentos (*pantothén*, do grego, significa “de todo lugar”)¹⁰. O ácido pantotênico, também chamado de vitamina B₅ ou pantotenato, está incorporado à coenzima A, tendo, portanto, papel central no metabolismo de geração de energia, na biossíntese de ácidos graxos e de esteroides, porfirinas e acetilcolina, atuando como grupo prostético da proteína carreadora acil. Suas fontes alimentares estão amplamente distribuídas, motivo pelo qual não há relato de casos de deficiência nessa vitamina¹⁷.

Absorção, metabolismo e funções

O ácido pantotênico está presente nos alimentos principalmente como coenzima A (CoA), que é hidrolisada a ácido pantotênico antes de ser absorvida. A absorção intestinal de ácido pantotênico ocorre por transporte ativo dependente de sódio, de forma unidirecional e contra o gradiente de concentração. Então é transportado via portal até o fígado, onde é novamente absorvido por transporte ativo dependente de sódio. Nos hepatócitos, o ácido pantotênico é convertido a sua forma ativa (CoA), que atua como carreador de grupos acil e como ativador de grupos carbonil (para piruvato desidrogenase e α -cetoglutarato desidrogenase), essenciais para o ciclo de Krebs, a β -oxidação de ácidos graxos e metabolismo da leucina. Enquanto

a absorção do ácido pantotênico pelos tecidos (coração, músculos e fígado) ocorre por mecanismo ativo e dependente de sódio, o sistema nervoso central capta a vitamina por difusão facilitada. A concentração plasmática de ácido pantotênico é da ordem de 1 $\mu\text{mol/L}$. Em condições normais, a tomada pelos tecidos cresce com o aumento da concentração no plasma.

O ácido pantotênico, em sua forma ativa, está envolvido em reações de liberação energética dos carboidratos e no metabolismo dos ácidos graxos. A CoA também age como um carreador na transferência de porções acetil, que podem ser oxidadas no ciclo do ácido cítrico para geração de energia, ou podem gerar compostos, como ácidos, hormônios esteroides, colesterol e fosfolipídios, e ácidos graxos de cadeia longa¹⁷, conforme mostra a Figura 21.1.

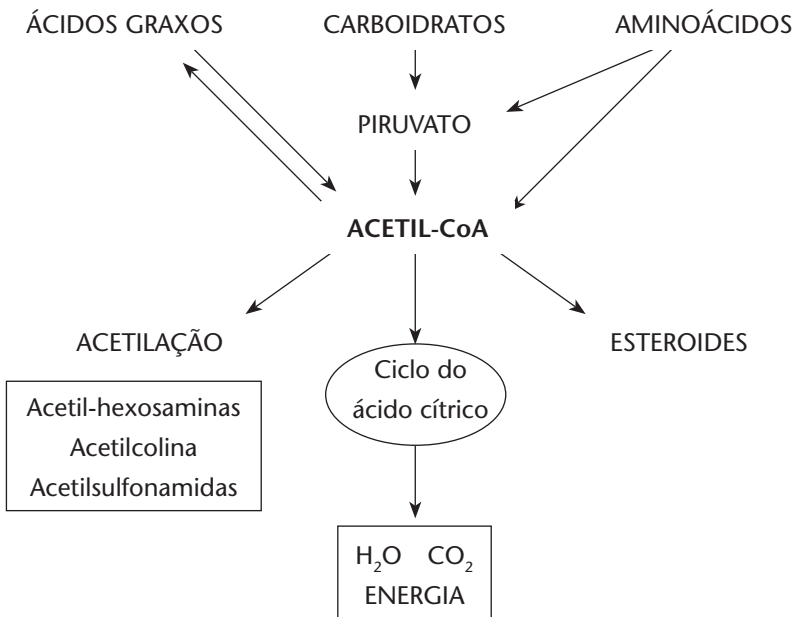


Figura 21.1. Reações de acetilação.

Deficiência de ácido pantotênico

A deficiência de ácido pantotênico só foi relatada em casos de desnutrição grave. A depleção experimental do ácido pantotênico, com a administração de ácido ω -metilpantotênico, resulta nos seguintes sinais e sintomas depois de duas a três semanas:

- 1) Alterações neuromotoras, com parestesia das mãos e pés, reflexos hiperativos de tendões profundos e fraqueza muscular, por causa da ação da acetil CoA na síntese do neurotransmissor acetilcolina e da diminuição na formação de treonina acil éster na mielina. A desmielinização pode explicar a persistência e a recorrência dos problemas neurológicos muitos anos depois da reabilitação nutricional de populações que sofreram da síndrome de queimação dos pés.
- 2) Depressão mental, que pode ser relacionada tanto à diminuição da acetilcolina quanto à alteração na síntese de mielina.
- 3) Manifestações gastrintestinais, com vômitos e dor, secreção ácida gástrica deprimida e úlceras em animais deficientes. Esses achados podem refletir a hipersensibilidade ao estímulo de glicocorticoides.
- 4) Aumento da sensibilidade à insulina e curva de tolerância à glicose achatada, que pode refletir diminuição antagônica por glicocorticoides.
- 5) Diminuição do colesterol do soro e diminuição da excreção urinária de 17-cetosteroides, refletindo a diminuição da esteroidogênese.
- 6) Diminuição da acetilação de ácido p-aminobenzoico, sulfonamidas e outras drogas, refletindo disponibilidade reduzida de acetil CoA para estas reações.
- 7) Aumento da suscetibilidade a infecções do trato respiratório superior, que, presumivelmente, reflete uma resposta imune deficitária.

Recomendações de ácido pantotênico

As recomendações provisórias para a vitamina, as AIs, estão dispostas no Quadro 21.3.

Quadro 21.3. Valores de DRIs para ácido pantotênico⁹

Estágios de vida	AI $\mu\text{g}/\text{dia}$
Recém-nascidos e crianças	
0 – 6 meses	1,7
7 – 12 meses	1,8
1 – 3 anos	2
4 – 8 anos	3
Adolescentes e adultos	
9 – 13 anos	4
>14 anos	5
Gestantes	6
Lactantes	7

AI = ingestão adequada.

Por falta de dados sobre efeitos adversos, os ULs para a vitamina também não foram estabelecidos.

O ácido pantotênico tem pouca toxicidade: ingestões maiores que 10 g de pantotenato de cálcio por dia (comparada com uma ingestão normal de 2 a 7 mg/dia) durante mais de seis semanas não causaram efeitos adversos aparentes.

Fontes alimentares e biodisponibilidade de ácido pantotênico

O ácido pantotênico é amplamente distribuído em todos os alimentos. É absorvido no intestino delgado e é possível que a síntese bacteriana intestinal contribua para o estado nutricional adequado dos indivíduos com relação a essa vitamina. O Quadro 21.4 mostra o conteúdo da vitamina em alguns alimentos.

Quadro 21.4. Conteúdos de ácido pantotênico em alimentos ($\mu\text{g}/100\text{g}$)¹⁰

Alimentos	(100g)	Alimentos	(100g)
Massa fresca cozida	18,0	Brócolis cozido	0,5
Figado de frango cozido	5,4	Ameixa	0,5
Sementes de girassol	3,4	Batata-doce enlatada	0,5
Cogumelos cozidos	2,2	Ostras cruas	0,5
Queijo <i>cottage</i>	1,9	Abóbora	0,4
Noz-pecã picada	1,7	Morango fresco	0,4
Salmão cozido	1,4	Massa de trigo integral	0,4
Amendoim	1,4	Pão branco	0,4
Frango e peru (carne escura)	1,3	Leite	0,3
Pistache	1,3	Alcachofra inteira cozida	0,3
Ovo cozido	1,3	Kiwi	0,3
Avelã	1,2	Milho cozido	0,3
Caju	1,2	Suco de tomate	0,3
Frango e peru (carne clara)	1,0	Molho de tomate	0,3
Abacate	1,0	Banana	0,3
Ostras cozidas	0,9	Arroz cozido	0,3
Coração de boi cozido	0,9	Suco de laranja	0,2
Arenque cozido	0,9	Aveia cozida	0,2
Vagem cozida	0,9	Manga	0,2
Mariscos no vapor	0,7	Melancia	0,2
logurte com pouca gordura	0,6	Mamão papaia	0,2
Batata assada com casca	0,6	Pêssego	0,2
Lentilhas cozidas	0,6	Repolho-roxo cozido	0,2
Batatas amassadas	0,6	Aipo picado cozido	0,2
Carne de porco cozida	0,6	Acelga picada cozida	0,2
Ervilhas partidas cozidas	0,6	Massa cozida	0,1
Noz picada	0,6		

Avaliação do estado nutricional dos indivíduos em relação ao ácido pantotênico

Não há testes funcionais que possam ser aplicados para essa avaliação nutricional¹⁸. Alguns estudos de depleção sugerem que o declínio na acetilação

do ácido p-aminobenzoico é um índice de depleção da vitamina, porém não serve para avaliar a adequação nutricional do indivíduo. A maior parte do ácido pantotênico no sangue (85 a 90%) está como CoA nos eritrócitos, com apenas uma pequena quantidade de ácido pantotênico livre no plasma. Há grande variação individual¹⁹. O valor médio encontrado no plasma é de 2,6 $\mu\text{mol/L}$ com variação de 1,0 a 8,7 $\mu\text{mol/L}$. A excreção urinária de ácido pantotênico reflete a ingestão, embora com grande margem de variação individual, mas pode ser um meio de se conhecer o estado nutricional dos indivíduos em relação a essa vitamina²². Adultos consumindo de 5 a 7 mg/dia excretam de 2 a 7 mg (9 a 32 μmol) na urina e de 1 a 2 mg (4,5 a 9 μmol) nas fezes. Indivíduos mantidos com dietas experimentais contendo 10 mg/dia tiveram excreção urinária variando de 4 a 7 mg (18 a 32 μmol). A excreção urinária menor que 1 mg (4,5 μmol) de ácido pantotênico em 24 horas é considerada anormalmente baixa.

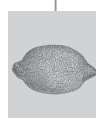
Perspectivas em saúde

Níveis sanguíneos baixos em ácido pantotênico são relatados em pacientes com artrite reumatoide e alguns trabalhos demonstraram efeitos benéficos da suplementação. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para a confirmação desses resultados, além do eventual estabelecimento de doses farmacológicas para tais casos. Também foi observado que o ácido homopantotênico melhora a função colinérgica no sistema nervoso central. Parece ter algum efeito benéfico na demência senil do tipo Alzheimer, reduzindo a perda da memória e o processo cognitivo em alguns pacientes. O pantotenato pode estar envolvido na gênese de um grupo de alterações neurológicas caracterizadas pelo acúmulo de ferro no gânglio basal, chamado de síndrome de Hallervorden-Spatz (HSS). Essas alterações incluem neurodegeneração causada por problemas no gene que regula a expressão da enzima pantotenato quinase, chave na biossíntese de coenzima A. O esclarecimento dos mecanismos de envolvimento da CoA na deposição de ferro nessas alterações poderia esclarecer o possível uso benéfico de suplementos de pantotenato nesses casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATES, C. J.; HESSEKER, H. Human bioavailability of vitamins. *Nutr. Res. Rev.*, Cambridge, v. 7, p. 93-128, 1994.
2. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
3. DEPEINT, F. et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem. Biol. Interact.*, v. 163, n. 1-2, p. 94-112, 2006.
4. ENG, W. K. et al. Identification and assessment of markers of biotin status in healthy adults. *Br. J. Nutr.*, v. 110, n. 2, p. 321-9, 2013.
5. FUKUWATARI, T.; SHIBATA, K. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 54, n. 3, p. 223-9, 2008.
6. GRAVEL, R. A.; NARANG, M. A. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. *J. Nutr. Biochem.*, v. 16, n. 7, p. 428-31, 2005.
7. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
8. HERNANDEZ-VAZQUEZ, A. et al. Temporal development of genetic and metabolic effects of biotin deprivation. A search for the optimum time to study a vitamin deficiency. *Mol. Genet. Metab.*, v. 107, n. 3, p. 345-51, 2012.
9. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary reference intakes for: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, D.C.: National Academic Press, 1998.
10. LANSKA, D. J. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 61, n. 3, p. 246-53, 2012.
11. LONGO, D. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition. Nova York: McGraw-Hill Education, 2011.
12. MELENDEZ, R. Importance of biotin metabolism. *Rev. Invest. Clin.*, Cidade do México, v. 52, p. 194-9, 2000.
13. MOCK, D. M. Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice. *J. Nutr.*, v. 139, n. 1, p. 154-7, 2009.
14. PERRY, C. A. et al. Pregnancy and lactation alter biomarkers of biotin metabolism in women consuming a controlled diet. *J. Nutr.*, v. 144, n. 12, p. 1977-84, 2014.
15. SAID, H. M. et al. Biotin transport in the human intestine: inhibition by anticonvulsant drugs. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 49, n. 1, p. 127-31, 1989.
16. SAID, H. M. Cell and molecular aspects of human intestinal biotin absorption. *J. Nutr.*, v. 139, n. 1, p. 158-62, 2009.
17. SAID, H. M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem. J.*, v. 437, n. 3, p. 357-72, 2011.
18. SAUBERLICH, H. E. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. Cleveland: CRC Press, 1974.
19. SHIBATA, K. et al. Intra and inter-individual variations of blood and urinary water-soluble vitamins in Japanese young adults consuming a semi-purified diet for 7 days. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. Tóquio*, v. 55, n. 6, p. 459-70, 2009.

20. STRATTON, S. L. et al. Urinary excretion of 3-hydroxyisovaleryl carnitine is an early and sensitive indicator of marginal biotin deficiency in humans. *J. Nutr.*, v. 141, n. 3, p. 353-8, 2011.
21. SUBRAMANYA, S. B. et al. Inhibition of intestinal biotin absorption by chronic alcohol feeding: cellular and molecular mechanisms. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, v. 300, n. 3, p. G494-501, 2010.
22. TSUJI, T. et al. Urinary excretion of vitamin B1, B2, B6, niacin, pantothenic acid, folate, and vitamin C correlates with dietary intakes of free-living elderly, female Japanese. *Nutr. Res.*, v. 30, n. 3, p. 171-8, 2010.
23. VELAZQUEZ, A. et al. Indicators of biotin status: a study of patients on prolonged total parenteral nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 44, n. 1, p. 11-6, 1990.
24. ZEMPLENI, J. et al. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.*, v. 3, n. 6, p. 715-24, 2008.



COLINA

Nadir do Nascimento Nogueira

INTRODUÇÃO

Casimir Funk, em 1912, designou o termo “amina vital” para descrever compostos orgânicos que são necessários em pequenas quantidades na dieta para a manutenção da saúde normal. Posteriormente, o termo vitamina popularizou-se. A colina encaixa-se à definição original: é uma amina e o homem pode biossintetizá-la em pequenas quantidades¹.

A colina foi descoberta por Strecker em 1862 e quimicamente sintetizada em 1866. É conhecida por ser um componente de fosfolipídios, porém, a via para a sua biossíntese só foi descrita em 1941 por Du Vigneaud *et al.*¹⁴, e a rota para a sua incorporação na fosfatidilcolina (lecitina) foi elucidada em 1956³⁰.

No início da década de 1970, tem-se o registro de que a administração de colina acelerava a síntese e a liberação da acetilcolina pelos neurônios. Entre as funções associadas a essa vitamina, muita atenção tem sido dada aos efeitos da suplementação da colina na função cerebral². No entanto, a questão ainda sem resposta é se a colina é necessária como parte da dieta humana³⁰.

Dentro dessa discussão, Shils *et al.*³⁴ apontam cinco evidências para fundamentar a colina como um nutriente essencial para o homem: o crescimento

celular humano em cultura depende da colina; em indivíduos saudáveis, dietas deficientes em colina provocam diminuição na concentração plasmática desse nutriente; pessoas mal nutridas têm concentrações plasmáticas ou séricas diminuídas; administração intravenosa com solução contendo pouca ou nenhuma colina desenvolve, no homem, disfunção hepática similar à verificada em animais deficientes em colina; e em outros mamíferos, a deficiência de colina resulta em disfunção hepática grave.

Mais recentemente, outros estudos têm demonstrado que a colina é condicionalmente essencial para o homem, particularmente para pacientes com alimentação parenteral total (NPT)^{9,35}. Esses estudos revelam que esse tipo de alimentação reduz as concentrações de colina plasmática e pode estar associado à esteatose hepática. Resultados também apontam que a administração intravenosa de colina pode ser benéfica no tratamento da disfunção hepática associada à NPT.

Com base em várias evidências científicas, em abril de 1998, a colina foi classificada pelo Institute of Medicine (IOM) como um elemento essencial para o ser humano, devendo, pois, continuar sendo objeto de estudos e divulgação científica¹.

FUNÇÕES E METABOLISMO

A importância da colina como um nutriente foi inicialmente descrita no trabalho pioneiro sobre a insulina, no qual cães que tiveram o pâncreas retirado e eram mantidos em terapia com insulina desenvolviam infiltração de gordura no fígado e morriam. A administração de pâncreas cru prevenia o dano hepático.

A partir desse fato, foi identificado o componente ativo, a colina, que era proveniente da fosfatidilcolina pancreática. Em 1935, a associação entre uma dieta pobre em colina e a infiltração de gordura no fígado de ratos foi reconhecida. Dessa evidência, surgiu o termo lipotrópico, designado para descrever a ação da colina e de outras substâncias que previnam o depósito de gordura no fígado³⁴.

A colina é um componente alimentar essencial para a integridade estrutural, sendo função sinalizadora das membranas celulares. Afeta, diretamente, a neurotransmissão colinérgica e o transporte de lipídios do fígado, sendo a maior fonte de grupos metil na dieta^{39,41,42}.

A importância da colina também está relacionada ao seu papel no desenvolvimento fetal, particularmente, no cérebro. O desenvolvimento do sistema nervoso central é sensível à disponibilidade desse nutriente com efeitos evidentes no fechamento do tubo neural e função cognitiva. Nesse sentido, durante a gravidez, principalmente no terceiro trimestre, em que o crescimento fetal é extremamente rápido, grandes quantidades de colina são necessárias para biossíntese de membranas^{10,44}.

Uma parte significativa da colina é oxidada para formar betaína no fígado e nos rins. Os grupos metil da betaína podem ser sequestrados e reutilizados no metabolismo de unidades de carbono, participando na metilação da homocisteína^{10,19,20,45} e, dessa forma, fornece metionina para a síntese proteica e para reações de transmetilação²⁸ (Figura 22.1). Por esse papel bioquímico, o uso de suplemento oral de betaína tem mostrado redução nas concentrações plasmáticas de homocisteína^{36,37}. Esse dado é apoiado por outros estudos, os quais demonstram que, quando o fluxo de homocisteína é alto, a via folato dependente para a metilação da homocisteína é limitada e a rota colina-betaína torna-se importante². A betaína é também necessária para as células glomerulares renais, que usam betaína e glicerofosfocolina como osmolítico orgânico para a adaptação ao estresse osmótico⁸.

Para o funcionamento normal do organismo, a colina é necessária como precursora para a biossíntese de fosfolipídios, incluindo fosfatidilcolina, um constituinte importante para a função e para a estrutura de membranas¹⁵, para sinalização intracelular e para a exportação hepática de lipoproteínas de baixa densidade³⁹; esfingomielina, constituinte de membrana com função estrutural e de sinalização²¹; e fator de ativação de plaquetas, um mensageiro molecular potente, a partir do qual as membranas celulares são formadas¹⁸, além de ser um importante doador metil e precursor para a biossíntese da acetilcolina³.

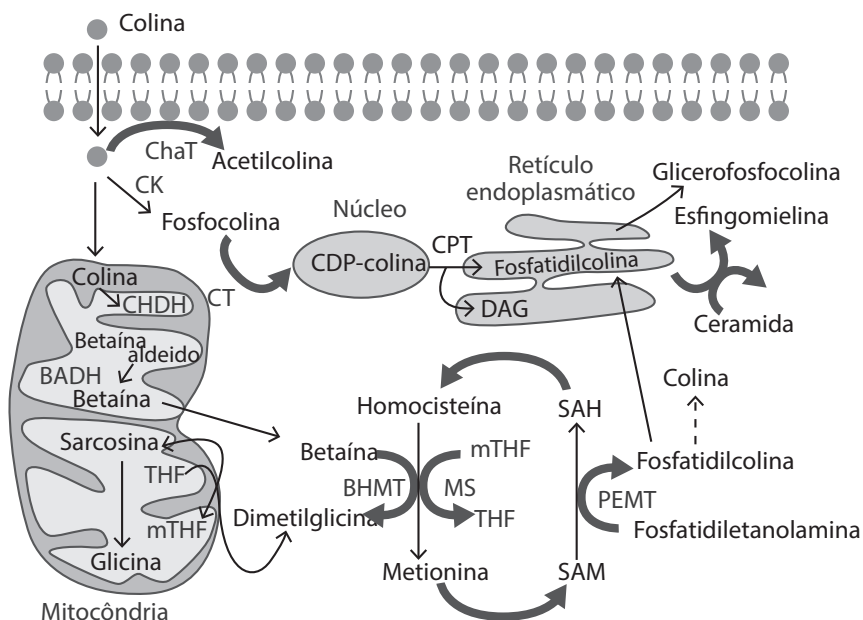


Figura 22.1. Metabolismo da colina. Uma pequena fração da colina é acetilada pela colina acetiltransferase, formando acetilcolina. Os grupos metil da colina podem ser disponibilizados para o metabolismo de unidades de carbono após sua conversão a betaína. Na membrana mitocondrial, a colina é oxidada à betaína aldeído, e esta, por sua vez, é oxidada à betaína, sendo o fígado e os rins os principais sítios de oxidação da colina. A betaína participa da reação de metilação da homocisteína em metionina. Uma das principais funções da colina é como precursora de fosfolipídios da membrana, que ocorre por meio de duas vias. Na primeira, a colina é fosforilada e, em seguida, convertida a citidina difosfocolina. Este intermediário, em combinação com o diacilglicerol, forma fosfatidilcolina. Na outra via, a fosfatidiletanolamina é metilada para formar fosfatidilcolina, utilizando S-adenosilmetionina como o doador de grupo metil. Esfingomielina, outro fosfolipídio de membrana, é formada a partir da fosfatidilcolina.

BADH = betaína aldeído desidrogenase; BHMT = betaína homocisteína metiltransferase; CDP-colina = citidina difosfocolina; ChAT = colina acetiltransferase; CHDH = colina desidrogenase; CK = colina quinase; CPT = colina fosfotransferase; CT = fosfocolina citidiltransferase; DAG = diacilglicerol; MS = metionina sintase; mTHF = metiltetra-hidrofolato; PEMT = fosfatidiletanolamina-N-metiltransferase; SAH = S-adenosilhomocisteína; SAM = S-adenosilmetionina; THF = tetra-hidrofolato.

Fonte: adaptada de Corbin e Zeisel¹².

As baixas concentrações plasmáticas de colina livre têm sido associadas à concentração elevada de aminotransferase hepática e de esteatose hepática em adultos que necessitam de nutrição parenteral²⁶.

Vários estudos apontam a colina como uma doadora de grupos metil no metabolismo da homocisteína, estando intrinsecamente relacionada ao metabolismo do folato; entretanto, ainda é pouco conhecida sua relação com a vitamina B₁₂^{9,41}.

FONTES E BIODISPONIBILIDADE

A colina é amplamente distribuída nos alimentos, estando sua maior parte na forma de fosfatidilcolina. É encontrada nos alimentos nas formas livre e esterificada, tais como fosfocolina, glicerosfosfocolina, esfingomielina e fosfatidilcolina. A lecitina é uma fração rica em fosfatidilcolina e frequentemente adicionada a alimentos como um agente emulsificante. A ingestão diária total pelo homem adulto varia em torno de 600 a 1.000 mg (6 a 10 mmol), podendo ser encontrada no ovo, no fígado, na couve-flor, no leite, no amendoim e em carnes^{24,33}. A betaína é encontrada no farelo e germe de trigo e espinafre³⁹. Vale destacar que vários alimentos fonte em colina são também ricos em gorduras ou colesterol, e estão sendo evitados nas dietas de populações, comprometendo, dessa forma, o atendimento às recomendações desse nutriente²⁵.

A ingestão alimentar de colina não é descrita para populações de diferentes países e o seu conteúdo nos alimentos também não se encontra nas principais bases de composição química de alimentos^{22,23,34}.

Além da ingestão alimentar, a única fonte de colina é obtida a partir da síntese de novo da fosfatidilcolina, que é catalisada pela fosfatidiletanolamina N-metiltransferase (PEMT). Essa enzima metila a fosfatidiletanolamina, usando a S-adenosilmetionina como doador metil, formando uma nova mistura de colina e três moléculas de homocisteína².

Secreções pancreáticas e da mucosa intestinal contêm enzimas capazes de hidrolisar a fosfatidilcolina da dieta. A colina livre formada entra na

circulação portal para o fígado, enquanto a fosfatidilcolina pode entrar, via linfática, nos quilomícrons^{22,34}.

Na forma de suplemento alimentar, a colina é disponível como cloreto de colina ou bitartarato de colina e como lecitina, que, geralmente, contém cerca de 25% de fosfatidilcolina. A biodisponibilidade da colina depende da eficiência do processo de absorção no intestino. Parte da colina ingerida é metabolizada antes que ela possa ser absorvida pelos enterócitos. As bactérias intestinais degradam-na para formar betaína e metilaminas. A colina livre que permanece intacta a esses processos é absorvida ao longo do intestino delgado, sem que haja competição no seu transporte pelos carreadores intestinais³⁴.

Quadro 22.1. Conteúdo de colina em alimentos³¹

Alimentos	Porções (g)	Colina (mg)
Bebidas alcoólicas (cerveja)	355	80
Clara de ovo	33	0,46
Ovo inteiro	50	238,4
Gema de ovo	17	238
Bebidas com leite integral	260	30
Leveduras	100	275

EFEITO CLÍNICO DA INGESTÃO INADEQUADA

Embora existam fortes evidências da essencialidade da colina à vida, há poucos estudos examinando os efeitos da ingestão alimentar inadequada na saúde do homem. A deficiência em colina está relacionada a vários distúrbios em animais e humanos, sendo o fígado seu principal alvo. Essa deficiência tem sido associada ao desenvolvimento do fígado gorduroso, morte celular hepática ou dano do músculo esquelético. Assim, os efeitos da colina no fígado vão desde esteatose ao desenvolvimento de hepatocarcinomas^{12,47}.

Os achados clínicos estão relacionados a estoques de colina reduzidos e a danos hepáticos, caracterizados pela elevação da alanina aminotransferase.

Essa observação foi obtida de estudos com humanos alimentados com dieta deficiente em colina, porém adequada em metionina, folato e vitamina B₁₂⁴⁴.

Investigações posteriores demonstraram que a deficiência de colina, manifestada pela baixa concentração de colina livre no plasma e injúria hepática, pode desenvolver-se em pacientes que necessitam de NPT^{4,8,37}. As baixas concentrações plasmáticas de colina livre têm sido associadas à concentração elevada de aminotransferase hepática e esteatose hepática em adultos que necessitam de nutrição parenteral²⁹. Segundo Misra *et al.*²⁹, crianças fazendo uso de NPT, sem suplementação com esse nutriente colina, têm um risco aumentado para desenvolver deficiência em colina associada à disfunção hepática.

Buchman *et al.*⁵⁻⁷, estudando quatro pacientes que apresentavam baixa concentração plasmática de colina em tratamento com NPT sem suplemento desta, observaram que a administração da vitamina por 6 semanas normalizou os valores plasmáticos; entretanto, a descontinuidade da suplementação fez com que a concentração retornasse aos níveis basais. O fígado gorduroso foi completamente restaurado, mas voltou ao quadro inicial após 10 semanas de retorno à NPT sem suplementação. Esse dado serve para apoiar, provisoriamente, que a síntese de novo da colina não é suficiente para atingir as necessidades humanas deste nutriente.

Utilizando modelos experimentais com ratos, a deficiência alimentar de colina também está associada a alterações bioquímicas, funcionais e morfológicas, que envolvem diferentes órgãos, tais como rins, fígado, coração e olhos. Pesquisa realizada por Ossani³⁰ mostrou que a deficiência de colina induz a lesões hemorrágicas oculares, após o desenvolvimento da necrose renal.

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a concentração elevada de homocisteína está correlacionada com o risco aumentado de doença aterosclerótica vascular^{20,25}. A elevação da homocisteína pode ser causada pela metilação diminuída da homocisteína para formar metionina, como ocorre na deficiência de folato. Como já referido anteriormente, existe uma via paralela para a metilação da homocisteína, na qual a colina, via betaína, é a doadora do grupo metil¹⁰.

Mais recentemente, revisão sobre esse tema apontou que, embora a ingestão alimentar de colina e betaína não esteja significativamente associada com a incidência de doenças cardiovasculares, o consumo, em longo prazo, desses nutrientes tem mostrado prevenir a mortalidade para essas doenças, pela diminuição da inflamação e outros fatores de risco³⁴.

Com base em técnicas de biologia molecular, foi demonstrado ainda o efeito da deficiência da colina na apoptose linfocítica e nos danos ao DNA humano. Indivíduos cujas dietas induziram disfunção hepática e muscular também tiveram taxas aumentadas de apoptose nos linfócitos periféricos, quando comparados àqueles que não apresentaram essas disfunções¹⁵.

Evidências científicas têm demonstrado que a deficiência em colina pode contribuir para disfunção mitocondrial, pois favorece alterações na composição da membrana desse compartimento celular, reduz a produção de adenosina trifosfato (ATP) e prejudica a β -oxidação dos ácidos graxos, estando associada ao aumento na geração de espécies reativas de oxigênio^{12,47}. Nesse sentido, Elsayy, Abdelrahman e Hamza¹⁷ verificaram que a suplementação com 2 g/dia de colina durante uma semana reduziu a concentração urinária de malondialdeído em atletas, revelando seu papel como nutriente antioxidante.

Diversas pesquisas também têm avaliado a existência de relação entre a ingestão inadequada de colina e a manifestação de alguns tipos de cânceres. Lu *et al.*²⁶ evidenciaram que a ingestão dietética elevada dessa vitamina está relacionada ao menor risco de desenvolver o câncer colorretal e, segundo Zhang *et al.*⁴⁹, o consumo de colina e betaína é inversamente associado ao risco de câncer de mama.

No momento atual, a colina vem sendo apontada como um potente modificador de marcas epigenéticas nos genes relacionados a doenças metabólicas. Esse mecanismo específico ligando a colina à epigenética e doença do fígado gorduroso não alcoólica é uma área de ativa investigação²⁷.

MARCADORES PARA ESTIMAR AS NECESSIDADES DE COLINA

As alterações funcionais decorrentes da deficiência em colina demonstradas neste capítulo evidenciam danos hepáticos, resultando em elevação na concentração de alanina aminotransferase no sangue, e essa enzima poderia ser utilizada como parâmetro de avaliação²². A infiltração de gordura no fígado como marcador funcional da deficiência em colina é mais difícil de ser medida³.

A concentração de colina no plasma é outro biomarcador do estado nutricional relativo a essa vitamina. Varia em função da dieta e é medida como colina livre na fração solúvel em água²⁵. A concentração plasmática diminui aproximadamente 30% em indivíduos com dieta deficiente em colina por 3 semanas⁴³, e pode aumentar duas vezes após uma refeição, com teor elevado desse nutriente, e três a quatro vezes após o uso de suplemento⁴⁵.

A desvantagem do uso da colina plasmática como indicador funcional é que essa concentração não parece declinar abaixo de 50% do normal, mesmo quando o indivíduo está em jejum por mais de uma semana³².

Atualmente, a avaliação do estado nutricional da colina em humanos envolve ensaios com a própria colina, betaína e a concentração da fosfatidilcolina no plasma⁴¹. No entanto, é importante destacar que a medida desses biomarcadores em humanos não é suficiente para predizer quais indivíduos desenvolverão disfunção de órgãos, quando alimentados com dieta deficiente em colina¹³.

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO E VALORES MÁXIMOS TOLERÁVEIS

Segundo o Institute of Medicine²⁵, não existem dados suficientes para o cálculo estimativo das necessidades médias (EAR) para a colina. Por essa razão, somente os valores da ingestão adequada (AI) foram estimados. Esses valores poderão sofrer, ainda, influência da disponibilidade de metionina e folato na

dieta, além de gênero, gravidez, lactação e estágio de desenvolvimento. Embora os valores de AI para colina estejam definidos, as necessidades para essa amina podem ser atingidas pela síntese endógena em alguns estágios de vida. Nesse sentido, estudos^{10,20} apontam que a síntese da colina, a partir da fosfatidilcolina, catalisada pela fosfatidiletanolamina N-metiltransferase (PEMT; EC 2.1.1.17), também é regulada pelo estrogênio. Os resultados mostraram que, independentemente do estado nutricional relativo ao folato, a maioria dos homens e mulheres na pós-menopausa desenvolveu disfunção hepática e muscular quando alimentados com dieta deficiente em colina, enquanto mulheres na pré-menopausa foram mais resistentes ao desenvolvimento de tais disfunções.

Nos Quadros 22.2 e 22.3 podem ser observados os valores de recomendação de ingestão nas diferentes fases da vida e os limites superiores tolerados de ingestão (UL).

Quadro 22.2. Valores de DRIs para colina em diferentes gêneros e ciclos da vida²⁵

Ciclos da vida	AI (mg/dia)
Recém-nascidos e lactantes	
0 – 6 meses	125
7 – 12 meses	150
Crianças	
1 – 3 anos	200
4 – 8 anos	250
Meninos	
9 – 13 anos	375
14 – 18 anos	550
Meninas	
9 – 13 anos	375
14 – 18 anos	400
Homens	
19 – 30 anos	550
31 – 50 anos	550
51 – 70 anos	550
>70 anos	550
Mulheres	
19 – 30 anos	425

(continua)

Quadro 22.2. Valores de DRIs para colina em diferentes gêneros e ciclos da vida²⁵ (continuação)

Ciclos da vida	AI (mg/dia)
31 – 50 anos	425
51 – 70 anos	425
>70 anos	425
Gestantes	
14 – 18 anos	450
19 – 30 anos	450
31 – 50 anos	450
Lactantes	
14 – 18 anos	550
19 – 30 anos	550
31 – 50 anos	550

AI = ingestão adequada.

Quadro 22.3. UL para colina²⁵

Estágios	UL (g/dia)
Crianças	
1 – 3 anos	1
4 – 8 anos	1
9 – 13 anos	2
Adolescentes	
14 – 18 anos	3
Adultos	
>18 anos	3,5
Gestantes	
14 – 18 anos	3
>18 anos	3,5
Lactantes	
14 – 18 anos	3
>18 anos	3,5

UL = limite superior tolerável de ingestão.

LIMITE SEGURO DE INGESTÃO

Não existem dados suficientes que demonstrem o Noael para o excesso da ingestão de colina. Um Loael de aproximadamente 7,5 g/dia dessa vitamina pode ser identificado a partir da avaliação de um estudo piloto que descreveu a hipotensão em vários pacientes com Alzheimer, com odor de peixe no corpo, tratados com essa amina²⁴.

As pesquisas nacionais, americanas e canadenses não fornecem dados de ingestão alimentar de colina. Suplementos alimentares contendo esse nutriente estão disponíveis; no entanto, as estimativas reais da quantidade ingerida desses suplementos não são conhecidas. Face à inexistência dessas informações, os efeitos adversos em populações desses países não podem ser caracterizados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As questões abordadas neste capítulo evidenciam o importante papel que a colina desempenha no organismo e os efeitos de sua deficiência em diversos distúrbios metabólicos. Por outro lado, até o presente, não se dispõe ainda de informações seguras que permitam determinar se a colina é essencial na dieta. Se for essencial, será preciso determinar a quantidade necessária e qual o impacto do seu comprometimento nutricional na saúde pública, apesar das evidências experimentais apontarem no sentido de que a deficiência alimentar pode levar a disfunções bioquímicas, funcionais e morfológicas, envolvendo diferentes órgãos. Por essas razões, mais pesquisas com seres humanos devem ser priorizadas, na perspectiva de responder esses questionamentos.

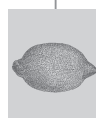
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLUSZTAJN, J.K. Choline, a vital amine. *Science*, v.281, n.5378, p.794-5, 1998.
2. BLUSZTAJN, J.K.; ZEISEL, S.H.; WURTMAN, R.J. Developmental changes in the activity of phosphatidylethanolamine N-methyltransferases in rat brain. *Biochem. J.* v.232, n.2, p.505-11, 1985.

3. BOWE; CHURCH's. Food values of portions commonly used. 15. ed. rev.
4. BUCHMAN, A. L. et al. Lecitina increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. *Gastroenterology*, v.102, n.4, p.1363-70, 1992.
5. _____. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology*, v.22, n.5, p.1399-403, 1995.
6. _____. Plasma choline in normal newborns, infants, toddlers, and in very-low-birth-weight neonates requiring total parenteral nutrition. *Nutrition*, v.17, n.1, p.18-21, 2001.
7. _____. Verbal and visual memory improve after choline supplementation in long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, v.25, n.1, p.30-5, 2001.
8. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebocontrolled trial. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, v.25, n.5, p.260-8, 2001.
9. BURG, M. B. molecular basis of osmotic regulation. *Am. J. Physiol.*, v.268, n.6, p.F983-96, 1995.
10. CAUDILL, M.A. Pre and post natal health: evidence of increased choline needs. *J. Am. Diet. Assoc.*, v.110, n.8, p.1198-1206, 2010.
11. COMPHER, C. W. et al. Choline and vitamin B12 deficiencies are interrelated in folate-replete long-term total parenteral nutrition patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, v.26, n.1, p.57-62, 2002.
12. CORBIN, K. D.; ZEISEL, S. H. Choline metabolism provides novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v.28, n.2, p.159-65, 2012.
13. DA COSTA, K. A. et al. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *Am. J. Clin. Nutr.*, 81:440-4, 2005.
14. DA COSTA, K. A. et al. Elevated serum creatine phosphokinase in choline-deficient humans: mechanistic studies in C2C12 mouse myoblasts. *Am. J. Clin. Nutr.*, 80:163-70, 2004.
15. DA COSTA, K. A. et al. Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 84:88-94, 2006.
16. DU VIGNEAU, V. et al. *Apud, shils, M. E. Modern Nutrition in health and disease*. 9.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p. 449-58, C-28.
17. ELSAWY, G.; ABDELRAHMAN, O.; HAMZA, A. Effect of choline supplementation on rapid weight loss and biochemical variables among female taekwondo and judo athletes. *J. Hum. Kinet.*, v.40, p. 77-82, 2014.
18. EXTON, J. H. Phosphatidylcholina breakdown and signal transduction. *Biochim Biophys. Acta.*, v.1212, n.1, p.26-42, 1994.
19. FINLEKSTEIN, J. D. et al. Regulation of the betaine content of rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.218, n.1, p.169-73, 1982.
20. FISCHER, L. M. et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr.*, 85:1275-85, 2007.

21. FISCHER, L. M. et al. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.92, n.5, p.1113-9, 2010.
22. FRENKEL, R. et al. The biochemical role of platelet-activating factor in reproduction. *Prog. Lipid. Res.*, v.35, n.2, p.155-68, 1996.
23. GLUECK, C. J. et al. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am. J. Cardiol.*, 75:132-6, 1995
24. HANNUN, Y. A. The sphingomyelin cycle and second messenger function of ceramide. *J. Biol. Chem.*, v.269, n.6, p.3125-8, 1994.
25. INSTITUTE OF MEDICINE. Choline. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, D.C., National Academy press, jun. 2000, p. 390-418. Disponível em: <http://iom.nationalacademies.org/reports/2000/dietary-reference-intakes-for-thiamin-riboflavin-niacin-vitamin-b6-folate-vitamin-b12-pantothenic-acid-biotin-and-choline.aspx>. Acessado em: 6 jan. 2016.
26. LU, M. S. et al. Choline and betaine intake and colorectal cancer risk in Chinese population: a case-control study. *Plos One*, v.10, n.3, p.e0118661, 2015.
27. MEHEDINT, M. G. et al. Choline deficiency alters global histone methylation and epigenetic marking at the Re1 site of the calbindin 1 gene. *FASEB J.*, v.24, n.1, p.184-95, 2010.
28. MELENOVSKY, V., STULE, T., KOZICH, V. et al. Effect of folic acid on fenofibrateinduced elevation of homocysteine and cysteine. *Am. Heart. J.*, n. 146, p. 110, 2003.
29. MISRA, S. et al. Plasma choline concentrations in children requiring long-term home parenteral nutrition: a case control study. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, v.23, n.5, p.305-8, 1999.
30. OSSANI, G. P. Ocular lesions and experimental choline deficiency. *Medicina*, 66:415-20, 2006.
31. PENNINGTON, J. A. T. J. B. Food values of portions commonly used. Filadélfia: Lip-pincott Company, 1989, p.263.
32. PERLOFF, B. P. et al. Dietary intake methodology. II. USDA's Nutrient Data Base for Nationwide Dietary intake Surveys. *J. Nutr.*, v.120, suppl.11, p.1530-4, 1990.
33. POMFRET, E. A., et al. Effects of choline deficiency and methotrexate treatment upon rat liver. *J. nutr. Biochem.*, v.1, n.10, p.533-41, 1990.
34. RAJAIE, S.; ESMALLZADEH, A. Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence. *ARYA Atherosclerosis*, v.7, n.2, p.78-86, 2011.
35. RESSEGUIE, M. E. et al. Aberrant estrogen regulation of PEMT results in choline deficiency-associated liver dysfunction. *J. Biol. Chem.*, v.286, n.2, p.1649-58, 2011.
36. SAVENDAHL, I. et al. Prolonged fasting in humans results in diminished plasma choline concentrations but does not cause liver dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.63, n.3, p.622-5, 1997.
37. SHILS, M. E. et al. (ed). *Modern nutrition in health and disease*. 9th. ed. v.1, Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
38. SHRONTS, E. P. Essential nature of choline with implications for total parenteral nutrition. *J. Am. Diet. Assoc.*, v.97, n.6, p.639-46, 1997.

39. SLOW, S. et al. The betaine content of New Zealand foods and estimated intake in the New Zealand diet. *J. Food. Composit. Anal.*, v.18, n.6, p.473-85, 2005.
40. STEENGE, G. R. et al. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and woman. *J. Nutr.*, v.133, n.5, p.1291-5, 2003.
41. TESSITORE, L. et al. Sexually differentiated response to choline in choline deficiency and ethionine intoxication. *Int. J. Exp. Pathol.*,76:125-9, 1995.
42. WENDEL, U.; BREMER, H. Betaine in treatment of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur. J. Pediatr.*, 142:147-50, 1984.
43. WIJK, N. V. et al. Plasma choline concentration varies with different dietary levels of vitamins B6, B12 and folic acid in rats maintained on choline-adequate diets. *Brit. J. Nutr.*, v.107, n.10, p.1408-12, 2012.
44. YAO, Z. M.; VANCE, D. E. Head group specificity in the requirement of phosphatidylcholine biosynthesis for very low density lipoprotein secretion from cultured hepatocytes. *J. Biol Chem.*, v.264, n.19, p.11373-80, 1989.
45. ZEISEL, S. H. Choline phospholipids: Signal transduction and carcinogenesis. *Faseb J.*, v.7, n.6, p.551-7, 1993.
46. ZEISEL, S.H. Choline, Homocysteine, and pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.82, n.4, p.719-20, 2005.
47. ZEISEL, S. H.; BLUSZTAJN, J. K. Choline and human nutrition. *Ann Rev Nutr.*, v.14, p.269-96, 1994.
48. ZEISEL, S. H. et al. Choline, an essential nutrient for humans. *Faseb J.*, v.5, n.7, p.2093-8, 1991.
49. ZHANG, C. X. et al. Choline and betaine intake is inversely associated with breast cancer risk: A two-stage case-control study in China. *Cancer Sci.*, v.104, n.2, p.250-8, 2013.
50. ZHU, J. et al. The effects of choline on hepatic lipid metabolism, mitochondrial function and antioxidative status in human hepatic C3A cells exposed to excessive energy substrates. *Nutrients*, v.6, n.7, p.2552-71, 2014.



SÓDIO, CLORO E POTÁSSIO

Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte

Kátia Rau de Almeida Callou

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Entre os íons que exercem papel importante na manutenção da pressão osmótica e do equilíbrio hídrico e ácido básico do organismo, estão o sódio, o potássio e o cloro.

O sódio é o cátion mais abundante no líquido extracelular do corpo. Ele age com outros eletrólitos, em especial o potássio, no líquido intracelular, para regular a pressão osmótica e manter o equilíbrio hídrico no interior do organismo. O cloro é o ânion que pode se combinar com o sódio, no líquido extracelular, e com o potássio, dentro das células. O cloro pode passar livremente entre os líquidos intra e extracelulares através das membranas celulares. Durante a digestão, parte do cloreto sanguíneo é utilizada para a formação de ácido clorídrico nas glândulas gástricas, sendo secretada no estômago, onde atua com as enzimas digestivas, e depois é reabsorvida na corrente sanguínea com outros nutrientes.

O cátion sódio e o ânion cloro são geralmente encontrados nos alimentos como cloreto de sódio – o sal de cozinha. Por essa razão, vários dados de

necessidades e efeitos de sódio e cloro são apresentados juntos em pesquisas e livros. Sódio, cloro e potássio possuem outras funções, além das descritas anteriormente, que serão apresentadas neste capítulo.

Os seres humanos têm demonstrado a capacidade de sobreviver aos extremos de ingestão de cloreto de sódio, com dados mostrando populações que consomem desde menos de 0,2 g (10 mmol/dia), como os índios Yanomami do Brasil, a mais de 10,3 g (450 mmol/dia) em algumas regiões do Japão^{30,31}.

O maior efeito adverso da ingestão aumentada de cloreto de sódio é a elevação da pressão sanguínea, reconhecidamente um fator de risco para doenças cardiovasculares e renais^{35,39}. Estudos epidemiológicos têm mostrado que a frequência com que a hipertensão é encontrada em uma população aumenta em relação à quantidade habitual do sódio consumido por ela. Para muitos indivíduos, a pressão arterial eleva-se progressivamente com o aumento da ingestão de sal. Porém, alguns autores relatam que a relação sódio/potássio estaria mais envolvida que a quantidade isolada de sódio consumida. De fato, a deficiência moderada de potássio, que ocorre sem hipocalemia, é caracterizada pelo aumento da pressão sanguínea, da sensibilidade ao sal, entre outros sintomas. Tal sensibilidade pode ser expressa como diminuição da pressão sanguínea, em resposta à redução da ingestão de sal, ou aumento da pressão sanguínea, em resposta à alta ingestão de sódio.

A ingestão inadequada de potássio pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, particularmente o acidente vascular cerebral. Uma ingestão de potássio igual à de sódio poderia ser um fator protetor ao aumento da pressão sanguínea⁸ e também responsável por uma diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares¹⁷. Considerando os pontos expostos, a revisão da literatura com relação a esses minerais aponta para estudos epidemiológicos e experimentais que abordam a ingestão desses elementos pelas populações, bem como suas relações com patologias, notadamente as crônicas não transmissíveis.

Sobre as recomendações de ingestão diária de sódio, cloro e potássio, o IOM²², dos Estados Unidos, indica que, em decorrência da insuficiência de dados de pesquisas dose-resposta, não pôde ser estabelecida a necessidade média estimada (EAR), portanto a ingestão dietética recomendada (RDA)

não pôde ser determinada para esses elementos. Assim, foi estabelecida a ingestão adequada (AI) para esses minerais, que é apresentada neste capítulo.

FUNÇÕES DO SÓDIO, CLORO E POTÁSSIO

Além da manutenção do equilíbrio hídrico e ácido básico, o sódio é necessário para transmitir os impulsos nervosos e estimular a ação muscular, sendo o cátion mais abundante no líquido extracelular do corpo humano. É também necessário ao transporte ativo de substâncias por meio das membranas celulares, sendo bem conhecida sua participação na absorção da glicose no intestino delgado²⁹.

O cloro é o ânion que se combina com o sódio, no líquido extracelular, e com o potássio, no meio intracelular, para manter a pressão osmótica e o equilíbrio ácido-básico do organismo. Além disso, o cloro tem função importante na digestão, uma vez que é necessária a formação do ácido clorídrico (HCl) secretado no suco gástrico, essencial para manter a acidez do estômago e a ativação de enzimas durante o processo digestivo.

O potássio, maior cátion intracelular do corpo, é necessário para a função celular normal. É mantido em uma concentração de, aproximadamente, 145 mmol/L de fluido intracelular e, em concentrações bem menores, no plasma e no fluido intersticial, podendo variar de 3,8 a 5 mmol/L de fluido extracelular. Pequenas alterações na concentração do potássio extracelular podem afetar a relação potássio extracelular-intracelular e, portanto, afetar a transmissão neural, a contração muscular e o tônus vascular²⁹. Nesse sentido, os canais de potássio têm sido bastante estudados como uma tentativa de tentar elucidar os mecanismos moleculares envolvidos nesses processos de propagação de impulsos nervosos, contração muscular, ativação celular e secreção de moléculas biologicamente ativas. Vários canais de potássio têm sido reconhecidos como importantes alvos terapêuticos para o tratamento de esclerose múltipla, doença de Alzheimer, esquizofrenia, enxaquecas, hipertensão pulmonar, diabetes, entre outras doenças. Além disso, esses canais parecem ter um papel neuroprotetor e cardioprotetor²³. No entanto, este ainda representa um ramo de estudo bastante novo que tem atraído a atenção da indústria farmacêutica.

ASPECTOS METABÓLICOS DO SÓDIO, DO CLORO E DO POTÁSSIO

Absorção e excreção do sódio e do cloro

Os íons sódio e cloro são consumidos predominantemente como cloreto de sódio. A absorção do sódio e do cloro ocorre principalmente no intestino delgado, sendo aproximadamente 98% da quantidade consumida.

No indivíduo saudável, o cloreto de sódio é excretado pelos rins, com quantidades variáveis perdidas por meio da pele (suor) e das fezes. No caso de vômitos e diarreia, podem ocorrer perdas significativas desses minerais. A maior parte do cloreto de sódio ingerido é excretada na urina, quando o suor não é excessivo^{20,33}. Nos indivíduos que estão em equilíbrio em relação ao sódio e fluidos e que têm perdas mínimas pelo suor, a quantidade de sódio excretada na urina é praticamente igual à ingerida. Isso decorre da capacidade de o rim humano poder filtrar em torno de 25.000 mmol de sódio/dia e reabsorver 99% do filtrado³⁷.

O sódio e o cloro absorvidos permanecem nos compartimentos extracelulares, que incluem plasma – com concentrações de 140 mmol/L de sódio e 104 mmol/L de cloro; fluido intersticial – com concentrações de 145 mmol/L de sódio e 115 mmol/L de cloro; água do plasma – com concentrações de 150 mmol/L de sódio e 111 mmol/L de cloro; e pequena quantidade nos compartimentos intracelulares – com concentrações nos tecidos, como o músculo, de 3 mmol/L de sódio e 3 mmol/L de cloro²⁹. O sódio é mantido fora da célula via bomba de Na^+/K^+ -ATPase.

Há vários sistemas e hormônios que influenciam no balanço de sódio e cloro, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático, o peptídeo atrial natriurético, o sistema caliceína-quinina, vários mecanismos intrarrenais e outros fatores que regulam o fluxo sanguíneo renal e medular. A angiotensina II, um potente vasoconstrictor, regula o túbulo proximal do néfron para promover retenção de sódio e cloro, estimulando também a liberação de aldosterona do córtex adrenal³⁷. Já a aldosterona promove a reabsorção renal do sódio no túbulo distal do néfron.

Como consequência da redução da ingestão de sódio, do volume sanguíneo reduzido ou da pressão sanguínea reduzida, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é estimulado⁴¹. Essa resposta compensatória será maior quando a ingestão de sal for bastante diminuída e de forma brusca. Estudos clínicos randomizados mostraram que uma redução modesta da ingestão de sal a longo prazo leva apenas a um pequeno aumento da atividade plasmática da renina¹⁹ e a nenhuma alteração detectável da atividade do sistema nervoso simpático. Este é importante na regulação da excreção de sódio e cloro por meio de três mecanismos: alteração no fluxo sanguíneo medular renal, liberação de renina e efeitos diretos nos túbulos renais¹⁹. Semelhante ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático é ativado durante depleção de sódio e suprimido durante excesso de sódio²⁴. Com volume elevado de fluido extracelular, há aumento de fluxo sanguíneo na medula renal, resultando em diminuição da concentração de sódio no fluido, que chega à alça de Henle no túbulo renal. Esse decréscimo leva à redução da reabsorção de sódio do néfron; então, mais sódio é entregue para excreção aos túbulos renais distais.

Já o peptídeo natriurético atrial (ANP) é liberado em resposta ao volume de sangue elevado e serve como um regulador do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O ANP diminui a liberação de renina e, portanto, a liberação de angiotensina II e aldosterona, e aumenta a taxa de filtração glomerular²⁴. Essas ações contribuem para reduzir a pressão e o volume sanguíneo.

Também são importantes para a homeostase de sódio e cloro alguns mecanismos intrarrenais: prostaglandinas, quininas, angiotensina, fator relaxante endotelial e outros.

A excreção pela pele aumenta quando há transpiração profusa, causada por grande esforço físico e/ou temperaturas altas. O suor profuso pode causar perdas de mais de 350 mEq de sódio.

Absorção e excreção do potássio

Em indivíduos saudáveis, cerca de 85% do potássio ingerido é absorvido²⁰. O potássio proveniente da dieta é eficientemente absorvido por meca-

nismos passivos e excretado predominantemente na urina (de 77 a 90%), sendo o restante excretado pelas fezes, com quantidades muito pequenas perdidas pelo suor¹. Grande parte do potássio que é filtrado pelo glomérulo renal é reabsorvida no túbulo proximal, de forma que somente uma pequena quantidade do potássio filtrado chega ao túbulo distal. O potássio da urina resulta da secreção de potássio no ducto coletor cortical, a qual é regulada por alguns fatores, como o hormônio aldosterona. Uma concentração plasmática elevada de potássio estimula o córtex da adrenal a liberar aldosterona, que aumenta a secreção de potássio no ducto coletor cortical e urina. Esse hormônio é regulado por genes da família KCNK que expressam determinados grupos dos canais de K (K_{2p}), os quais foram descobertos na década de 1990. Esses estudos possibilitaram a caracterização das propriedades funcionais dos canais de K. Em 2008, Bayliss e Barrett² estudaram alguns canais de K (K_{2p}) e suas importantes funções fisiológicas, utilizando experimentação com animais. Os autores observaram que alguns canais de potássio, tais como os do subgrupo TASK, são necessários para a regulação homeostática da secreção adrenal de aldosterona, para a reabsorção do íon carbonato (HCO_3^-) e controle do volume osmótico nas células tubulares renais.

Como os efeitos do potássio geralmente dependem do ânion acompanhante, as pesquisas são feitas predominantemente com as formas de potássio que não cloreto, pois são aquelas encontradas nos vegetais e nas frutas e em outros alimentos ricos em potássio. Produtos animais também contêm ânions de potássio, sendo encontrados essencialmente como fosfato ou como lactato, sendo este último resultante da fermentação dos alimentos ou de seus processos de maturação. Mais detalhes sobre as fontes de ânions orgânicos serão apresentados posteriormente no tópico sobre ingestão e fontes alimentares¹⁰.

Em alimentos não processados, os ânions conjugados de potássio são principalmente os orgânicos, tais como citrato, que são convertidos no corpo em bicarbonato. Nos alimentos processados, em que há adição de potássio, e nos suplementos, o ânion conjugado é o cloreto, que não atua como tampão¹⁰.

Os ânions orgânicos são absorvidos principalmente no trato digestivo alto e metabolizados em vários tecidos, sobretudo os da área esplânica

(intestino e fígado) e, como resultado, ocorre a produção de CO_2 e energia. Estão presentes na forma neutralizada, principalmente como sais de potássio (citrato, malato e/ou oxalato de potássio) e, desse modo, podem ser precursores de KHCO_3 ¹⁰. No rim, o bicarbonato atua como tampão, neutralizando os ácidos não carbônicos derivados da dieta, tal como o ácido sulfúrico, gerado a partir de aminoácidos que contêm enxofre. Quando há ingestão insuficiente de precursores de bicarbonato, tampões da matriz óssea neutralizam o excesso de ácidos derivados da dieta e, nesse processo, ocorre desmineralização óssea⁷. O excesso de ácido e de sódio derivados da dieta leva ao aumento de excreção de cálcio urinário e reduz a excreção de citrato na urina. As consequências são um possível aumento de desmineralização óssea, aumento do risco de cálculos renais de cálcio e distúrbios metabólicos que podem estar relacionados à osteoporose e à proteinúria. Por essa razão, vários estudos observaram que o consumo adequado de potássio diminui a excreção de cálcio na urina e pode melhorar o seu balanço³².

EFEITOS DE OUTROS MINERAIS NAS PERDAS URINÁRIAS DE SÓDIO

Alguns minerais podem interferir na excreção do sódio, sendo mais estudados o potássio e o cálcio.

Potássio

A administração de sais de potássio parece aumentar a excreção urinária de sódio. Em voluntários humanos saudáveis, tanto o bicarbonato quanto o cloreto de potássio mostraram ter efeito substancial no aumento da excreção urinária de sódio³⁸. Estudos em animais sugerem que o potássio pode inibir a reabsorção de sódio no túbulo distal do rim⁶ por reduzir o volume extracelular e do plasma. Portanto, é considerado componente importante do efeito anti-hipertensivo do potássio¹⁷.

Cálcio

Há evidências de que a ingestão de altas quantidades de sódio aumenta a excreção urinária de cálcio^{4,9}, sendo considerado um fator de risco para o desenvolvimento da osteoporose. No entanto, são poucos os dados sobre efeitos do cálcio na excreção de sódio. Em estudo realizado com 46 indivíduos não hipertensos e hipertensos, ingerindo um suplemento de cálcio de 1,5 g/dia por oito semanas, Weinberger *et al.*⁴¹ não observaram alteração na excreção urinária de sódio.

FONTES ALIMENTARES E FORMAS DE INGESTÃO DE SÓDIO, CLORO E POTÁSSIO

O sódio é consumido como cloreto de sódio (sal), bicarbonato de sódio e sob várias formas contidas em alimentos processados, por exemplo, o glutamato monossódio e outros aditivos alimentares, como fosfato, carbonato e benzoato de sódio. Porém, a forma mais consumida é o cloreto de sódio^{12,27}, que perfaz aproximadamente 90% do total do sódio ingerido nos Estados Unidos.

A ingestão de sódio em diversos países do mundo está acima das necessidades fisiológicas do corpo humano. A recomendação de consumo desse mineral será apresentada posteriormente neste capítulo. Brown *et al.*⁵ estudaram a ingestão desse mineral utilizando uma estimativa padrão da excreção urinária de 24 horas dos estudos internacionais Intersalt (1985-1987) e Intermap (1996-1999) e dados recentes provindos de estudos observacionais e de intervenção quanto ao teor urinário de sódio e teores de sódio de tabela de composição de alimentos. Como resultado desse estudo, pode-se observar que a maior parte da população adulta costuma ingerir acima de 100 mmol de sódio diariamente (2,3 g/dia) e, em muitos países, especialmente os da Ásia, 200 mmol/dia (4,6 g/dia) de sódio.

A contribuição dos alimentos para a ingestão de sódio varia de acordo com cada país. Na alimentação europeia e na América do Norte, uma

grande proporção do sódio ingerido provém da adição de cloreto de sódio em produtos industrializados. Já em países como a China e o Brasil, o consumo de sódio é resultante principalmente da adição de sal de cozinha no preparo das refeições caseiras. No entanto, esses dados tendem a se igualar ou se aproximar com a ocidentalização e a ingestão crescente de *fast-foods*, cada vez mais comuns na alimentação dos países em desenvolvimento. Na população infantil, poucos são os dados referentes à ingestão desse mineral⁵.

Amplamente encontrado nos alimentos, as principais fontes de sódio são sal de cozinha, leite, carnes, frutos do mar, ovos, vegetais, como cenouras e beterrabas, embutidos e vários alimentos processados e em conservas. No Quadro 23.1, constam alguns valores de sódio em alimentos²⁸. O cloro da dieta é proveniente principalmente do sal de cozinha. O Quadro 23.2 apresenta os valores comparativos de sódio de alguns alimentos não processados e seus respectivos produtos industrializados provenientes da Inglaterra²¹.

A ingestão de potássio foi estudada em diversos países da Europa, sendo encontrados valores variando de 2.730 mg/dia a 4.870 mg/dia⁴². As fontes alimentares de potássio são os alimentos não processados, como frutas (bananas, frutas secas, laranja), vegetais (espinafre, brócolis, tomate) e carnes frescas, uma vez que o processamento leva a perdas desse mineral. O Quadro 23.3 mostra os valores de potássio em um alimento submetido a diversas formas de preparo¹⁰. O Quadro 23.4 mostra alguns alimentos e seus respectivos valores de potássio¹⁴.

Conforme visto anteriormente, uma das funções essenciais do potássio é o tamponamento dos sistemas biológicos. Nesse sentido, o estudo das fontes alimentares dos ânions orgânicos é importante, uma vez que alguns alimentos apresentam uma menor capacidade de neutralização da acidez gerada durante os processos metabólicos, devido, sobretudo, ao tipo de ânion presente no alimento.

Com exceção dos cereais em estágio de maturação avançado, intrinsecamente pobres em ânions orgânicos de potássio, e uma pequena quantidade de legumes, a maioria das plantas frutíferas é rica nesses conjugados. As frutas costumam apresentar uma razão ânions orgânicos:potássio superior a 1, sendo considerada uma importante fonte a abóbora (superior a 2,6).

Já os vegetais apresentam uma função alcalinizante superior às frutas por apresentarem uma maior proporção de conjugados de potássio. O suprimento de ânions orgânicos advindos da dieta dependerá da ingestão de frutas e vegetais. Em indivíduos vegetarianos, a ingestão desses compostos pode chegar a 5 g/dia, enquanto em indivíduos com uma alimentação mais diversificada, o valor de ingestão encontra-se por volta de 3 a 4 g/dia. Já em uma alimentação pobre em vegetais e frutas, a ingestão dos ânions é bem inferior aos demais, sendo próxima a 1 ou 2 g diariamente. Esses valores de ingestão são similares aos do potássio, os quais são consistentes pelo fato de que os ânions orgânicos são geralmente sais de potássio. No entanto, é importante considerar que o potássio também está presente nos alimentos de origem animal¹⁰.

Alimentos submetidos ao processo de fermentação apresentam também ânions orgânicos, mas na forma de lactato, o qual apresenta um baixo poder de alcalinização, assim como outros alimentos de origem animal¹⁰.

Quadro 23.1. Conteúdo de sódio em alimentos²⁸

Alimentos	Peso (g)	Sódio (mg)
Caldo de carne (tablete)	100	22.180
Bacalhau salgado, cru	100	13.585
Macarrão instantâneo	100	1.516
Biscoito <i>cream cracker</i>	100	854
Cereal matinal (milho)	100	655
Pão francês	100	648
Extrato de tomate	100	498
Mistura para bolo	100	463
Leite desnatado em pó	100	432
Cereal infantil (mingau de milho)	100	399
Seleto de legumes enlatada	100	398
Ervilha enlatada drenada	100	372

(continua)

Quadro 23.1. Conteúdo de sódio em alimentos²⁸ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Sódio (mg)
Biscoito doce de maisena	100	352
Leite integral em pó	100	323
Biscoito doce recheado sabor chocolate	100	239
Gelatina em pó	100	235
Biscoito doce recheado sabor morango	100	230
Ovo de galinha inteiro, cru	100	168
Coxa de frango com pele, sem osso, crua	100	98
Picanha bovina com gordura, grelhada	100	96
Coração de frango, cru	100	95
Costela bovina, assada	100	92
Fígado bovino, grelhado	100	82
Filé de merluza, cru	100	80
Chocolate ao leite	100	77
Pescada branca, crua	100	76
Achocolatado em pó	100	65
Leite integral	100	64
Sardinha inteira crua	100	60
logurte natural	100	52
Melão	100	11
Coco	100	11
Beterraba, crua	100	10
Batata-doce, crua	100	9
Figo em calda	100	7
Alho, cru	100	5
Alface-lisa, crua	100	4
Manjericão, cru	100	4
Doce de goiaba em pasta	100	4
Mamão formosa	100	3
Alface-crespa, crua	100	3
Cenoura, crua	100	3

Quadro 23.2. Teor de sódio (mmol/100 g) em alimentos não processados e processados²¹

Alimento	Descrição	Teor de Sódio (mmol/100 g)
Carne de boi	Assada, magra	2,1
	Salgada, enlatada	41,3
Farelo	Farelo, trigo	1,2
	Farelo, floco	43,5
Queijo	Queijo duro, de corte, média	27
	Queijo processado	57,4
Caranguejo	Fervido	16
	Enlatado	23,6
Grão-de-bico	Seco, fervido em água sem sal	0,2
	Enlatado, drenado	9,6
Amendoim	Seco, torrado	34,3
	Torrado e salgado	17,4
Salmão	<i>In natura</i>	4,8
	Enlatado	24,8
	Defumado	81,7
Batatas <i>chips</i>	Feita em casa, frita em óleo	0,5
	Feita no forno, congelada, cozida	2,3

Sódio: 1 mmol = 23 mg.

Quadro 23.3. Influência do processamento sobre os teores de potássio em batatas¹⁰

Tratamento	Concentração (mg/100 g de alimento)
<i>In natura</i>	530
Fervida	330
Cozida no forno	540
Frita	700
Chips	1.190

Quadro 23.4. Conteúdo de potássio em alguns alimentos¹⁴

Alimentos	Unid.	Peso (g)	Potássio (mg)
Pistache	1 xíc.	64	70
Folhas de beterraba cozidas	½ xíc.	72	654
Ameixa seca	10 unidades	85	633
Marisco no vapor	gramas	100	628
Abacate	½ unidade	100	602
Melado	2 c. sopa	41	600
Iogurte baixo teor de gordura	1 xíc.	245	573
Amêndoa	½ xíc.	78	536
Suco de tomate	1 copo	243	534
Suco de ameixa	¾ copo	192	530
Batata assada com casca	1 unidade	122	510
Melão-cantalupo (em cubos)	1 xíc.	160	494
Suco de laranja	1 copo	248	484
Acelga cozida	½ xíc.	88	480
Banana	1 unidade	118	467
Suco de tomate	1 copo	243	467
Semente de abóbora	¼ xíc.	57	457
Molho de tomate enlatado	½ xíc.	123	454
Amendoim	½ xíc.	72	453
Peixe cozido	1 pedaço	100	380 – 450
Fígado de vitela cozido	1 pedaço	100	438
Alcachofra inteira cozida	1 unidade	120	425
Castanha	½ xíc.	72	423
Castanha-do-brasil	½ xíc.	70	420
Leite sem gordura	1 copo	245	407
Sardinha	1 unidade	100	397
Leite	1 copo	244	371
Lentilha cozida	½ xíc.	99	365
Fígado de boi cozido	1 pedaço	100	364
Mamão papaia	1 xíc.	140	360
Ervilha cozida	½ xíc.	98	355
Vitela cozida	1 pedaço	100	346
Caju	½ xíc.	65	344
Suco de uva	1 copo	253	334
Cereja doce fresca	1 xíc.	145	324
Carne de boi cozida	1 pedaço	100	323
Feijão-preto	½ xíc.	86	305
Purê de batata	½ xíc.	105	303
Levedo de cerveja	2 c. sopa	16	302
Nozes	½ xíc.	60	301
Avelã	½ xíc.	68	300

(continua)

Quadro 23.4. Conteúdo de potássio em alguns alimentos¹⁴ (continuação)

Alimentos	Unid.	Peso (g)	Potássio (mg)
Cordeiro cozido	1 pedaço	100	298
Suco de maçã	1 copo	244	298
Coração de alcachofra cozido	½ xíc.	84	297
Uva	1 xíc.	160	296
Carne de peru escura cozida	1 pedaço	100	290
Espinafre, cozido congelado	1 xíc.	95	283
Uva-passa	¼ xíc.	36	272
Batata-doce enlatada	½ xíc.	128	269
Carne de frango <i>light</i>	1 pedaço	100	263
Carne de peru <i>light</i> cozida	1 pedaço	100	262
Beterraba	½ xíc.	85	259
Quiabo cozido	½ xíc.	92	257
Carne de frango escura	1 pedaço	100	253
Morango fresco (metades)	1 xíc.	152	252
Abóbora	½ xíc.	123	252
Kiwi	1 unidade	76	252
Couve-de-bruxelas cozida	½ xíc.	78	249
Chocolate sem açúcar	1 pedaço	28,4	236
Coração de boi cozido	1 pedaço	100	233
Noz-pecã cortada	½ xíc.	60	233
Cenoura crua	1 unidade	72	232
Semente de girassol	¼ xíc.	68	217
Aipo cozido	½ xíc.	75	213
Couve cozida	½ xíc.	90	213
Pera	1 unidade	166	207
Damasco fresco	2 unidades	70	207
Tomate fresco cortado	½ xíc.	90	200
Fígado de peru cozido	1 pedaço	100	194
Damasco seco (metades)	4 unidades	14	193
Pêssego	1 unidade	98	193
Vagem de ervilha cozida	½ xíc.	80	183
Melancia (em cubos)	1 xíc.	152	176
Suco de abacaxi	½ copo	125	170
Tofu	½ xíc.	124	150
Amora preta	½ xíc.	72	141
Fígado de galinha cozido	1 pedaço	100	140
Gérmem de trigo	2 c. sopa	14	134
Farinha de aveia cozida	1 xíc.	234	131
Coco, seco (20 g) ou fresco	¼ xíc.	33	110
Queijo <i>cottage</i>	½ xíc.	28,4	109

FATORES QUE AFETAM AS NECESSIDADES DE SÓDIO E CLORO

As necessidades de sódio e cloro podem variar com o crescimento, com a intensidade da atividade física e a temperatura, que aumentam as perdas pelo suor e em situações de diarreias e vômitos.

NECESSIDADES E RECOMENDAÇÕES

Sob condições de adaptação máxima e sem suor, a quantidade mínima de sódio necessária para o ser humano repor as perdas seria 0,18 g (8 mmol)/dia²⁹. Porém, é pouco provável que uma dieta que contenha essa quantidade de sódio forneça os outros nutrientes em quantidades adequadas. A AI para o sódio foi então estabelecida em 1,5 g (65 mmol)/dia para adultos jovens (3,8 g de cloreto de sódio), para assegurar que a dieta total possibilite uma ingestão adequada dos outros nutrientes e cubra as perdas de sódio pelo suor em indivíduos que são expostos a altas temperaturas ou fisicamente ativos. Devido à insuficiência de dados de estudos dose-resposta, não puderam ser estabelecidas as EARs; portanto, as RDAs não puderam ser derivadas, sendo divulgadas, em 2004, as AIs para sódio e cloro²².

As AIs para cloro foram estabelecidas em nível equivalente aos valores molares de sódio, pois quase todo o cloro da dieta é consumido com o sódio. Portanto, a AI para cloro em adultos jovens é 2,3 g (65 mmol)/dia, o que equivale a 3,8 g/dia de cloreto de sódio.

As AIs são apresentadas como g (mmol)/dia. Para converter mmol em mg de sódio, cloro ou cloreto de sódio, multiplique mmol por 23, 35,5 ou 58,5 (pesos moleculares do sódio, cloro e cloreto de sódio), respectivamente. O Quadro 23.5 mostra os valores de AIs para sódio e cloro, segundo estágios de vida e sexo²².

Em vista de resultados obtidos em estudos³⁴, o Loael para o sódio foi indicado como 2,3 g/dia (100 mmol/dia)²². O termo Loael, aplicado ao sódio dietético, é relacionado ao seu efeito sobre a pressão sanguínea. Da mesma

forma que para outros nutrientes, seria preferível o Noael, porém não foi possível estabelecê-lo para o sódio. Destaca-se que o UL não é a ingestão recomendada. Não parece haver benefício em consumir quantidades de nutrientes acima das AIs ou RDAs.

Quando há consenso de que os efeitos adversos podem ocorrer em níveis de ingestão menores que Loael ou Noael, um fator de incerteza (UF – *uncertainty factor*) é usado para ajustar os valores para derivar o UL. O UF para o sódio é 1,0.

Portanto, o Loael 2,3 g (100 mmol)/dia foi dividido pelo UF (1,0), para derivar o UL = 2,3 g (40 mmol)/dia para o total de ingestão de sódio. No Quadro 23.6, encontram-se os valores de UL para cloro e sódio¹⁷. Semelhante ao ocorrido com o sódio e cloro, pela insuficiência de dados de estudos dose-resposta com o potássio, não foi possível estabelecer as EARs e, portanto, as RDAs não puderam ser derivadas, sendo divulgadas, em 2004, as AIs para potássio²².

Quadro 23.5. Valores de AI para cloro e sódio²²

Estágio de vida	Sódio (g/dia)	Cloro (g/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0 – 6 meses	0,12 (5 mmol)	0,18 (5 mmol)
7 – 12 meses	0,37 (16 mmol)	0,57 (16 mmol)
1 – 3 anos	1,0 (42 mmol)	1,5 (42 mmol)
4 – 8 anos	1,2 (53 mmol)	1,9 (53 mmol)
Homens		
9 – 13 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
14 – 18 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
19 – 30 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
31 – 50 anos	1,3 (55 mmol)	2,3 (65 mmol)
51 – 70 anos	1,2 (50 mmol)	2,2 (55 mmol)
>70 anos	1,2 (50 mmol)	1,8 (50 mmol)

(continua)

Quadro 23.5. Valores de AI para cloro e sódio²² (continuação)

Estágio de vida	Sódio (g/dia)	Cloro (g/dia)
Mulheres		
9 – 13 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
14 – 18 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
19 – 30 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
31 – 50 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
51 – 70 anos	1,3 (55 mmol)	2,0 (55 mmol)
>70 anos	1,2 (50 mmol)	1,8 (50 mmol)
Gestantes		
14 – 18 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
19 – 30 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
31 – 50 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
Lactantes		
14 – 18 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
19 – 30 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)
31 – 50 anos	1,5 (65 mmol)	2,3 (65 mmol)

AI = ingestão adequada.

Quadro 23.6. Valores de UL para cloro e sódio²²

Estágio de vida	Sódio (g/dia)	Cloro (g/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0 – 12 meses	NE*	NE*
1 – 3 anos	1,5 g (65 mmol)	2,3 g (65 mmol)
4 – 8 anos	1,9 g (83 mmol)	2,9 g (83 mmol)
Homens e mulheres		
9 – 13 anos	2,2 g (95 mmol)	3,4 g (95 mmol)
14 – 18 anos	2,3 g (100 mmol)	3,6 g (100 mmol)
19 – 50 anos	2,3 g (100 mmol)	3,6 g (100 mmol)
>50 anos	2,3 g (100 mmol)	3,6 g (100 mmol)
Gestantes		
14 – 18 anos	2,3 g (100 mmol)	3,6 g (100 mmol)
19 – 50 anos	2,3 g (100 mmol)	3,6 g (100 mmol)

NE*: não estabelecido; a fonte de ingestão deve ser o leite humano (ou fórmula) e alimento somente; UL = limite superior tolerável de ingestão.

As AIs para o potássio são apresentadas como g (mmol)/dia. Para converter mmol em mg de potássio, multiplique mmol por 39,1 (peso molecular do potássio). O Quadro 23.7 mostra os valores de AIs para potássio, segundo estágios de vida e sexo. Como em uma população sadia, com função renal normal, o consumo de potássio via alimentos em quantidades acima das AIs não parece aumentar os riscos, pois o potássio em excesso é prontamente excretado na urina, o UL para potássio não foi estabelecido²².

Quadro 23.7. Valores de AI para potássio²²

Estágio de vida	Potássio (g/dia)
Recém-nascidos e crianças	
0 – 6 meses	0,4 (10 mmol)
7 – 12 meses	0,7 (18 mmol)
1 – 3 anos	3,0 (77 mmol)
4 – 8 anos	3,8 (97 mmol)
Homens	
9 – 13 anos	4,5 (115 mmol)
14 – 18 anos	4,7 (120 mmol)
19 – 30 anos	4,7 (120 mmol)
31 – 50 anos	4,7 (120 mmol)
51 – 70 anos	4,7 (120 mmol)
>70 anos	4,7 (120 mmol)
Mulheres	
9 – 13 anos	4,5 (115 mmol)
14 – 18 anos	4,7 (120 mmol)
19 – 30 anos	4,7 (120 mmol)
31 – 50 anos	4,7 (120 mmol)
51 – 70 anos	4,7 (120 mmol)
>70 anos	4,7 (120 mmol)

EFEITOS ADVERSOS DO EXCESSO DE SAL E POTÁSSIO

O consumo de cloreto de sódio é um dos fatores da dieta que contribuem para aumentar a pressão sanguínea. Esta, em geral, é diretamente relacionada à ingestão de sódio. Esse fato tem sido observado em estudos realizados com animais de laboratório, como ratos, galinhas, coelhos e chimpanzés. Em um importante estudo realizado com chimpanzés (98,8% do material genético é semelhante ao dos homens), o aumento gradual da ingestão de cloreto de sódio (NaCl) de 0,5 g/dia para 10 a 15 g/dia, a qual é bastante similar à ingestão habitual de sal pelos homens, foi responsável pelo aumento da pressão sanguínea nesses animais¹¹.

Em seres humanos, alguns pesquisadores se preocuparam em estudar o efeito da redução da ingestão de sal sobre a pressão arterial de indivíduos adultos. Foi observada uma tendência à ocorrência do efeito dose-resposta, ou seja, quanto menor a ingestão de sal, menor a pressão arterial. Devido a essa relação, alguns autores sugerem que as recomendações da ingestão de NaCl sejam reduzidas para 5 a 6 g diariamente, a fim de se obter uma maior diminuição da pressão arterial em indivíduos hipertensos. No entanto, um melhor efeito sobre a redução da pressão arterial seria obtido com a ingestão de 3 g de NaCl por dia.

Além da ingestão de sal, outros fatores que podem contribuir para o aumento da pressão arterial são o excesso de peso, o consumo inadequado de potássio, a alta ingestão de álcool e a inatividade física. A hipertensão está associada a várias doenças crônicas, como acidente vascular cerebral (AVC), doença coronariana, doenças renais e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Estudos recentes investigam o efeito do alto consumo de sódio sobre problemas respiratórios, como a asma³⁶. Além disso, o excesso da ingestão de sódio tem sido relacionado a um aumento da excreção urinária de cálcio e proteína, a uma maior incidência de infarto do miocárdio, cálculos renais e também a uma maior predisposição à ocorrência de óbitos por câncer de estômago¹⁸.

Em indivíduos cuja excreção urinária normal de potássio é impedida, a ingestão de 4,7 g (120 mmol/dia) é apropriada, em virtude dos efeitos ad-

versos, como arritmias, provocados pela hipercalemia. Algumas drogas que podem impedir a excreção normal de potássio são os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina e alguns diuréticos. Entre as doenças que prejudicam a excreção urinária de potássio, estão o diabetes, a insuficiência renal crônica, a doença cardíaca grave e a insuficiência da adrenal. Indivíduos idosos têm risco maior de hipercalemia, pois frequentemente possuem uma ou mais dessas doenças ou são tratados com algumas dessas medicações.

DEFICIÊNCIA EM SÓDIO, CLORO E POTÁSSIO

Devido ao fato de o sódio ser amplamente encontrado nos alimentos e as necessidades diárias serem baixas, a deficiência desse mineral é rara. Pode ocorrer, entretanto, em indivíduos com suor profuso, como atletas que praticam exercícios físicos extenuantes em ambientes quentes ou trabalhadores braçais.

A deficiência de cloro não ocorre sob circunstâncias normais. As perdas de cloro acompanham as de sódio, em situações de diarreia, vômitos e/ou excesso de suor.

Os sintomas da deficiência de potássio são bem definidos, porém é difícil ocorrerem por consumo inadequado de alimentos. É mais provável que a deficiência ocorra por perdas em vômitos ou diarreia, uso de diuréticos, desnutrição grave ou cirurgias. Várias drogas anti-hipertensivas podem causar perda de potássio. A deficiência grave de potássio é caracterizada por hipocalemia (concentração no soro menor que 3,5 mmol/L), que traz, como consequências adversas, arritmias cardíacas, fraqueza muscular e intolerância à glicose.

A deficiência moderada de potássio, que ocorre sem hipocalemia, é caracterizada por aumento da pressão sanguínea, da sensibilidade ao sal, do risco de cálculos renais e do *turnover* ósseo, que pode ser evidenciado pela maior excreção de cálcio, formação óssea reduzida e reabsorção aumentada. Uma ingestão inadequada de potássio pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, particularmente os acidentes vasculares cerebrais^{13,16,26}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias são as dificuldades em se obter dados precisos sobre o consumo desses minerais pela população. Como estão amplamente distribuídos tanto nos alimentos quanto no organismo, sua determinação é difícil. Conforme Bentley³, com o aumento da prevalência de doenças cardíacas em vários países, é imperativo investigar o consumo de sódio pelas populações e as razões da dificuldade humana em aderir a dietas com baixo teor de sódio.

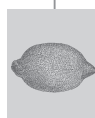
Segundo o mesmo autor, a imprecisão dos métodos que avaliam a ingestão de sódio (recordatório de 24 horas, registros alimentares de vários dias e urina – 24 horas) é o principal obstáculo³. No caso de pesquisas sobre o cloreto de sódio e a hipertensão, existem vários pontos de dificuldade: o grande número de fatores envolvidos com a patologia (genéticos, inatividade física, estresse, tabagismo etc.), além das diferenças individuais na sensibilidade ao sal. Com relação a estudos de biodisponibilidade, os poucos estudos incidem principalmente sobre produtos farmacológicos e não sobre alimentos^{15,25}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGARWAL, R. et al. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterol.*, v. 107, p. 548-71, 1994.
2. BAYLISS, D. A.; BARRETT, P. Q. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 29, n. 11, p. 566-575, 2008.
3. BENTLEY, B. A review of methods to measure dietary sodium intake. *J. Cardiovasc. Nurs.*, v. 21, n. 1, p. 63-7, 2006.
4. BLAUSTEIN, M. P.; LEDERER, W. J. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol. Rev.*, v. 79, n. 3, p. 763-854, 1999.
5. BROWN, I. J. et al. Salt intakes around the world: implications for public health. *International Journal of Epidemiology*, v. 38, p. 791-813, 2009.
6. BRUNETTE, M. G. et al. Calcium transport through the luminal membrane of the distal tubule. I. Interrelationship with sodium. *Kidney Int.*, v. 41, p. 281-8, 1992.
7. BUSHINSKY, D. A.; FRICK, K. K. The effects of acid on bone. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 9, p. 369-79, 2000.
8. CAPPUCCIO, F. P.; MACGREGOR, G. A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J. Hypertens.*, v. 9, p. 465-73, 1991.

9. CASTENMILLER, J. J. M. et al. The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 41, p. 52-60, 1985.
10. DEMIGNÉ, C. et al. Organic anions and potassium salts in nutrition and metabolism. *Nutrition Research Review*, v. 17, p. 249-258, 2004.
11. DENTON, D. et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med*, v. 1, p. 1009-1016, 1995.
12. FREGLY, M. J. Sodium and potassium. In: *Nutrition Reviews' Present Knowledge in Nutrition*. 5. ed. Washington, D.C.: The Nutrition Foundation, 1984. p.439-58.
13. HADDY, F. J. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, v. 290, p. 546-52, 2006.
14. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
15. HARVEY, J. A. et al. Bioavailability of citrate from two different preparations of potassium citrate. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 29, p. 338-41, 1989.
16. HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Beneficial effects of potassium. *BMJ*, v. 323, p. 497-501, 2001.
17. HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Beneficial effects of potassium on human health. *Physiol. Plant*, v. 133, p. 725-735, 2008.
18. HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Acomprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *Journal of Human Hypertension*, v. 23, p. 363-384, 2009.
19. HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials – Implications for public health. *J. Hum. Hypertens*, v. 16, p. 761-770, 2002.
20. HOLBROOK, J. T. et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 40, p. 786-93, 1984.
21. HOLLAND, B. et al. *McCance and Widdowson's the Composition of Foods*. Cambridge: Richard Clay, 1991.
22. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE/FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Dietary Reference Intakes for water, potassium, choride and sulfate*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2004, 450p.
23. JUDGE, S.F. et al. Potassium channel blockers and openers as CNS neurologic therapeutic agents. *Recent Pat CNS Drug Discov*, v. 2, n. 3, p. 200-228, 2007.
24. LUFT, F. C. et al. The effects of age, race, and heredity on glomerular filtration rate following volume expansion and contraction in normal man. *Am. J. Med. Sci.*, v. 279, p. 15-24, 1980.
25. MACDONALD, J. E.; STRUTHERS, A. D. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *JACC*, v. 43, n. 2, p. 155-61, 2004.
26. MATTES, R. D.; DONNELLY, D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 10, p. 383-93, 1991.
27. MELIKIAN, A. P. et al. Bioavailability of potassium from three dosage forms: suspension, capsule, and solution. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 28, p. 1046-50, 1988.
28. [NEPA] NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. Universidade Estadual de Campinas. *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos: Taco*. Campinas, 2004.

- Disponível em: http://www.unicamp.br/nepa/taco/contar/tabela1_pdf.pdf. Acesso em: 3 abr. 2006.
29. OHMS, U. Electrolytes, water, and acid-base balance. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHI-KE, M.; ROSS, A. C. (eds.). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999, p. 105-39.
 30. OLIVER, W. J. et al. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a 'no-salt' culture. *Circulation*, v. 52, p. 146-51, 1975.
 31. OLIVER, W. J. et al. Hormonal adaptation to the stress imposed on sodium balance by pregnancy and lactation in Yanomamo Indians, a culture without salt. *Circulation*, v.63, p.1210-6, 1981.
 32. RAFFERTY, K. et al. Potassium intake and the calcium economy. *Am. Coll. Nutr.*, v. 24, n. 2, p. 99-106, 2005.
 33. ROOS, J. C. et al. Renal sodium handling in normal humans subjected to low, normal, and extremely high sodium supplies. *Am. J. Physiol.*, v. 249, p. 941-7, 1985.
 34. SACKS, F. M. et al. Effects of blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (Dash) diet. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, p. 3-10, 2001.
 35. SULLIVAN, J. M. et al. Hemodynamic effects of dietary sodium in man: a preliminary report. *Hypertension*, v.2, p.506-14, 1980.
 36. TRIBE, R. M. et al. Dietary sodium intake, airway responsiveness, and cellular sodium transport. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, v. 149, n. 6, p. 1426-33, 1994.
 37. VALTIN, H.; SCHAFER, J. A. *Renal function: mechanisms preserving fluid and solute balance in health*. 3.ed. Boston: Little Brown, 1995.
 38. VAN BUREN, M. et al. Effects of acute NaCl, KCl and KHCO₃ loads on renal electrolyte excretion in humans. *Clin. Sci.*, v. 83, p. 567-74, 1992.
 39. VOLLMER, W. M. et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis os the DASH-sodium trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 135, n. 12, p. 1019-28, 2001.
 40. WEINBERGER, M. H. et al. A comparison of two tests for the assessment of blood pressure responses to sodium. *Am. J. Hypertens.*, v. 6, p. 1179-84, 1993a.
 41. WEINBERGER, M. H. et al. The blood pressure effects of calcium supplementation in humans of known sodium responsiveness. *Am. J. Hypertens.*, v.6, p.799-805. 1993b.
 42. WELCH, A. A. et al. Variation in intakes of calcium, phosphorus, magnesium, iron and potassium in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 63, p. S101-S121, 2009.



CÁLCIO

Adriana Gisele Hertzog da Silva

Liliane Viana Pires

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O cálcio é um íon essencial ao organismo. Ele possui funções estruturais e funcionais que englobam desde a formação e manutenção do esqueleto até a regulação tempo-espacial na função neuronal e, possivelmente, atua na inibição da proliferação de algumas células cancerígenas³⁵. É o mineral mais abundante no corpo humano, responsável por cerca de 1 a 2% do peso corporal. Desse total, cerca de 99% são encontrados em dentes e ossos. O restante encontra-se no sangue, no fluido extracelular, nos músculos e em outros tecidos. Para a mineralização óssea são necessárias concentrações adequadas de cálcio (Ca^{2+}) e de fosfato (PO_4^{3-}) no fluido extracelular e periósteo. Para assegurar que esses processos operem normalmente, a concentração plasmática de cálcio deve ser mantida dentro de limites estreitos. O osso é um tecido bastante dinâmico que constantemente está formando tecido novo por meio dos osteoblastos e ressovendo (liberando cálcio do osso) pelos osteoclastos, processo conhecido como *turnover* (ciclo).

Em crianças, a formação óssea excede a ressoção. Em adultos saudáveis, elas se equilibram; em mulheres na menopausa e em homens idosos, a ressoção é maior. O esqueleto possui duas estruturas ósseas: trabecular

(esponjosa), como vértebras e pelve, e cortical (compacta), como o fêmur e a tíbia. A cada ano, uma porção do esqueleto é remodelada (reabsorvida e substituída por novo tecido ósseo). Assim, o esqueleto, além de seu papel estrutural, também serve como reservatório de cálcio. Este também é utilizado na ativação de enzimas hidrolíticas, na qual ele se encontra associado com resíduos de aspartato ou de glutamato. Essas enzimas hidrolisam polissacarídeos, proteínas e fosfolípidios. O cálcio também se encontra associado com proteínas ligadoras de cálcio, e, nesse caso, mantém interações entre macromoléculas, isto é, ligações de uma proteína a outra e de uma proteína a uma membrana fosfolípídica, participando assim da sinalização celular.

FUNÇÕES METABÓLICAS DO CÁLCIO^{12,22,28}

A maioria do cálcio no organismo encontra-se nos ossos, principalmente como hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, embora o osso contenha também magnésio, traços de estrôncio e flúor. Além de seu papel na estrutura do organismo, como sustentação para o esqueleto e como protetor dos órgãos internos, o osso serve como reservatório de cálcio e fósforo visando à manutenção das concentrações normais no plasma e no fluido extracelular. O total de cálcio ionizado no plasma é de 7 mmol (280 mg), e nos fluidos corpóreos, contando também o cálcio intercambiável do osso, é de 50 mmol (2 g); o ciclo do mineral no osso chega a 10 mmol (400 mg/dia), ao passo que as trocas diárias entre o plasma e o cálcio do osso chegam a, aproximadamente, 150 mmol (6 g/dia).

O cálcio tem funções importantes em todo o organismo, não se restringindo apenas aos ossos. Cerca de 0,6% do cálcio total do organismo encontra-se nos tecidos moles; os músculos contêm 15 mmol de cálcio/kg de tecido. Várias metaloenzimas, como α -amilase e fosfolipases, contêm cálcio como parte essencial do seu sítio catalítico. A calbindina D é essencial para a absorção intestinal do cálcio, para sua entrada na célula e para a reabsorção do filtrado glomerular no rim. Várias das proteínas de coagulação do sangue necessitam de cálcio para sua atividade; muitos dos anticoagulantes utilizados para prevenir a coagulação de amostras de sangue *in vitro* agem quelando o cálcio (p. ex., EDTA, citrato).

Seu principal papel funcional é na regulação metabólica. A proteína cinase, que modula a atividade de enzimas-chave em resposta à ligação de hormônios na superfície das células, é ativada pelo cálcio, podendo ser diretamente ligada à calmodulina, proteína ligadora de cálcio de alta afinidade.

O cálcio também é importante na regulação da contração muscular, pois a proteína troponina que regula a contratibilidade de actina e miosina é dependente de cálcio; tanto hipo quanto hipercalcemia levam a distúrbios no controle da contração muscular e tetania. Proteínas ligadoras de cálcio são também essenciais para: a) secreção de hormônios e neurotransmissores; b) adesão celular; e c) função das proteínas do citoesqueleto. A concentração de cálcio no plasma e nos fluidos extracelulares é muito bem regulada para manter uma concentração entre 2 e 2,5 mmol/L, representando cerca de 0,06% do total de cálcio corporal. Deste, 10% são quelados pelo citrato e por outros íons, 45% estão ligados à albumina e a outras proteínas, e 45% (0,9 a 1,125 mmol/L) representam o *pool* (compartimento) de cálcio livre ionizável funcionalmente ativo e disponível nos fluidos extracelulares.

Os íons de cálcio possuem, ainda, função como segundo mensageiro nas células do sistema imunológico, incluindo células T, B e mastócitos. Os sinais de Ca^{2+} regulam a ativação e diferenciação de linfócitos e uma variedade de processos transcricionais. A importância da sinalização de Ca^{2+} tem sido enfatizada apenas nas células T convencionais; no entanto, evidências sugerem que esta sinalização também é essencial para o desenvolvimento e função de outras linhagens de células T^{32,37}.

ABSORÇÃO DE CÁLCIO^{2,7,9,10,57}

As vias do cálcio pelo organismo envolvem ingestão, digestão, tempo do trânsito intestinal, no qual o cálcio é absorvido transepitelialmente, e, por último, excreção. A Figura 24.1 proporciona uma representação dessas etapas. A absorção do cálcio ocorre por duas vias: uma transcelular (absorção por meio das células intestinais), que é ativa e saturável, e outra paracelular (absorção entre as células intestinais), passiva e não saturável. O cálcio é

absorvido no lúmen intestinal, sendo liberado no sangue, onde se encontra nas formas ionizada e livre em uma concentração de 1,25 mM.

O transporte ativo do cálcio para o enterócito e sua saída da célula é dependente da ação da 1,25-di-hidroxitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$], a forma ativa da vitamina D, também conhecida como hormônio calcitriol, e de seus receptores. Esse mecanismo é responsável pela maior parte da absorção do cálcio quando os níveis de ingestão são moderados ou baixos, e se dá principalmente no duodeno. O movimento transcelular envolve três etapas: entrada pela parede celular, difusão pelo citoplasma e saída pela membrana basolateral da célula. A entrada de cálcio pela borda em escova do enterócito se dá a favor de um gradiente eletroquímico via canais de cálcio.

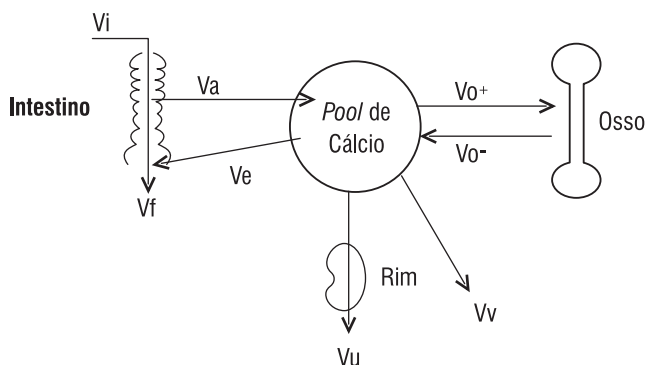


Figura 24.1. Diagrama esquemático do fluxo de cálcio pelo organismo. O *pool* de cálcio inclui o cálcio em solução no plasma sanguíneo, no fluido extracelular e/ou associado com o osso, descrito em unidades de massa, por exemplo, mmol. V_i = cálcio ingerido no alimento; V_a = cálcio absorvido do alimento; V_e = cálcio endógeno perdido nas fezes; V_u = cálcio excretado na urina; V_f = cálcio excretado nas fezes; V_v = cálcio perdido pelo suor, sêmen, fluido menstrual, leite; V_o^+ = cálcio depositado no osso; V_o^- = cálcio liberado do osso (ressorvido); V = velocidade descrita em unidades de massa por unidade de tempo, assim $V_a + V_o^- = V_u + V_e + V_o^+ + V_v$. Em pessoas não lactantes, V_v é geralmente muito pequeno. O balanço de cálcio no organismo = balanço de cálcio no osso = $V_o^+ - V_o^-$.⁸

O mecanismo de transporte de membrana foi originalmente evidenciado pela ação do receptor CAT1, que parece ser regulado pelo calcitriol. Recentemente, foi identificado que CAT1 funciona como um canal receptor potencial transitório, TRPV6⁴⁶. Esse receptor faz parte de uma família de canais de receptores potenciais transitórios (TRPC). TRPV6 parece ser inativado por altos níveis de cálcio intracelular. Uma proteína intimamente relacionada com TRPV6 é TRPV5, que possui uma ação mais importante no epitélio renal. A regulação desses TRPC pode ajudar a controlar a entrada de cálcio na célula⁵⁴.

A velocidade de difusão intracelular do íon cálcio é uma etapa limitante desse processo. Na ausência da proteína ligadora de cálcio dependente de vitamina D, a calbindina, a velocidade de difusão do cálcio nas células intestinais é apenas 1/70 da velocidade usual. Assim, o transporte transcelular varia diretamente com a quantidade de calbindina presente na célula. Sabe-se que o cálcio pode até entrar em células deficientes em vitamina D, no entanto é mantido na região da borda em escova; já em células repletas de vitamina D, o cálcio é encontrado ao redor de todo o citoplasma. Assim, o maior papel da vitamina D no transporte transcelular envolve a biossíntese de calbindina. Essa vitamina aparentemente modula não só a entrada de cálcio na célula, mas também sua extrusão. A extrusão de cálcio é mediada pela CaATPase e ocorre contra um gradiente eletroquímico; portanto, nessa etapa do transporte transcelular há necessidade de gasto de energia. O cálcio que chega à membrana basolateral vem ligado ao sítio da enzima citoplasmática CaATPase. Em seguida, ocorre uma fosforilação induzida pela alteração na conformação da CaATPase, e assim o íon cálcio é liberado pelo canal formado por elementos transmembrânicos da enzima.

Já a difusão paracelular ocorre a favor de um gradiente químico. Dá-se em toda a extensão do intestino, no entanto ocorre em maior grau no jejuno e no íleo, e em menor no duodeno. Esse processo é responsável pela maior parte da absorção do cálcio quando este está presente em quantidade adequada ou alta. O transporte se dá por uma junção delgada que une as células, e o cálcio passa por elas para entrar na circulação. O movimento do cálcio por meio dessa junção é menor do que ocorreria em uma difusão

simples, mas soluções hiperosmolares podem dobrar ou triplicar o fluxo passivo de cálcio. O aumento nessa taxa de difusão pode ocorrer porque a água, movendo-se em uma área de hiperosmolaridade, expande os tecidos e alarga as junções, levando consigo o cálcio. A proporção do mineral que será absorvido pela via paracelular será determinada pela quantidade de cálcio solubilizado no lúmen intestinal, pela permeabilidade celular ao íon e pelo tempo que o quimo permanecerá em determinada região do intestino. Assim, a solubilidade do cálcio é dependente da forma química do sal de cálcio e do pH em dada região intestinal. Mudanças estruturais na junção delgada das células afetam indiretamente a absorção de cálcio pela via paracelular, uma vez que essas junções são moduladas por hormônios, fatores de crescimento, citocinas, toxinas e, possivelmente, por fosforilação.

Mecanismo de absorção de cálcio na deficiência

A deficiência dietética de cálcio promove aumento na eficiência de absorção intestinal e na reabsorção renal deste mineral. Esse é um processo de adaptação com a finalidade de atingir as necessidades desse mineral pelo organismo⁴⁷. Os níveis séricos de cálcio podem variar de normais a baixos, conforme a extensão e o grau de deficiência. O mecanismo de adaptação a dietas com baixa concentração de cálcio depende do *status* de vitamina D, principalmente da síntese de 1,25-di-hidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃].

Aumento nos níveis séricos de 1,25(OH)₂D₃ em decorrência de uma dieta com baixa concentração de cálcio tem sido demonstrado em seres humanos. No entanto, a restrição dietética de cálcio na presença de constante ingestão de vitamina D pode causar depleção da 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD₃). Isso foi observado no plasma de ratos como consequência da alta atividade da enzima renal 25-hidroxicolecalciferol-1-hidroxilase (CYP27B1), que catalisa a transformação da 25(OH)D₃ para 1,25(OH)₂D₃¹⁴.

No duodeno, a expressão da CYP27B1 tem sido observada, local de absorção máxima de cálcio regulado pela vitamina D, porém em níveis mais baixos quando comparado ao rim. Além disso, foi demonstrado que a

enzima intestinal não é alterada pela restrição alimentar de cálcio, ao contrário da CYP27B1 renal¹⁷. Altos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, causados por dietas com baixas concentrações de cálcio, modulam as mudanças adaptativas na absorção intestinal e na reabsorção renal de cálcio, aparentemente por meio da ativação transcricional mediada pela vitamina D¹⁴.

Os genes supostamente envolvidos na via transcelular são mais expressos na presença de uma dieta baixa em cálcio, provavelmente pela ativação do sistema endócrino da vitamina D^{11,14}. Além disso, o aumento na atividade e expressão da bomba de cálcio no intestino e canal $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, causado por dietas deficientes em cálcio, ocorre tanto em enterócitos diferenciados quanto nos não diferenciados. No entanto, os níveis de receptores da vitamina D (VDR) estão diminuídos na presença de dietas com baixas concentrações de cálcio. Ferrari *et al.*¹⁸ sugerem que a deficiência dietética em cálcio pode ter um duplo efeito sobre a expressão do gene VDR, uma vez que o calcitriol não estimula a expressão desse gene, como resultado de uma supressão transcricional decorrente do aumento concomitante de PTH.

EXCREÇÃO DO CÁLCIO^{2,5,16,54}

A excreção de Ca se dá pela urina, pelas fezes e por outros fluidos, como suor, sêmen e menstruação. O cálcio ionizado e o cálcio complexado com pequenos ânions são filtrados no glomérulo renal. Em seguida, a maior parte do cálcio filtrado (98 a 99%) é reabsorvida pelo néfron, ou seja, a pequena fração que não foi reabsorvida representa a fração excretada. Em torno de 85% do filtrado é reabsorvido no túbulo proximal pelas vias paracelulares. Nessa porção do néfron, o sódio também é ativamente reabsorvido, seguido pelo cloreto e pela água. O transporte ativo de cálcio é realizado contra um gradiente de concentração e necessita de energia, sendo realizado pela CaATPase e canal $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1), que é uma proteína transportadora dependente do gradiente de sódio intracelular. O restante da carga filtrada (15%) é reabsorvido na porção distal do néfron. Nessa parte do néfron, o cálcio é reabsorvido contra um gradiente eletroquímico. As junções delgadas

das células na região distal são impermeáveis ao cálcio, assim não é possível realizar o transporte paracelular. A reabsorção ativa parece ocorrer em três partes. A primeira é na superfície apical ou luminal da célula, e envolve a passagem de cálcio pela membrana através de canais de ligação. Na segunda etapa ocorre a passagem de cálcio para o citosol através da membrana basolateral da célula. E a etapa final envolve a extrusão do cálcio para o fluido extracelular.

Os canais proteicos de ligação do cálcio foram originalmente descritos como CAT1, mas dois deles já foram identificados e denominados TRPV5³¹ e TRPV6⁴⁶. No tecido renal, o TRPV5 é metabolicamente mais ativo. Estes TRPV permitem a entrada de cálcio do fluido tubular para a célula, e estão sujeitos a inibição na presença de *feedback* negativo de cálcio⁴². O cálcio transportado para a célula via TRPV5 e TRPV6 é então ligado pela calbindina D. Possivelmente, a CaBP28K seria a proteína calbindina específica envolvida neste processo. Essas proteínas servem para transportar o cálcio do ápice da célula para a superfície basolateral, onde são extrusadas por meio do canal $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) e pela CaATPase (PMCA). No tecido renal, NCX1 parece ser o mecanismo predominante de extrusão de cálcio através da membrana basolateral, ao contrário do tecido intestinal, onde PMCA predomina.

A excreção de cálcio é diferenciada conforme a idade do indivíduo. As trocas de cálcio dos compartimentos corporais em adultos saudáveis são de aproximadamente 16% ao dia, e em compartimentos de trocas rápidas, como o fluido extracelular, de cerca de 40%. Em adultos, a carga filtrada chega a ser de 175 a 250 mmol por dia (7 a 10 g/dia). Cerca de 98% desse cálcio é reabsorvido pelo túbulo renal, e cerca de 2,5 a 5 mmol (100 a 200 mg) são excretados diariamente na urina. A perda pelo suor é ao redor de 0,4 a 0,6 mmol (16 a 24 mg) por dia, com aumento das perdas durante o trabalho em climas quentes. Ainda há perdas pela pele, cabelos e unhas, em um total de 1,5 mmol (60 mg) por dia¹³. O cálcio fecal inclui o cálcio da dieta que não é absorvido, mais o cálcio endógeno que é excretado, incluindo células da mucosa, saliva, sucos gástricos, sucos pancreáticos e bile. As perdas fecais endógenas são de aproximadamente 2,5 a 3 mmol (100 a 120 mg) por dia. Essas perdas são inversamente proporcionais à eficiência da absorção.

Observou-se em estudos controlados realizados com humanos consumindo níveis moderados de cálcio (700 mg/dia) que cerca de 26% da ingestão era excretada na urina e 74% nas fezes. Com dietas ricas em cálcio (1.600 mg/dia) ocorreu diminuição na proporção do cálcio absorvido, sendo cerca de 15 a 18% excretado na urina e o restante, pelas fezes⁵.

BIODISPONIBILIDADE DE CÁLCIO

Quando se avalia a fonte de cálcio, a quantidade de cálcio presente é mais importante que a biodisponibilidade em si. A eficiência da absorção do cálcio é praticamente similar na maioria dos alimentos, incluindo o leite e seus derivados. Deve-se ressaltar que o cálcio pode ter baixa absorção em alimentos ricos em ácido oxálico, como espinafre, batata-doce e feijão. O ácido oxálico é o inibidor mais potente da absorção do cálcio. A absorção de cálcio do espinafre é de apenas 5%, comparada com 27% do leite em doses similares⁵⁸. Alimentos ricos em ácido fítico, como feijão cru, sementes, castanhas, cereais e isolados de soja, também podem proporcionar baixa absorção de cálcio. Porém, o ácido fítico (forma de armazenamento de fósforo em sementes) é um inibidor moderado. A lactose parece aumentar a absorção em crianças. No entanto, em adultos, a absorção de cálcio de vários produtos perecíveis parece ser equivalente. Em produtos como o iogurte, que apresenta lactose parcialmente hidrolisada, ou mesmo alguns queijos que não contêm lactose, a absorção de cálcio é tão eficiente quanto no leite.

O papel da fibra na dieta sobre a absorção intestinal de cálcio tem apresentado resultados controversos. As fibras solúveis presentes em frutas e vegetais afetam negativamente a absorção do mineral, entretanto, em proporção menor que as insolúveis, predominantes em cereais, incluindo celulose, lignina e algumas hemiceluloses. Por outro lado, pesquisadores têm demonstrado influência positiva do consumo de amido resistente no balanço de cálcio e na sua absorção pelo intestino grosso^{40,43,44}. Tem-se também demonstrado a influência positiva de oligossacarídeos não digeríveis na absorção do cálcio. Em um estudo em que 8 g de uma mistura de inulina mais

oligofrutose fora administrada para adolescentes, observou-se um aumento em 3% na absorção do cálcio na maior parte dos participantes¹. Acredita-se que o efeito direto se dê pela acidificação do lúmen intestinal por ácidos graxos de cadeia curta formados pela fermentação bacteriana, por aumento da solubilização do mineral e pelo aumento da superfície de absorção. Por outro lado, também acredita-se no efeito indireto, no qual essas fibras estabilizem a flora intestinal, promovendo aumento da defesa imunológica, melhora da saúde intestinal, aumento da expressão de citocinas importantes para saúde óssea, suprimindo a reabsorção óssea, e aumentando a biodisponibilidade de fitoestrógenos e o número de bactérias probióticas⁷⁰.

Em relação à solubilidade, sabe-se que a razão de absorção de sais de cálcio, como acetato, lactato, gluconato, citrato e carbonato, parece ser similar e fica na faixa de 25 a 40%. Esses valores foram determinados em estudos com humanos na ausência desses sais de cálcio nas refeições⁵². A dose teste continha 500 mg de cálcio. O grau de absorção no leite integral ficou em cerca de 30%. O carbonato de cálcio também é absorvido em cerca de 30% e é a forma preferida quando utilizada como suplemento por causa de seu peso molecular relativamente baixo, o que significa que as pílulas são menores. Sais de cálcio altamente solúveis, como aqueles de citrato, malato ou glicina, têm sido utilizados como suplementos, embora as pílulas sejam maiores. O citrato de cálcio é mais rapidamente absorvido que o carbonato, embora essa diferença aparentemente não tenha influência na disponibilidade do mineral. O oxalato de cálcio é relativamente insolúvel e pobremente absorvido pelo intestino; cerca de 10% são absorvidos pelo intestino humano. A hidroxiapatita tem solubilidade e absorvibilidade parecidas com as do oxalato de cálcio. A absorção de cálcio envolve uma possível influência do ácido gástrico. Os sais de cálcio são mais solúveis em pH ácido que em neutro. Os alimentos aumentam a absorção de suplementos de cálcio tanto nas formas solúveis quanto nas insolúveis em indivíduos normais. Absorção típica de 20% com o estômago vazio pode aumentar para 30 a 35% com o alimento. Aparentemente, o alimento resulta em uma entrada mais gradual de cálcio para o intestino, promovendo absorção mais completa.

Interação nutriente-nutriente^{16,19,25,29,49,59}

Muitos nutrientes e constituintes dos alimentos podem afetar a homeostase do cálcio, e não só um simples efeito na digestibilidade e na absorvibilidade, como já descrito.

Sódio

Cálcio e sódio compartilham do mesmo sistema de transporte no túbulo renal proximal. Alta ingestão de cloreto de sódio (NaCl) resulta em maior absorção de sódio, com aumento do sódio urinário e obrigatoriamente maior perda de cálcio pela urina. Quantitativamente, em mulheres na menopausa, 500 mg de sódio na forma de cloreto de sódio parecem “atrair” cerca de 10 mg (0,25 mmol) de cálcio para a urina. Como a perda de cálcio pela urina é responsável por 50% na variabilidade de retenção de cálcio, a ingestão de sódio tem influência bastante considerável na perda óssea. Estudo longitudinal realizado em mulheres na menopausa mostrou uma correlação negativa entre a excreção do sódio pela urina e a densidade óssea da bacia. Os autores concluíram que a perda óssea poderia ter sido prevenida com um incremento de cálcio na dieta ou reduzindo à metade a ingestão de sódio^{2,28}.

Em um outro estudo recente, também realizado em mulheres na menopausa, as dietas foram manipuladas com concentrações baixas e altas de cálcio e também concentrações altas e baixas de cloreto de sódio. Observou-se uma maior excreção de cálcio no grupo de mulheres que estavam consumindo uma dieta rica em sal. Já em relação à absorção de cálcio, não houve alteração, independentemente da quantidade de sal. A alta ingestão de sal também foi responsável por uma alteração significativa no balanço de cálcio ósseo, mesmo quando consumido como parte de uma dieta rica em cálcio. Já no grupo de mulheres que consumiam uma dieta pobre em cálcio, o balanço de cálcio ósseo foi negativo tanto com alta quanto com baixa ingestão de sal¹⁹.

Proteína

As proteínas aumentam a excreção urinária de cálcio, mas seu efeito na retenção de cálcio é controverso. Cada grama de proteína metabolizada aumenta os níveis de cálcio na urina em aproximadamente 1,75 mg. Assim, ao dobrar a quantidade de proteína ou de aminoácidos na dieta, aumenta-se a excreção urinária de cálcio em cerca de 50%. No entanto, alimentos tipicamente ricos em proteínas também contêm fósforo, o qual tem um efeito hipocalciúrico, contrabalançando, desse modo, o efeito da proteína. Vale ressaltar que ingestão inadequada de proteínas pode causar problemas na recuperação de fraturas no quadril, bem como contribuir para o desenvolvimento de osteoporose¹⁶. Há também estudos que mostram que altas quantidades de proteína, apesar de aumentarem os níveis de cálcio na urina, aumentam também sua absorção intestinal. Kerstetter *et al.*³⁴ relataram que um aumento na ingestão de proteína animal de 0,7 para 2 g/kg aumenta a eficiência na absorção de cálcio em aproximadamente 40%. Já no estudo de Heaney e Weaver²⁸ mostrou-se que não houve alteração na absorção intestinal de cálcio, variando a ingestão de proteína. Os diferentes resultados podem ser ocasionados por diferentes metodologias utilizadas nos estudos, bem como por diferentes métodos de análise de dados. Assim, ainda não se pode afirmar que o aumento de proteína ocasiona um aumento na absorção intestinal de cálcio.

Cafeína

A cafeína pode ter impacto negativo na retenção de cálcio e tem sido associada com aumento no risco de fraturas no quadril. A associação do consumo de cafeína com a perda óssea acelerada tem sido limitada a mulheres na menopausa e com baixa ingestão de cálcio. No entanto, as evidências existentes não são suficientes para modificar as recomendações para pessoas que têm hábito de consumir altas quantidades de cafeína⁴.

Razão cálcio/fósforo

A razão cálcio/fósforo na dieta pode ser levantada quando se discutem dietas necessárias para garantir o máximo crescimento ou quando se discutem fenômenos patológicos, como hipocalcemia, osteoporose, formação de pedras renais e calcificação de tecidos moles. Uma relação especial entre cálcio e fósforo é sugerida pelo fato de que a razão Ca/P no osso é de cerca de 2,2/1 por peso. Como quase todo o cálcio do organismo e a maioria do fósforo estão presentes no osso, pode-se esperar que a razão Ca/P na dieta que garanta o crescimento máximo seja similar à razão desses elementos no osso. Entretanto, estudos não indicaram que a variação na razão Ca/P tenha algum efeito no balanço de cálcio. Diferentemente, níveis elevados de fósforo na dieta podem ter forte impacto para o recém-nascido. A quantidade ideal de cálcio e fósforo, considerando a manutenção da massa óssea por longos períodos, não é clara e permanece sujeita a algumas controvérsias.

ATIVIDADE FÍSICA E METABOLISMO DO CÁLCIO

Os mecanismos pelos quais o exercício influencia na massa e na estrutura óssea ainda estão sob investigação. Embora tanto o exercício físico quanto a ingestão de cálcio influenciem na massa óssea, ainda não está claro se a ingestão de cálcio influencia no grau de benefício provindo do exercício físico. Sob a condição de imobilização, ocorre rápida perda óssea, mesmo que a ingestão de cálcio seja de 1.000 mg (25 mmol) por dia³⁶. Em estudo de intervenção por três anos com crianças entre 6 e 14 anos, tanto o cálcio quanto os exercícios influenciaram na taxa de mineralização óssea, mas seus efeitos pareceram ser independentes⁵³. No entanto, ainda há necessidade de estudos adicionais para se chegar a uma conclusão mais concreta.

CÁLCIO E GRUPOS ESPECIAIS DA POPULAÇÃO

Mulheres amenorreicas

Nas condições de baixa produção de estrógeno ocorre alteração na homeostase do cálcio. Mulheres jovens com amenorreia, resultante de anorexia nervosa, por exemplo, têm níveis de absorção de cálcio diminuídos, maior excreção e baixa velocidade de formação óssea quando comparadas a mulheres saudáveis. A amenorreia induzida por exercícios também resulta na redução de retenção de cálcio e em menor massa óssea¹⁵.

Mulheres na menopausa

O decréscimo na produção de estrógeno na menopausa está associado com a perda óssea acelerada, particularmente da espinha lombar²⁰. Durante esse período, as mulheres perdem, em média, 3% da massa esquelética por ano. Níveis reduzidos de estrógeno também são acompanhados pelo decréscimo na eficiência de absorção de cálcio e aumento na taxa do *turnover* ósseo. Essas informações podem ser interpretadas de várias maneiras. Primeiro, níveis reduzidos de estrógeno afetam, inicialmente, o esqueleto, provocando resorção óssea crescente, aumento na circulação de cálcio ionizado, decréscimo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e redução no estímulo para o transporte ativo intestinal de cálcio. Uma segunda interpretação seria que a deficiência de estrógeno reduz, primeiramente, a eficiência na utilização de cálcio provindo da dieta, produzindo perda óssea relacionada à deficiência em substrato de cálcio²¹. Uma terceira interpretação é que o estrógeno tem efeitos primários tanto nos ossos como no intestino. Assim, torna-se muito difícil determinar as necessidades de cálcio para mulheres que estão na menopausa. O que se sabe é que, aparentemente, o aumento na ingestão de cálcio não previne a perda de osso trabecular, que ocorre depois dos 5 primeiros anos após a menopausa. A resposta do cálcio no osso cortical parece não ser tão influenciada. Assim, as recomendações de cálcio parecem não ser muito diferentes

para mulheres na menopausa³. No entanto, a adição de frutoligossacarídeos à suplementação de cálcio parece diminuir a velocidade de perda óssea em mulheres pós-menopausadas com osteopenia⁸⁸. Assim, este efeito merece investigações adicionais.

Mulheres grávidas e lactantes

O recém-nascido tem aproximadamente 30 g de cálcio, o qual provém da circulação da mãe durante a gestação. Entretanto, mulheres grávidas não aumentam de forma espontânea a ingestão alimentar de cálcio. Sendo assim, é o aumento na absorção durante a gestação que auxiliará a repor essa quantidade necessária para o desenvolvimento do feto. Isso significa que o conteúdo mineral dos ossos das mães pode diminuir nesse período. Durante a lactação, 200 a 250 mg de cálcio, em média, são secretados por dia no leite materno, e essa quantidade representa uma proporção considerável da ingestão diária das mães. Portanto, tanto na lactação quanto na gestação pode haver perda de cálcio dos ossos. Em mulheres saudáveis, esse déficit é repostado depois de alguns meses após o período de lactação, e não há evidência de que a saúde do osso seja afetada de alguma maneira. Vale lembrar que adolescentes grávidas devem aumentar a ingestão de cálcio, pois além do cálcio destinado ao feto, há necessidade de cálcio para seu próprio crescimento.

Intolerantes à lactose

Indivíduos intolerantes à lactose geralmente evitam produtos à base de leite, embora muitas vezes essa atitude não seja necessária. Estudos revelaram que muitos intolerantes à lactose podem ingerir doses baixas, como um copo de leite. Portanto, como o leite e seus derivados são os alimentos que detêm as maiores quantidades de cálcio na dieta, esse grupo apresenta risco de deficiência.

Vegetarianos

A prática do vegetarianismo pode ter influência nas recomendações de cálcio para esse grupo, em virtude, sobretudo, dos elevados teores de oxalato e fitato em suas dietas, compostos que reduzem a biodisponibilidade do cálcio.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO AO CÁLCIO

Níveis sanguíneos

Apesar de variações consideráveis na ingestão, absorção e excreção de cálcio, a concentração sanguínea permanece notavelmente constante. Tal fenômeno ocorre por existirem mecanismos de controle específicos para assegurar que o cálcio esteja sempre disponível, a fim de facilitar a comunicação entre células e assegurar que seu comportamento seja apropriadamente regulado. O cálcio circula no sangue basicamente em três formas: ligado a proteínas, complexado com citrato, bicarbonato ou fosfato, e como íon cálcio livre. A forma ionizada é fisiologicamente importante e é regulada pela ação integrada de três hormônios. A concentração desses hormônios – hormônio paratireoideano (PTH), calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] e calcitonina – responde a alterações na concentração de íon de cálcio plasmático por um processo de retroalimentação (*feedback*) negativa (Figura 24.2). Assim, quando a concentração de cálcio no sangue é muito baixa, o PTH e/ou o calcitriol normalizam a concentração pela mobilização do cálcio do osso, aumentam a absorção intestinal ou estimulam sua reabsorção nos rins. Por outro lado, quando a concentração de cálcio no sangue é muito alta, a calcitonina assegura que o cálcio seja deslocado de volta para o osso ou excretado pela urina.

O PTH tem papel-chave na regulação de cálcio sanguíneo. Ele é secretado pela glândula paratireoide quando a concentração de cálcio fica abaixo da sua concentração normal, e assim atua controlando a quantidade do mineral excretada na urina. Também tem ação no metabolismo de vitamina D, pro-

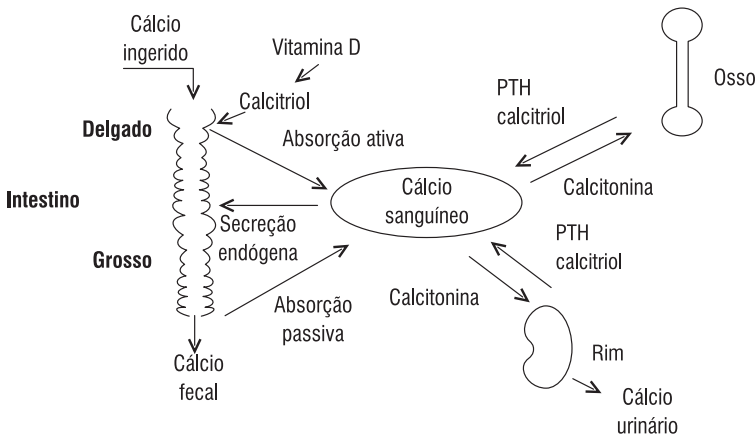


Figura 24.2. Regulação dos níveis de cálcio no sangue e em tecidos.

Fonte: reproduzido da série de monografias do Internacional Life Sciences Institute, por Michel Gurr³³.

movendo sua transformação no rim para calcitriol, e assim, indiretamente, afeta a absorção intestinal. O PTH também é regulador-chave na remodelação óssea, intensificando a liberação de cálcio pelo osso (ressorção). O aumento da ingestão de cálcio leva à diminuição de calcitriol no plasma, provavelmente pela influência do PTH. O calcitriol também pode agir diretamente no osso. Juntos, calcitriol e PTH estimulam a liberação de cálcio do osso para o sangue (ressorção) e a reabsorção pelos rins, ajudando assim a manter a concentração de cálcio sanguíneo. Já a calcitonina é um hormônio secretado pelas células parafoliculares, situadas na glândula tireoide, que diminui a concentração de íons cálcio no sangue. Sua secreção é estimulada pelo aumento da concentração de cálcio sanguíneo. Esse hormônio inibe a liberação de cálcio pelo osso e atua no rim para promover a excreção de cálcio na urina. Assim, níveis sanguíneos geralmente não refletem o estado nutricional em relação ao cálcio. O nível de cálcio livre no soro (Ca^{2+}) é mantido dentro de limites estreitos, 1 a 1,25 nM/L (40 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$). A concentração normal do cálcio total no soro (ligado mais livre) é 85 a 105 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Condições nas quais o nível de cálcio livre no soro fica abaixo ou acima da variação normal são

chamadas de hipocalcemia e de hipercalcemia, respectivamente. O termo cálcio ionizado é utilizado com frequência para referir-se ao cálcio livre.

Medidas do conteúdo mineral no osso^{12,16,20,41}

As medidas do conteúdo mineral ósseo (BMC) e da densidade mineral óssea (BMD) são fortes preditivas do risco de fratura. O BMC é a quantidade de mineral em uma determinada região do esqueleto, e a BMD é o BMC dividido pela área da região estudada. O uso da BMD para medir o estado nutricional também tem apresentado alguns problemas, pois a BMD pode variar em 10% na população normal, e sua diminuição pode ser detectada somente depois de uma deficiência prolongada em cálcio. Atualmente, há métodos modernos que fazem uma avaliação do conteúdo do mineral dos ossos e associam-no com o risco de desenvolvimento de doenças relacionadas. Esses métodos medem tanto o tamanho quanto a massa óssea, levando ao BMC e ao BMD. Essas medidas são feitas por um feixe de radiação (raios γ ou raios X) que passam através do corpo. Os feixes de radiação “examinam” a área de interesse e, por meio de programas de *software*, tem-se uma avaliação bastante precisa.

Acredita-se que o osso também possa agir como um tampão de cálcio. A quantidade prontamente substituível corresponde a cerca de 5% do total presente no tecido. O cálcio na forma mais estável necessita que os osteoclastos atuem para que ocorra resorção. Os osteoclastos secretam ácidos láctico e cítrico em sua região de contato com o osso, resultando na sua dissolução. O cálcio livremente substituível encontra-se na forma de fosfato de cálcio em vez de hidroxapatita. Acredita-se que aumentos repentinos nos níveis de cálcio plasmático podem ser refreados pela ligação deste cálcio a locais de trocas livres do osso, e quando ocorre rápida diminuição do cálcio no plasma, pode ser liberado do osso. O controle hormonal de reabsorção e resorção óssea necessita de pelo menos 30 minutos para responder a mudanças nos níveis plasmáticos. Hipocalcemia e hipercalcemia ocorrem quando a regulação hormonal falha. A hipocalcemia também pode ocorrer com uma deficiên-

cia em cálcio alimentar, embora isso não seja muito comum. Pode também resultar de hipoparatiroidismo, falha renal crônica, deficiência em vitamina D e hipomagnesemia. Esta ocorre principalmente em indivíduos alcoolistas que necessitam de hospitalização. A deficiência em magnésio resulta no declínio da resposta dos osteoclastos ao PTH, provocando interrupção do processo normal de *turnover* ósseo.

O hipoparatiroidismo pode resultar na produção diminuída de PTH ou na falha dos órgãos-alvo de resposta ao PTH. Em casos raros, envolve a produção de PTH geneticamente defeituoso. O PTH leva os rins a conservar o cálcio e a excretar o fosfato. Portanto, o hipoparatiroidismo resulta em baixa concentração de cálcio e em alta concentração de fosfato no plasma. A doença pode resultar na calcificação de tecidos moles por causa do alto nível de fosfato, que aumenta a razão de precipitação de cálcio e fosfato, gerando o fosfato de cálcio. A doença é tratada com suplementos de cálcio via oral e antiácidos que ligam os fosfatos, para minimizar a absorção do fosfato alimentar. A falha renal crônica pode resultar em prejuízo na síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e, conseqüentemente, causa diminuição na absorção intestinal de cálcio.

Em algumas doenças, os indivíduos podem ter níveis de albumina no soro reduzidos, o que pode resultar na diminuição da concentração total do cálcio plasmático, mas não na diminuição dos íons de cálcio. Esse tipo de hipocalcemia, que pode ocorrer na cirrose hepática, não resulta nos sinais clínicos da hipocalcemia. A hipocalcemia é frequente em crianças prematuras de baixo peso durante os primeiros dias de vida. O mecanismo exato não é claro. A hipocalcemia também pode ocorrer em recém-nascidos alimentados com leite de vaca, uma vez que este contém cálcio e fosfato na razão 1,34/1 por peso. O leite humano contém relativamente menos fosfato; a relação é 2,25/1. Assim, a maior quantidade de fósforo no leite de vaca promove a hiperfosfatemia do recém-nascido.

Acredita-se que o plasma com teores elevados de fosfato forma um complexo com o cálcio. Tal formação reduz o nível de cálcio livre, resultando nos sintomas de hipocalcemia. O recém-nascido não é capaz de ajustar a regulação hormonal para manter os níveis normais do plasma. A hipercalcemia

ocorre com o hiperparatireoidismo, uma doença que envolve a produção excessiva de PTH pela glândula paratireoide. A hipercalcemia também pode resultar da ingestão excessiva de vitamina D e da imobilização prolongada, já que, nesse caso, a reabsorção óssea aumenta, em especial quando há também falha renal. A hipercalcemia aguda pode resultar em vômitos, coma e possivelmente morte. Se prolongada, pode provocar formação de pedras renais e calcificação de tecidos moles. A formação de pedras e a calcificação parecem ocorrer junto com a hiperfosfatemia.

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE CÁLCIO

O leite e os vegetais de folhas verdes são ricos em cálcio. Geralmente, produtos lácteos contribuem com cerca de 2/3 do cálcio alimentar, com vegetais, frutas e grãos suprimindo praticamente o restante. Carnes, aves e peixes suprem apenas pequena parte do cálcio da dieta. No Quadro 24.1, pode-se observar o conteúdo de cálcio para alguns alimentos.

Quadro 24.1. Conteúdo de cálcio em alimentos²⁶

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
iogurte desnatado com baixo teor de gordura	245	488
Leite desnatado	245	300
Leite integral	244	290
Queijo suíço	28,4	272
Queijo provolone	28,4	214
Queijo <i>cheddar</i>	28,4	204
Amêndoas	78	183
Queijo <i>cottage</i>	28,4	153
Espinafre cozido	95	140
Tofu	124	138

(continua)

Quadro 24.1. Conteúdo de cálcio em alimentos²⁶ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
Feijão de soja verde cozido	90	130
Avelãs	68	127
Castanha-do-brasil	70	123
Feijão de soja cozido	86	119
Couve cozida	90	10
Sorvete de creme	66	85
Melado	41	84
Sardinha sem pele	100	84
Beterraba cozida	72	82
Feijão cozido	127	64
Alcachofra inteira cozida	120	54
Folhas de mostarda cozida	70	51
Amendoins	72	50
Quiabo cozido	92	50
Salsicha de peru/frango	100	44
Ameixas secas	85	43
Brócolis cozido	85	42
Laranja pequena	96	38
Folhas de alface	56	38
Alcachofra cozida	84	37
Vagem de ervilha cozida	80	35
Mamão em cubos	140	34
Levedo de cerveja	16	34
Feijão-verde	65	33
Abóbora cozida	123	32
Pão branco	30	32
Aipo cozido	75	31

(continua)

Quadro 24.1. Conteúdo de cálcio em alimentos²⁶ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
Espinafre cru	30	30
Repolho-roxo cozido	75	27
Purê de batata	105	27
Suco de tomate natural	242	27
Suco de laranja	248	26
Pão de trigo	24	26
Ovo cozido	48 – 50	25
Couve-de-bruxelas	78	24
Suco de ameixa	182	23
Feijão-preto cozido	86	23
Amora preta fresca	72	23
Suco de uva	253	23
Repolho verde cozido	75	23
Cereja doce fresca	145	22
Morango fresco	152	21
Chocolate sem açúcar	28,4	21
Manga	207	21
Kiwi	76	20
Açúcar branco	25	20
Alface-romana	56	20
Cenoura crua	72	19
Ervilha-verde cozida	80	19
Mingau de aveia	234	18
Pera	166	18
Uva	160	18
Melão-cantalupo	160	18
Molho de tomate enlatado	123	17

(continua)

Quadro 24.1. Conteúdo de cálcio em alimentos²⁶ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
Repolho verde cru	35	16
Suco de abacaxi	125	14
Ervilha-verde partida	98	14
Batata assada sem casca	122	13
Abacate	100	11
Maçã sem casca	138	10
Broto de feijão cozido	62	7
Banana	118	7
Gérmen de trigo	14	6,4

As DRI estabelecidas para o Canadá e os Estados Unidos¹⁶ apontam EAR e RDA para o cálcio. Assim, os valores de EAR e RDA e do limite máximo tolerável para a ingestão de cálcio são mostrados no Quadro 24.2.

Quadro 24.2. Ingestões de referência para o cálcio¹⁶

Estágio de vida	AI	EAR	RDA	UL
Recém-nascidos				
0 – 6 meses	200 mg	—	—	1.000 mg
6 – 12 meses	260 mg	—	—	1.500 mg
Crianças				
1 – 3 anos	—	500 mg	700 mg	2.500 mg
4 – 8 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
Homens				
9 – 13 anos	—	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg

(continua)

Quadro 24.2. Ingestões de referência para o cálcio²⁶ (continuação)

Estágio de vida	AI	EAR	RDA	UL
14 – 18 anos	—	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19 – 30 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31 – 50 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
51 – 70 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.000 mg
>70 anos	—	1.000 mg	1.200 mg	2.000 mg
Mulheres				
9 – 13 anos	—	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
14 – 18 anos	—	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19 – 30 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31 – 50 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
51 – 70 anos	—	800 mg	1.200 mg	2.000 mg
>70 anos	—	1.000 mg	1.200 mg	2.000 mg
Gestantes				
14 – 18 anos	—	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19 – 30 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31 – 50 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
Lactentes				
14 – 18 anos	—	1.100 mg	1.300 mg	3.000 mg
19 – 30 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg
31 – 50 anos	—	800 mg	1.000 mg	2.500 mg

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

No Brasil, a ingestão de cálcio está muito abaixo dos valores considerados ideais; varia, em média, de 300 a 500 mg nas dietas brasileiras analisadas. Portanto, a recomendação de fortificação de alimentos ou mesmo a suplementação com cálcio deve ser implementada nos grupos de maior risco como medida de saúde preventiva.

TOXICIDADE^{16,27}

Como relatado anteriormente, o cálcio tem papel importante no metabolismo de praticamente todas as células do corpo e interage com grande número de outros nutrientes. Assim, distúrbios do metabolismo de cálcio resultam em uma série de reações adversas. Atualmente, os dados disponíveis dos efeitos adversos do excesso da ingestão de cálcio em humanos dizem respeito à ingestão de suplementos. Dos muitos efeitos adversos que podem ocorrer, há três mais estudados e mais importantes do ponto de vista biológico: formação de pedra nos rins, síndrome de hipercalcemia e insuficiência renal. Atualmente, também se tem dado atenção para a interação do cálcio com a absorção de outros minerais essenciais.

Ultimamente, o uso indiscriminado de vitamina D tem sido preocupante, pois esta, se feita de forma descontrolada, pode levar à hipercalcemia. Quando os valores séricos de 25-hidroxivitamina D ultrapassam 750 nmol/L, ocorre intoxicação. No entanto, valores séricos entre 375 e 500 nmol/L já são suficientes para gerar hipercalcemia. Nesses quadros, deve-se intervir com uma dieta de baixo teor de cálcio e fósforo, hidratação endovenosa com solução salina e administração de calcitonina, glicocorticoides e bisfosfonatos^{44,61}.

Raquitismo e osteomalácia^{2,16}

O raquitismo é uma doença que ocorre em crianças e adolescentes resultante da falha na mineralização do osso recém-formado. Antes que a deficiência seja suficientemente avançada para que apareçam as lesões anatômicas, o prejuízo na mineralização pode ser detectado pela densidade reduzida do osso obtida por radiografia. A detecção mais sensível do raquitismo precoce se dá pela medida da concentração plasmática de calcidiol (a qual está anormalmente baixa) ou pela análise da fosfatase alcalina (EC 3.1.3.1), que está anormalmente elevada. Na deficiência grave, a concentração plasmática de cálcio pode ser reduzida para níveis nos quais o cálcio intracelular em nervos e músculos não possam ser mantidos, ocorrendo tetania (convulsões musculares).

Em crianças, a cartilagem das epífises continua crescendo, mas não é substituída por matriz óssea e mineral. O primeiro sinal desse efeito é o craniotabes. Nos estágios mais avançados, ocorre alargamento das epífises, levando a deformidades. Quando a criança começa a andar, o peso do corpo deforma os ossos longos pobremente mineralizados, causando genuvaro ou genuvalgo, bem como deformação na pelve. Problemas similares podem ocorrer na adolescência durante o estirão da puberdade.

A osteomalácia é um defeito na remineralização do osso durante o *turnover* normal nos adultos. Ocorre desmineralização progressiva, mas com matriz óssea adequada, provocando dores nos ossos e deformidades do esqueleto, com fraqueza muscular. Mulheres com estado nutricional deficiente em vitamina D estão predispostas à osteomalácia depois de repetidas gestações, como resultado da perda considerável de suas reservas para o feto e para a lactação.

Tanto o raquitismo quanto a osteomalácia podem estar relacionados com a falta de vitamina D. Os baixos níveis circulantes de calcidiol e calcitriol estão comumente associados com a exposição solar inadequada, uma vez que o mais importante dos compostos da vitamina D é o colecalciferol (vitamina D₃), que é formado na pele, como consequência da irradiação do 7-desidrocolesterol pelos raios ultravioleta do sol, e no fígado é convertido em 25-hidroxicolecalciferol. A deficiência é mais prevalente em latitudes norte, e mais comum em áreas urbanas. Fatores culturais que reduzem a exposição à luz aumentam o risco de osteomalácia em mulheres e em idosos.

Osteoporose^{2,3,16,21,22}

A osteoporose é uma condição que envolve a perda da matriz e do mineral do osso, o que é comum em idosos. Diferentemente da osteomalácia, não há defeito na mineralização do osso. A menor densidade do osso torna-o mais suscetível à fratura, ao passo que na osteomalácia a matriz do osso pobremente mineralizada está sujeita à deformação em vez de fratura. Dois tipos de osteoporose podem ser identificados:

- Tipo I – também conhecida como pós-menopausa, envolve perda de osso trabecular na vértebra, levando à fratura por compressão com trauma mínimo. É essencialmente uma condição que afeta mulheres na pós-menopausa, com uma proporção mulher/homem de 10/1.
- Tipo II – osteoporose senil, fratura osteoporótica do quadril. Aumenta geometricamente com o aumento da idade e aparece na proporção mulher/homem de 2/1.

A BMD em grande parcela da população é determinada geneticamente. No entanto, fatores como exercício e quantidade de cálcio consumida na dieta influenciam em até 20% a densidade de massa óssea³⁹.

Muitos pacientes com osteoporose não são deficientes em cálcio. Deve-se enfatizar que, embora ocorra um balanço negativo de cálcio na osteoporose, isto é o resultado, não a causa da perda de osso. A principal causa da osteoporose parece ser a perda da secreção de estrógenos e andrógenos com o aumento da idade. Os osteoblastos possuem receptores para estrógenos e andrógenos.

O decréscimo de estrógenos na menopausa, bem como de testosterona com o aumento da idade no homem, pode resultar na perda de modulação óssea. Inevitavelmente, há desenvolvimento de osteoporose com o envelhecimento. O pico de massa óssea é alcançado de 20 a 30 anos de idade, e daí em diante há perda progressiva de osso, sendo mais marcante na pós-menopausa. A condição é considerada menos grave em pessoas que entram na menopausa com maior massa óssea, podendo também ser determinada geneticamente, pela variação genética dos subtipos de receptores de calcitriol. A baixa ingestão de cálcio ao longo da vida também é fator de risco, e há evidência de que ingestão moderadamente alta durante a fase de formação do osso pode ser protetora. A reposição hormonal é uma das formas de tratamento mais eficazes; no entanto, deve ser feita sob supervisão médica, por poder aumentar as chances de desenvolvimento de certos tipos de câncer.

O consumo de leite no início da vida não apenas aumenta a massa óssea como também aumenta a estatura. Contudo, estudo recente de Feskanich²⁷ mostrou que um maior consumo de leite durante os anos de adolescência não foi associado com o menor risco de fratura de quadril em idosos.

Recentemente, tem se dado atenção à suplementação de cálcio e vitamina D concomitantemente para a prevenção e tratamento da osteoporose, apesar de não haver um consenso entre os estudos realizados. O cálcio, como já visto, tem um papel importante na estrutura do osso, compreendendo uma porção substancial do esqueleto. No entanto, embora a suplementação de cálcio melhore o balanço desse elemento, a literatura sugere que o risco de fratura não seja significativamente reduzido com sua administração isoladamente. Bischoff-Ferrari *et al.*⁹ concluíram em seu estudo de metanálise que a suplementação de cálcio isoladamente não diminuiu as chances de fraturas no quadril. Assim, os autores recomendam que o cálcio isoladamente não deva ser usado para prevenção de osteoporose, mas juntamente com vitamina D₃.

Já no estudo realizado por Grant *et al.*³¹, do qual participaram 5.292 mulheres com 70 anos ou mais, não foram encontrados benefícios na prevenção de fraturas com a administração de cálcio isoladamente, de vitamina D isoladamente, nem mesmo de cálcio com vitamina D em conjunto. Em relação à suplementação de cálcio isoladamente, o estudo de Shea *et al.*⁷² encontrou apenas um pequeno efeito positivo na densidade mineral óssea e uma leve redução nas fraturas vertebrais.

Estudo recente de Michaelsson *et al.*⁵⁴, mostrou que a alta ingestão de leite não preveniu a ocorrência de fraturas, tanto em homens como em mulheres. Além do mais, houve associações positivas entre o alto consumo de leite (acima de 3 copos ao dia) e concentrações de marcadores de estresse oxidativo e inflamação. Entretanto, os autores recomendam cautela na interpretação dos resultados.

Assim, deve-se tomar cuidado em relação ao modo de prevenção e tratamento da osteoporose, uma vez que os estudos não são conclusivos. A comparação de estudos é, na maioria das vezes, difícil por haver diferenças na metodologia e análise de cada um.

Hipertensão e doenças cardiovasculares^{2,16}

O cálcio no organismo está envolvido na manutenção da pressão sanguínea normal, trabalhando em conjunto com vários outros íons. Cálcio e sódio são cátions monovalentes e divalentes presentes extracelularmente, ao passo que magnésio e potássio predominam intracelularmente. Juntos, esses íons influenciam na pressão sanguínea, afetando o tônus vascular por meio da regulação de proteínas contráteis e do transporte de substâncias pelas membranas. Pessoas com pressão alta tendem a ter concentrações mais baixas de íons de cálcio no sangue que o normal, embora essa observação não tenha sido confirmada em todos os estudos. Mais precisamente, pressão sanguínea alta é acompanhada por altas concentrações de cálcio intracelular, sobretudo em eritrócitos, plaquetas e linfócitos, altos níveis de PTH circulante e alta excreção de cálcio pela urina. Ingestão maior de cálcio não necessariamente normalizará a habilidade em se utilizar o mineral. No entanto, muitos estudos têm investigado se há ligação entre ingestão de cálcio e pressão sanguínea, ou se a ingestão adicional de cálcio poderá ser preventiva no desenvolvimento de hipertensão ou na redução da pressão sanguínea alta.

Especula-se que os efeitos do cálcio na pressão sanguínea se deem provavelmente por sua ação natriurética e por sua ação nos hormônios paratireoideanos e na 1,25-di-hidroxivitamina D, hormônios esses com efeitos pressores nas células da musculatura lisa. Além disso, o cálcio pode aumentar as concentrações do hormônio vasodilatador relacionado ao gene da calcitonina e atuar no sistema renina-angiotensina⁶⁶.

Estudo recente de Wang *et al.*⁸³ associou uma maior ingestão de cálcio, proveniente de alimentos derivados de leite semidesnatado e não suplementados, com redução no risco de hipertensão. Apesar desse estudo mostrar uma forte associação entre a ingestão de cálcio e a redução na pressão sanguínea, é necessário um maior número de estudos para se chegar a uma conclusão. Uma consideração importante a ser feita é que há diversos tipos de hipertensão. Cada subgrupo de pacientes hipertensos tem diferentes proporções

de sódio, potássio, magnésio e cálcio no fluido extracelular, e sua pressão sanguínea responde diferentemente à alta ingestão de sal. Também é possível que eles respondam de modo distinto ao cálcio da dieta e que a inconsistência dos resultados possivelmente ocorra em virtude dos diferentes tipos de hipertensão existentes na população.

Em estudos de intervenção, a suplementação com cálcio tem sido mais efetiva em pacientes hipertensos, cuja ingestão esteja abaixo de 600 mg/dia. Tal intervenção tem sido especialmente efetiva em mulheres com hipertensão de gravidez, condição na qual se desenvolve um aumento na pressão sanguínea em curto período e que é bem caracterizada pela redução na excreção urinária de cálcio e altas concentrações de cálcio intracelular. Vale lembrar que nessas condições não se deve apenas focar no cálcio, uma vez que muitos outros nutrientes estão envolvidos.

Tem-se sugerido também que uma alta ingestão de cálcio pode proteger contra doenças vasculares. Estudos epidemiológicos têm mostrado associação inversa da ingestão dietética de cálcio com o risco de infarto do miocárdio^{12,80}. No entanto, essa relação necessita mais investigações, pois há estudos que não observaram tal fato^{48,51,80}. A suplementação de cálcio parece aumentar a razão entre HDL e LDL em quase 20% em mulheres saudáveis na menopausa. Estudos em humanos e animais sugerem que esses efeitos resultem da ligação de cálcio a ácidos graxos e ácidos biliares, levando à má absorção de gorduras. Essas mudanças de colesterol podem estar associadas com reduções de 20 a 30% nas taxas de eventos vasculares⁴⁸.

Por outro lado, alguns estudos mostram uma tendência negativa em eventos cardiovasculares com a suplementação de cálcio, pois este, em altas quantidades no sangue, poderia acelerar calcificações vasculares^{10,11}.

Obesidade

Recentemente, altas ingestões de cálcio têm sido relacionadas com perda de peso. Vários estudos epidemiológicos observaram que o cálcio ou a ingestão de produtos à base de leite estão associados à redução da massa

gorda ou do peso corporal^{45,55}. Além disso, estudos de intervenção com o cálcio da dieta e produtos lácteos têm mostrado aumento da perda de peso ou de massa gorda⁶⁰⁻⁶², embora a suplementação de cálcio não fosse eficaz em todos os estudos⁵⁰.

Apesar dos estudos não demonstrarem efeitos do cálcio sobre o gasto energético total (GET)^{33,38}, um aumento da oxidação de gordura tem sido um mecanismo proposto para explicar o impacto do cálcio da dieta ou de produtos lácteos sobre a massa gorda corporal. Gunther *et al.*²⁴ verificaram que a oxidação de gordura aumentou durante a intervenção com produtos lácteos por um período de um ano em mulheres jovens, porém não observaram aumento agudo após uma refeição com produtos à base de leite. Esses resultados sugerem que a ingestão habitual, e não aguda, de cálcio pela dieta ou de produtos lácteos aumenta a oxidação das gorduras. Outros estudos³⁸ não encontraram tal efeito, portanto, a questão permanece controversa e, assim, não é orientado aumentar a ingestão de cálcio com objetivo de atingir perda de peso.

Dentro desse contexto há ainda a relação de fatores genéticos com a predisposição a perda de peso e associação com a ingestão de cálcio^{22,76}. Larsen *et al.*⁴⁷ avaliaram a interação do cálcio dietético com a composição corporal e alterações na perda de peso corporal e circunferência da cintura e a influência de polimorfismos associados a esses parâmetros antropométricos. O estudo mostrou que o cálcio dietético possui relações com a perda de peso corporal. No entanto, a redução da circunferência da cintura só foi observada nos indivíduos que possuíam predisposição genética para maior circunferência da cintura.

Outro ponto na relação obesidade e cálcio é o efeito negativo de cirurgias para redução do peso sobre a saúde óssea. Nesse paralelo, de uma forma geral, essas cirurgias comprometem a absorção de nutrientes, e a saúde óssea pode ser comprometida devido a má absorção de vitamina D. Esta vitamina é predominantemente absorvida no jejuno e duodeno, nos quais ocorre a absorção ativa e transcelular da 1,25(OH)₂D mediada pelo cálcio^{57,79,88}. Shafer *et al.*⁶⁹ avaliaram o efeito da cirurgia do tipo bypass gástrico na densidade mineral óssea e verificaram que, após seis meses da cirurgia, os pacientes apresentaram redução na mineralização óssea do fêmur e da coluna, mesmo

ingerindo 1.200 mg de cálcio por dia e com a manutenção das concentrações de vitamina D acima de 30 ng/dL.

O mecanismo de ação do cálcio na regulação da perda de peso encontra-se mais detalhado no Capítulo 40.

Câncer

Ao longo dos últimos anos tem-se estudado a participação do cálcio dietético na redução do risco de alguns tipos de câncer, dentre os quais o mais pesquisado é o câncer colorretal. O mecanismo pelo qual o cálcio pode exercer tais efeitos é por meio da promoção de diferenciação e apoptose celular. Evidências sugerem que esses efeitos antiproliferativos em alvos celulares se deve à sua capacidade de ativar e regular positivamente o receptor sensível ao cálcio extracelular (CaSR)^{2,67}. Esse receptor é altamente expresso no epitélio colônico normal e sua expressão é reduzida no câncer de colón. No entanto, a perda da expressão desse receptor parece não ser um evento precoce na carcinogênese, mas em tumores resistentes a quimioterapia. A participação do CaSR no câncer de cólon é complexa e necessita de mais estudos que investiguem em nível molecular os mecanismos pelos quais a expressão do receptor é regulada negativamente⁶⁷.

A associação de fatores dietéticos com a incidência de câncer colorretal tem sido extensivamente relatada. Em recente metanálise foram citados estudos que estabeleceram menor incidência de câncer colorretal com a ingestão de leite e derivados, devido ao seu elevado teor de cálcio. Uma explicação para esta associação se deve ao fato de o cálcio se ligar aos ácidos biliares secundários e ácidos graxos na forma ionizada e assim reduzir a proliferação celular e promover a diferenciação celular⁶. Yang *et al.*⁸⁷ observaram que maiores ingestões de cálcio e leite foram associadas a menores taxas de mortalidade em pacientes com câncer de colón sem metástase. Os autores sugerem que os resultados do estudo podem prover importantes informações para a produção de um guia para esta população, a qual necessita de mudanças na dieta e no estilo de vida para melhorar o prognóstico.

Estudos de suplementação com cálcio são controversos quando tentam estabelecer essa relação. Em 1999 foi publicado um estudo com grande impacto para o contexto discutido nesse tópico. O estudo foi um ensaio clínico, randomizado, realizado com 930 pacientes com adenoma colorretal. Os resultados mostraram que a suplementação com 1.200 mg de cálcio reduziu o risco de recorrência de adenoma quando comparado ao grupo placebo⁷. Seguiram-se outros estudos cujos resultados não mostraram efeitos da suplementação com cálcio e vitamina D na incidência de câncer colorretal^{9,82}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, S. A.; GRIFFIN, I. J.; HAWTHORNE, K. M. Young adolescents who respond to an inulin-type fructan substantially increase total absorbed calcium and daily calcium accretion on the skeleton. *J. Nutr.*, v. 137, p. 2524S-6S, 2007.
2. AHEARN, T. U.; MCCULLOUGH, M. L.; FLANDERS, W.D. et al. A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on markers of their metabolism in normal mucosa of colorectal adenoma patients. *Cancer Res.* v. 71, p. 413-23, 2011.
3. ALLEN, L. H.; WOOD, R. J. Calcium and phosphorus. In: SHILS, M.E. et al. *Modern Nutrition in health and disease*. 8. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1994. p. 144-64.
4. ALOIA, J. F. et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann. Intern. Med.*, v. 120, p. 97-103, 1994.
5. AUNE, D. et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Annals of Oncology*, v. 23, p. 37-45, 2012.
6. BARGER-LUX, M. J.; HEANEY, R. P. Caffeine and the calcium economy revisited. *Osteopor. Int.*, v. 5, p. 97-102, 1995.
7. BARON, J. A.; BEACH, M.; MANDEL, J. S. et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* v. 340, p. 101-107, 1999.
8. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997.
9. BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 86, p. 1780-90, 2007.
10. BOLLAND, M.J. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the women's health initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.*, 342 doi: 10.1136/bmj.d2040., 2011.

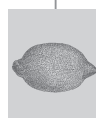
11. BOLLAND, M. Vascularevents in healthy older women receiving calciumsupplementation: randomised controlled trial. *BMJ.*, v. 336, n. 7638, p. 262-6. doi: 10.1136/bmj.39440.525752, 2008.
12. BOSTICK, R. M.; KUSHI, L. H.; WU, Y. et al. Relation of calcium, vitamin D and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* v.149, p. 151-61, 1999.
13. BRONNER, F. Calcium absorption – A paradigm for mineral absorption. *J. Nutr., Filadélfia*, v. 128, p. 917-20, 1998.
14. BRONNER, F.; PANSUR, D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J. Nutr., Filadélfia*, v. 129, p. 9-12, 1999.
15. BRONNER, F. Calcium homeostasis – An old problem revisited. *J. Nutr., Filadélfia*, v. 125, p. 1987S-995S, 1995.
16. BRONNER, F. et al. Calcium solubility, intestinal sojourn time and paracellular permeability codetermine passive calcium absorption in rats. *J. Nutr., Filadélfia*, v. 125, p. 2348-55, 1995.
17. BROWN, A. J. et al. Effect of age, vitamin D, and calcium on the regulation of rat intestinal epithelial calcium channels. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 437, p. 51-8, 2005.
18. CALVO, M. S. Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *J. Nutr., Filadélfia*, v. 12, p. 1627-33, 1993.
19. CAULEY, J. A.; CHLEBOWSKI, R. T.; WACTAWSKI-WENDE, J. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after activeintervention ended: The Women's Health Initiative. *J. Womens Health (Larchmt)*. v. 22, p. 915-29, 2013.
20. CHARLES, P. et al. Calcium metabolism evaluated by ⁴⁷Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. *Clin. Sci.*, v. 65, p. 415-22, 1983.
21. CHRISTAKOS, S. et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J. Cell Biochem.*, v. 88, p. 695-705, 2003.
22. COTSAPAS, C.; SPELIOTES, E.K.; HATOUM, I.J. et al. Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity. *Hum Mol Genet.* v. 18, p. 3502-7, 2009.
23. DRINKWATER, B. et al. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *J. Am. Med. Assoc.*, v. 263, p. 545-8, 1990.
24. FLEET, J. C. et al. Serum metabolite profiles and target tissue gene expression define the effect of cholecalciferol intake on calcium metabolism in rats and mice. *J. Nutr.*, v. 138, p. 1114-20, 2008.
25. FERRARI, S. et al. The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, v. 9, p. 259-65, 1998.
26. FAIRWEATHER-TAIT, S. J. et al. Sodium and bone health: the impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 2008.
27. FESKANICH, D.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; FRAZIER, A.L. et al. Milk consumption during teenage years and risk of hip fractures in older adults. *Jama Pediatr.*, v.168, p.54-60, 2014.
28. GALLAGHER, J. C. et al. Total bone calcium in women. Effect of age and menopause status. *J. Bone Miner. Res.*, v. 2, p. 491-6, 1987.
29. GALLAGHER, J. C. et al. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 51, p. 1359-64, 1980.

30. GRANNER, D. K. Hormônios que regulam o metabolismo do cálcio. In: HARPER, H. A. *Bioquímica*. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 539-46.
31. GRANT, A. M.; AVENELL, A.; CAMPBELL, M. K. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, Record): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 365, p. 1621-8, 2005.
32. GUNTHER, C. W. et al. Fat oxidation and its relation to serum parathyroid hormone in young women enrolled in a 1-y dairy calcium intervention. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 82, p. 1228-34, 2005.
33. GURR, M. *Calcium in nutrition*. ILSI Europe concise monograph series, ILSI Europe, 1999.
34. HALLBERG, L. et al. Calcium: effect of different amounts on nonheme and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 53, p. 112-9, 1991.
35. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
36. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
37. HEANEY, R.; WEAVER, C. Calcium and phosphorus. In: SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p.141-67.
38. HEANEY, R. et al. Soybean phytate content: effect on calcium absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 53, p. 745-7, 1991.
39. HEANEY, R. et al. *Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption*. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 72, p. 758-61, 2000.
40. HOENDEROP, J. G. et al. Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D₃-responsive epithelia. *J. Biol. Chem.*, v. 274, p. 8375-8, 1999.
41. HOGAN, P. G.; RAO, A. Dissecting ICRAC, a store-operated calcium current. *Trends Biochem. Sci.*, v. 32, p. 235-45, 2007.
42. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D*. 2011. Disponível em: <http://books.nap.edu/catalog/13050.html>. Acessado em: 15 set. 2015.
43. JACOBSEN, R. et al. Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int. J. Obes.*, v. 29, p. 292-301, 2003.
44. JONES, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.88, p.582S-6S, 2008.
45. KERSTETTER, J. E.; O'BRIEN, K. O.; INSOGNA, K. L. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 68, p. 859-65, 1998.
46. KHANAL, R. C.; NEMERE, I. Regulation of intestinal calcium transport. *Ann. Rev. Nutr.*, v. 28, p. 179-96, 2008.
47. LARSEN, S. C. et al. Interaction between genetic predisposition to obesity and dietary calcium in relation to subsequent change in body weight and waist circumference. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 99, p. 957-65, 2014.
48. LARSSON, S.C.; VIRTANEN, M. J., MARS, M.; et al. Magnesium, calcium, potassium and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch. Intern. Med.* v. 168, p. 459 e 65, 2008.
49. LE BLANC, A. et al. Calcium absorption, endogenous excretion and endocrine changes during and after long-term bed rest. *Bone*, v. 16, p. 301S-4S, 1995.

50. LEWIS, R. S. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature*, v. 446, p. 284-7, 2007.
51. LI, K.; KAAKS, R.; LINSEISEN, J.; ROHRMANN, S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. v. 98, p. 920-25, 2012.
52. MELANSON, E. L. et al. Relation between calcium intake and fat oxidation in adult humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 27, p. 196-203, 2003.
53. MERRILEES, M. J. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. *Eur. J. Nutr.*, v. 39, p. 256-62, 2000.
54. MICHALSSON, K., et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ.*, 349 doi: 10.1136/bmj.g6015.g6015., 2014.
55. MOROHASHI, T. et al. True calcium absorption in the intestine is enhanced by fructooligosaccharide feeding in rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 1815-8, 1998.
56. MORRISON, A. N. et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, v. 67, p. 284-7, 1994.
57. NAKAMURA, K.M.; HAGLIND, E.G.; CLOWES, J.A. et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int*. v. 25, p. 151-8, 2014.
58. NILIUS, B. et al. Modulation of the epithelial calcium channel, ECaC, by intracellular Ca²⁺. *Cell Calcium*, v. 29, p. 417-28, 2001.
59. OHTA, A. et al. Dietary fructooligosaccharides change the concentration of calbindin-D9k differently in the mucosa of the small and large intestine of rats. *J. Nutr.*, v. 128, p. 934-9, 1998.
60. OSIS, D. et al. The effect of phosphorus on endogenous fecal calcium excretion in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 43, p. 844-51, 1986.
61. OZKAN, B., HATUN, S., BEREKET, A. Vitamin D intoxication. *Turk. J. Pediatr.*, v. 54, p. 93-8, 2012.
62. PARIKH, S. J.; YANOVSKI, J. A. Calcium intake and adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 281-7, 2003.
63. PENG, J. B. et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J. Biol. Chem.*, v. 274, p. 739-46, 1999.
64. PEREZ, A. et al. Genotypes and clinical aspects associated with bone mineral density in Argentine postmenopausal women. *J. Bone Miner. Metab.*, v. 26, p. 358-65, 2008.
65. REID, I. R. et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.*, v. 112, p. 343-7, 2002.
66. REID, I.R. et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, v.91, p.131-9.
67. ROGERS, A. C. et al. Review Article: Loss of the Calcium-Sensing Receptor in Colonic Epithelium is a Key Event in the Pathogenesis of Colon Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, v. 11, n. 1, p. 24-30, 2012.
68. SAMMAN, S.; ARGIRATOS, V. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc in healthy female subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 48, p. 198-204, 1994.

69. SCHAFER, A. L. et al. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically After Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015 [DOI 10.1002/jbmr.2467]
70. SCHOLZ-AHRENS, K.E., SCHREZENMEIR J.R. Inulin and oligofructose and mineral metabolism: the evidence from animal trials. *J. Nutr.*, v.137, p. 2513S-23S, 2007.
71. SHAPSES, S. A. et al. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 89, p. 632-7, 2004.
72. SHEA, B. et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII: Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.*, v. 23, p. 669-83, 2002.
73. SHEIKH, M. S. et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N. Engl. J. Med.*, v. 317, p. 532-6, 1987.
74. SLEMENDA, C. W. et al. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents. Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J. Pediatr.*, v. 125, p. 201-7, 1994.
75. SLEVIN, M. M. et al. Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women. *J. Nutr.* 2014, v.144, p. 297-304.
76. SPELIOTES, E.K.; WILLER, C.J.; BERNDT, S.I. et al. Association analyses of 49,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* v. 42, p. 937-48, 2010.
77. STACKHOUSE, G. B.; STOLLER, M. L. Calcium Physiology. In.: STOLLER, M. L.; MENG, M. V. (eds.). *Urinary Stone Disease: a practical guide to medical and surgical management*. Totowa: Humana Press, 2007. p. 85-101.
78. TEEGARDEN, D. Calcium intake and reduction in weight or fat mass. *J. Nutr.*, v. 133, p. S249-51, 2003.
79. UMESAWA, M.; ISO, H.; DATE, C. et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke*, v. 37, p. 20 e 6, 2006.
80. UMESAWA, M.; ISO, H.; ISHIHARA, J. et al. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke.*, v. 39, p. 2449-56, 2008.
81. VILARRASA, N.; GOMEZ, J. M.; ELIO, I. et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg.* v. 19, p. 860-866, 2009.
82. WACTAWSKI-WENDE, J.; KOTCHEN, J. M.; ANDERSON, G. L. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* v. 354, p. 684-696, 2006.
83. WANG, L. et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*, v. 51, p. 1073-9, 2008.
84. WASSERMAN, R.; FULLMER, C. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 125, p. 971S-9S, 1995.
85. WEAVER, C. M.; HEANEY, R. P. Isotopic exchange of ingested calcium between labeled sources. Evidence that ingested calcium does not form a common absorptive pool. *Calcif. Tissue Int.*, v. 49, p. 244-7, 1991.

86. WHITING, S. J. The inhibitory effect of dietary calcium on iron bioavailability: a cause for concern? *Nutr. Rev.*, v. 53, p. 77-80, 1995.
87. YANG, B. et al. Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Mortality Among Colorectal Cancer Survivors: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J. Clin. Oncol.* v. 32., 2014. [DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3024]
88. YU EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *J. Bone Miner. Res.* v. 29, p. 1507-18, 2014.
89. ZEMEL, M. B. et al. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int. J. Obes.*, v. 29, p. 391-7, 2005.
90. ZEMEL, M. B. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.*, v. 12, p. 582-90, 2004.
91. ZEMEL, M. B. Role of dairy products in modulating weight and fat loss: a multicenter trial. *Faseb J.*, v. 18, p. A845-46, 2004.



FÓSFORO

*Kátia Rau de Almeida Callou
Adriana Gisele Hertzog da Silva
Silvia M. Franciscato Cozzolino*

INTRODUÇÃO

O fósforo é um importante ânion intracelular, de natureza não metálica, descoberto acidentalmente em 1669 pelo alemão Henning Brand ao aquecer uma mistura de urina e areia na procura da pedra filosofal (a qual supostamente transformaria qualquer metal em ouro). Após vaporizar a ureia, Brand obteve um material branco que brilhava no escuro e ardia como uma chama brilhante, o qual foi denominado fósforo. A palavra fósforo vem do grego *phos* (luz) e *phoros* (portador), já que muitas dessas substâncias são capazes de emitir luz²⁶. É encontrado na natureza principalmente na forma de fosfato, que apresenta um átomo central de fósforo, quatro átomos de oxigênio e de zero a três átomos de hidrogênio. O fosfato (PO_4^{3-}) encontra-se em equilíbrio com o ácido fosfórico (H_3PO_4), com o di-hidrogenofosfato (H_2PO_4^-) e com o hidrogenofosfato (HPO_4^{2-}). A forma predominante no pH neutro é o hidrogenofosfato. Já a totalmente protonada, a qual é predominante em um meio de pH baixo, é o ácido fosfórico. O fosfato livre é chamado de fosfato inorgânico, e sua abreviação é Pi. Quando covalentemente ligado

aos açúcares, às proteínas e a outros componentes da célula, é denominado fosfato orgânico²⁷. No organismo humano, o fósforo é encontrado principalmente sob a forma de fosfatos e apenas uma pequena porção está em forma livre. Compreende 0,5% do corpo dos recém-nascidos e de 0,65 a 1,1% do corpo de indivíduos adultos. Cerca de 85% do total de fósforo corporal encontram-se estocados como hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ nos ossos e dentes. O restante está distribuído nos músculos (14%) e 1% está nos fluidos corporais²⁷. No sangue, a concentração total de fósforo é de cerca de 40 mg/dL, sendo constituinte dos fosfolipídios de eritrócitos e/ou de lipoproteínas plasmáticas. Já o fósforo inorgânico está presente no sangue e nos fluidos extracelulares na concentração de 3,1 mg/dL^{4,27}.

FUNÇÃO

O fósforo tem um papel estrutural de grande importância no organismo. Constitui o componente principal dos ossos e dentes e faz parte da estrutura química dos fosfolipídios, fosfoglicídeos, fosfoproteínas, ácidos nucleicos e nucleotídeos. Os fosfolipídios, como a fosfatidilcolina e fosfatidilserina, são componentes estruturais das membranas celulares e funcionam nos canais iônicos contribuindo na estrutura e carga iônica e em vias de sinalização celular, que necessitam da fosforilação de enzimas. Esses fosfolipídios são responsáveis pela permeabilidade seletiva da membrana plasmática ante a entrada e saída de moléculas. Por outro lado, reações de fosforilação tornam os compostos mais hidrofílicos, reduzindo sua tendência de entrarem no meio lipofílico do interior da membrana celular. Quando moléculas fosforiladas passam rapidamente através das membranas, o sistema de transporte é específico, como no sistema de transporte de ATP na membrana mitocondrial⁶.

Os grupos fosfato são também importantes para a agregação plaquetária e para a ativação dos fatores X e V na cascata de coagulação³¹. O fósforo também apresenta a função de tamponar sistemas ácidos ou alcalinos, auxiliando na manutenção do pH; é imprescindível na transdução de sinal

entre as células e os tecidos por meio da atividade das quinases e fosforilases cuja ação conjunta é responsável pela regulação do metabolismo e pela manutenção da homeostase; faz parte da estrutura química de coenzimas essenciais ao metabolismo corporal, além de ser componente-chave de duas moléculas de extrema importância para a manutenção da vida: o ATP e o 2,3-difosfoglicerato. O ATP funciona como uma molécula de armazenamento temporário de energia, sendo essencial para todos os processos fisiológicos e metabólicos. O 2,3-difosfoglicerato atua possibilitando a liberação do oxigênio da hemoglobina e sua posterior distribuição aos tecidos. Essas funções são relevantes a todos os seres vivos, mas especialmente importantes aos pacientes cujas necessidades de oxigênio encontram-se elevadas devido ao estado hipermetabólico. Concentrações adequadas de fósforo são também necessárias para o metabolismo da glicose como forma de obtenção de energia, bem como para a síntese proteica, função neurológica e muscular (principalmente do diafragma e miocárdio), nesse grupo de indivíduos. Além de todas essas funções, o fósforo, sob a forma de fosfato, é componente dos ácidos desoxirribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA). Essas moléculas estão presentes no núcleo celular, apresentando funções de transmissão das informações hereditárias e síntese proteica, respectivamente²².

ABSORÇÃO E EXCREÇÃO DE FÓSFORO

O fósforo presente nos alimentos é uma mistura de fósforo nas formas inorgânica e orgânica. Fosfatases intestinais hidrolisam a forma orgânica e, assim, a maior parte da absorção ocorre como fósforo inorgânico. Em dieta mista, a porcentagem de absorção total do fósforo varia de 55 a 70% em adultos¹⁴ e de 65 a 90% em bebês e crianças¹².

O fósforo é absorvido em todo o intestino delgado. No duodeno, a absorção acontece por mecanismo de transporte ativo. Nesse caso, o transporte do fósforo se dá pelo cotransporte do íon sódio. A razão do transporte de fósforo dependente de sódio é aumentada pela 1,25-di-hidroxitamina D [1,25(OH)₂D₃]. O transporte de fósforo no jejuno e íleo ocorre por meca-

nismo passivo. A razão de transporte de fósforo nesse caso é dependente principalmente de sua concentração no lúmen e é independente dos níveis de outros nutrientes e de processos que utilizam energia⁴.

Cerca de 200 mg de fósforo são excretados por dia em fluidos do trato gastrointestinal. Cerca de 2/3 são absorvidos pelo intestino. O fósforo como fosfato inorgânico é rapidamente absorvido, com tendência a ser excretado na urina em vez de ser utilizado pelos tecidos^{6,21}. O fósforo no farelo ocorre na forma de ácido fítico (hexafosfato de inositol), e os grupos fosfato desse composto podem ser só parcialmente hidrolisados no intestino. O ácido fítico tende a ser excretado pela via fecal complexado com ferro ou cálcio. Os níveis de fósforo no plasma são controlados pelos rins. Quase todo o fósforo que chega ao filtrado glomerular pode ser reabsorvido. A fração de fósforo no filtrado que é excretado na urina pode variar de 0,1% a 20%⁴.

A excreção do fósforo endógeno se dá principalmente pelos rins. O fósforo inorgânico do soro é filtrado nos glomérulos e é reabsorvido no túbulo proximal. O limite de fósforo que pode ser filtrado pelo túbulo proximal é inversamente proporcional aos níveis do hormônio paratireoideano (PTH)²⁷.

A absorção do fósforo é reduzida pela ingestão de alumínio presente em antiácidos, por doses farmacológicas de carbonato de cálcio, pela ingestão de glicocorticoides e em casos de hipoparatiroidismo^{6,22,31}. No entanto, não há interferência significativa em sua absorção quando a ingestão de cálcio estiver dentro da normalidade.

A ingestão de fósforo em indivíduos adultos é de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal diariamente. Desse total, cerca de 7 mg/kg/dia aparecem nas fezes e 13 mg/kg/dia são excretados na urina. O *pool* total de fósforo disponível para absorção é de aproximadamente 23 mg/kg/dia, dos quais apenas 16 mg/kg são absorvidos e cerca de 3 mg/kg/dia são liberados nos sucos digestivos para o interior do intestino. No entanto, diversos hormônios e fatores parecem influenciar a homeostase do fósforo, os quais podem alterar a absorção intestinal do Pi ou a sua reabsorção nos túbulos renais (Quadro 25.1)⁴.

Quadro 25.1. Fatores que influenciam a homeostase do fósforo³

Intestino	Rim
<p>Fatores que aumentam a absorção de Pi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Baixa ingestão de fosfato 2. Elevada concentração sérica de 1,25 di-hidroxivitamina D <p>Fatores que diminuem a absorção de Pi</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Baixa concentração sérica de 1,25 di-hidroxivitamina D 4. Elevadas concentrações de sais de cálcio no lúmen intestinal 5. MEPE 	<p>Fatores que aumentam a reabsorção de Pi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Depleção de fosfato 2. Paratiroidectomia 3. 1,25 (OH)₂D₃ 4. Contração de volume 5. Hipocalcemia 6. Hipocapnia <p>Fatores que diminuem a reabsorção de Pi</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Carga de fosfato 8. Hormônio paratireoideano e AMP cíclico 9. Expansão do volume 10. Hipercalcemia 11. Inibidores de metabólicos 12. Dopamina 13. Glicose e alanina 14. Distúrbios de ácido-base 15. Bicarbonato aumentado 16. Hipercapnia 17. Inibidores metabólicos 18. FGF-23 19. sFRP-4 20. MEPE 21. FGF7

FGF7 = fator 7 de crescimento de fibroblasto; FGF-23 = fator 23 de crescimento de fibroblasto;
 MEPE = fosfoglicoproteína de matriz extracelular; Pi = fosfato inorgânico; sFRP-4 = secreted frizzled related protein-4.

Conforme descrito no Quadro 25.1, existem diversos mecanismos envolvidos na homeostase do fósforo. Alguns hormônios e fatores regulatórios, como a vitamina D, o sistema endócrino, o PTH e as fosfatoninas (FGF-23, sFRP-4 e MEPE), entre outros, têm um papel importante na regulação a longo prazo da homeostase do fósforo³. Estudos recentes têm mostrado que as fosfatoninas e o fator 23 de crescimento do fibroblasto (FGF-23), entre

outros, podem induzir diretamente a um balanço negativo de fosfato por inibir a reabsorção de fosfato no túbulo proximal e, indiretamente, por inibir a síntese de 1,25 di-hidroxitamina D e por reduzir a eficiência de absorção intestinal e renal de fosfato^{3,4,33}. Esses mecanismos atuam de forma a alterar a absorção do mineral ou a sua excreção pelos rins.

Dentre os fatores que influenciam a manutenção da concentração sérica e intracelular do mineral, os mais estudados são o hormônio PTH, o FGF-23, a enzima 1-alfa hidroxilase, a concentração sérica de cálcio e de vitamina D.

O PTH é um hormônio que atua na regulação homeostática do cálcio e do fósforo. Baixas concentrações séricas de cálcio (hipocalcemia) e elevadas em fósforo (hiperfosfatemia) estimulam a liberação do PTH que, por sua vez, leva ao aumento da liberação do cálcio dos ossos e aumento da excreção renal de fósforo. A atividade do PTH é mediada pelo fator-23 de crescimento do fibroblasto (FGF-23), produzido em células do tecido ósseo (osteócitos). O FGF-23 induz à excreção renal de fósforo e inibe a conversão do calcidiol em calcitriol. Elevadas concentrações desse fator foram encontradas em pacientes com doenças renais, caracterizados pela retenção renal de fósforo; e naqueles com osteomalácia, pela existência de tumores²⁷.

Por outro lado, baixas concentrações de fósforo estimulam a atividade renal da enzima 1-alfa hidroxilase, promovendo o aumento da absorção intestinal do mineral e a consequente diminuição da excreção do fósforo²⁷.

Essas concentrações de Pi são detectadas por sinalizadores de fosfato. Em estados de deficiência de fosfato, o organismo acelera a aquisição e retenção do Pi, enquanto em estados de excesso de Pi, a aquisição e a retenção são reduzidas. Esses sensores atuam alterando o metabolismo proteico intracelular por meio de modificações do estado de fosforilação dessas moléculas e, conseqüentemente, alteram os eventos de transcrição nuclear. Desse modo, as proteínas recém-produzidas têm uma maior eficiência para a retenção de fosfato nas células e podem ainda funcionar como sensores celulares ou moléculas sinalizadoras de Pi³.

Outro fator importante para a regulação da homeostase do fósforo é a concentração sérica de cálcio, a qual depende do quanto é absorvido e excretado. A Figura 25.1 mostra o efeito do PTH no metabolismo da vitamina

D, no tecido ósseo e nos rins, de forma a manter concentrações normais de cálcio e fósforo corporais²⁷.

A concentração sérica de fósforo, por sua vez, é influenciada pela forma do mineral presente no alimento. Produtos processados contêm alta concentração de aditivos à base de fósforo, com o objetivo de garantir uma maior conservação do produto. O fósforo proveniente dessas fontes apresenta uma maior eficiência de absorção intestinal e, desse modo, o consequente aumento sérico do mineral predispõe a um incremento da liberação do hormônio PTH. Karp *et al.* observaram um maior efeito da ingestão desses aditivos

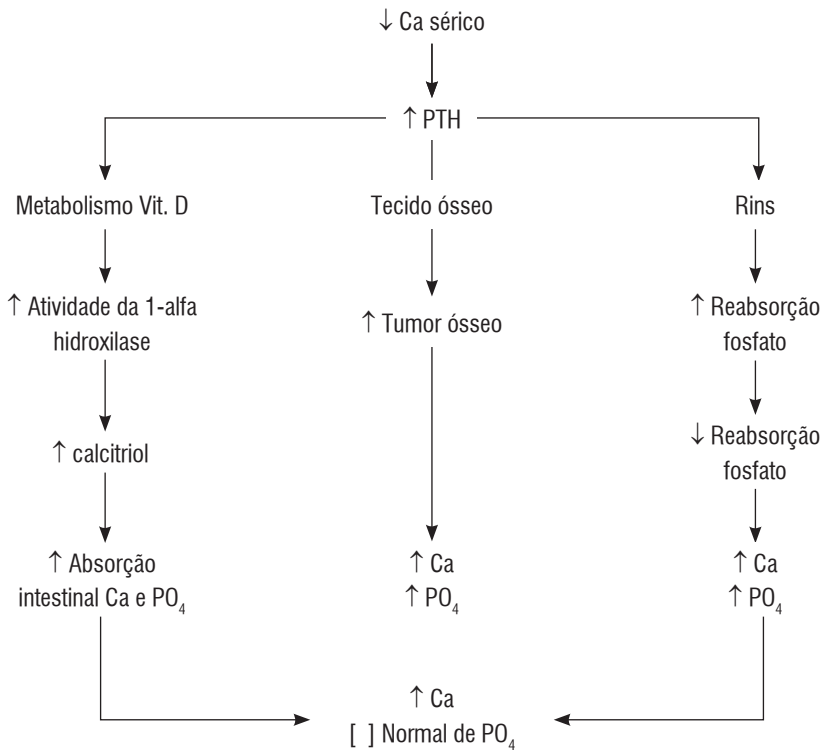


Figura 25.1 Homeostase do cálcio e fósforo em condições de hipocalcemia²⁶.

Ca = cálcio; PO₄ = fósforo; PTH = hormônio da paratireoide.

sobre a concentração sérica do cálcio e do PTH se comparados à ingestão de queijo, carne e grãos integrais.

É importante considerarmos, no entanto, que a concentração sérica do mineral apresenta flutuações ao longo do dia, sendo essa variação ampliada com o aumento da ingestão de fósforo. De forma a entender melhor a variação circadiana do fósforo sérico, Chang Grams⁸ examinaram o estado nutricional relativo ao fósforo de uma amostra representativa de 12.984 participantes acima de 20 anos, associando o resultado com o risco de desenvolvimento de doenças. Os resultados mostraram uma associação positiva e direta do fósforo sérico com a mortalidade por doenças cardiovasculares após as 12 horas de jejum. Os autores sugeriram que, após as 12 horas de jejum, ocorre uma diminuição do viés da alimentação sobre a variação circadiana do fósforo. Desse modo, segundo os pesquisadores, o ideal seria avaliar o mineral após 12h de jejum para a obtenção de resultados mais fidedignos.

Conforme comentado anteriormente, diversos parâmetros podem ser avaliados para se determinar a absorção e excreção do fósforo, devendo ser analisados e interpretados juntamente com o cálcio.

BIODISPONIBILIDADE DE FÓSFORO

A biodisponibilidade do fósforo é dependente de sua absorção que, por sua vez, é influenciada por uma série de fatores, incluindo a forma química do fósforo no alimento e a presença de substâncias que podem se complexar ao mineral, alterando sua absorção^{22,25,32}.

Existem dois tipos de fósforo nos alimentos: o naturalmente encontrado (orgânico) e o intencionalmente adicionado (inorgânico), os quais diferem quanto à taxa e eficiência de absorção^{1,2,4,6,25}. O fósforo orgânico apresenta uma menor taxa de absorção, é menos biodisponível e necessita da ação de enzimas digestivas para ser degradado e absorvido. Já o fósforo inorgânico é rapidamente absorvido, mais biodisponível, não necessita da ação enzimática e se dissocia rapidamente no ambiente ácido estomacal⁶.

No entanto, é importante observar que a biodisponibilidade do fósforo orgânico é bastante variável entre os alimentos. Alimentos cárneos, lácteos e ovos costumam apresentar alta biodisponibilidade se comparados aos alimentos vegetais ricos em fitato, como grãos integrais, legumes, ervilhas, nozes e sementes. O fósforo assim contido apresenta uma baixa biodisponibilidade ao homem devido à ausência de fitase, enzima responsável pela degradação do ácido fítico^{25,34}. Essa biodisponibilidade pode ser aumentada nos alimentos em que se utiliza leveduras para crescimento da massa. Esse microrganismo contém fitase, o que possibilita a degradação do ácido fítico e a consequente liberação do fósforo para absorção³⁴.

Em bebês, tanto a quantidade de fósforo ingerido quanto a sua biodisponibilidade variam de acordo com a alimentação fornecida. A eficiência da absorção é maior quando se trata de leite materno – 85 a 90%³⁵, seguido do leite da vaca – 72%³⁶ e menor com o extrato de soja, uma vez que este contém ácido fítico – 59%³⁶.

A baixa ingestão de fósforo, como ocorre no aleitamento materno, pode conferir uma vantagem para o bebê, uma vez que baixas concentrações de fósforo intestinal reduzem o pH fecal, que, por sua vez, pode reduzir o potencial de proliferação de microrganismos patogênicos e promover efeito imunológico protetor²⁴.

A interação nutriente-nutriente vem causando muitas controvérsias, principalmente no que concerne à interação entre cálcio e fósforo¹. A dosagem de hormônios é um dos parâmetros analisados nos estudos.

O PTH é um dos hormônios alterados quando a ingestão de fósforo encontra-se elevada. A concentração do hormônio permaneceu inalterada quando os indivíduos ingeriram uma dieta rica em fósforo e pobre em cálcio. Por outro lado, a ingestão de cálcio acima do recomendável contribuiu para a homeostase do fósforo, mantendo níveis séricos dentro do recomendável. Isto sugere que a absorção do fósforo diminui com o aumento da ingestão de cálcio, embora essa diminuição não seja suficiente para prevenir concentrações excessivas de fósforo no soro dos indivíduos³³.

A relação Ca:P foi avaliada em um estudo clínico recente realizado em crianças da Gambia. Braitwaite *et al.*⁵ salientam a importância do equilíbrio

na relação Ca:P, principalmente para os grupos vulneráveis de deficiência, como as crianças. Crianças cuja relação Ca:P está em desequilíbrio são mais propensas a desenvolverem raquitismo. Em estudo finlandês²⁰, Kemi *et al.* observaram que a ingestão adequada de cálcio não foi capaz de corrigir esse desequilíbrio quando a ingestão de fósforo foi extremamente alta se comparada ao cálcio.

Há uma corrente de pesquisadores que acredita que a relação Ca:P seja bastante importante^{9,30}, ao passo que outra corrente defende que a ingestão da recomendação ideal de cálcio e fósforo deva ser incentivada, e não a relação entre eles, para garantir que os ossos tenham a densidade adequada.

Os estudos de biodisponibilidade, apesar de trabalhosos e passíveis de viés, nos fornecem uma estimativa importante para a possível associação do mineral com a prevalência de doenças. As doenças cardiovasculares são comumente associadas à elevada concentração de fósforo sérico. Para tanto, é necessário conhecer os fatores interferentes na absorção, bem como avaliar a resposta fisiológica e endócrina do fósforo, sua excreção, além de outros parâmetros relativos ao cálcio.

INGESTÃO E FONTES ALIMENTARES

O fósforo é encontrado nos alimentos como componente natural de moléculas biológicas e como aditivo alimentar na forma de vários sais de fosfato. Esses sais são usados em alimentos processados com funções não nutricionais, mas sim tecnológicas, como para a retenção de umidade¹.

Foi estimado que, em uma dieta para indivíduos adultos, a ingestão seja de aproximadamente 62 mg (2 mmol/100 kcal para ambos os sexos)¹. No entanto, indivíduos que consomem altas quantidades de produtos derivados do leite ingerem uma quantidade mais elevada de fósforo, uma vez que a densidade do fósforo no leite de vaca é maior que em grande parte dos alimentos de uma dieta habitual. Isso também é válido para pessoas que ingerem grandes quantidades de bebidas carbonatadas.

O fósforo nunca ocorre livre nos sistemas biológicos. O leite humano é relativamente pobre em fosfato. Como se observa no Quadro 25.2, carnes, aves e peixes contêm quinze a vinte vezes mais fosfato do que cálcio. O fígado e o coração, incluindo os alimentos derivados desses órgãos, proporcionam cerca de 25 a 50 vezes mais fosfato que cálcio. Refrigerantes carbonatados também contêm mais fosfato do que cálcio, em virtude da adição de polifosfatos. A caseína é a principal proteína do leite. Seus resíduos de serina são fosforilados; esses grupos fosfato ligam íons cálcio, que ajudam a manter a estabilidade do grande complexo. Cerca de 30% do fosfato no leite bovino ocorre na forma livre, como fosfato inorgânico. Cerca de 20% ocorrem como resíduos de fosfoserina de caseína. Em torno de 40% ocorrem como fosfato inorgânico fortemente associado ao complexo de caseína. Tem sido sugerido que a ingestão reduzida de cálcio, com o excesso de fósforo (comum em muitas dietas), seja um fator na etiologia da osteoporose, uma vez que esse tipo de ingestão resulta no desenvolvimento de menor pico de massa óssea. No entanto, ainda existe controvérsia sobre esse tema. As principais fontes do excesso da ingestão de fósforo, como já visto, são os fosfatos utilizados como aditivos de alimentos e, especialmente, em grandes quantidades nas bebidas carbonatadas. Os fosfatos provindos desses aditivos são praticamente 100% absorvidos, enquanto, em uma dieta balanceada, esta absorção cai para 60%. Assim sendo, esses aditivos são preocupantes para a população em geral e em especial para indivíduos que apresentem doença renal crônica³³. A maioria do fosfato da dieta se encontra sob a forma de fosfoproteínas, nas quais os grupos hidroxila da serina ou tirosina são fosforilados.

Quadro 25.2. Conteúdo de fósforo em alimentos¹³

Alimento	Peso (g)	Fósforo (mg)
Sementes de abóbora	57	665
Soja assada	86	558
Amêndoa	78	429

(continua)

Quadro 25.2. Conteúdo de fósforo em alimentos¹³ (continuação)

Alimento	Peso (g)	Fósforo (mg)
Sardinha com ossos	100	425
Castanha-do-brasil	70	420
Semente de girassol	33	377
logurte desnatado	245	352
Marisco no vapor	100	338
Pistache	64	322
Amendoim	72	295
Peixe de água salgada cozido (arenque ou anchova)	100	280 – 292
Levedo de cerveja	16	277
Caju	65	252 – 266
Salmão ou truta cozido	100	247
Leite desnatado	245	230
Porco cozido	100	228
Leite integral	244	218
Bife assado	100	221
Carne de galinha magra cozida	100	195
Peixe cozido	100	220
Vitela cozida	100	211
Queijo americano (tipo <i>cheddar</i>)	28,4	211
Avelã	68	204
Peru cozido	100	190
Nozes em pedaços	60	184
Carne de frango escura cozida	100	182
Carneiro cozido	100	178
Lentilha cozida	99	178
Farinha de avelã	234	173

(continua)

Quadro 25.2. Conteúdo de fósforo em alimentos¹³ (continuação)

Alimento	Peso (g)	Fósforo (mg)
Noz-pecã	60	171
Queijo suíço	28,4	170
Queijo <i>cottage</i>	28,4	162
Gérmen de trigo	14	155
Bife cozido	100	145
Soja verde cozida	90	140
Queijo provolone	28,4	140
Atum enlatado	100	138
Tofu	124	120
Feijão-preto cozido	86	120
Chocolate <i>diet</i>	28,4	118
Alcachofra inteira	120	103
Batata cozida com casca	122	98
Ervilha partida seca cozida	98	97
Massa fresca cozida	150	94
Farinha de milho	72	89
Ovos cozidos	48 – 50	88
Arroz integral	98	81
Ervilha-verde cozida	80	72
Batata-doce	128	67
Brócolis cozido	85	51
Purê de batatas	105	48
Suco de ameixa	192	48
Milho cozido	75	47
Suco de tomate	243	46
Vagem cozida	80	45

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE FÓSFORO

Para o fósforo, estabeleceu-se ingestão adequada (AI) para recém-nascidos e limite superior tolerável de ingestão (UL) para crianças e adultos. A necessidade média estimada (*estimated average requirement* – EAR) e a ingestão dietética recomendada (*recommended dietary allowance* – RDA) para crianças e adultos também foram estabelecidas, conforme o Quadro 25.3.

Quadro 25.3. Ingestão de referência para o fósforo¹⁷

Estágio da vida	EAR (mg/dia)	RDA(mg/dia)	UL (g/dia)	AI (mg/dia)
Recém-nascidos				
0 – 6 meses	—	—	—	100
7 – 12 meses	—	—	—	275
Crianças e adolescentes				
1 – 3 anos	380	460	3	—
4 – 8 anos	405	500	3	—
9 – 13 anos	1.055	1.250	4	—
14 – 18 anos	1.055	1.250		—
Adultos				
19 – 30 anos	580	700	4	—
31 – 50 anos	580	700	4	—
51 – 70 anos	580	700	4	—
>70 anos	580	700	3	—
Gestantes				
≥18 anos	1.055	1.250	3,5	—
19 – 30 anos	580	700	3,5	
31 – 50 anos	580	700	3,5	
Lactantes				
≥18 anos	1.055	1.250	4	—
19 – 30 anos	580	700	4	—
31 – 50 anos	580	700	4	—

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA DEFICIÊNCIA EM FÓSFORO

A deficiência em fósforo pela dieta é rara, visto que o conteúdo de fosfato das plantas e animais está bem acima das recomendações, e sua absorção é bastante eficiente (50 a 90%).

A deficiência em fósforo pode ocorrer em algumas situações, como em ingestão crônica de antiácidos à base de alumínio, particularmente se a dieta for pobre em fosfato. Esses antiácidos formam um complexo com o fósforo da dieta, impedindo sua absorção e resultando em deficiência nesse mineral. Esta também pode ocorrer com o aumento da excreção urinária, que ocorre na desnutrição e em diabéticos com cetoacidose²².

O uso de glicocorticoides, a ingestão elevada de magnésio e a presença de hipoparatiroidismo podem reduzir a absorção de fósforo e, desse modo, contribuir para o déficit nutricional desse mineral³¹. Alcoólatras crônicos podem ser deficientes em fósforo em decorrência da diminuição da ingestão alimentar, do prejuízo na absorção e do aumento da excreção urinária do mineral. Bebês prematuros também podem apresentar deficiência²¹.

Um fator que comumente leva à deficiência de fósforo sérico é a falta de administração do mineral em pacientes em terapia de nutrição parenteral e o baixo fornecimento calórico da dieta. A hipofosfatemia crônica pode resultar em uma menor sensibilidade da hemoglobina ao oxigênio, comprometendo a oxigenação dos tecidos e a produção de energia nas células eritrocitárias²². Além disso, a hipofosfatemia tem sido associada ao aumento da mortalidade, maior tempo de internação hospitalar e de ventilação mecânica, hipóxia tecidual, menor contratilidade do miocárdio, fraqueza, parestesia, encefalopatia e coma. Indivíduos bastante enfermos fazem parte também de um dos grupos de risco para o desenvolvimento de hipofosfatemia, assim como os desnutridos de longa data. Os pacientes malnutridos, por exemplo, precisam de um maior requerimento de fósforo (25 a 50% maior que os sadios)²².

Na deficiência de fósforo, podem ocorrer o aumento moderado de cálcio no plasma e o aumento na urina. Baixos níveis de fósforo no plasma estimulam a síntese de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, resultando em aumento na absorção

de cálcio e na reabsorção óssea. A reabsorção continuada dos sais ósseos, com a hipofosfatemia, prejudica a remineralização dos ossos, provocando hipercaleiúria. O PTH pode aumentar a excreção de fósforo na urina; entretanto, com a deficiência, os rins perdem sua sensibilidade ao PTH, o fósforo é eficientemente reabsorvido pelos túbulos renais e os efeitos fosfatúricos do PTH são mínimos. As consequências da depleção grave de fósforo são anorexia, depressão da função imune, fraqueza muscular, parestesia e ataxia, podendo até levar à morte².

Muitos pesquisadores se preocupam se o uso de suplementos de cálcio estaria relacionado à diminuição da absorção intestinal de fósforo e se isso levaria a um quadro de deficiência desse mineral. Em 2004, Heaney constatou que 10 a 15% dos pacientes idosos costumam ingerir menos de 70% da recomendação diária de fósforo e, caso estejam recebendo tratamento de osteoporose que necessita de balanço positivo de fósforo, o uso de suplementos de cálcio pode exacerbar a deficiência desse mineral. No entanto, conforme comentado anteriormente, a população saudável frequentemente ingere teores de fósforo acima do recomendado pelas DRIs (podendo ser duas vezes superior à RDA), não sendo grupo de risco para o desenvolvimento de sintomas relacionados à deficiência de fósforo¹⁵.

TOXICIDADE

A hiperfosfatemia é definida como a concentração sérica de fósforo acima de 4,5 mg/dL, sendo mais comum em pacientes hospitalizados, bastante enfermos e com a função renal prejudicada. A insuficiência renal dificulta a excreção do mineral, levando ao desequilíbrio da homeostase do fósforo. Outras causas da hiperfosfatemia incluem imobilidade, desidratação, hemodíalise, uso abusivo de laxantes em pacientes com função renal prejudicada, intoxicação por vitamina D e acidose metabólica. O excesso de fósforo nos fluidos extracelulares pode favorecer a ocorrência de hipocalcemia, formando

um precipitado de fosfato de cálcio. Esse precipitado pode se depositar em diversos tecidos, sendo, com frequência, observado no fígado, rins, miocárdio e endotélio. Risco aumentado da precipitação foi observado em pacientes com concentração de fósforo acima de 55 mg/dL. A hipocalcemia resultante predispõe ao aumento da porosidade dos ossos e a possível redução da absorção do cálcio^{22,33}.

Pinheiro *et al.*²⁷ estudaram o efeito em longo prazo da ingestão de fósforo sobre a saúde óssea, em homens e mulheres participantes do Estudo Brasileiro de Osteoporose (Brazos). Constatou-se que, a cada 100 mg de fósforo ingerido, ocorria um aumento de 9% do risco de fraturas, independentemente do estado de mineralização óssea. Além disso, a pesquisa realizada por Figueiredo *et al.*¹¹ demonstrou que concentrações elevadas de fósforo e a baixa densidade mineral óssea do quadril estavam relacionadas à elevada proporção de calcificação vascular, comprometendo o funcionamento do endotélio. Esses resultados sugerem que a elevada ingestão de fósforo e a resultante hiperfosfatemia durante um longo prazo podem comprometer negativamente a saúde do tecido ósseo e levar à disfunção endotelial³³.

Além disso, o excesso de fósforo tem sido associado a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular^{8,29}. Conforme comentado anteriormente neste capítulo, a alta concentração sérica de fósforo parece promover aumento do fator de crescimento do fibroblasto-23 (FGF-23). Em um estudo realizado em ratos, o FGF-23 induziu à hipertrofia ventricular esquerda no coração¹⁰ e essa hipertrofia parece estar associada à progressão das doenças cardiovasculares e à ocorrência de morte, em estudo observacional³².

Atualmente, maior atenção tem sido dispensada em relação à alta ingestão de fósforo por meio de bebidas carbonatadas e de aditivos de fosfato adicionados a diversos alimentos. Uma dieta rica em aditivos pode aumentar o conteúdo de fósforo em até 1 g/dia³⁴, podendo configurar um fator de risco para o desenvolvimento futuro de osteoporose e de doenças cardiovasculares. Desse modo, deve-se incentivar uma alimentação variada e equilibrada, com predomínio de alimentos naturais e pouco processados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, L. H.; WOOD, R.J. Calcium and Phosphorus. In: SHILS, M. E. et al. *Modern Nutrition in health and disease*. 8. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1994. p. 144-64.
2. BERGMAN, C. et al. What is next for the dietary reference intakes for bone metabolism-related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? *Critical Review in Food Science and Nutrition.*, v. 49, p. 136-44, 2009.
3. BERNDT, T. J. et al. Phosphatonins and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J. Physiol. Renal Physiol.*, v. 289, p. F1170-82, 2005.
4. BERNDT, T. J.; KUMAR, R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiol.*, v. 24, p. 17-25, 2008.
5. BRAITHWAITE, V.; JARJOU, L.M.A.; GOLDBERG, G.R.; et al. A follow-up study of Gambian children with rickets-like bone deformities and elevated plasma FGF-23: possible etiological factors. *Bone*, v. 50, p.218-25, 2012.
6. CALVO, M.S.; MOSHFEGH, A.J.; TUCKER, K.L. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.*, v. 5, p. 104-113, 2014.
7. CARROLL, M. D. et al. Dietary intake source data: United States, 1976-1980. Data from the National Health Survey. *Vital and Health Statistics series II*, n. 231, 1983.
8. CHANG, A.R.; GRAMS, M.E. Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis.*, v.64, n.4, p. 567-573, 2014.
9. CHIN, I. Effects of dietary factors on skeletal integrity in adults: calcium, phosphorus, vitamin D and protein. *Prepared for Bureau of Foods, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services*, Washington, D.C., 1981.
10. FAUL, C.; AMARAL, A.P.; OSKOEI, B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.*, v. 121, n. 11, p.4393-4408, 2011.
11. FIGUEIREDO, C.P.; RAJAMANNAN, N. M.; LOPES, J.B.; et al. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Bone.*, v. 52, p.354-9, 2013.
12. FOMON, S. J.; NELSON, S. E. Calcium, phosphorus, magnesium and sulfur. In: fomon, S.J. *Nutrition of normal infants*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993. p. 192-216.
13. HANDS, E.S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
14. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
15. HEANEY, R. P. Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.*, v. 79, p. 91-7, 2004.
16. HEANEY, R.; WEAVER, C. Calcium and Phosphorus. In: SHILS, M. E. et al. *Modern Nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p.141-67.
17. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI – Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C., National Academic Press, 1997. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.

18. KARP, H.J.; VAHIA, K.P.; KARKKAINEN, M.U.; NIEMISTO, M.J.; LAMBERG-ALLARDT, C.J. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach. *Calcified Tissue International*, v.80, p.251-258, 2007.
19. KEMI, V.E. et al. Increased calcium intake does not completely counteract the effects of increased phosphorus intake on bone: an acute dose-response study in healthy females. *Brit. J Nutr.*, v. 99, p. 832-9, 2008.
20. KEMI, V.E, KÄRKKÄINEN, M. U. M.; RITA, H. J.; et al. Low calcium: phosphorus ratio in habitual diets affects serum parathyroid hormone concentration and calcium metabolism in healthy women with adequate calcium intake. *Br. J. Nutr.*, v.103, p.561-8, 2010.
21. KEMI, V.E.; RITA, H. J.; KÄRKKÄINEN, M. U. M.; et al. Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: a cross-sectional study on healthy premenopausal women. *Public Health Nutrition.*, v. 12, n.10, p. 1885-1892, 2009.
22. KRAFT, M.D. Phosphorus and Calcium: A review for the adult nutrition Support Clinician. *Nutrition in Clinical Practice*, v.30, n. 1, p. 21-33, 2014.
23. LEMANN JR., J. Calcium and phosphate metabolism: An overview in health and in calcium stones former. In: COE, F. L. et al. *Kidney stones. Medical and surgical management*. Filadélfia: Lippincott-Raven, p. 259-88, 1996.
24. MANZ, F. Why is the phosphorus content of human milk exceptionally low? *Monatsschr Kinderheilkd*, Berlin, v. 140, p. 1135-8, 1992.
25. MCCARTY, M.F.; CHANG, A.R. Lower bioavailability of plant-derived phosphorus. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 99, p.966-967, 2014.
26. MICROSOFTS ONLINE ENCYCLOPEDIA. Phosphorus, 2005. Disponível em: <http://www.britannica.com/science/bone-anatomy/Types-of-bone-formation#toc41889>. Acessado em: 12 jan. 2016.
27. MOE, S.M. Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium. *Prim Care Clin Office Pract*, v. 35, p. 215-237, 2008.
28. PINHEIRO, M.M.; SCHUCH, N.J.; GENARO, P.S.; et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – the Brazilian Osteoporosis Study (Brazos). *Nutr J.*, v. 8, p.6–8, 2009.
29. RUAN, L. et al. Relation of serum phosphorus levels to carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, p. 793-7, 2010.
30. SAX, L. The Institute of Medicine’s “Dietary Reference Intake” for phosphorus: a critical role perspective. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 20, n. 4, p. 271-8, 2001.
31. SCHROPP, D. A.; KOVACIC, J. Phosphorus and phosphate metabolism in veterinary patients. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, v. 17, n. 2, p. 127-34, 2007. In: SHIBER, J. R.; MATTU, A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J. Emerg. Med.*, v. 23, n. 4, p. 395-400, 2002.
32. SCIALLA, J. J.; ASTOR, B.C.; ISAKOVA, T. et al. Mineral metabolites and CKD progression in african americans. *J. Am. Soc. Nephrol.* v. 24, n. 1, p. 125-135, 2013.
33. TAKEDA, E.; YAMAMOTO, H.; YAMANAKA-OKUMURA, H.; et al. Increasing Dietary Phosphorus Intake from Food Additives: Potential for Negative Impact on Bone Health. *Advances in Nutrition*, v. 5, p.92-97, 2014.

34. URIBARRI, J.; CALVO, M. S. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin. Dial.*, v. 16, p. 186-8, 2003.
35. WILLIAMS, M. L. et al. Calcium and fat absorption in neonatal period. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 23, p. 1322-30, 1970.
36. ZIEGLER, E. E.; FOMON, S. J. Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Philadelphia, v. 2, p. 228-94, 1983.



MAGNÉSIO

Denise Mafra

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg) é o principal cátion intracelular, com concentração livre no citosol de cerca de 0,5 mmol/L. Há aumento do interesse no papel do Mg em estudos clínicos de nutrição e de fisiologia, pois esse mineral afeta muitas funções celulares, incluindo transporte de íons potássio (K) e cálcio (Ca), além de modular sinais de transdução, metabolismo de energia e proliferação celular.

O Mg tem sido estudado em situações clínicas como diabetes, alcoolismo, osteoporose, hipertensão, aterosclerose, doenças cardíacas e asma. Com o desenvolvimento de métodos analíticos mais sensíveis para medir as concentrações de Mg, há melhor entendimento da fisiologia deste mineral no organismo.

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA DO MAGNÉSIO

Para entender a função do Mg no organismo é interessante ter conhecimento de alguns conceitos básicos. O Mg liga-se a grupos nitrogênio neutros,

como grupo amino e imidazol, e é um cofator em mais de cem reações enzimáticas, sendo ainda mais importante naquelas que usam nucleotídeos como cofator ou substrato, como as ATPases, que são de extrema importância na bioquímica celular^{15,24,43,44}. Vários fatores podem afetar o Mg citosólico livre, como concentração de nucleotídeos e sistema de transporte na mitocôndria e na membrana plasmática, especialmente de ATP. A principal função do Mg é estabilizar a estrutura de ATP nos músculos e em outros tecidos moles. O substrato verdadeiro para enzimas que utilizam ATP é de fato o complexo Mg-ATP. O Mg também é extremamente importante no metabolismo de Ca, K, fósforo (P), zinco (Zn), cobre (Cu), ferro (Fe), chumbo (Pb), sódio (Na), cádmio (Cd), ácido clorídrico (HCl), acetilcolina, óxido nítrico, para muitas enzimas, na homeostasia intracelular e para a ativação da tiamina, e em outras funções variadas. O Mg tem papel essencial no controle da excitabilidade cardíaca, do tônus vasomotor, da pressão sanguínea e da transmissão neuromuscular, sendo necessário para o transporte de K e a atividade dos canais de Ca⁴⁸.

Na sua deficiência ocorrem aumento da excitabilidade muscular, arritmias cardíacas, tetania e relaxamento do músculo vascular liso, e, portanto, tem um efeito oposto ao dos íons Ca na pressão sanguínea. A baixa ingestão pela dieta e a perda renal excessiva do Mg têm sido associadas com a elevação da pressão sanguínea. A hipomagnesemia (concentração soro <1,5 mmol/L) está associada com a hipocalcemia; há perda de K intracelular, aliada à dificuldade para reabsorvê-lo dos rins.

A administração de K sozinho não corrige a hipocalcemia, o Mg também é necessário. Isso presumivelmente reflete a necessidade da bomba de sódio/potássio (Na⁺/K⁺) para Mg-ATP. Embora o mecanismo pelo qual o Mg modula a secreção do hormônio da paratireoide (PTH) não esteja claro, parece refletir a necessidade de Mg-ATP como substrato para a adenilato ciclase. A secreção do PTH é dependente do cAMP. Os hormônios-chave para regulação das quantidades de Ca, Mg e P são PTH, vitamina D e calcitonina⁶. O PTH estimula a reabsorção na alça de Henle e a vitamina D, a absorção intestinal. Alguns estudos mostraram que a insulina age na alça de Henle, diminuindo a excreção de Mg, e o glucagon parece agir de modo contrário¹¹.

ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE, EXCREÇÃO E METABOLISMO^{4,17,44,47}

O Mg é absorvido sobretudo no íleo e no cólon^{4,5,25}. A ingestão de Mg varia entre 5 e 20 mmol (120 a 500 mg/dia), e 30 a 50% são absorvidos principalmente por um mecanismo paracelular passivo. A proporção absorvida diminui com o aumento da ingestão. Não há competição com o Ca para a absorção e, embora haja alguma evidência de que o calcitriol esteja envolvido na absorção do Mg, o efeito deste na absorção é consideravelmente menos marcante que aquele da absorção de Ca. Cerca de 25% do Mg absorvido é secretado novamente para o lúmen intestinal na forma de secreções digestivas, e parte significativa desse elemento pode ser reabsorvida. O balanço de Mg é mantido pela regulação da excreção urinária. Cerca de 75% do total de Mg plasmático é filtrado pela membrana glomerular, sendo apenas 15% reabsorvidos no túbulo proximal e o restante na alça de Henle ascendente.

Em condições normais, 3 a 5% do Mg filtrado é excretado na urina^{29,37}. A ação de hormônios da tireoide, a acidose, a aldosterona e a depleção de fosfato e K aumentam a excreção de Mg. Por outro lado, a calcitonina, o glucagon e o PTH aumentam a reabsorção do filtrado glomerular. O conteúdo corporal total de Mg é de cerca de 1 mol (24 g); 60 a 65% deste mineral encontram-se no tecido ósseo, 27%, no tecido muscular e 6%, nos outros tecidos. Cerca de 20 a 30% do Mg dos ossos é livremente intercambiável com o do plasma, e nesse caso age como tampão, mantendo as concentrações plasmáticas. O Mg não intercambiável dos ossos permanece constante, mesmo quando a ingestão do mineral não é adequada para manter o balanço. Cerca de 1% é encontrado no fluido extracelular. A concentração normal do plasma é de 1,5 a 1,9 mmol/L, dos quais metade está presente como íons livres, um terço ligado à albumina e o restante complexado, com o citrato, por exemplo. O Mg total intracelular é de cerca de 10 mmol/L, e somente 0,4 a 1 mmol/L encontra-se livre no citosol; o restante está ligado ao ATP, às membranas e às proteínas, ou no interior da mitocôndria (no qual a concentração está entre 25 e 40 mmol/L).

INGESTÃO E FONTES ALIMENTARES

O Mg está amplamente distribuído nas fontes alimentares vegetais e animais, porém em diferentes concentrações (Quadro 26.1). Os vegetais folhosos são as melhores fontes, seguidos por legumes, produtos marinhos, nozes, cereais e derivados do leite. O Mg faz parte da clorofila, pigmento verde das plantas, o que torna os vegetais de folhas verdes suas maiores fontes nas dietas. Cerca de 80% do Mg presente nos cereais pode ser removido com o refinamento da farinha. A água também contém Mg, em concentração que pode variar de 1 a 16 µg/g. Fitato, fibras, álcool ou excesso de fosfato e de Ca diminuem a absorção do Mg, ao passo que a lactose e outros carboidratos podem aumentar. Álcool e cafeína aumentam a excreção de Mg pela via urinária.

Quadro 26.1. Conteúdo de magnésio em alimentos¹⁹

Alimentos	Peso (g)	Magnésio (mg)
Sementes de abóbora	57	303
Amêndoa	78	238
Avelã	68	192
Castanha-do-brasil	70	166
Caju	65	157
Tofu	124	128
Amendoim	72	125
Nozes picadas	60	101
Pistache	64	101
Melado	41	100
Semente de girassol	68	82
Chocolate sem açúcar	28,4	88
Noz-macadâmia	68	77
Noz-pecã	60	76
Acelga cozida	88	75

(continua)

Quadro 26.1. Conteúdo de magnésio em alimentos¹⁹ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Magnésio (mg)
Alcachofra inteira cozida	120	72
Espinafre congelado cozido	95	66
Feijão-preto cozido	86	60
Aveia cozida	234	56
Coração de alcachofra cozido	84	50
Beterraba fresca cozida	72	49
Quiabo cozido	92	46
Gérmen de trigo	14	45
Iogurte com pouca gordura	245	43
Massa de trigo integral cozida	140	42
Arroz integral cozido	98	42
Abacate	100	39
Ostras cozidas	100	39
Peixe cozido	100	30 – 40
Ameixa	85	38
Lentilha cozida	99	36
Ervilhas secas partidas cozidas	98	35
Banana	118	34
Camarão cozido	100	34
Batata assada com casca	122	33
Leite integral	244	33
Gergelim	9,4	32
Frango (carne magra) cozido	100	29
Abóbora cozida	123	28
Leite desnatado	245	28
Suco de laranja	248	27
Suco de tomate	242	27
Carne de boi cozida	100	26

(continua)

Quadro 26.1. Conteúdo de magnésio em alimentos¹⁹ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Magnésio (mg)
Suco de uva	253	25
Frango (carne escura)	100	25
Bife grelhado	100	24
Coração de boi cozido	100	25
Massa cozida	140	25
Pão integral	28	24
Espinafre cru	30	24
Carne de porco cozida	100	20 – 25
Ervilha-verde cozida	80	23
Bife de fígado cozido	100	23
Kiwi	76	23
Farelo de trigo	3,6	23
Presunto cozido	100	22
Couve cozida	90	21
Fígado de frango cozido	100	21
Vagem cozida	80	121
Brócolis cozido	85	19
Batata amassada	105	19
Manga	207	18
Mariscos no vapor	100	18
Melão-cantalupo	160	17
Cevada cozida	78	17
Melancia	152	16
Mamão papaia	140	14
Farelo de aveia	6	13
Passas	36	12
Pão de trigo	25	12
Suco de abacaxi	125	11

(continua)

Quadro 26.1. Conteúdo de magnésio em alimentos¹⁹ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Magnésio (mg)
Cenoura inteira crua	72	11
Pera	166	10
Uva	160	9,6
Laranja	96	9,6
Arroz branco cozido	79	9,5
Broto de feijão cozido	62	8,6
Queijo <i>cheddar</i>	28,4	7,9
Queijo provolone	28,4	7,8
Maçã com casca	138	6,9
Pão branco	30	7,2
Damasco seco	14	6,6
Ovo cozido	48 – 50	5,0

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO PARA MAGNÉSIO

As recomendações de ingestão de Mg propostas pelos Estados Unidos e pelo Canadá²² são mostradas no Quadro 26.2. O consumo de Mg em dietas brasileiras tem variado de 122 a 313 mg/dia, sendo considerado baixo, principalmente a partir da adolescência¹⁴.

Quadro 26.2. Ingestão de referência para magnésio²²

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	*AI/ RDA (mg/dia)	**UL (mg/dia)
Recém-nascidos			
0 – 6 meses		30*	—
6 – 12 meses		75*	—

(continua)

Quadro 26.2. Ingestão de referência para magnésio²² (continuação)

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	*AI/ RDA (mg/dia)	**UL (mg/dia)
Crianças			
1 – 3 anos	65	80	65
4 – 8 anos	110	130	110
Homens			
9 – 13 anos	200	240	350
14 – 18 anos	340	410	350
19 – 30 anos	330	400	350
31 – 50 anos	350	420	350
51 – 70 anos	350	420	350
>70 anos	350	420	350
Mulheres			
9 – 13 anos	200	240	350
14 – 18 anos	300	360	350
19 – 30 anos	255	310	350
31 – 50 anos	265	320	350
51 – 70 anos	265	320	350
>70 anos	265	320	350
Gestantes			
14 – 18 anos	335	400	350
19 – 30 anos	290	350	350
31 – 50 anos	300	360	350
Lactantes			
14 – 18 anos	300	360	350
19 – 30 anos	255	310	350
31 – 50 anos	265	320	350

** O valor de UL para Mg refere-se à ingestão via suplementos.

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada;

UL = limite superior tolerável de ingestão

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

O meio mais simples para se verificar o estado nutricional do indivíduo em relação ao Mg é pela análise do soro. A medida mais sensível de detecção em indivíduos com risco de desenvolvimento de hipomagnesemia, devida à depleção das reservas corporais, é a determinação da proporção de uma dose-teste retida no organismo. Em uma infusão de 0,2 mmol/kg de peso corporal, cerca de 15% do Mg é retido, ao passo que indivíduos com hipomagnesemia retêm 85%, e aqueles em risco de deficiência, 50%.

O Mg no plasma pode ser encontrado em três frações: ultrafiltrável, consistindo do Mg ionizado (70 a 80%), Mg ligado a complexos (1 a 2%) e fração não filtrável ligada à proteína (20 a 30%). A concentração de Mg no plasma de um indivíduo adulto é de 0,65 a 1,05 mmol/L, para Mg ionizado, 0,55 a 0,75 mmol/L, e a concentração nos eritrócitos varia de 1,65 a 2,65 mmol/L²⁶.

As técnicas analíticas mais utilizadas para a determinação do Mg são a fotometria e a espectrofotometria de absorção atômica. Essas análises começaram a ter maior relevância no início da década de 1990, e atualmente são consideradas de rotina em análises clínicas.

ASPECTOS CLÍNICOS LIGADOS AO MAGNÉSIO

O desenvolvimento de deficiência em Mg geralmente está ligado a distúrbios na absorção e/ou no aumento na excreção renal. Doenças renais, acidose metabólica e diurese causam aumento da perda de Mg, ao passo que a diarreia persistente prejudica a absorção. Anorexia, náusea, vômitos, letargia e fraqueza são sintomas típicos da deficiência em Mg, e se a deficiência for grave, pode ocorrer parestesia, irritabilidade, diminuição de atenção e confusão mental. A deficiência em Mg parece também causar aumento na absorção do manganês (Mn), favorecendo a deposição deste em vários tecidos³⁵. A hipomagnesemia não é incomum, ocorrendo em até 10% dos pacientes hospitalizados em alguns estudos, e em maior proporção naqueles

em unidades de tratamento intensivo. A deficiência em Mg pode ainda ter papel importante na patogênese de doenças, como:

- Doença cardíaca isquêmica: a deficiência em Mg pode provocar dano vascular grave no coração e nos rins, acelerando o desenvolvimento de aterosclerose, podendo causar vasoconstrição das artérias coronárias e aumento da pressão sanguínea⁴⁷.
- Hipertensão: estudos epidemiológicos têm mostrado relação inversa entre ingestão de Mg e pressão sanguínea^{1,34,48}. O Mg tem papel na prevenção e no tratamento de dores de cabeças de origem vascular¹.
- *Diabetes mellitus*: o Mg livre citosólico com frequência é baixo em pacientes diabéticos³⁶, provavelmente devido à perda urinária elevada.
- Asma: parece que o sulfato de magnésio (MgSO₄) causa broncodilatação e melhora as funções pulmonares, portanto o uso de suplementos para asmáticos tem sido estudado^{1,7,34,36}.

Além dessas, outras doenças estão sendo associadas à deficiência em Mg, como danos decorrentes dos peroxinitritos, infecções bacterianas recorrentes devidas aos baixos níveis de óxido nítrico nas cavidades, infecções fúngicas (pela depressão no sistema imunológico), desativação da tiamina, deficiência em Ca, fraqueza, impotência e deficiência em K²³.

MAGNÉSIO E EXERCÍCIO FÍSICO

Como o Mg tem papel central na atividade neuronal, excitabilidade cardíaca, transmissão neuromuscular, contração muscular, tônus vasomotor e pressão arterial, é significativamente relacionado ao desempenho físico. No entanto, há pouca informação sobre Mg e exercício físico.

Concentrações reduzidas de Mg são relatadas em atletas imediatamente após a atividade física, o que parece ser mais grave em atletas treinados. Essa redução pode estar associada com o efluxo de Mg das células, seguindo a proteólise associada com exercícios de grande intensidade, nos quais há maior

atividade da creatina-quinase sérica. O mecanismo ainda não é conhecido, mas pode ser devido a mudanças hormonais associadas com a atividade física prolongada, incluindo aumento da secreção de hormônio antidiurético, aldosterona, catecolaminas e corticosteroides. Essa condição provocaria aumento da excreção de Mg, levando à deficiência, motivo pelo qual muitos pesquisadores estão interessados no estudo desse elemento especificamente nesse grupo, objetivando melhorar as condições físicas e o desempenho dos atletas^{6,39}. A suplementação de Mg para atletas tem levado ao melhor desempenho durante o exercício¹⁶. De fato, em um estudo recente feito com ratos, a suplementação de Mg aumentou a disponibilidade de glicose periférica e central, bem como a depuração de lactato muscular durante o exercício⁸.

MAGNÉSIO E OSTEOPOROSE

Em mulheres na menopausa, a perda de estrogênio e menor controle do PTH são fatores importantes para o desenvolvimento da osteoporose. Além da importância do Ca, da vitamina D e da reposição hormonal de estrogênio, vários estudos têm demonstrado que na osteoporose os ossos têm menores concentrações de Mg e que nessas mulheres a ingestão de Mg é baixa^{31,46}. O mecanismo pelo qual a deficiência em Mg exacerba a osteoporose ainda é incerto, mas pode ser pela redução do pH na hipomagnesemia por causa da alteração na bomba H-K-ATPase, o que levaria à maior instabilidade óssea. Além disso, a vitamina D, para ser transformada em sua forma ativa, depende de uma hidrolase dependente de Mg, o que também causaria redução da absorção de Ca⁴⁷. Estudos recentes têm mostrado que a deficiência em Mg pode estimular a produção de citocinas, e elas aumentam a reabsorção óssea⁴³.

MAGNÉSIO E DIABETES

O Mg modula o transporte da glicose por meio das membranas, envolvendo-se em diversas ações enzimáticas que influenciam na oxidação

da glicose, e sua deficiência pode contribuir para resistência à insulina. De fato, a hipomagnesemia e a diminuição da atividade da tirosina-quinase no receptor da insulina parecem gerar maior resistência periférica à ação da insulina. Além disso, a deficiência em Mg é preditora de diabetes^{3,40}. Hipomagnesemia tem sido relatada em 25 a 47% dos diabéticos, especialmente naqueles sem bom controle metabólico².

Corica *et al.*⁹ observaram que pacientes com síndrome metabólica e diabetes tinham baixos níveis de Mg e de HDL, porém níveis elevados de triacilgliceróis e de colesterol total. Recentemente, foi mostrado que o aumento na ingestão de Mg reduz o risco de síndrome metabólica e que a suplementação com cloreto de Mg melhora a sensibilidade à insulina^{17,21}. Além disso, estudos mostram que pode haver relação inversa entre ingestão de Mg e risco de desenvolvimento de DM tipo II⁴².

MAGNÉSIO E ATEROSCLEROSE

Estudos epidemiológicos têm mostrado relação entre aterosclerose e níveis de Mg sérico, em que níveis baixos de Mg parecem aumentar a interação monócito *versus* célula endotelial^{29,30}. Um estudo observou que a deficiência em Mg em vários modelos animais causou aterosclerose, pois promoveu ativação da resposta inflamatória e ativação de macrófagos¹.

Com relação à inflamação, níveis elevados de citocinas têm sido observados em ratos com dietas pobres em Mg e parece que a interleucina-6 é a primeira a ser induzida, além de ser responsável pela síntese de proteínas de fase aguda, contribuindo dessa forma para o risco de doença cardiovascular^{31,38,41}.

Segundo Lima *et al.*²⁷, há uma relação inversa entre concentrações séricas de Mg e parâmetros relacionados à síndrome metabólica – presença de proteína C reativa, redução de HDL-c, aumento de circunferência abdominal, índice de massa corporal, pressão sanguínea, glicemia de jejum e triacilgliceróis. Em estudo recente, pesquisadores observaram que baixos níveis plasmáticos de Mg foram associados com maior incidência de insuficiência cardíaca²⁸.

Considera-se que a suplementação com Mg em níveis que não ultrapassem os valores de UL é segura e diminui o risco de doenças coronarianas.

TOXICIDADE

Com o aumento moderado nos níveis de Mg no plasma, os sintomas mais frequentes são náuseas, vômitos, hipotensão, bradicardia, sonolência, visão dupla e fraqueza. Esses efeitos colaterais ocorrem com concentrações plasmáticas de Mg de 3,5 a 5 mmol/L^{33,48}. Em virtude do maior envolvimento do Mg nas funções neurológicas, os níveis elevados no plasma, sobretudo devido a infusões intravenosas, podem causar efeitos adversos, tornando-se muito graves. A toxicidade também pode ocorrer em pacientes com falência renal tratados com Mg, os quais podem ter hipotensão, depressão do sistema nervoso central, diminuição dos reflexos do tendão e mesmo paralisia. Se o Mg do plasma se eleva além de 9 mmol/L pode haver diminuição da respiração, fraqueza muscular marcante e possivelmente parada cardíaca; em tais casos, a infusão intravenosa de Ca antagoniza o efeito da intoxicação por Mg. Os rins de indivíduos eutróficos são capazes de excretar rapidamente grandes quantidades de Mg absorvido da dieta ou mesmo daquele injetado. Mesmo depois de ingestão considerada alta, os níveis no sangue em geral ficam constantes.

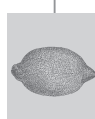
Indivíduos podem excretar de 40 a 60 g de Mg por dia sem efeitos colaterais, quando o Mg é fornecido por infusão persistente. Níveis elevados no soro podem ocorrer quando medicamentos que contêm Mg, em geral antiácidos, forem fornecidos em grandes quantidades, geralmente em excesso de 15 g/dia em uso crônico⁴⁹. Não há evidências de que grandes quantidades de Mg por via oral sejam perigosas para indivíduos com função renal normal²². Os valores de UL são de 65 mg/dia para crianças de 1 a 3 anos, 110 mg/dia para crianças de 4 a 8 anos e de 350 mg/dia para os demais estágios de vida. O UL para Mg representa o consumo de medicamentos, não incluindo consumo alimentar (Quadro 26.2). O valor de *No observed adverse effect level* (Noael) para o Mg é de 700 mg/dia e o de *Lowest observed adverse effect level* (Loael) não foi estabelecido²⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTURA, B. T. et al. Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* v. 87, p. 1840-4, 1990.
2. ATABEK, M. E. et al. Serum magnesium concentrations in type 1 diabetic patients: Relation to early atherosclerosis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* v. 72, p. 42-7, 2006.
3. BARBAGALLO, M. et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol. Aspec. Med.*, v. 24, p. 39-52, 2005.
4. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997.
5. BEYENBACH, K. W. Transport of magnesium across biological membranes. *Magnes. Trace Elem.*, Londres, v. 9, p. 233-54, 1990.
6. BRAUTBAR, N.; CARPENTER, C. Skeletal myopathy and magnesium depletion: cellular mechanisms. *Magnesium*, Londres, v. 3, p. 57-61, 1984.
7. BRITTON, J. et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet*, Londres, v. 344, p. 357-62, 1994.
8. CHEN, H.Y.; CHENG, F.C.; PAN, H.C.; HSU, J.C.; WANG, M.F. Magnesium enhances exercise performance via increasing glucose availability in the blood, muscle, and brain during exercise. *PLoS One*. v. 20, n. 9, p. e85486, 2014.
9. CORICA, F. et al. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 25, p. 210-5, 2006.
10. DE ROUFFIGNAC, C.; QUAMME, G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol. Rev.*, Washington, v. 74, p. 305-22, 1994.
11. DE ROUFFIGNAC, C. et al. Hormonal control of renal magnesium handling. *Min. Electrolyte Metab.*, Basel, v. 19, p. 226-31, 1993.
12. DREOSTI, I. E. Magnesium status and health. *Nutr. Rev.*, Baltimore, v. 53, n. 9, p. S23-7, 1995.
13. ESTADOS UNIDOS. National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10.ed. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989.
14. FÁVARO, D. I. T. et al. Determination of some nutrients and toxic elements in different brazilian regional diets by neutron activation analysis. *J. of Trace Elements Biol.*, Stuttgart, v. 11, n. 3, p. 129-36, 1997.
15. FLATMAN, P. W. Mechanism of magnesium transport. *Annu. Rev. Physiol.*, Palo Alto, v. 53, p. 259-71, 1991.
16. GOLF, S. et al. Effect of a 4 week magnesium supplementation on lactate elimination in competitive rowers during exhaustive simulated rowing. *Magnesium Res.*, Londres, v. 2, p. 71, 1989.
17. GUERRERO-ROMERO, F. et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.*, v. 30, p. 253-8, 2004.
18. GUTHRIE, H. A.; PICCIANO, M. F. *Human nutrition*. Mosby, p. 324-7, 1995.
19. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
20. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
21. HE, K. et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*, v. 113, p. 1675-82, 2006.

22. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C.: National Academic Press, 1999. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.
23. JOHNSON, S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med. Hypotheses*, Penrith, v. 56, n. 2, p. 163-70, 2001.
24. JUNG, D. W.; BRIERLEY, G. P. Magnesium transport by mitochondria. *J. Bioenerg. Biomembr.*, Nova York, v. 26, p. 527-35, 1994.
25. KAYNE, L. H.; LEE, D. B. N. Intestinal magnesium absorption. *Miner. Electrolyte Metab.*, Basel, v. 19, p. 210-7, 1993.
26. LEWENSTAM, A. et al. Ionized magnesium – a new parameter in clinical analysis. *Clin. Chem. Enzym. Commun.*, v. 5, p. 95-103, 1993.
27. LIMA, M. L.; CRUZ, T.; RODRIGUES, L. E.; BOMFIM, O.; MELO, J.; CORREIA, R. et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome – evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, v. 83, n. 2, p. 257-62, 2009.
28. LUTSEY, P.L.; ALONSO, A.; MICHOS, E.D. et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 100, n. 3, p. 756-64, 2014.
29. MA, J. et al. Association of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin and carotid arterial wall thickness: The atherosclerosis risks in communities study (Aric). *J. Clin. Epidemiol.*, v. 48, p. 927-40, 1995.
30. MAIER, J. A.; MALPUECH-BRUGÈRE, C.; ZIMOWSKA, W. et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Bioch. Bioph. Acta*, v. 1689, n. 1, p. 13-21, 2004.
31. MALPUECH-BRUGÈRE, C. et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1501, p. 91-8, 2000.
32. MATHERS, T. W.; BECKSTRAND, R. L. Oral magnesium supplementation in adults with coronary heart disease or coronary heart disease risk. *J. Am. Acad. Nurse Pract.*, v. 21, n. 12, p. 651-7, 2009.
33. MAUSKOP, A.; ALTURA, B. M. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin. Neurosci.*, Nova York, v. 5, p. 24-7, 1998.
34. MIZUSHIMA, S. et al. Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. *J. Hum. Hypertens.*, Londres, v. 12, p. 447-53, 1998.
35. MORITO, S. et al. Magnesium-manganese interactions caused by magnesium deficiency in rats. *J. Am. Coll. Nutr.*, New York, v. 18, n. 5, p. 475-80, 1999.
36. PAOLISSO, G.; BARBAGALLO, M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance. The role of intracellular magnesium. *Am. J. Hypertens.*, Nova York, v. 10, p. 346-55, 1997.
37. QUAMME, G. A. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int.*, Malden, v. 52, p. 1180-95, 1997.
38. RANDELL, E. W. et al. Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. *Atherosclerosis*, v. 196, p. 413-9, 2008.
39. RAYSSIGUIER, Y. et al. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnesium Res.*, Londres, v. 3, p. 93-102, 1990.

40. RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double blind controlled trial. *Diabetes Care*, v. 26, p. 1147-51, 2003.
41. RODRÍGUEZ-MÓRAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Elevated concentrations of TNF- α are related to low serum magnesium levels in obese subjects. *Magnesium Research*, v. 17, n. 3, p. 189-96, 2004.
42. RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; SIMENTAL MENDÍA, L.E.; ZAMBRANO GALVÁN, G. et al. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. *Magnes Res.* v. 24, n. 4, p. 156-62, 2011.
43. SARIS, N-E. L. et al. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdã, v. 294, p. 1-26, 2000.
44. SARIS, N-E. L.; KHAWAJA, J. A. Interaction of Mg²⁺⁺ and polyamines with membrane enzyme activities. In: HALPERN, M. J.; DURLACH, J. (eds). *Current research in magnesium*. Londres: Libbey, 1996. p. 205-9.
45. SCHAAFSMA, G. Bioavailability of calcium and magnesium. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Nova York, v. 51, suppl. 1, p. S13-6, 1997.
46. SEELIG, M. S. *Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease: early roots of cardiovascular, skeletal, and renal abnormalities*. Nova York: Plenum Medical Book, 1980.
47. SEELIG, M. S. Increased need for magnesium with the use of combined oestrogen and calcium for osteoporosis treatment. *Magnesium Res.*, Basel, v. 1, p. 85-7, 1988.
48. SHILS, M. E. et al. *Modern Nutrition in health and disease*. 9.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
49. SMILKSTEIN, M. J. et al. Magnesium levels after magnesium-containing cathartics. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, Nova York, v. 26, p. 51-65, 1988.
50. SWAIN, R.; KAPLAN, M. B. Magnesium for the next millennium. *South Med. J.*, Birmingham, v. 92, n. 11, p. 1040-7, 1999.
51. TRANQUILI, A. L. et al. Reduced magnesium intake in the diet correlates with bone mineral content in postmenopause. *Magnesium Res.*, Londres, v. 4, p. 220, 1991.
52. UESHIMA, K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res.*, v. 18, n. 4, p. 275-84, 2005.
53. YAMORI, Y. et al. Inverse relationships of urinary magnesium and urea nitrogen excretion to blood pressure: WHO-cardiac study. *Am. J. Hipertens.*, Nova York, v. 12, suppl. 3, p. 61, 1994.



FERRO

Gilberto Simeone Henriques

Luciane Luca de Alencar

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A diversidade e a essencialidade das funções às quais o ferro é relacionado tornaram esse metal do grupo 8 da classificação periódica um dos micronutrientes mais estudados e de melhor caracterização quanto ao seu metabolismo. Registros históricos mostram que a deficiência em ferro e a anemia eram bastante prevalentes entre as mulheres em idade reprodutiva em muitos países desenvolvidos nos séculos XVIII e XIX. Atualmente, a anemia é de longe a maior doença causada pela deficiência em um micronutriente, atingindo de 2 a 3 bilhões de indivíduos em todo o mundo. Em países em desenvolvimento, 52% das mulheres grávidas, 39% das crianças menores de 4 anos e 48% das crianças entre 5 e 14 anos estão anêmicas. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que 2,1 milhões de crianças na idade pré-escolar estão em risco de deficiência em ferro, com reflexos no desenvolvimento mental, incluindo apatia, irritabilidade e redução da capacidade de concentração e do aprendizado³³. Outro indicador da importância funcional do ferro é a capacidade de trabalho físico reduzida. Tem-se demonstrado que modificações histológicas, como atrofia muscular, são cumulativas e não reversíveis, além de constituírem medida excelente do grau

de desnutrição crônica e de seus efeitos. Aspectos ligados ao sistema imune, como porcentagem reduzida de linfócitos T, reação positiva diminuída na pele por antígenos comuns e diminuição da atividade da enzima granulócito mieloperoxidase, com a respectiva redução na capacidade antimicrobiana, também têm sido observados em indivíduos deficientes em ferro, em grande parte pela ativação reduzida de mecanismos de oxirredução mediados por este mineral³³.

FUNÇÕES

Há quatro classes de proteínas contendo ferro: proteínas que contêm heme, como hemoglobina, mioglobina e citocromos; entre as enzimas destacam-se as flavoproteínas, as heme flavoproteínas; e entre as proteínas de transporte e armazenamento, transferrina, lactoferrina, ferritina e hemossiderina. Os ligantes mais comuns do ferro no sistema biológico são oxigênio, nitrogênio e enxofre. Portanto, as funções mais importantes do ferro estão ligadas às funções dessas proteínas no organismo, como o transporte de oxigênio realizado pela hemoglobina nos eritrócitos e mioglobina nos músculos. A hemoglobina totalmente oxigenada carrega 4 mols de oxigênio, ou seja, 1,39 mL de oxigênio/g. Na hemoglobina e na mioglobina o ferro está presente como Fe^{2+} ; quando é oxidado para Fe^{3+} , transforma-se em metaemoglobina, perdendo sua habilidade para o transporte de oxigênio. Essa metaemoglobina (cerca de 1% no organismo) pode ser novamente reduzida por enzimas nos eritrócitos, voltando à sua forma Fe^{2+} ativa. Nos citocromos, participa das reações de oxidação e redução como um carreador de elétrons, mantendo-se entre as formas Fe^{2+} e Fe^{3+} .

Cerca de dois terços do ferro do organismo são encontrados sob a forma de hemoglobina; a mioglobina com as enzimas representam cerca de 15%; e o restante é representado pelas formas de reserva do ferro no organismo, que podem ser rapidamente disponibilizadas. A hemoglobina tem alta afinidade pelo oxigênio nos pulmões sob condição de alta tensão, transportando dessa forma o oxigênio para os músculos e para outros tecidos em que a condição

é inversa, ou seja, de baixa tensão, o que facilita a liberação do oxigênio. A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio em condições de baixa tensão é ainda mais reduzida em pH baixo, como ocorre no músculo exercitado. A mioglobina é uma proteína monomérica, com afinidade mais alta pelo oxigênio que a hemoglobina sob as condições existentes nos músculos. Participa ainda de enzimas importantes para o organismo, como na catalase, que age na redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), principalmente quando este é formado em grande quantidade, na cadeia de inibição de radicais livres.

ABSORÇÃO, TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO

O balanço do ferro é controlado inicialmente pela absorção intestinal, mas o mecanismo exato ainda não está claro. O processo de absorção pode ser dividido em três fases. Na primeira, inicialmente o ferro solúvel do lúmen é captado pela célula da mucosa, na superfície apical, envolvendo receptores específicos, como transportador de metal bivalente DMT-1 (*divalent metal transporter-1*) para o ferro não heme, e receptores de ferro heme, como a recém-identificada proteína de membrana HCP1 (*heme carrier protein* – proteína carreadora do heme), que promove a absorção do ferro como metaloporfirina intacta⁴⁴. Na segunda fase, dentro da célula da mucosa, o ferro heme sofre ação da heme oxigenase, liberando o ferro da porfirina, e segue a incorporação em compartimentos funcionais ou de armazenamento, como a ferritina. Na terceira etapa, o ferro é transportado para o plasma através da membrana basolateral (serosa), possivelmente envolvendo um homólogo da ceruloplasmina, ou é removido do organismo quando a célula intestinal é descamada⁴².

O ferro não heme será absorvido na forma ferrosa (Fe^{2+}), portanto, compostos redutores presentes no lúmen no momento da absorção terão efeito positivo. Observou-se também que a expressão da DMT-1 é regulada pela quantidade de ferro presente na célula intestinal. Já o ferro heme, apesar de haver evidências de sua absorção por difusão ao longo de membranas lipídicas em modelos experimentais (lipossomas), transpõe a membrana

por meio de receptores específicos, via transporte saturável, em um processo mediado por carreador. Inicialmente, esses transportadores foram estudados em hepatócitos e em células da linhagem CACO-251. Posteriormente, Shayeghi *et al.*⁴⁴ encontraram concentrações de RNA mensageiro (RNAm) elevadas da proteína carreadora do heme (HCP1) na borda em escova de partes do duodeno de camundongos transgênicos *trfhpx/hpx*, que são hipotransferrinêmicos, mas tendem a compensar sua baixa capacidade de transporte com um aumento na absorção do ferro heme. O ferro absorvido só se acumula na célula intestinal até que haja apoferritina livre. Quando a ferritina na célula da mucosa intestinal estiver saturada com ferro, este não será mais captado no lúmen intestinal, a menos que o excesso do mineral ou a presença de álcool estimulem sua tomada.

A transferência de ferro para a circulação pela membrana basolateral da célula da mucosa não foi ainda completamente elucidada, mas sabe-se que ela só ocorre se houver apotransferrina livre no plasma e mediação de uma proteína de membrana, a ferroportina 1 (FPN1). A ceruloplasmina, proteína dependente de cobre, facilita a ligação do ferro na transferrina pela atividade ferroxidase na membrana basolateral²⁴. Se a transferrina estiver saturada com ferro, este permanecerá na célula da mucosa intestinal ligado à ferritina até que a célula seja descamada. Na deficiência em ferro, a absorção estará aumentada. O ferro não é normalmente excretado do organismo, portanto sua regulação depende da modificação da razão de absorção do trato gastrintestinal. O estado nutricional do indivíduo em relação ao ferro é fator determinante para o grau de absorção. Segundo Beutler⁴, houve um avanço na regulação do metabolismo do ferro com o reconhecimento de elementos de resposta ao ferro no RNAm, que codifica para proteínas como receptores de ferritina e transferrina, reguladas pela abundância ou pela deficiência em ferro.

Na distribuição de ferro no organismo, aquele que entra nas células pode ser incorporado aos compostos funcionais (hemoglobina, mioglobina etc.), ser armazenado como ferritina ou ainda utilizado para regular o metabolismo pós-transcricional de ferro na célula⁴¹. Os mamíferos possuem um número significativo de proteínas que facilitam o transporte, a captação, o uso e o

armazenamento do ferro de forma estável. As chamadas proteínas reguladoras de ferro (IRP) são aquelas cuja síntese cria uma rede homeostática que permite a utilização das propriedades essenciais do ferro, de maneira concomitante à redução de seus potenciais efeitos tóxicos. O controle da expressão dessas proteínas por meio de elementos de resposta ao ferro (IRE) pode ser exemplificado pela modificação da regulação pós-transcricional da ferritina e do receptor de transferrina de acordo com a disponibilidade de ferro no organismo.

Como demonstrado no Quadro 27.1, baixa quantidade de ferro disponível provoca ativação das IRP 1 e 2, que se ligam aos seus respectivos IRE na sequência do RNAm. Assim, este codifica para a ferritina, causando sua repressão e, em seguida, codifica para o receptor de transferrina, aumentando sua síntese. O contrário ocorre quando a disponibilidade de ferro é elevada no organismo, constituindo-se assim um mecanismo comum de modulação da ferritina e da transferrina, além de tornar as IRP moléculas centrais da homeostase celular de ferro¹⁴. Outros tipos de elementos de resposta ao ferro já foram descobertos e suas funções de codificação para proteínas estão listadas no Quadro 27.2.

Quadro 27.1. Regulação pós-transcricional da ferritina e do receptor de transferrina pelas IRP¹⁴

	Proteínas IRP1, IRP2	Elementos de Resposta ao Fe	Ferritina (Depósito de Fe)	Transferrina (Transportador de Fe)
↓ Ferro	Ativadas	Ligadas às IRP	Repressão da transcrição do RNAm	Estímulo para a transcrição do RNAm
↑ Ferro	Inativadas	Desligadas das IRP	Estímulo para a transcrição do RNAm	Repressão da transcrição do RNAm

Fe: ferro; IRP: Protein Regulation Iron - Proteínas Reguladoras de Ferro.

Quadro 27.2. Alvos de RNAm conhecidos como sítios de ação de IRP¹⁴

RNAm	Localização do IRE	Função da proteína codificada
H e L ferritina	5'UTR	Armazenamento de ferro
e ALAS	5'UTR	Formação do heme eritrocítico
M-aconitase	5'UTR	Ciclo dos ácidos tricarboxílicos (Krebs)
Receptor de transferrina	5'UTR	Captação celular de ferro
NRAMP2/DCT1	5'UTR	Absorção intestinal/liberação endossômica de ferro

IRE: Elemento de resposta ao ferro.

A regulação da absorção de ferro é muito importante, pois a deficiência resulta em anemia e na diminuição de enzimas dependentes deste mineral. Por outro lado, o excesso de ferro pode causar danos aos tecidos, presumivelmente pela geração de radicais livres derivados do possível excesso de ferro livre. Nos últimos anos, foi descoberta uma proteína envolvida no aproveitamento do ferro. Trata-se de um peptídeo rico em cisteína, sintetizado no fígado, denominado hepcidina. Por ser sintetizado em um local específico e ter ação em vários outros, pode ser caracterizado como de função endócrina, tratando-se, portanto, de um hormônio. A hepcidina pode ser mensurada facilmente no plasma e na urina de humanos. Os mecanismos pelos quais este hormônio parece afetar o metabolismo do ferro consistem na regulação da absorção do ferro nos enterócitos, regulação do *turnover* de ferro em macrófagos e controle dos estoques de ferro hepático e durante a gravidez. Há evidências que mostram a hepcidina como uma das principais mediadoras da transferência de ferro placentário³¹. Nos enterócitos a hepcidina liga-se à proteína basolateral de exportação de ferro, a ferroportina, dando início à sua internalização e degradação, bloqueando efetivamente o fluxo de ferro da célula e reduzindo a absorção do mineral. A superexpressão da hepcidina está associada com a anemia observada em processos inflamatórios e anemia ferropriva grave. Young *et al.*⁵¹, utilizando marcações com isótopos estáveis de ferro, determinaram que, quando fontes alimentares de ferro não heme são

ingeridas na dieta, a quantidade de ferro absorvida é inversamente proporcional à concentração sérica de hepcidina, demonstrando sua sensibilidade como possível biomarcador para o mineral.

BIODISPONIBILIDADE

Como a absorção é uma etapa importante da biodisponibilidade, e considerando que o ferro é encontrado sob diferentes formas nos alimentos, primeiramente serão feitas algumas considerações sobre o ferro hemínico, também denominado ferro heme. Sua absorção é relativamente independente da composição da refeição e é pouco afetada por fatores facilitadores e/ou inibidores da alimentação. Em dietas mistas, a absorção do ferro heme pode chegar de 15 a 20%⁹. A absorção de ferro heme também é menos influenciada pelo estado nutricional do indivíduo⁵⁰. Em relação à absorção do ferro não heme, muitos fatores ligados ao indivíduo e à dieta precisam ser considerados. Inicialmente, pode-se citar a secreção gástrica de ácido clorídrico, necessária para a solubilização dos sais de ferro e para a manutenção do ferro na forma ferrosa (Fe^{2+}). Pacientes com acloridria podem desenvolver anemia por deficiência em ferro por causa da menor capacidade de absorver o ferro não heme dos alimentos; a retenção e a mistura dos alimentos no estômago também são importantes para a absorção do ferro.

De modo geral, 5 a 10% do ferro alimentar é absorvido por indivíduos com estado nutricional adequado em relação a esse mineral. Entretanto, a absorção é maior na deficiência, tendo sido verificada absorção de cerca de 30% nessa condição. Há várias observações independentes que sugerem que no indivíduo eutrófico há um mecanismo de controle efetivo que previne o excesso de ferro no organismo. Em indivíduos com reservas adequadas de ferro, verificou-se que a absorção de ferro de diferentes fontes foi praticamente a mesma, portanto os fatores que influenciam na absorção de ferro são menos válidos para indivíduos com reservas adequadas. Em estudo sobre biodisponibilidade de ferro de dietas mistas em humanos utilizando radioisótopos, verificou-se que os fatores relacionados com a dieta explicam

uma variação na absorção da ordem de 16%, e que, nessa medida, os que têm maior influência são tecidos animais (carnes em geral), ácido fólico e vitamina C. Além disso, revelou-se que a quantificação desses componentes na dieta poderia dar uma estimativa da biodisponibilidade de ferro não heme de dietas ocidentais³⁹.

Brittenham *et al.*⁷, ao suplementarem mulheres sem doenças crônicas com 6 mg e 60 mg de ferro, junto e separadamente das refeições, observaram que a produção de ferro circulante, não ligado à transferrina, foi determinada pela taxa e quantidade de ferro absorvida. As maiores concentrações foram resultantes das doses suplementares de ferro.

Há uma correlação inversa entre absorção de ferro e ferritina sérica até 60 µg/L. Em indivíduos com concentrações maiores de 60 µg/L não há essa relação, e a absorção diminui ao nível apenas suficiente para cobrir as perdas basais. Acima dessa concentração não ocorre aumento das reservas pela absorção da dieta. É fato conhecido que indivíduos que se encontram em períodos inflamatórios crônicos ou agudos possuem baixas concentrações de ferro sérico, baixa saturação de transferrina e ferritina elevada³. Beard *et al.*² estudaram a influência das proteínas de fase aguda (APP) sobre a biodisponibilidade de ferro na tentativa de explicar tais variações, porém os resultados da avaliação da proteína C-reativa (CRP) e da α 1-glicoproteína ácida (AGP) de 351 crianças mostraram uma correlação fraca com os parâmetros de avaliação nutricional do ferro, demonstrando que essas proteínas de fase aguda não são adequadas como biomarcadores do metal.

Segundo Hunt²², os estudos de biodisponibilidade de ferro merecem questionamentos, como:

- Os resultados de uma única refeição se aplicam para dietas na prática?
- Os resultados de uma única refeição se aplicam para dietas como um todo sob condições controladas?
- A ferritina sérica é um indicador sensível de mudanças longitudinais na absorção e na biodisponibilidade de ferro?
- O organismo se adapta para manter a homeostase de ferro, compensando mudanças na biodisponibilidade desse elemento?

O mesmo autor, estudando a biodisponibilidade de dietas consideradas de alta e de baixa biodisponibilidade de ferro, concluiu que ocorre adaptação na absorção com ferro não heme, mas não com o ferro heme; e que a absorção total diminui de 0,96 para 0,69 mg/dia ($p < 0,05$) e aumenta de 0,12 para 0,17 mg/dia ($p < 0,05$) depois de dez semanas com dietas de alta e de baixa biodisponibilidade de ferro, respectivamente. Portanto, com o estado nutricional do indivíduo adequado em ferro ocorre uma adaptação parcial com a redução na biodisponibilidade, e em experimentos de curta duração, frequentemente, ocorre superestimação das diferenças na biodisponibilidade de ferro entre dietas²³.

FERRO E ALIMENTAÇÃO VEGETARIANA

As dietas vegetarianas apresentam baixa biodisponibilidade de ferro porque, embora ricas em ferro não heme, contêm altas concentrações de fitato, o qual dificulta a absorção do ferro. Por outro lado, há um aumento da ingestão de ácido ascórbico, que aumenta a absorção de ferro não heme, por meio da redução de Fe^{3+} para o mais solúvel em Fe^{2+} , a forma necessária para o transporte em células da mucosa. No entanto, a quantidade de ácido ascórbico ingerida é fundamental para minimizar os efeitos inibidores da alta ingestão de fitatos sobre a absorção de ferro não heme¹⁸.

O Feeding Infants and Toddlers Study verificou menor biodisponibilidade de ferro em crianças e jovens vegetarianos. Com objetivo de compensar essa menor biodisponibilidade, os Estados Unidos e o Canadá aumentaram a recomendação de ingestão de ferro em 80% da EAR em casos de dietas vegetarianas¹⁸.

Apesar de dados escassos sobre biomarcadores de ferro na dieta de crianças e jovens vegetarianos, Gibson *et al.*¹⁸, em uma ampla revisão sobre esse assunto, observaram que não há como avaliar se uma dieta vegetariana bem planejada não supre as necessidades de ferro para essa população. No entanto, advertem que, para aqueles que seguem dietas veganas muito restritas, deve-se considerar a monitorização das concentrações de ferro e outros micronutrientes.

Vitamina A

Alguns estudos mostraram correlação direta entre retinol sérico e nível de hemoglobina em mulheres e crianças. As deficiências nesses nutrientes frequentemente coexistem em países em desenvolvimento, mas a deficiência em vitamina A também pode afetar o transporte de ferro e a produção de eritrócitos diretamente. Estudos sugerem que a deficiência em vitamina A prejudica a mobilização de ferro das reservas, tendo pouca influência em sua absorção. Trabalhos mais recentes, entretanto, não têm conseguido demonstrar essa relação, embora os autores tenham concluído que há possibilidade de que o estado nutricional deficiente em relação à vitamina A tenha influência na absorção de ferro⁴⁸. Estudos da relação entre ferro, vitamina A (β -caroteno) e zinco oferecidos como suplementos para crianças de 4 meses, durante seis meses, mostraram que a suplementação apenas com o ferro para aquelas com estado nutricional limítrofe em vitamina A diminuiu as concentrações dessa vitamina no plasma, mas aumentou as reservas no fígado. Segundo os autores, houve redistribuição do retinol após a suplementação com o ferro, o que poderia levar à deficiência em vitamina A. Portanto, esses pesquisadores recomendam que a suplementação com ferro deveria ser acompanhada por medidas de controle também em relação à vitamina A⁴⁹.

Vitamina C (ácido ascórbico)

A vitamina C aumenta a biodisponibilidade do ferro não heme presente nos alimentos, e essa relação parece ser direta, independentemente do estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina. Interações no nível da camada inextensível de água permitem a troca contínua de elétrons e a consequente mudança do estado de oxidação do ferro de íon férrico, anteriormente solubilizado pelo ácido gástrico, para íon ferroso, podendo então ser captado pelos enterócitos. Por outro lado, a vitamina C também pode influenciar no transporte e no armazenamento de ferro no organismo.

Observações *in vitro* feitas em alguns estudos sugerem que o ácido ascórbico pode ser importante para a modulação da síntese de ferritina e, portanto, para o armazenamento do metal. O mecanismo pode envolver a regulação de um RNAm para síntese de ferritina pela proteína de resposta ao ferro⁴⁷.

Competição com outros metais

A absorção de metais próximos ao ferro na tabela periódica, como cobalto, níquel, manganês, zinco e cádmio, é aumentada na deficiência em ferro. A absorção de chumbo também é maior em indivíduos deficientes no metal. Isso significa que o ferro e outros metais podem compartilhar o mesmo sistema de absorção. Entretanto, com exceção do zinco, há pouca evidência de que essa competição seja importante do ponto de vista nutricional em relação aos micronutrientes no ser humano.

Zinco

Existe certa preocupação sobre os prováveis efeitos adversos de suplementos alimentares ricos em ferro com relação ao zinco, e vice-versa. Entretanto, tem sido observado que há menos interação entre ferro e zinco em humanos que em ratos. Quando sais de zinco e ferro são oferecidos ao mesmo tempo para humanos em jejum, uma alta razão Zn:Fe é necessária para que haja redução na absorção de zinco. Com a utilização da técnica com radioisótopos e contagem de corpo inteiro, não houve relato da inibição da absorção de zinco na razão molar de Fe:Zn de 2,5:1 quando ambos eram administrados em água. Entretanto, aumentando a razão molar para 25:1, ocorreu redução significativa na absorção de zinco. Quando ambos foram administrados na mesma relação molar em uma refeição, não foi observado efeito inibitório. Portanto, parece que qualquer influência que o ferro possa ter na absorção de zinco é muito menor na presença de alimentos, que modificam a biodisponibilidade de ambos os metais.

Mesmo alimentos fortificados com ferro não parecem ser prejudiciais ao zinco, a menos que a ingestão deste seja muito baixa. Estudo feito com a utilização de isótopos estáveis em crianças de 4 a 8 anos, para verificar o efeito da fortificação com ferro na farinha de trigo, associada com a fortificação com zinco sob a forma de sulfato ou óxido de zinco¹⁹, concluiu que o sulfato de zinco pode diminuir a biodisponibilidade de ferro, não ocorrendo a mesma resposta em relação ao óxido de zinco. Portanto, as formas dos compostos utilizados para a fortificação terão efeito na biodisponibilidade. Lind *et al.*²⁸ estudaram a interação ferro-zinco em crianças de 6 a 12 meses, na Indonésia, que receberam suplementos de ferro (10 mg/dia de sulfato ferroso) e zinco (10 mg/dia de sulfato de zinco) isolados ou em conjunto, durante seis meses. A conclusão dos autores é que a suplementação isolada apresentou melhores resultados. Makrides *et al.*²⁹ não observaram interação com zinco em suplementos para gestantes com doses menores que 30 mg de ferro.

Cálcio

Atualmente, recomenda-se aumento na ingestão de cálcio durante todas as fases da vida para a diminuição do risco de osteoporose. Portanto, é necessário maior cuidado em relação ao ferro em particular, pois o efeito inibitório do cálcio na absorção desse metal pode aumentar o problema da anemia por deficiência em ferro. Reddy e Cook⁴⁰, estudando o efeito da ingestão de cálcio na absorção de ferro não heme de uma dieta, concluíram que não houve interação significativa na absorção de ferro não heme. Entretanto, pela grande variabilidade dos resultados encontrados, provavelmente devida às variações nas reservas de ferro dos indivíduos, os autores recomendam interpretar esses dados com cautela.

Há evidências de estudos com humanos de que pelo menos algumas formas de suplementos de cálcio podem inibir a absorção de ferro inorgânico quando ingeridos simultaneamente. Estudos sobre a absorção do ferro em indivíduos voluntários eutróficos, utilizando radioisótopos, indicaram inibição moderada da absorção do ferro não heme pelo cálcio. Também a

absorção do ferro heme de uma refeição de hambúrguer com pão de trigo mostrou ser afetada pelo cálcio. A absorção de ferro diminuiu em cerca de 50 a 60% de um jejum para mulheres na menopausa quando 500 mg de cálcio foram adicionados à refeição. O grau de inibição parece estar relacionado com a dose. A adição de 300 mg de cálcio correspondeu a um declínio de 50 a 60% da absorção de ferro não heme.

No mesmo estudo, grau semelhante de inibição ocorreu quando quantidades comparáveis de cálcio na dieta na forma de derivados do leite foram adicionadas em substituição ao cálcio inorgânico. Quando se avaliou a influência do cálcio na absorção de ferro em uma refeição completa utilizando pães de trigo e centeio marcados extrinsecamente, a média geométrica de absorção do ferro não heme aumentou de 8,6% para 11,4%, refletindo aumento médio de 32%. Participaram do estudo 21 mulheres, e a duração do experimento foi de dez dias. No período subsequente à ingestão da dieta marcada, essa mesma dieta foi fornecida sem os alimentos ricos em cálcio, servidos apenas no café da manhã e no lanche noturno. Concluiu-se que a ingestão de cálcio deveria ficar restrita ao jejum e à refeição noturna, visando à melhoria da absorção do ferro¹³. Estudos controlados do efeito do cálcio na absorção de ferro heme e não heme em humanos verificaram que não houve interação nas condições experimentais adotadas, ou seja, fontes de alta biodisponibilidade de ferro não sofreram efeito negativo com a ingestão de queijo na mesma refeição, contendo 127 mg de cálcio⁴².

Ferro, zinco e vitamina A

Essa interação também tem sido extensivamente estudada. Questiona-se se a fortificação com apenas um desses elementos poderia levar à absorção inadequada do outro. Por outro lado, trabalhos demonstraram que a deficiência em vitamina A é um fator decisivo para a modificação do metabolismo de ferro, podendo ser verificada pela diminuição das concentrações plasmáticas do metal e da saturação de transferrina⁴⁵. Ferro e zinco podem competir por sítios comuns de ligação, como DMT1 e sítios de coordenação

da RBP (*retinol binding protein*), afetando direta ou indiretamente o metabolismo da vitamina A e dos carotenoides, quando as concentrações desses minerais estiverem elevadas ou forem subestimadas nos cálculos de adição destinados à fortificação de produtos. Embora essa relação possa ocorrer quando suplementos inorgânicos de ferro e zinco são administrados, não há informação suficiente para considerar essa interação importante quando esses metais são ingeridos com alimentos, nas variações de dose consideradas ideais para a fortificação.

Fitato (hexafosfato de mioinositol)

Cook *et al.*¹⁰ observaram correlação inversa significativa entre absorção de ferro e conteúdo de fitato de diferentes cereais, chegando à conclusão de que o tipo de cereal tem pouca influência na biodisponibilidade de ferro de cereais infantis. Verificaram ainda que modificações nos métodos de moagem e processamento dos grãos de cereais que reduzem seu teor de fitato parecem melhorar significativamente a biodisponibilidade de ferro. Ao avaliar a disponibilidade biológica de ferro de alimentos infantis (cereais matinais), verificou-se que a utilização de fitase durante a fabricação não era necessária desde que esses cereais contivessem pouca quantidade de fitato e altos teores de ácido ascórbico¹¹. Estudos recentes de Brune *et al.*⁸, utilizando cinco tipos diferentes de pães, feitos com farinhas com conteúdos variados de fibra alimentar, demonstraram que o efeito inibitório destas sobre a absorção de ferro se dá muito mais pelo conteúdo de fitato e de fosfatos de inositol presentes após processos de fermentação no trato gastrintestinal que pelo conteúdo de fibra alimentar total.

O ácido oxálico, um antinutriente já bastante conhecido por ser um quelante de minerais, como o cálcio e o magnésio, também foi investigado a respeito de sua influência sobre a biodisponibilidade do ferro, sobretudo porque está presente em grandes quantidades nos alimentos de origem vegetal, fontes de ferro não hemínico. Bonsman *et al.*⁶ avaliaram a influência do ácido oxálico sobre a absorção do ferro não heme em dietas contendo espi-

nafre e repolho em dezesseis mulheres sadias e, apesar de encontrarem uma absorção cerca de 20% menor de ferro não heme nas dietas com espinafre, consideraram a influência do oxalato pouco significativa sobre a absorção do ferro, concluindo que ela tem menor relevância para a biodisponibilidade do metal, mesmo em dietas ricas em frutas e vegetais.

Quadro 27.3. Fatores que afetam a absorção de ferro

Inibem	Melhoram
Cálcio ^a	Ácido ascórbico
Fibra alimentar	Álcool
Oxalatos	Ácidos orgânicos
Fosfatos	Aminoácidos
Polifenóis	Proteína de carne
Proteína de soja	
Proteína de ovo	

^a Afeta tanto a forma heme como a não heme; nos demais casos, somente a forma não heme.

Biodisponibilidade de ferro em alimentos

A diversidade da alimentação e o estado nutricional dos indivíduos com relação ao ferro determinarão, em última instância, a adequação da nutrição em ferro, com importantes implicações para a fortificação de alimentos nos países em desenvolvimento. Como a maior parte do ferro de origem animal é heme, mais biodisponível, carnes são as melhores fontes desse elemento. A carne bovina possui 50% do seu teor de ferro na forma heme, cuja biodisponibilidade varia de 15 a 35%. Alimentos como espinafre, ostras, fígado, ervilhas, legumes e carnes possuem as maiores densidades de ferro (mg/kcal). Entretanto, nem o total de ferro contido no alimento nem a densidade do nutriente são guias sensíveis para a escolha da fonte alimentar, pois algumas delas são praticamente não biodisponíveis.

No leite materno, a biodisponibilidade do ferro (lactoferrina) é de aproximadamente 50%. Portanto, a biodisponibilidade do ferro presente na refeição depende da forma química, da presença ou da ausência de fatores que influenciam a absorção e das necessidades do indivíduo. A causa mais comum da anemia na infância pode ser devida à superconfiança no leite, fonte muito pobre de ferro, associada à pequena quantidade de carne ingerida. A solução nessa etapa do desenvolvimento é a utilização de fórmulas e cereais (alimentos complementares) fortificados com ferro. Porém, nos estudos de biodisponibilidade de ferro, a especiação desse elemento nos alimentos é primordial para sua avaliação, pois, dependendo da forma como este mineral é encontrado no alimento ou da fórmula química utilizada para a suplementação ou fortificação de alimentos, pode haver diferenças marcantes entre eles.

Biodisponibilidade de sais de ferro

Na escolha da fonte de ferro para fortificar um produto alimentício, deve-se considerar também a influência que este exercerá nas propriedades organolépticas do produto, para que sejam garantidas sua ingestão e biodisponibilidade.

Inibidores de compostos de ferro não heme podem não interferir no ferro heme; entretanto, o ferro heme pode afetar o produto do ponto de vista organoléptico. Nogueira *et al.*³² utilizaram ferro heme (sangue bovino dessecado) para fortificação de biscoitos, e observaram que este alimento fortificado foi capaz de reverter o quadro de anemia medido pela repleção da hemoglobina em dezesseis pré-escolares que consumiram cinco biscoitos por dia (5 mg de Fe) durante noventa dias. Entretanto, essa forma de ferro também está sujeita à oxidação com o armazenamento. A solubilidade dos compostos de ferro está inversamente relacionada à duração do armazenamento.

Quadro 27.4. Principais compostos de ferro utilizados na fortificação de alimentos²⁰

Compostos de Fe	Biodisponibilidade relativa no homem	Problemas organolépticos	Alimentos fortificados mais comuns
Solúveis em água Sulfato ferroso	100	Cor e flavor, oxidação de gorduras	Fórmulas infantis, pão e macarrão
Insolúveis em água/ solúveis em ácidos diluídos			
Fumarato ferroso	90 – 100	Geralmente sem problema	Cereais infantis
Succinato ferroso	90 – 100	Geralmente sem problema	Cereais infantis
Fracamente solúveis em ácidos diluídos			
Pirofosfato férrico	20 – 70	Inerte	Bebidas
Fe elementar			Chocolate
Eletrolítico	75	Inerte	Cereais infantis
Carbonila	5 – 20	Inerte	Farinha de trigo
H-reduzido	< carbonila	Inerte	Farinha de trigo/ cereais matinais

Quanto mais solúvel o composto, maior sua reatividade química, portanto, maior o risco de oxidação. O sulfato ferroso é instável, apesar de ser composto de ferro de maior biodisponibilidade e menor custo. Outros compostos de ferro insolúveis são mais estáveis, mas a absorção é baixa, particularmente se ingeridos com alimentos. O fumarato ferroso apresentou biodisponibilidade significativamente mais alta que o pirofosfato férrico em cereais infantis fortificados¹². Atualmente, o ferroaminoquelado (em geral, quelado com glicina) também tem sido recomendado. Sua biodisponibi-

lidade medida por metodologia *in vitro* foi de 70%. Segundo os autores, a estabilidade do produto se mantém por um ano, sem alterar as condições organolépticas dos alimentos³³. A ingestão de outros nutrientes que podem promover o aumento da absorção é recomendada para melhorar a biodisponibilidade do ferro.

BIODISPONIBILIDADE DE FERRO EM ALIMENTOS BIOFORTIFICADOS

Biofortificação é o processo de aumentar a concentração e biodisponibilidade de nutrientes essenciais em alimentos básicos por melhoramento convencional de plantas e/ou engenharia genética. Uma abordagem promissora, sustentável e rentável para combater as deficiências de micronutrientes. Variedades de arroz, milho, trigo, batata-doce, feijão, milho e mandioca foram as principais culturas alvo de biofortificação²⁶.

A biofortificação de feijão, via melhoramento genético convencional, tem sido bem-sucedida e, em algumas linhagens de feijão, duplicou as quantidades de ferro, atingindo 10 mg Fe/100 g⁵.

No entanto, um estudo avaliou a absorção de ferro das refeições com feijão biofortificado, contendo alta concentração de ferro quando comparado a feijões regulares. A absorção de ferro foi semelhante em ambas as refeições, uma vez que a concentração de ácido fítico ou fitato foi maior no feijão biofortificado com ferro³⁶.

Nesse sentido, um estudo com isótopos estáveis avaliou a influência do fitato na absorção do ferro de feijões do tipo carioca biofortificados, com alta concentração de ferro, em diferentes concentrações de ácido fítico e feijões controle, verificando que alta concentração de fitato diminuiu fortemente a biodisponibilidade e absorção do ferro. Uma estratégia eficaz, além da biofortificação, aumentando as concentrações de ferro em feijões, seria a redução da concentração de fitato, a fim de otimizar a absorção de ferro³⁵.

Interação entre ferro e microbiota

A microbiota intestinal pode facilitar a absorção de Fe. Evidências a partir de estudos conduzidos com animais experimentais sugerem que o ferro pode ser absorvido a partir do cólon proximal, contribuindo com 12% da absorção deste elemento em porcos³⁷.

Nesse sentido, sabe-se que, em animais e humanos, os transportadores de Fe e ferroportina são expressos no cólon. No entanto, a expressão pode ser aumentada em estados de deficiência de Fe³⁷.

A expressão de genes de absorção de ferro é regulada pela necessidade corporal deste mineral. Ao investigarem a localização da expressão de tais genes, Takeuchi *et al.*⁴⁶ observaram maior expressão no duodeno quando comparados ao ceco e cólon. Contudo, as células epiteliais do cólon expressam IREg1, uma proteína ligadora do elemento de resposta do ferro (IRE), assim como no duodeno, e esta proteína poderia regular a concentração de ferro das células epiteliais do cólon.

No cólon proximal, a absorção de Fe é reforçada por ácidos graxos de cadeia curta, os quais são produzidos por fermentação bacteriana. Os carboidratos não digeríveis (fibras) aumentam a produção desses ácidos graxos. Um estudo conduzido em ratos avaliou a produção de ácidos graxos de cadeia curta e observou, além do aumento desses ácidos graxos, uma prevenção de anemia por deficiência de Fe em ratos gastrectomizados⁴⁶.

Nesse sentido, um estudo avaliou a microbiota de mulheres com anemia e grupo controle, com ingestão alimentar de energia, fibras e ferro semelhante. Foi observada menor quantidade de *Lactobacillus*, bactérias benéficas que produzem ácidos graxos de cadeia curta, no grupo anemia, quando comparado ao grupo controle, o que pode prejudicar a absorção de Fe. A compreensão entre a relação *Lactobacillus* e *status* de Fe é importante para alternativas de estratégias no combate contra a anemia³⁷.

Além disso, as concentrações de ferro podem modular a microbiota intestinal do hospedeiro, influenciando assim a resposta inflamatória. Estudo conduzido em ratos recém-desmamados verificou que a depleção de ferro

na dieta à desmama resultou em baixa diversidade na microbiota, a qual não é, posteriormente, recuperada facilmente³⁴.

Nesse sentido, Kortman *et al.*²⁷ avaliaram a influência da suplementação de ferro sobre a doença inflamatória intestinal. Para isto, distribuíram ratos em 3 grupos, que receberam quantidades inferior, normal e aumentada do mineral, e observaram menor resposta inflamatória à exposição a dietas ricas em ferro. O máximo dessa resposta inflamatória se deu na ingestão normal de ferro, o que sugere que a baixa ingestão de ferro é preditivo contra a infecção e inflamação intestinal, mas pesquisas futuras também devem ser conduzidas para encontrar formulações de ferro que não afetam a microbiota intestinal. Desfechos clínicos de administração oral de ferro dependem do estado nutricional do paciente em relação ao ferro, do estado imunológico e da composição da microbiota intestinal de indivíduos que recebem tratamento com ferro por via oral.

De maneira semelhante, um estudo conduzido em ratos avaliou a influência da suplementação de ferro sobre a microbiota na doença gastrointestinal e observou que a ausência da suplementação de ferro não teve impacto negativo na microbiota³⁴.

PERDAS DE FERRO, INGESTÃO, RECOMENDAÇÃO E FONTES ALIMENTARES

O conteúdo total de ferro no organismo varia de 800 a 1.040 mmol (45 a 60 mg)/kg de peso corporal em homens e de 630 a 730 mmol (35 a 41 mg)/kg de peso corporal em mulheres. Homens possuem reservas de ferro maiores (cerca de 50% das reservas funcionais do organismo) que as das mulheres (até 16% das reservas funcionais). Portanto, mulheres correm maior risco de deficiência. É relativamente simples estimar as necessidades fisiológicas de ferro medindo as perdas obrigatórias do organismo. A perda de ferro total diária pode ser medida com o isótopo radioativo. Estudos mostraram perda de 0,25 μ mol (14 μ g/kg de peso corporal/dia) para o homem, ou seja, cerca de 1 mg/dia no total para um homem adulto. É difícil traduzir a recomendação

para repor as perdas fisiológicas de 0,25 μmol (14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/dia) em um nível apropriado de ingestão devido à biodisponibilidade do ferro alimentar, bastante variável e baixa. Em média, apenas cerca de 10% do ferro alimentar é absorvido, com variação entre 5 e 15%.

No Quadro 27.5, encontram-se as recomendações de ferro adotadas pela FAO/OMS¹⁶, que levam em consideração a biodisponibilidade de ferro das dietas. No Quadro 27.6, apresetnam-se os dados de recomendação segundo as DRI. Verifica-se que os valores apresentados são bem diferentes, sobretudo considerando que as dietas brasileiras estariam entre aquelas de menor biodisponibilidade para o ferro. Entretanto, em uma análise mais precisa, seria necessário analisar as dietas individuais ou de grupos da população, verificando os fatores que atuam positiva e negativamente em cada uma delas, e a partir daí avaliar qual a recomendação mais adequada para a nossa população. Para isso, deve-se associar os dados de ingestão de ferro e composição global da dieta aos dados bioquímicos que indicariam o estado nutricional relativo ao ferro na população de interesse. No Quadro 27.7, pode-se observar o conteúdo de ferro de alguns alimentos.

Quadro 27.5. Recomendação de ingestão diária de ferro (mg/dia)¹⁶

Biodisp. de Fe na dieta	Peso corporal médio (kg)	Biodisp. (5%)	Biodisp. (10%)	Biodisp. (12%)	Biodisp. (15%)
Crianças					
0,5 – 1 ano	9	18,6	9,3	7,7	6,2
1 – 3 anos	13,3	11,6	5,8	4,8	3,9
4 – 6 anos	19,2	12,6	6,3	5,3	4,2
7 – 10 anos	28,1	17,8	8,9	7,4	5,9
Homens					
11 – 14 anos	45	29,2	14,6	12,2	9,7
15 – 17 anos	64,4	37,6	18,8	15,7	12,5
>18 anos	75	27,4	13,7	11,4	9,1

(continua)

Quadro 27.5. Recomendação de ingestão diária de ferro (mg/dia)¹⁶ (continuação)

Biodisp. de Fe na dieta	Peso corporal médio (kg)	Biodisp. (5%)	Biodisp. (10%)	Biodisp. (12%)	Biodisp. (15%)
Mulheres					
11 – 14 anos*	46,1	28	14	11,7	9,3
11 – 14 anos	46,1	65,4	32,7	27,7	21,8
15 – 17 anos	56,4	62	31	25,8	20,7
>18 anos	62	58,8	29,4	24,5	19,6
Pós-menopausa	62	22,6	11,3	9,4	7,5
Lactantes	62	30	15	12,5	10

* Crianças do sexo feminino de 11 a 14 anos que ainda não menstruaram.

Quadro 27.6. Referências de ingestão de ferro, segundo estágio da vida²⁴

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	^a AI/ RDA (mg/dia)	^b UL (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças			
0 – 6 meses	0,27 ^a	--	40
7 – 12 meses	6,9	11	40
1 – 3 anos	3	7	40
4 – 8 anos	4,1	10	40
Meninos			
9 – 13 anos	5,9	8	40
14 – 18 anos	7,7	11	45
Meninas			
9 – 13 anos	5,7	8	40
14 – 18 anos	7,9	15	45
Homens			
19 – 70 anos	6	8	45
Mulheres			
19 – 30 anos	8,1	18	45
31 – 50 anos	8,1	18	45
51 – 70 anos	5	8	45
>70 anos	5	8	45

(continua)

Quadro 27.6. Referências de ingestão de ferro, segundo estágio da vida²⁴
(*continuação*)

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	^aAI/ RDA (mg/dia)	^bUL (mg/dia)
Gestantes			
≤18 anos	23	27	45
19 – 50 anos	22	27	45
Lactantes			
≤18 anos	7	10	45
19 – 50 anos	6,5	9	45

^a AI = Ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada;

^b UL = limite superior tolerável de ingestão

Quadro 27.7. Conteúdo de ferro em alimentos²¹

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Marisco no vapor	100	22
Ostra cozida	100	8,5
Fígado de galinha cozido	100	8,5
Semente de abóbora	57	8,5
Fígado de peru cozido	100	7,8
Tofu	124	6,7
Fígado de boi cozido	100	6,3
Ostra crua	100	5,4
Fígado de vitela cozido	100	5,2
Pistache	64	4,4
Melado	41	3,6
Lombo de boi assado	100	3,5
Carne de boi moída cozida	85	2,2
Cordeiro cozido	100	1,8
Chocolate sem açúcar	28,4	1,8
Vagem de ervilha cozida	80	1,75
Uva-passa	36	1,75
Semente de girassol	33	1,7

(*continua*)

Quadro 27.7. Conteúdo de ferro em alimentos²¹ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Massa fresca cozida	150	1,7
Abóbora cozida	123	1,7
Batata assada com casca	122	1,7
Carne de peru <i>light</i> cozida	100	1,6
Farinha de aveia cozida	234	1,6
Alcachofra cozida inteira	120	1,6
Massa de trigo cozida	140	1,5
Nozes	60	1,5
Espinafre cozido congelado	95	1,4
Suco de tomate	243	1,4
Vitela cozida	100	1,3
Atum enlatado cozido	100	1,3
Ervilha verde cozida	80	1,3
Noz-pecã	60	1,3
Presunto e carne de porco cozidos	100	1,2
Amendoim	72	1,2
Coxa de frango	52	1,1
Coração de alcachofra cozido	84	1,1
Cevada cozida	78	1
Abacate	100	1
Arroz branco	79	1
Peixe cozido	100	1
Molho de tomate	123	0,94
Pão	28,4	0,87
Espinafre cru	30	0,8
Coco fresco ralado	33	0,79
Folhas de alface	56	0,78
Suco de maçã	244	0,75
Peito de frango	100	0,71
Cachorro quente	100	0,7
Brócolis cozido	85	0,68

(continua)

Quadro 27.7. Conteúdo de ferro em alimentos²¹ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Cogumelo	39	0,68
Beterraba	85	0,67
Damasco seco	14	0,66
Alface romana	56	0,62
Suco de uva	253	0,6
Morango fresco	152	0,6
Repolho crespo cozido	65	0,59
Cereja doce	145	0,57
Couve cozida	90	0,55
Uva	160	0,42
Cenoura cozida	76	0,41
Arroz integral cozido	98	0,41
Amora preta fresca	72	0,41
Broto de feijão cozido	62	0,4

DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO FERRO

Anemia por deficiência em ferro

A anemia é o resultado de uma insuficiência de hemoglobina na circulação, provocando diminuição da habilidade de transporte de oxigênio para os tecidos. Os sinais clínicos da anemia incluem capacidade de trabalho diminuída, apatia, cansaço persistente, respiração curta, palpitações, dores de cabeça, tontura e irritabilidade. Entre as causas da anemia, a principal é a deficiência em ferro, a qual pode ocorrer tanto pela falta de ingestão quanto pelo aumento das perdas. A anemia por deficiência em ferro é microcítica (os eritrócitos são menores que o normal) e hipocrômica (há diminuição da quantidade de hemoglobina por eritrócito, e o tamanho e o número destes são reduzidos). A anemia hipocrômica pode também se desenvolver (raramente) em casos de deficiência em vitamina B₆, como resultado da diminuição na

síntese do heme, ou na deficiência em vitamina C, em decorrência de seu papel na absorção do ferro.

A anemia é definida como a concentração de hemoglobina no sangue total abaixo de 85% da média para uma faixa etária apropriada da população. Alternativamente, o volume proporcional de eritrócitos após centrifugação de uma amostra de sangue (hematócrito) também pode ser utilizado. A deficiência em ferro atinge proporção significativa de mulheres na idade fértil. Com base no limiar da concentração de hemoglobina, essa doença ocorre em cerca de 10 a 15% das mulheres em idade fértil em países desenvolvidos, e em 20 a 30% de gestantes. Se o critério mais sensível de ferritina baixa no plasma for utilizado para indicar baixas reservas, o percentual fica entre 25 e 30% das mulheres¹ (Quadro 27.8).

Quadro 27.8. Número de pessoas com deficiência de ferro no mundo²⁴

Região	Milhões
Pacífico ocidental	1.058
Sudeste da Ásia	616
África	206
Leste mediterrâneo	149
Américas	94
Europa	27
Total	2.150

Excesso de ferro (hemocromatose)

Não há mecanismo fisiológico no organismo para a remoção do excesso de ferro e, embora o maior problema mundial de saúde pública seja a anemia por deficiência em ferro, há várias condições que podem causar acúmulo perigoso de reservas de ferro no organismo. Nesses casos observam-se quantidades anormalmente altas de hemossiderina nos tecidos (hemocro-

matose), com possível aumento do tamanho do fígado, desenvolvimento de diabetes, hipogonadismo, inflamação das articulações e doença cardíaca potencialmente fatal. A principal causa da hemocromatose é a ingestão excessiva de ferro, em especial associada com o consumo de bebidas alcoólicas, que aumentam sua absorção. Dois grupos populacionais são normalmente citados como exemplos: os bantus, da África do Sul, cuja cerveja tradicional é fermentada em barris de ferro (pode conter 15 a 120 mg Fe/L), e grandes bebedores de cidra da Normandia, extremamente rica em ferro (entre 10 e 16 mg/L). A hemocromatose também pode ocorrer em pacientes com tratamento para anemia falciforme e talassemia, que recebem transfusões frequentes; o ferro proveniente da quebra dos eritrócitos transfundidos é armazenado de forma não usual, levando ao acúmulo considerável do metal. A doença genética denominada hemocromatose provoca absorção anormal de ferro e sintomas de toxicidade. Essa doença está associada com aumento substancial na atividade da proteína ligadora de ferro da membrana, presente nos hepatócitos e nas células absorptivas intestinais. A quantidade de ferro nesses casos se acumula perigosamente no sangue e no fígado, podendo se depositar também no músculo, no pâncreas e no coração. Se não tratada, pode causar danos graves aos órgãos, especialmente no fígado e no coração. As maiores causas de morte desses pacientes são cirrose e câncer de fígado.

Déficit cognitivo causado pela deficiência em ferro

É bastante conhecido o fato de que um estado nutricional precário em micronutrientes, como ferro, zinco, cobre e selênio, pode afetar gravemente as funções desempenhadas pelo sistema nervoso, sobretudo aquelas desenvolvidas pelo cérebro. Porém, com exceção do zinco, o ferro é um dos metais com maior concentração em áreas cerebrais nobres, por ser necessário à síntese de enzimas envolvidas no processo de mielinização das fibras nervosas e na síntese de neurotransmissores, como a serotonina (triptofano hidroxilase) e a dopamina (tirosina hidroxilase), a qual é precursora de epinefrina e norepinefrina⁵⁰. Além disso, o ferro participa de processos metabólicos

na célula nervosa, como a produção de ATP, a síntese de DNA (nesse caso exclusivamente na etapa de formação do sistema nervoso), no funcionamento mitocondrial e na proteção das células contra danos oxidativos.

McCann e Ames³⁰, em sua ampla revisão sobre a deficiência em ferro durante o desenvolvimento do sistema nervoso humano, concluíram que é ainda muito precoce afirmar a existência de uma conexão causal entre a deficiência em ferro *per se* e o desempenho cognitivo e comportamental ao longo da vida. Ao analisar cinco condições de causalidade (associação, prováveis mecanismos biológicos, dose-resposta, habilidade para manipular o efeito e especificidade de causa e efeito), constataram que tais déficits são mais claramente evidenciados quando a deficiência em ferro é associada ao quadro de anemia e em crianças maiores de 2 anos. No entanto, alertam para a necessidade de ampliação dos estudos de multicausalidade que possam levar a maiores esclarecimentos da relação entre o micronutriente (ou, mais especificamente, de sua deficiência) e as funções psiconeuronais exercidas pelo sistema nervoso.

SITUAÇÃO DO BRASIL

No Brasil, apesar da inexistência de estudos nacionais abrangentes, dados regionais evidenciaram índices de prevalência de anemia variando de 22 a 80% em crianças menores de 5 anos de idade. Uma revisão sistemática mostrou que a transição nutricional com a mudança de hábitos alimentares apresentou aumento da prevalência da anemia ferropriva em pré-escolares, especialmente em menores de 2 anos²⁵.

A ingestão de ferro nas dietas é limítrofe em relação às recomendações, somada à biodisponibilidade, que é baixa por causa da presença de inibidores. As dietas de indivíduos de baixa renda são ainda mais prejudicadas pela baixa ingestão de carnes. Estudos realizados com dietas brasileiras apontam ingestão de ferro variando cerca de 6 a 12 mg/dia¹⁷, e a biodisponibilidade ao redor de 5% em dietas mistas⁹. Algumas iniciativas têm sido implementadas isoladamente, tendo como alvo a fortificação de farinhas, para a incorpora-

ção do ferro a alimentos nos quais estas são utilizadas como matéria-prima, como os produtos de panificação. Dados preliminares de avaliação desses programas têm demonstrado uma melhora discreta no estado nutricional relativo ao ferro nas populações consumidoras, embora os resultados sejam muito incipientes e denotem a ingestão ainda insuficiente desses alimentos, principalmente pelas crianças menores de 6 anos¹. No entanto, a recomendação da fortificação de alimentos seria a medida mais eficaz a médio e longo prazos para a solução desse importante problema de saúde pública em nosso país, em níveis adequados para garantir bom estado nutricional, sem afetar a biodisponibilidade de outros nutrientes, sobretudo do zinco e do cobre.

TOXICIDADE

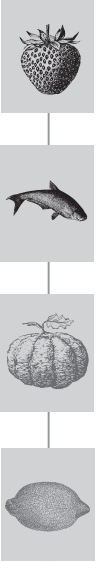
Segundo o The Council for Responsible Nutrition¹⁵, a ingestão crônica habitual de ferro por indivíduos que não apresentam defeito genético para o aumento da absorção e retenção deste mineral não tem sido relacionada a efeitos adversos, mesmo em níveis muito acima daqueles estipulados pela RDA. A hipótese inicial de que altos níveis plasmáticos de ferritina ou ferro alimentar aumentariam o risco de doenças cardiovasculares não tem sido demonstrada. Na gestação, suplementos de 60 mg são rotineiramente utilizados e seguros. Suplementos nutricionais com cerca de 27 mg de ferro não têm apresentado efeitos adversos. Portanto, o valor de Noael para o ferro, avaliado por meio de estudos de suplementação durante períodos longos, foi fixado entre 18 e 65 mg/dia. O valor de Loael foi considerado de 100 mg/dia, associado com a hemocromatose, e obtido segundo os dados de ingestão de indivíduos consumidores de bebidas alcoólicas preparadas em potes de ferro que apresentavam esse distúrbio. Segundo Schumann et al.⁴³, as evidências utilizadas pelo comitê de especialistas do IOM²⁴ para o estabelecimento dos índices máximos de ingestão (UL) para o ferro (ver Quadro 27.6), baseadas no desconforto intestinal após a ingestão do mineral na forma de pílulas, não deveriam ser tomadas como normas, mas deveria haver um estudo mais controlado para verificar as possíveis influências em doenças cardiovasculares antes de se determinar um valor de 45 mg/dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSUNÇÃO, M. C. F. et al. Efeito da fortificação de farinhas com ferro sobre anemia em pré-escolares. Pelotas, *Rev. Saúde Pública*, v. 41, n. 4, p. 539-48, 2007.
2. BEARD, J. L. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, p. 1498-505, 2006.
3. BEARD, J. L. et al. Iron status and neural functioning. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 23, p. 41-58, 2003.
4. BEUTLER, E. How little we know about the absorption of iron. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 66, p. 419-20, 1997.
5. BLAIR, M.W.; MONSERRATE, F.; BEEBE, S.E. et al. Registration of high mineral common bean germplasm lines NUA35 and NUA56 from the red-mottled seed class. *J. Plant. Registrations*, n. 4, p. 55-9, 2010.
6. BONSMAN, S. S. G. et al. Oxalic acid does not influence nonhaem iron absorption in humans: a comparison of kale and spinach meals. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 10, p. 1-6, 2007.
7. BRITTENHAM, G.M.; ANDERSON, M.; EGLI, I. et al. Circulating non-transferin-bound iron after oral administration of supplemental and fortification doses of iron to healthy women: a randomized study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 100, p. 813-820, 2014.
8. BRUNE, M. et al. Iron absorption from bread in humans: inhibiting effects of cereal fiber, phytate and inositol phosphates with different numbers of phosphate groups. *J. Nutr.*, v. 122, p. 442-9, 2007.
9. COLLI, C. Biodisponibilidade de ferro em dieta regional de São Paulo. São Paulo, 1988. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
10. COOK, J. D. et al. The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 964-9, 1997.
11. DALMANN, P. R. Bioavailability in infants of iron from infant cereals: effect of dephytinization. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 916-20, 1997.
12. DALMANN, P. R. Who needs iron? *N. Engl. J. Med.*, v. 297, n. 22, p. 1238-9, 1977.
13. DAVIDSSON, L. et al. Bioavailability in infants of iron from infant cereals: effect of dephytinization. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 916-20, 1997.
14. EISENSTEIN, R. S.; BLEMINGS, K. P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.*, v. 128, p. 2295-8, 1998.
15. ESTADOS UNIDOS. *Recommended dietary allowances*. 10.ed. Washington, D. C.: National Academy of Science/National Research Council, 1989, p. 205-11.
16. [FAO/WHO] FOOD AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes*. Genebra, 1993.
17. FÁVARO, D. I. T. et al. Determination of various nutrients and toxic elements in different Brazilian regional diets by neutron activation analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, Jena, v. 11, p. 129-36, 1997.
18. GIBSON, R., HEATH, A.M.; SZYMLEK-GAY, E.A. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 100, p. 459S-68S, 2014.

19. GLEERUP, A. et al. Iron absorption from the whole diet: comparison of the effect of two different distributions of daily calcium intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 61, p. 97-104, 1995.
20. HALLBERG, L.; ASP, N. G. *Iron nutrition in health and disease. The Swedish Nutrition Foundation 20th International Symposium*. Londres: John Libbey & Company Ltda, 1996.
21. HANDS, E.S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
22. HUNT, J.R. How important is dietary iron bioavailability? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 73, p. 3-4, 2001.
23. HUNT, J.R.; ROUGHHEAD, Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high and low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71, p. 94-102, 2000.
24. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRIs: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2001. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.
25. JORDÃO, R.J.; BERNARDI, J.L.D.; FILHO, A.A.B. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev. Paul. Pediatr.*, v.27, n.1, p.90-8, 2009.
26. FINKELSTEIN, J.L.; MEHTA, S. et al. A Randomized Trial of Iron-Biofortified Pearl Millet in School Children in India. *The Journal of Nutrition*, p. 1-6, 2015.
27. KORTMAN et al. Low dietary iron intake restrains the intestinal inflammatory response and pathology of enteric infection by food-borne bacterial pathogens. *Eur. J. Immunol.*, p. 1-15, 2005.
28. LIND, T. et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 883-90, 2003.
29. MAKRIDES, M. et al. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, p. 145-53, 2003.
30. MCCANN, J. C.; AMES, B. N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 85, p. 931-45, 2007.
31. NEMETH, E.; GANZ, T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 26, p. 323-42, 2006.
32. NOGUEIRA, N. N. et al. Biscoito fortificado com sangue bovino na dieta de pré-escolares. Efeito no estado de nutrição em ferro. Estudo preliminar. *Cad. Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz*, v. 8, n. 4, p. 270-86, 1992.
33. [OMS] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Global database on anemia and iron deficiency*, 2000. Disponível em: <http://www.who.int/nut/db-mdis>. Acessado em: 5 jan. 2016.
34. PEREIRA et al. Impact of Fe on the Microbiota of Healthy Rodents. *Microbiology Open*, v. 4, n. 1, p. 12-27, 2010.
35. PETRY, N.; EGLI, I.; GAHUTU, J. B. et al. Stable iron isotope studies in Rwandese women indicate that the common bean has limited potential as a vehicle for iron biofortification. *J. Nutr.*, v. 142, p. 492-7, 2012.
36. PETRY, N.; EGLI, I.; GAHUTU, J.B. et al. Phytic Acid Concentration Influences Iron Bioavailability from Biofortified Beans in Rwandese Women with Low Iron Status. *J. Nutr.* 144: 1681-1687, 2014.

37. RAMADASS BALAMURUGAN, R.; REGINA MARY, R.; SUCHARITA CHITTARANJAN et al. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *British Journal of Nutrition*, v. 104, p. 931-934, 2010.
38. RANGANATHAN, S. et al. Trial of ferrous glycine sulphate in the fortification of common salt with iron. *Food Chem.*, v. 57, p. 311-5, 1996.
39. REDDY, M. B. et al. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71, p. 937-43, 2000.
40. REDDY, M.B.; COOK, J.D. Effect of calcium intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 1820-5, 1997.
41. ROAOULT, T. A.; KLAUSNER, R. D. Post-transcriptional regulation of genes of iron metabolism in mammalian cells. *J. Biol. Inorg. Chem.*, v. 1, p. 494-9, 1996.
42. ROUGHHEAD, Z. K. et al. Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 419-25, 2002.
43. SCHUMANN, K. et al. Tolerable upper intakes for dietary iron set by the US Food and Nutrition Board. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 499-500, 2002.
44. SHAYEGHI, M. et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*, v. 122, p. 789-801, 2005.
45. STRUBE, Y. N. J. et al. Iron deficiency and marginal vitamin A deficiency affect growth, hematological indices and the regulation of iron metabolism genes in rats. *J. Nutr.*, v. 132, p. 3607-15, 2002.
46. TAKEUCHI, K. et al. Expression of iron absorption genes in mouse large intestine. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 40, n. 2, p.169-177, 2005.
47. TOTH, I. et al. Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells. *J. Biol. Chem.*, v. 270, n. 6, p. 2846-52, 1995.
48. WALEZIK, T. et al. No enhancing effect of vitamin A on iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 144-9, 2003.
49. WIERINGA, F. T. et al. Redistribution of vitamin A after iron supplementation in Indonesian infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 651-7, 2003.
50. WORTHINGTON, M. T. et al. Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, v. 280, p. G1172-1177, 2001.
51. YOUNG, M. et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 533-8, 2009.



COBRE

Leila Leiko Hashimoto
Lucia de Fátima Campos Pedrosa
Cristiane Cominetti
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O cobre tem funções orgânicas específicas por ser constituinte de enzimas com atividade de oxidação e redução, como a Cu-Zn superóxido dismutase, lisiloxidase, citocromo-c oxidase, dopamina β -hidroxilase e ceruloplasmina, entre outras. O envolvimento considerável do cobre no metabolismo do esqueleto, no sistema imunológico e na redução do risco de doenças cardiovasculares constitui a tríade de maior importância nas discussões atuais relativas a este mineral e à nutrição humana.

O estudo da deficiência e do excesso de cobre é enfatizado considerando-se dois erros congênitos raros do metabolismo: a síndrome de Menkes, na qual há um defeito na absorção intestinal de cobre, com captação defeituosa pelos tecidos, provocando deficiência funcional grave; e a doença de Wilson, na qual há um defeito na excreção de cobre pela bile, levando a um maior acúmulo nos tecidos²³. As recomendações de ingestão diária de cobre foram revisadas nos últimos anos²⁰, inclusive com elucidação de valores tóxicos. Os biomarcadores de avaliação do estado nutricional relativo ao cobre permanecem limitados quanto à sensibilidade por causa dos seguintes motivos:

influência de fatores fisiológicos, presença de doenças crônicas não transmissíveis, inflamação, uso de medicamentos e controle homeostático orgânico.

FUNÇÕES METABÓLICAS DO COBRE

O papel metabólico do cobre se dá essencialmente como cofator catalítico para a atividade de cuproenzimas, necessárias para a respiração celular, oxidação e transporte de ferro, formação de pigmentos, biossíntese de neurotransmissores, defesa antioxidante e formação do tecido conjuntivo²⁰. Em mamíferos, foram identificadas doze cuproenzimas até o momento.

Uma importante classe de enzimas dependentes de cobre são as oxidases, como citocromo c oxidase, diamina oxidases, monoamina oxidases (MAO) e lisil oxidase. Presente nas mitocôndrias de todas as células do organismo, a enzima citocromo c oxidase constitui o elo terminal na cadeia de transporte de elétrons, catalisando a redução de O_2 para H_2O e possibilitando a formação de adenosina trifosfato (ATP). As diaminas oxidases participam da inativação da histamina liberada durante reações alérgicas. Monoaminas oxidases atuam na degradação de serotonina a metabólitos excretáveis e no metabolismo de catecolaminas (epinefrina, noraepinefrina e dopamina). Inibidores da MAO são utilizados como medicamentos antidepressivos. Por sua vez, a lisil oxidase é essencial para a ligação cruzada de fibras de colágeno e elastina necessárias para a formação do tecido conjuntivo dos vasos sanguíneos, ossos e pulmões^{11,20}.

Atenção significativa tem sido direcionada às particularidades do cobre como pró e antioxidante nos sistemas biológicos, consideradas por alguns autores como “face dúbia” do cobre. Os íons cúpricos podem catalisar modificações por oxidação nas lipoproteínas, e também podem ser constituintes de enzimas envolvidas no equilíbrio do estresse oxidativo. A superóxido dismutase citosólica é uma metaloenzima dependente de cobre e zinco, sendo conhecida nos eritrócitos como eritrocupreína. Essa enzima atua como primeira linha de defesa para neutralização de espécies reativas, catalisando a dismutação do radical superóxido para gerar peróxido de hidrogênio. É, portanto, um fator importante de proteção do organismo contra o dano pro-

vocado pelos radicais de oxigênio. A suplementação com cobre em mulheres adultas saudáveis foi capaz de aumentar a concentração de ceruloplasmina e da diamino-oxidase e de diminuir a concentração de isoprostanos plasmáticos; no entanto, não foi observado aumento na atividade da Cu-Zn-SOD¹².

O cobre também participa do metabolismo do ferro e da eritropoiese. A interação cobre-ferro tem sido focada, sobretudo, na hephaestina (HEPH), uma multicobre ferroxidase requerida para o efluxo ótimo de ferro pela membrana basolateral dos enterócitos, e seu homólogo ceruloplasmina (CP), cuja meia-vida, biossíntese e atividade são correlacionadas positivamente com as concentrações intracelulares de cobre. A ceruloplasmina é a proteína na qual ~90% do cobre plasmático está ligado e é responsável por catalisar a oxidação do ferro ferroso (Fe^{2+}) a férrico (Fe^{3+}), além de atuar na transferência de ferro para os locais de síntese de hemoglobina³⁵.

A deficiência de cobre altera o metabolismo do ferro e limita a exportação de ferro do intestino para o fígado pela inibição da HEPH e CP. A ausência de CP também leva ao acúmulo de ferro no pâncreas, retina e cérebro, indicando que a atividade desta ferroxidase é crítica para a homeostase normal do ferro. Além disso, o cobre tem uma importante função na síntese de hemoblogina, demonstrada por estudos em animais deficientes em cobre levando à anemia^{8,32}. A utilização de ferro pela medula óssea é dependente de cobre; na deficiência de cobre, a produção de hemoglobina é ineficiente, mesmo que a concentração sérica de ferro esteja dentro dos valores de normalidade³⁶.

SINAIS DE DEFICIÊNCIA DE COBRE

Há casos de hipocupremia em grupos selecionados de pacientes, como lactentes pré-termo, com baixo peso ou desnutridos de terceiro grau, adultos e crianças que receberam nutrição parenteral prolongada ou tratamento prolongado com zinco⁶. Particularmente em crianças, as principais causas relacionadas a concentrações reduzidas de cobre incluem a própria condição de baixo peso ao nascer, a duração reduzida do aleitamento materno e a introdução precoce de leite de vaca, o oferecimento de dietas à base de

carboidratos altamente refinados e as perdas excessivas de nutrientes em decorrência de episódios de diarreia e infecções recorrentes. Indivíduos que realizaram cirurgia do trato gastrointestinal superior ou que apresentam síndromes de má absorção, como doença de Crohn, doença celíaca, espru tropical e não tropical, fibrose cística e síndrome do intestino curto, também estão sujeitos à deficiência, principalmente em virtude das perdas gastrintestinais aumentadas. Atualmente, destaca-se a cirurgia bariátrica como potencial desencadeadora da deficiência secundária de cobre.

A doença de Menkes é um exemplo de desordem genética no metabolismo do cobre, a qual leva à deficiência grave do mineral e consequentemente compromete suas funções no organismo. A doença de Menkes é uma desordem letal e multissistêmica no transporte de cobre ligada ao cromossomo X, causada por diversas mutações no transportador de cobre ATP7A. As manifestações clínicas se iniciam tipicamente em bebês com 2 a 3 meses de idade, caracterizadas por retardo no crescimento, hipotonia, convulsões e anormalidade na textura e pigmentação do cabelo e da pele^{23,39}. As modificações do cabelo podem ser atribuídas à falta de duas enzimas dependentes de cobre: a tiol oxidase, responsável pela oxidação de grupos sulfidrilas da cisteína para formar pontes dissulfito nas proteínas; e a tirosinase, responsável pela oxidação da tirosina para formar a melanina. A desmielinização e neurodegeneração também são características da síndrome de Menkes, resultando na perda do desenvolvimento neurológico.

Danos neurológicos graves, como a encefalopatia desmielinizante causando ataxia, ocorrem na deficiência em cobre. Parte do problema pode ser decorrente da diminuição da síntese de catecolaminas (noradrenalina e adrenalina), à atividade reduzida da dopamina β -hidroxilase e ao prejuízo na inativação de aminas neurotransmissoras como resultado da atividade reduzida da aminoxidase. Na deficiência experimental em cobre, têm se observado alterações nas mitocôndrias dos tecidos metabolicamente ativos, o que pode danificar o metabolismo gerador de energia, como resultado da atividade reduzida da citocromo c oxidase reduzida.

O sistema nervoso também pode estar sujeito às consequências da deficiência de cobre. Casos como ataxia sensorial, mielopatia e marcha espástica

foram relacionados com a deficiência grave de cobre, e sua progressão cessou com a suplementação de elemento²⁶. Pacientes com doença de Alzheimer têm menores concentrações de cobre e menor atividade de SOD quando comparados a pacientes saudáveis⁴³.

A deficiência de cobre também conduz à anemia (baixas concentrações de hemoglobina), que não responde à terapia com ferro. Essa situação também ocorre diante de reservas adequadas de ferro. É frequentemente citado que a anemia por deficiência de cobre é resultante da redução da atividade da ceruloplasmina e hefaestina, as quais são proteínas contendo cobre necessárias para a absorção de ferro e para o efluxo adequado de ferro dos locais de armazenamento. Entretanto, este mecanismo ainda não está esclarecido^{8,35}. De acordo com as características hematológicas, essa anemia pode ser hipocrômica, normo ou macrocítica, apresentando ainda contagem reduzida de reticulócitos, hipoferremia, neutropenia e trombocitopenia. A anemia microcítica pode ocorrer em uma proporção menor de casos. A causa dessa deficiência funcional de ferro é o prejuízo na atividade ferroxidase da ceruloplasmina, que catalisa a oxidação de Fe^{2+} na ferritina para Fe^{3+} , permitindo a transferência para a transferrina. A ceruloplasmina também catalisa a oxidação de Mn^{2+} para Mn^{3+} , permitindo o transporte deste íon pela transferrina⁴⁰.

A importância da ceruloplasmina no metabolismo de ferro foi demonstrada em pacientes que apresentaram deficiência total dessa proteína por causa da origem genética. Além dos danos neurológicos, os indivíduos afetados apresentavam anemia aparente por deficiência em ferro associada à hemocromatose (excesso de ferro). A suplementação de cobre se mostrou eficaz para correção da anemia por deficiência deste mineral. Relato específico de um lactente com deficiência grave de cobre, apresentando grau elevado de anemia hipocrômica e neutropenia, demonstrou que a remissão desse quadro foi possível com a suplementação de cobre em curto prazo (9 dias)¹.

A deficiência de cobre provoca fragilidade anormal dos ossos, similar ao escorbuto e, nos casos mais graves, perda da elasticidade da elastina e aneurisma aórtico. A causa de ambos é o defeito das ligações cruzadas do colágeno (levando à redução na mineralização óssea) em decorrência da atividade prejudicada da lisil oxidase⁵. Essas anormalidades ósseas são mais

comuns em recém-nascidos com baixo peso e em crianças. As características mais predominantes são osteoporose, fraturas de ossos longos e costelas, separação das epífises, desgaste e sangramento das metáfises e nova formação óssea abaixo do perióstio⁴⁰. Medidas da excreção de compostos de ligação cruzada de colágeno na urina podem fornecer informações úteis relacionadas ao desenvolvimento da osteoporose. Em condições de ingestão marginal de cobre, foram observadas alterações do metabolismo ósseo de humanos por meio da elevação dos marcadores de reabsorção óssea⁴. A atividade reduzida da enzima superóxido dismutase, causada pela deficiência de cobre e zinco na desnutrição proteico-calórica, tem sido relacionada com a etiologia do *kwashiorkor*. As consequências da deficiência de cobre nas células fagocitárias, particularmente neutrófilos e macrófagos, foram descritas como comprometedoras do sistema de defesa imunológico inato, contribuindo assim para maior suscetibilidade a infecções. O sistema imunológico humoral também pode ser afetado, com diminuição da produção de anticorpos. Discutem-se, entretanto, quais são os marcadores imunológicos que podem ser considerados sensíveis para avaliação do estado nutricional relativo ao cobre, como função de neutrófilos, produção de interleucina-2, fenótipos de linfócitos e resposta a mitógenos⁵.

Tanto a deficiência como o excesso de cobre estão implicados na aterogênese. O cobre parece modular a biossíntese e o metabolismo da LDL-c e talvez da HDL-c; a depleção experimental de cobre em homens saudáveis causou aumento dos níveis de colesterol²⁵. Entretanto, no estudo LURIC (*Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health*), indivíduos com maiores concentrações séricas de cobre e ceruloplasmina apresentavam maiores concentrações de LDL-c, hemoglobina glicada, glicose de jejum e marcadores inflamatórios (proteína C reativa, neopterin, IL-6, LDL oxidada, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina e P-selectina). Além disso, concentrações elevadas de cobre e ceruloplasmina foram independentemente associadas com maior risco de mortalidade por causas gerais e por causas cardiovasculares¹⁵.

O cobre age como promotor na modificação oxidativa da LDL-c *in vitro* e possivelmente na parede arterial, e, assim, pode aumentar o direcionamento de leucócitos e a formação de células espumosas^{10,20,22}. Baixos valores de cobre

em leucócitos de pacientes submetidos à angiografia foram correlacionados com o escore do angiograma e, conseqüentemente, associados ao desenvolvimento de doença arterial coronariana³¹. Outra relação do cobre com doenças cardiovasculares é por meio da relação desse mineral com a homocisteína. Embora essa relação ainda não esteja completamente elucidada, acredita-se que a deficiência de cobre diminua a atividade da metionina-sintase, que, por conseqüência, terá menos capacidade de converter homocisteína em metionina, aumentando assim a concentração de homocisteína e o risco de doenças cardiovasculares³⁸.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO DE COBRE^{6,21,30}

O cobre é absorvido por mecanismo mediado por carreador, ligando-se à metalotioneína dentro das células da mucosa do duodeno. O defeito genético na síndrome de Menkes parece envolver uma ATPase dependente de cobre, sugerindo que a captação do cobre presente no lúmen para dentro da célula mucosa, assim como seu transporte para o plasma, necessita de um processo ativo. Normalmente, cerca de 30% do cobre alimentar é absorvido. Da mesma forma que outros minerais, a proporção de cobre absorvida aumenta na deficiência. Alguns estudos indicam que a absorção do cobre pela membrana de borda em escova envolve um carreador ativo, saturável, dependente de energia quando há baixas concentrações, e um processo de difusão quando há concentrações mais altas do mineral.

Um transportador de cobre, o Ctr1 (codificado pelo gene *SLC31A1*) foi identificado em leveduras e clonado em humanos e em camundongos. É considerado um transportador de membrana da borda em escova das células intestinais e pode contribuir para a difusão facilitada do mineral até mesmo em baixas concentrações. Entretanto, é provável que o Ctr1 se expresse também na membrana basolateral, uma vez que o cobre pode passar do sangue para o enterócito. O Ctr1 pode então funcionar em ambas as direções, facilitando também a liberação do cobre em excesso no trato

gastrintestinal. Alguns trabalhos demonstram que o Ctr1 se desloca para vesículas endocíticas ou é degradado quando há a presença do mineral em grande quantidade, configurando um mecanismo de resposta adaptativa que previne o acúmulo de altas doses de cobre. Outro possível transportador de cobre na membrana de borda em escova é o DMT1, já descrito também como transportador de ferro, cádmio e manganês. Além disso, recentemente um homólogo do Ctr1, denominado Ctr2 (*SLC31A2*), foi descrito em cultura de células, localizado mais especificamente em lisossomos ou em vesículas endocíticas. De acordo com o estudo, o Ctr2 parece atuar sobre a importação de cobre, bem como em sua homeostase intracelular^{34,42}.

Ao contrário do transporte de cobre para dentro da célula pelo Ctr1, sua saída da célula é dependente da hidrólise de ATP. Duas principais ATPases participam desse mecanismo. A primeira é a ATP7A, ausente na doença de Menkes, necessária à síntese de diversas cuproenzimas e também ao efluxo do mineral pela membrana basolateral dos enterócitos e em algumas outras células. A segunda é a ATP7B, a qual apresenta estrutura semelhante à primeira. É envolvida principalmente na liberação hepática do cobre, e alterações em sua estrutura podem promover a retenção de cobre pelo fígado e toxicidade no cérebro. Além de funcionar como um transportador de efluxo hepático, a ATP7B também parece ser essencial na transferência de cobre para metilação da ceruloplasmina. Quando há excesso de cobre, essa proteína se desloca para um compartimento vesicular a fim de facilitar a excreção biliar do mineral. Existem ainda outros fatores envolvidos na liberação do cobre intestinal e hepático. Por exemplo, a proteína COMMD1 (*copper metabolism MURR1 domain*) interage com a ATP7B e é indispensável à liberação de cobre do fígado. Outros fatores que interagem nesse metabolismo são algumas metalochaperonas, como a ATOX1, que se liga a ambas ATP7A e ATP7B, participando tanto do efluxo dos enterócitos quanto dos hepatócitos; a CCS, que tem função de doar cobre para a SOD, ativando-a; e a COX17, que é um dos fatores necessários à formação da citocromo-c oxidase⁴².

Depois de absorvido, o mineral se liga de maneira reversível à albumina sérica e a outros aminoácidos, principalmente a histidina. Esses dois complexos formados distribuem o cobre para diversos tecidos e, de maneira mais

significativa, para o fígado, por meio da veia porta. Quando ligado a esses transportadores, o cobre está na forma cúprica (Cu^{2+}), e para ser absorvido pelos hepatócitos precisa ser reduzido para a forma cuprosa (Cu^{1+}), função provavelmente exercida por redutases de ferro como a Dcytb e a Steap². O cobre ligado de maneira fraca aos aminoácidos é filtrado nos rins e reabsorvido nos túbulos. Aproximadamente 95% do cobre sanguíneo se liga à ceruloplasmina, uma α -2-globulina que contém seis átomos de Cu/mol ³⁷. A ceruloplasmina realiza o transporte proteico do cobre e também possui atividade de oxidase: aminoxidase, que tem função desconhecida; e ferroxidase, importante na mobilização das reservas de Fe^{24} . Acredita-se que o cobre seja captado pelos tecidos por ligação semelhante à que acontece na metalotioneína ligadora de cobre da mucosa intestinal. Em pacientes que apresentam deficiência dessa proteína (síndrome de Menkes) a captação pelos tecidos também é prejudicada e a administração terapêutica de cobre não tem efeito benéfico.

Estudos cinéticos sobre os mecanismos de conservação tecidual de cobre mostraram que, durante períodos de restrição alimentar, o cobre é conservado em alguns tecidos, com maior especificidade para coração, cérebro, fígado e rins²⁷. O conteúdo corporal de cobre é de cerca de 11 μmol (720 μg) ou 277 nmol (1,7 μg)/g de tecido livre de gordura em adultos e 2,5 a 3 vezes maior em crianças recém-nascidas. O balanço de cobre é mantido quase inteiramente pela excreção biliar. Normalmente, menos de 5% do cobre absorvido é excretado na urina (embora a proporção aumente consideravelmente na obstrução biliar). O cobre secretado na bile não está biologicamente disponível para reabsorção e não há circulação enteroepática. A forma química desse cobre não foi identificada, podendo estar presente como ceruloplasmina parcialmente degradada ou quelada com a bilirrubina²¹.

BIODISPONIBILIDADE⁴⁴

A biodisponibilidade de cobre pode ser discutida sob vários aspectos. No processamento dos alimentos devem ser considerados tratamentos químicos

que envolvam oxidação e redução, que podem diminuir ou afetar a biodisponibilidade do mineral. A trituração de grãos integrais que remova o farelo e o gérmen pode reduzir o conteúdo de cobre em mais de 45%. Durante o tratamento térmico, prejuízos na biodisponibilidade de cobre ocorrem em razão da formação de compostos de produtos da reação de Maillard (aminoaçúcares). Estes reduzem os sítios disponíveis para formação de pontes entre metais e nitrogênio, com subsequente decréscimo de compostos organometálicos de alta biodisponibilidade. Entre os sais de cobre adicionados em alimentos, o acetato, o cloreto, o sulfato e o carbonato são considerados de alta biodisponibilidade.

Em virtude das especificidades de sua matriz, o leite humano é uma fonte alimentar modelo para discussão das necessidades e da biodisponibilidade de nutrientes. O teor de cobre no leite humano varia de 0,25 a 0,6 mg/L (3,9 a 9,5 μmol) e diminui com o tempo de lactação. Durante os seis primeiros meses de vida, os estoques hepáticos de cobre da criança diminuem e a concentração no plasma aumenta, até atingir os valores da idade adulta, independentemente da ingestão alimentar. A concentração de cobre no leite de vaca é quatro vezes menor que no leite humano. Este apresenta maior proporção de cobre ligado a lipídios, ou seja, 15% contra 2% no leite de vaca, o que resulta em uma biodisponibilidade de cerca de 24%, comparados aos 18% do leite de vaca.

Fatores da dieta podem alterar significativamente a biodisponibilidade de cobre. O zinco em excesso prejudica sua absorção, havendo dois mecanismos propostos para explicar esse fato: o primeiro sugere que ambos os íons competem pela mesma proteína ligadora na mucosa intestinal; o outro está relacionado com a indução da síntese de metalotioneína pelo zinco nas células da mucosa intestinal, causando aumento da retenção intracelular de cobre e conseqüente redução de transporte pelo plasma. Suplementos de cálcio também podem prejudicar essa absorção, pois aumentam o pH do conteúdo intestinal, tornando os sais de cobre menos solúveis.

Em estudos com animais, verificou-se que dietas com alto teor de frutose exacerbaram os sinais de deficiência em cobre; já em humanos, tais efeitos não são bem definidos³⁰.

A ingestão elevada de ferro também pode afetar o estado nutricional relativo ao cobre. Nesse aspecto é importante considerar a suplementação medicamentosa de ferro, bem como a ingestão de fórmulas infantis ricas neste metal. Poucos estudos avaliaram o efeito combinado da suplementação de ferro e zinco sobre o cobre. Mulheres adultas que consomem 50 mg de ferro e 50 mg de zinco diariamente, durante dez semanas, apresentaram decréscimo da atividade da superóxido dismutase, o que sugere efeitos de interação dessa terapia, prejudicando o aproveitamento do cobre.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO AO COBRE

Medidas de cobre no plasma, soro e sangue total não avaliam de forma exata o estado nutricional dos indivíduos em relação ao cobre. As limitações na sensibilidade desses biomarcadores induzem a dificuldades de interpretação dos dados sobre a avaliação bioquímica de cobre. Isso se deve a fatores fisiológicos que podem causar alterações nos estoques desse mineral, como sexo, idade, crescimento, gestação, estresse oxidativo, bem como a um ajuste homeostático eficiente do organismo^{14,21}. Além disso, os marcadores de cobre sofrem interferências de elementos externos, como anticoncepcionais orais, terapias de reposição hormonal e álcool⁴⁵.

A maior parte do cobre no plasma está ligada à ceruloplasmina, que é responsável pelo transporte do cobre existente no sangue. A ceruloplasmina é uma proteína de fase aguda positiva, que pode ser aumentada de duas a três vezes na doença crônica inflamatória e nas infecções aguda e crônica. Contraceptivos orais esteroides, terapia de reposição hormonal na menopausa e gravidez também aumentam de modo acentuado a concentração de ceruloplasmina e, por consequência, a concentração de cobre no plasma. A atividade enzimática da ceruloplasmina é reduzida na deficiência experimental de cobre, enquanto o total no plasma não é afetado. A razão entre a ceruloplasmina obtida por determinações enzimáticas e imunológicas pode ser um índice útil para medir o estado nutricional relativo ao cobre. A determinação

de cobre nos eritrócitos foi sugerida para avaliações de estoques corporais¹⁸. Entretanto, deve-se admitir como consensual o uso de mais de um parâmetro bioquímico para interpretação dos resultados de uma avaliação nutricional.

Outras estratégias em potencial seriam a atividade da superóxido dismutase nos eritrócitos e a atividade da citocromo c oxidase nas plaquetas ou nos leucócitos mononucleares. A atividade da superóxido dismutase é reduzida nos eritrócitos e no compartimento extracelular em casos de restrição grave de cobre, mas não difere muito em relação às alterações que ocorrem no plasma. A atividade da citocromo c oxidase em plaquetas e eritrócitos parece oferecer relativa sensibilidade, mas não é uma análise adequada para estudos epidemiológicos, pois ainda não há informação adequada para a construção de valores de referência úteis e limiares que indiquem estado nutricional inadequado.

O conteúdo de cobre nos cabelos não é um índice confiável, tanto para a inadequação alimentar como para a intoxicação. Comparando crianças saudáveis com aquelas que apresentam deficiência nutricional, os resultados das análises não são significativamente diferentes, ocorrendo o mesmo processo em pacientes com síndrome de Menkes. Em pacientes com doença de Wilson, os valores de cobre nos cabelos não estão significativamente elevados.

A avaliação da excreção urinária de cobre também não representa um parâmetro confiável, uma vez que se apresenta reduzida apenas em casos de deficiência muito grave.

Um marcador bioquímico promissor parece ser a metalochaperona CCS. Essa proteína faz o transporte intracelular de cobre para apoproteínas específicas e aparece em quantidades elevadas nos eritrócitos, podendo ser classificada como um biomarcador importante na avaliação do estado nutricional relativo ao cobre. A razão CCS/SOD poderia fornecer resultados ainda mais fidedignos sobre a deficiência em cobre⁴².

INGESTÃO ALIMENTAR E FONTES DE COBRE

O cobre está amplamente distribuído nos alimentos, e suas melhores fontes são fígado, mexilhões, ostras, cereais integrais, nozes e chocolate

(Quadro 28.1). As principais fontes alimentares fornecem entre 300 e 2.000 μg do mineral por 100 g de alimento. A maior parte dos grãos, dos produtos à base de chocolate, das frutas e vegetais, como frutas secas, cogumelos, tomate, banana, uva, batatas e a maioria das carnes apresenta quantidades intermediárias de cobre, entre 100 e 300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$. Outras frutas e vegetais, frango, peixes e laticínios são menos abundantes em cobre, ou seja, fornecem menos que 100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$. O leite de vaca é particularmente pobre nesse mineral. Entre as análises específicas de alimentos marinhos em regiões do Brasil, dispõem-se de teores de cobre, zinco e ferro em mariscos crus e cozidos da cidade de Natal (RN) (Quadro 28.2)³³. Além das fontes alimentares, quantidades significativas de cobre também podem ser obtidas da água de beber, se esta passar por encanamentos de cobre.

Quadro 28.1. Conteúdo de cobre em alimentos¹⁷

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Figado de vitela cozido	100	9,9
Figado de boi cozido	100	4,5
Ostra cozida	100	2
Caju	65	1,4
Castanha-do-brasil	70	1,2
Ostra crua	100	1,1
Avelã	68	1
Amêndoa	78	1
Nozes	60	0,8
Melado	41	0,84
Semente de abóbora	57	0,78
Pistache	64	0,76
Amendoim	72	0,75
Coração de boi cozido	100	0,74
Noz-pecã	60	0,7
Marisco no vapor	100	0,69

(continua)

Quadro 28.1. Conteúdo de cobre em alimentos¹⁷ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Chocolate sem açúcar	28,4	0,62
Semente de girassol	33	0,6
Fígado de peru cozido	100	0,56
Levedo de cerveja	16	0,52
Suco de tomate	242	0,48
Batata assada com casca	122	0,38
Fígado de galinha cozido	100	0,37
Ameixa seca	85	0,37
Castanha assada	72	0,36
Alcachofra cozida inteira	120	0,28
Abacate	100	0,27
Lentilha cozida	99	0,25
Tofu	124	0,24
Molho de tomate	123	0,24
Massa (trigo) cozida	140	0,23
Sardinha	100	0,23
Manga	207	0,23
Cogumelo cozido	39	0,2
Camarão cozido	100	0,2
Coração de alcachofra cozido	84	0,2
Feijão-preto cozido	86	0,18
Folhas de beterraba	72	0,18
Ervilha seca cozida	98	0,18
Carne de peru escura	100	0,16
Coco seco (20g) ou fresco	33	0,15
Bife de boi assado	100	0,15
Purê de batata	105	0,14
Acelga	88	0,14

(continua)

Quadro 28.1. Conteúdo de cobre em alimentos¹⁷ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Massa normal	140	0,14
Uva	160	0,14
Espinafre cozido congelado	95	0,13
Suco de ameixa	192	0,13
Farinha de aveia cozida	234	0,13
Abóbora cozida	123	0,13
Vitela cozida	100	0,12
Cordeiro cozido	100	0,12
Banana	118	0,12
Kiwi	76	0,12
Uva-passa	36	0,11
Suco de abacaxi	125	0,11
Ervilha-verde cozida	80	0,11
Suco de laranja	248	0,1
Amora preta fresca	72	0,1
Repolho-crespo cozido	65	0,1
Arroz integral cozido	98	0,1
Abacaxi fresco	78	0,09
Carne de peru <i>light</i> cozida	100	0,09
Frango cozido (carne escura)	100	0,09
Gérmen de trigo	14	0,09
Carne de boi moída cozida	100	0,08
Pão branco (fatia inteira)	28	0,08
Broto de feijão cozido	62	0,08
Morango	152	0,08
Cenoura cozida em fatias	76	0,08
Presunto e carne de porco cozidos	100	0,08
Peixe cozido	100	0,07

(continua)

Quadro 28.1. Conteúdo de cobre em alimentos¹⁷ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Tomate fresco	90	0,07
Melão-cantalupo	160	0,07
Damasco fresco	70	0,06
Couve-de-bruxelas cozida	78	0,06
Pão branco	25	0,05
Repolho-roxo cozido	75	0,05
Brócolis cozido	85	0,05
Suco de maçã	244	0,05
Arroz branco cozido	79	0,05
Farelo de trigo	306	0,04
Genoura crua	72	0,04
Farelo de aveia	6	0,02
Suprimento de água local	Quantidades variadas	–

Quadro 28.2. Conteúdo de zinco, ferro e cobre em amostras integrais de mariscos crus e cozidos da cidade de Natal (RN)³³

Mariscos	Zinco (mg%)	Ferro (mg%)	Cobre (mg%)
Camarão cru	0,46±0,00	1,16±0,15	0,19±0,01
Camarão cozido	1,05±0,03	3,21±0,03	0,60±0,01
Carangueijo cru	6,56±0,34	1,51±0,10	1,11±0,02
Carangueijo cozido	6,62±0,54	1,33±0,15	1,11±0,01
Lagosta crua	1,93±0,15	0,50±0,02	0,39±0,01
Lagosta cozida	0,81±0,32	0,37±0,01	1,75±0,01
Ostra crua	66,10±2,30	17,03±0,20	2,49±0,16
Ostra cozida	78,50±2,25	21,20±1,50	3,09±0,03
Mexilhão cru	5,60±0,64	40,10±0,44	7,57±0,29
Mexilhão cozido	2,99±0,03	37,80±1,77	3,70±0,16

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE COBRE

A ingestão de referência para o cobre está baseada em um número limitado de estudos mostrando que o balanço pode ser mantido com uma ingestão de cerca de 20 μmol (1,2 mg)/dia. As recomendações atuais de ingestão baseadas na população dos Estados Unidos e Canadá²⁰, com estratificação por sexo e estágios de vida, estão apresentadas no Quadro 28.3.

Quadro 28.3. Ingestão de referência para cobre com base nas DRI²⁰

Estágio de vida	EAR ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	AI* RDA ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
Recém-nascidos		
0 – 6 meses	—	220*
7 – 12 meses	—	220*
Crianças		
1 – 3 anos	260	340
4 – 8 anos	340	440
9 – 13 anos	540	700
Adolescentes		
14 – 18 anos	685	890
Homens/mulheres		
9 – 13 anos	540	700
14 – 18 anos	685	890
19 – 50 anos	700	900
51 – 70 anos	700	900
>70 anos	700	900
Gestantes		
≤18 anos	785	1.000
19 – 30 anos	800	1.000
31 – 50 anos	800	1.000

(continua)

Quadro 28.3. Ingestão de referência para cobre com base nas DRI²⁰ (continuação)

Estágio de vida	EAR ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	AI* RDA ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
Lactantes		
≤18 anos	985	1.300
19 – 30 anos	1.000	1.300
31 – 50 anos	1.000	1.300

AI = ingestão adequada; EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

Anormalidades metabólicas que respondem ao cobre têm sido observadas em indivíduos adultos com ingestões de 11 a 16 mmol (0,7 a 1 mg)/dia.

TOXICIDADE

A ingestão de quantidades em grama de sais de cobre pode causar intoxicação aguda. Quantidades perigosas podem também ser ingeridas de alimentos ácidos que permanecem por muito tempo em contato com recipientes de cobre. Os sintomas de envenenamento agudo de cobre incluem gosto metálico na boca, salivação excessiva, náuseas, vômitos, queimação epigástrica, sangramento gastrintestinal e diarreia. Pode também ocorrer hemólise, necrose hepática, taquicardia, convulsões e coma.

Os sintomas gastrintestinais da intoxicação por cobre foram mais evidentes em humanos em resposta a doses de 6 mg Cu/L². Íons de cobre livre em solução são as maiores fontes geradoras de radicais livres de oxigênio, independentemente da presença de superóxido ou peróxido. Sob condições normais, há pouco cobre livre nos tecidos; a maioria está ligada à ceruloplasmina, à transcureína ou à metalotioneína, embora uma proporção plasmática significativa também possa estar presente como quelados de aminoácidos solúveis. Sob condições de sobrecarga crônica de cobre, haverá aumento de cobre livre e consequente aumento do dano lipídico provocado pelos radicais de oxigênio formados. A intoxicação crônica de cobre é mais resultado da falha na excreção que consequência de ingestão excessiva. Como verificado

anteriormente, o balanço de cobre é controlado por sua excreção na bile. Problemas na excreção de cobre, como ocorre na doença de Wilson (degeneração hepatolenticular), na cirrose biliar primária, na cirrose infantil na Índia e na atresia biliar extra-hepática, promovem acúmulo considerável de cobre no fígado (3 a 50 $\mu\text{mol/g}$ de tecido seco), resultando no desenvolvimento de cirrose. Na doença de Wilson em especial, que está associada com a diminuição na síntese de ceruloplasmina, há também acúmulo do mineral no cérebro, nos rins e nas córneas, resultando em problemas neurológicos, degeneração das córneas e cegueira⁵. Um dos maiores desafios nas pesquisas sobre cobre e nutrição humana consiste em identificar biomarcadores apropriados para situações de exposição excessiva ao mineral de forma leve ou moderada.

Limites seguros de ingestão

Segundo o Council for Responsible Nutrition¹⁹, o *No observed adverse effect level* (Noael) de cobre é de 10 mg e o *Lowest observed adverse effect level* (Loael) não foi estabelecido. Os valores superiores toleráveis de ingestão para cobre (UL), segundo as atuais DRI, encontram-se no Quadro 28.4.

Quadro 28.4. Valores superiores toleráveis de ingestão para cobre (UL)²⁰

Estágio de vida	UL(mg/dia)
Recém-nascidos e crianças	
0 – 6 meses	—
7 – 12 meses	—
1 – 3 anos	1
4 – 8 anos	3
Homens e mulheres	
9 – 13 anos	5
14 – 18 anos	8
19 – 70 anos ou mais	10

(continua)

Quadro 28.4. Valores superiores toleráveis de ingestão para cobre (UL)²⁰ (continuação)

Estágio de vida	UL (mg/dia)
Gestantes	
≤18 anos	8
19 – 50 anos	8
Lactantes	
≤18 anos	8
19 – 50 anos	10

SITUAÇÃO NO BRASIL

A ingestão de cobre em dietas brasileiras pode ser considerada limítrofe⁹ e não deve ser negligenciada, sobretudo quando há recomendação de suplementação com outros minerais, como zinco e ferro. A suplementação de zinco entre 25 e 50 mg/dia, considerada não exagerada, pode interferir no estado nutricional em relação ao cobre. A ingestão de altas doses de vitamina C também pode prejudicar a absorção de cobre.

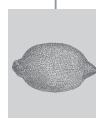
Algumas pesquisas foram desenvolvidas no Brasil considerando alterações em doenças ou estágios fisiológicos. Em crianças e adolescentes da cidade de Natal (RN) foram observados maiores valores de cobre plasmático no sexo feminino. Em casos de sobrepeso e obesidade, também observou-se um aumento das concentrações desse mineral, além do aumento da peroxidação lipídica. A inter-relação dos resultados obtidos nesse estudo provoca especulações sobre as complicações da obesidade, não só atribuídas ao perfil lipídico e à dieta, mas também a distúrbios de cobre potencializando os efeitos prejudiciais da lipoperoxidação^{28,29}. Crianças da cidade de São Paulo portadoras de fenilcetonúria não tiveram alterações de cobre no plasma e apresentaram funcionalidade preservada mediante avaliação da CuZnSOD¹⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMAYA, C. A et al. Alteraciones hematológicas por deficiencia de cobre en um lactante. *Rev. Med. IMSS.*, v. 38, n. 3, p. 173-80, 2000.
2. ARAYA, M. et al. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 77, p. 646-50, 2003.
3. ARREDONDO, M.; NÚÑEZ, M. T. Iron and copper metabolism. *Mol. Aspects Med.*, v. 26, p. 313-27, 2005.
4. BAKER, A. et al. Effect of dietary copper intakes on biochemical markers of metabolism in healthy adults males. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Basingstore, v. 53, p. 408-12, 1999.
5. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Nova York: Oxford University Press, 1997.
6. BESHJETOOR, D.; HAMBIDGE, M. Clinical conditions altering copper metabolism in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 101-21, 1998.
7. BONHAM, M. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *British J. Nutr.*, Cambridge, v. 87, p. 393-403, 2002.
8. COLLINS, J. F.; PROHASKA, J. R.; KNUTSON, M. D. Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr. Rev.*, v. 68, n. 3, p. 133-147, 2010.
9. CORDANO, A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 1012S-6S, 1998.
10. COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de minerais. *Rev. Nutr. PUCCamp*, Campinas, v. 10, n. 2, p. 87-98, 1997.
11. CRISPONI, G.; NURCHI, V. M.; FANNI, D.; et al. Copper-related diseases: From chemistry to molecular pathology. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 254, p. 876-889, 2010.
12. DISILVESTRO, R.; SELSBY, J.; SIEFKER, K. A pilot study of copper supplementation effects on plasma F2a isoprostanes and urinary collagen crosslinks in young adult women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 24, p. 165-8, 2010.
13. FIELDS, M. Role of trace elements in coronary heart disease. *Brit. J. Nutr.*, Cambridge, v. 81, p. 85-6, 1999.
14. FISBERG, R. M. et al. Plasma zinc, copper, and erythrocyte superoxide dismutase in children with phenylketonuria. *Nutrition*, Londres, v. 15, n. 6, p. 449-52, 1998.
15. GRAMMER, T.B. et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic. Res.*, Mannheim, v. 48, n. 6, p. 706-715, 2014.
16. HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace elements. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 133, p. 948S-55S, 2003.
17. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
18. HATANO, S. et al. Copper levels in plasma and erythrocytes in healthy Japanese children and adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 35, p. 12-126, 1982.
19. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety: a summary review*. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
20. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002. p. 1-27. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acessado em: 18 nov. 2015.

21. IONA, M. et al. Marginal copper deficiency and atherosclerosis. *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v. 78, p. 179-89, 2000.
22. JUDITH, R. et al. (eds.). *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. v. 1. Barueri: Manole, 2003. p. 257-69.
23. KALER, S. G. Inborn errors of copper metabolism. *Handb. Clin. Neurol.*, v. 113, p. 1745-1754, 2013.
24. KLEVAY, L. M. Cardiovascular disease from copper deficiency – a history. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 130, p. 489-29, 2000.
25. KLEVAY, L. M.; INMAN, L.; JOHNSON, L. K.; LAWLER, M.; MAHALKO, J. R.; MILNE D. B. et al. Increased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. *Metabolism*, v. 33, p. 1112-8, 1984.
26. KUMAR, N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin. Proc.*, v. 81, p. 1371-84, 2006.
27. LEVENSON, C. W. Mechanisms of copper conservation in organs. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 978S-91S, 1998.
28. LIMA, S. C. V. C. *Avaliação do perfil lipídico, lipoperoxidação e cobre plasmático em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade*. Natal, 2002, 123f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
29. LIMA, S. C. V. C. et al. Perfil lipídico, peroxidação de lipídeos no plasma de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 80, n. 1, p. 23-8, 2004.
30. LÖNNERDAL, B. Copper nutrition during infancy and childhood. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 1046S-53S, 1998.
31. MIELCARZ, G. Leucocyte copper, a marker of copper body status is low in coronary artery disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, Nova York, v. 15, p. 31-5, 2001.
32. MATAK, P. et al. Copper Deficiency Leads to Anemia, Duodenal Hypoxia, Upregulation of HIF-2a and Altered Expression of Iron Absorption Genes in Mice. *PLoS One*, v. 8, n.3, p. E59938, 2013.
33. PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Composição centesimal e de minerais de mariscos crus e cozidos da cidade de Natal (RN). *Cienc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, v. 21, n. 2, p. 154-7, 2001.
34. PROHASKA, J. R. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 88, p. 826S-9S, 2008.
35. PROHASKA, J. R. Impact of copper limitation on expression and function of multi-copper oxidases (Ferroxidases). *Adv. Nutr.*, v. 2, p. 89-95, 2011.
36. PYATSKOWIT, J. W.; PROHASKA, J. R. Copper deficient rats and mice both develop anemia but not only rats have lower plasma and brain iron levels. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*, v. 147, n.3, p. 316-323, 2008.
37. ROBERTS, E. A.; SARKAR, B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 88, p. 851S-4S, 2008.
38. TAMURA, T.; HONG, K. H.; MIZUNO, Y; et al. Folate and homocysteine metabolism in copper-deficient rats. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1427, p. 351-6, 1999.
39. TURNER, Z.; MOLLER, L.B. Menkes disease. *European Journal of Human Genetics*, v. 18, p. 511-518, 2010.
40. UAUY, R. et al. Essentiality of copper in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 952-9, 1998.

41. URBANO, R. D. U. Ferro, cobre e zinco em adolescentes no estirão pubertário. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 327-34, 2002.
42. VAN DEN BERGHE, P. V. et al. Human copper transporter 2 is localized in late endosomes and lysosomes and facilitates cellular copper uptake. *Biochem. J.*, v. 407, p. 49-59, 2007.
43. VURAL, H.; DEMIRIN, H.; KARA, Y.; et al. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 24, p. 169-73, 2010.
44. WAPNIR, R. A. Copper absorption and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 1054S-60S, 1998.
45. WILLIAMS, D. M. Copper deficiency in humans. *Semin. Hematob.*, v. 20, n. 1, p. 18-27, 1983.



ZINCO

Graziela Biude Silva

Bruna Zavarize Reis

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O zinco é considerado um mineral importante para a nutrição e, consequentemente, para a saúde humana³³. A primeira evidência da importância desse elemento foi descrita em 1869 por meio da avaliação do crescimento de um tipo de fungo, o *Aspergillus niger*⁷⁴. Em meados da década de 1930, o zinco foi reconhecido como um nutriente essencial para plantas e animais^{90,95}. Entretanto, somente em 1960 a deficiência de zinco em humanos foi relatada, primeiro em adolescentes no Irã e, depois na população egípcia. As principais características clínicas observadas foram baixa estatura e hipogonadismo. Após a suplementação com o mineral, houve uma melhora tanto nessas observações clínicas como em outros parâmetros, como densidade óssea e peso corporal^{72,73,79}.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

O zinco presente em vários alimentos está associado a moléculas orgânicas ou na forma de sais inorgânicos, que por sua vez são liberados em forma

de íons livres na luz intestinal durante a digestão. Durante este processo, as formas livres do zinco podem se ligar a outras moléculas como aminoácidos, fosfatos e outros ácidos orgânicos^{3,48,97}).

O conteúdo de zinco no organismo humano varia de 1,5 a 2,5g, distribuído entre órgãos, tecidos, fluidos e secreções (Tabela 29.1). A maior parte do mineral (>95%) encontra-se na massa livre de gordura, principalmente nos compartimentos intracelulares. O músculo esquelético e ossos possuem as maiores quantidades de zinco, ao passo que, no sangue, apenas 0,2% ou aproximadamente 3,5mg do mineral está no plasma (*turn over* ~125 vezes/dia)^{48,71}.

Tabela 29.1. Conteúdo de zinco em tecidos, órgãos e fluidos de um humano adulto⁷

Tecido / Órgão	Conteúdo total de zinco (mg)	Proporção do total de zinco corporal (%)
Músculo esquelético	1.400	63
Osso	450	20
Cartilagem	30	1
Fígado	72	3
Pulmão	40	2
Pele	39	2
Sangue total	33	1
Rim	15	1
Cérebro	14	1
Dentes	11,5	1
Cabelo	4	<1
Baço	3,6	<1
Linfonodos	3,5	<1
Trato gastrointestinal	1,8	<1
Próstata	1,6	<1

Em mamíferos, o zinco é absorvido principalmente no segmento proximal do intestino delgado, sendo este processo dependente da sua concentração no lúmen. A captação deste elemento pela borda em escova do enterócito é homeostaticamente regulada por meio de dois mecanismos de transporte: ativo ou passivo, ambos podendo envolver transportadores que variam de acordo com a concentração deste mineral proveniente da dieta. O transporte ativo é saturável mediante altas concentrações de zinco no lúmen intestinal e prevalece em condições de baixas concentrações do mineral. Já o transporte passivo caracteriza-se por um mecanismo de difusão facilitada e sua eficiência é proporcional às concentrações de zinco no lúmen. A absorção do zinco dietético tem sido estimada em 20 a 40%. No entanto, este processo pode ser afetado por fatores dietéticos de forma prejudicial, como é o caso do tanino, fitato e oxalato, bem como de forma benéfica, como a ingestão de proteínas na dieta⁵⁸. É importante destacar, ainda, a secreção de zinco endógena, que é proveniente de secreções pancreáticas, biliares e intestinais. A regulação homeostática dessa secreção endógena no intestino é a mesma do zinco dietético^{12,13,27,49,54,77}. Após a absorção, o zinco é liberado da célula intestinal através da membrana basolateral por meio de transportadores. A compartimentalização do zinco presente na célula intestinal é regulada pela metalotioneína, proteína citosólica com alto conteúdo de cisteínas, que possuem afinidade com o zinco, cobre e outros cátions divalentes⁷⁷. Os transportadores de zinco são codificados por duas famílias de genes denominados transportador ligado ao soluto (SLC): a SLC30 ou ZnT (*zinc transporter*) e a SLC39 ou ZIP. A família SLC30 ou ZnT (*Zrt- and Irt-like proteins*) é formada por aproximadamente dez proteínas que atuam no transporte do zinco para o citoplasma para fora das células ou para dentro das vesículas intracelulares. Já a família SLC39 ou ZIP é composta por pelo menos quatorze proteínas, atuando no transporte do zinco do meio extracelular e das vesículas para o citoplasma (Figura 29.1)^{56,98}.

Após passar pelos capilares mesentéricos, grande parte do zinco pode ser transportada para a circulação portal ligada à albumina ou ainda por outros componentes plasmáticos, como α -macroglobulina, transferrina, cisteína ou histidina. Em seguida, o mineral é captado pelo fígado e é distribuído aos demais tecidos^{12,13,27,49,54,77}.

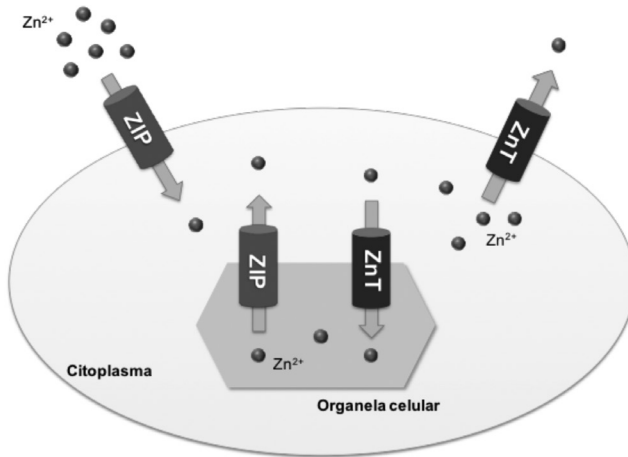


Figura 29.1. Mecanismo de ação dos transportadores de zinco.

Grande parte do zinco do organismo é perdida no sistema gastrointestinal e quantidades consideráveis são secretadas por meio da bile e do intestino. No entanto, em condições normais, aproximadamente 95% do mineral filtrável do plasma é reabsorvido na parte distal do túbulo renal. Existem outras vias de excreção do zinco que incluem fezes, principalmente, urina (300 a 600 μ g/dia), descamação da pele, cabelo, menstruação e suor. O sêmen possui uma grande quantidade de zinco e, durante a ejaculação, ocorre uma grande perda do mineral ($\sim 9\mu$ mol). Quando há deficiência de zinco, a perda de zinco por meio do sêmen é menor^{1,6,46,53,97,99}.

A manutenção da homeostase do zinco é feita no sistema gastrointestinal, especificamente no intestino delgado, fígado e pâncreas, e é regulada por duas proteínas: a proteína intestinal rica em cisteína (CRIP) e a metalotioneína. Diante da deficiência do mineral, a CRIP presente na mucosa intestinal desempenha função de carreador intracelular, ligando-se ao zinco quando este atravessa o meio extracelular para o citosol do enterócito e passa por difusão em direção à membrana basolateral. A metalotioneína regula a ligação do zinco com a CRIP, o que inibe a absorção do mineral em concentrações

elevadas. Uma regulação na excreção renal também ocorre mediante a ingestão muito alta ou muito baixa de zinco, ocasionando uma redistribuição tecidual e celular de zinco para favorecer a homeostase^{38,39,51,60}.

BIODISPONIBILIDADE

A biodisponibilidade do zinco em indivíduos saudáveis pode ser influenciada por vários fatores, desde o estado nutricional relativo a este mineral até o seu conteúdo, a forma química disponível dos alimentos presentes na dieta e a presença de inibidores e promotores de absorção. As necessidades dietéticas de zinco podem ser afetadas por variações na biodisponibilidade de zinco, que ocorrem principalmente no intestino^{58,67}.

Zinco-fitato-fibra-cálcio

O ácido fítico (hexafofato de mioinositol) é um componente presente em uma variedade de sementes que se liga a metais di e trivalentes para formar o fitato⁷⁸. Este composto é responsável por estocar fósforo nas plantas e encontra-se em altas concentrações nos cereais e leguminosas, e em menores quantidades em alguns vegetais⁹⁶. O fitato desempenha um importante papel no estoque de minerais no organismo após formar uma mistura de sal com cátions de minerais em virtude da alta densidade dos grupos fostato carregados negativamente⁵⁹. A formação de complexos fortes e insolúveis derivados dos grupos fostatos no ácido fítico não apresenta uma atividade da fitase significativa no trato gastrointestinal. Assim, os minerais ligados ao fitato, como o zinco, serão excretados pelas fezes^{32,58}.

O fitato é conhecido como o principal fator dietético que diminui a biodisponibilidade do zinco por meio de fortes ligações no trato gastrointestinal. O cálculo da relação molar fitato/zinco da dieta pode presumir os efeitos inibidores do ácido fítico, sendo, portanto, um indicador da biodisponibilidade de zinco. As relações molares em excesso de 15:1, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) ou de 18:1, segundo o International

Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) – grupo internacional voltado para estudos e intervenções que visem reduzir a deficiência em zinco – determinam uma inibição progressiva na absorção do zinco e, consequentemente, um estado nutricional inadequado do mineral em humanos^{4,46,58}.

Outro fator que pode contribuir para o efeito negativo da absorção do zinco é o cálcio. Com formação de complexos insolúveis entre o cálcio e o ácido fítico ou o zinco, foi proposto que a relação molar fitato/zinco deveria ser multiplicada pela concentração de cálcio dietético para melhor estimar a biodisponibilidade de zinco^{58,59}. Acredita-se que uma relação molar de cálcio/fitato/zinco maior que 200nmol/1.000kcal em dietas vegetarianas e de países em desenvolvimento pode ser prejudicial em virtude da baixa ingestão de zinco e a presença de altos teores de fitato na dieta¹⁹. A interação entre zinco e cálcio ainda não é bem esclarecida. Estudos mostram que o fosfato de cálcio em uma dose de aproximadamente 1.360mg/dia diminui a absorção de zinco, ao passo que o cálcio sob a forma de um complexo de citrato-malato não teve efeitos significativos. Outras evidências sugerem que consumir uma dieta rica em cálcio não implica uma menor absorção do zinco quando este também é consumido em quantidades adequadas⁶⁷. Mais estudos sobre essa relação ainda são necessários.

Outro fator a ser considerado são as fibras alimentares, que geralmente estão presentes associadas com o fitato nos alimentos e contribuem para uma redução da absorção do zinco⁵⁸. Knudsen et al.⁵¹ mostraram, inicialmente, que uma dieta rica em fitato e fibras diminui a absorção de zinco. Após a redução apenas dos teores de fitato a absorção de zinco aumentou, concluindo assim que a fibra isolada não tem nenhum efeito sobre a absorção de zinco.

Com o objetivo de aumentar a absorção de zinco em alimentos com altas concentrações de fitato, métodos como fermentação, germinação, moagem e adição de fitase em alimentos com qualidade comercial são utilizados. Além disso, a atuação da engenharia genética também pode contribuir com a produção de cereais e legumes com baixo teor de fitato⁵⁸.

Zinco-proteína

A proteína é considerada a maior fonte de zinco dietético e também um promotor da absorção deste mineral. Assim, um aumento de proteínas na dieta favorece a ingestão de zinco com uma alta biodisponibilidade. No entanto, é importante considerar o tipo de proteína da refeição, pois esta pode influenciar na biodisponibilidade de zinco⁵⁸.

A proteína animal pode diminuir os efeitos inibitórios na absorção de zinco. Este fato pode decorrer da liberação de aminoácidos da proteína que mantêm o zinco em solução e não de um efeito da proteína animal isolada. A caseína, uma fosfoproteína encontrada no leite, parece ter um efeito negativo na absorção do zinco. Evidências mostram que a absorção deste mineral é maior em fórmulas infantis à base de leite quando comparada com o leite de vaca. Para avaliar o efeito negativo da caseína na absorção do zinco em humanos, duas fórmulas de leite foram fabricadas diferindo entre si apenas pela razão proteína do soro:caseína, sendo uma 60:40 e a outra 20:80. A absorção de zinco foi maior na fórmula com maior quantidade de proteína do soro quando comparada à de maior teor de caseína. Este efeito pode ocorrer porque os resíduos de treonina e serina fosforiladas em subunidades da caseína que se encontram parcialmente não digeridos podem se ligar ao zinco e reduzir sua biodisponibilidade^{37,43,57,81,82}.

Outra proteína estudada neste contexto é o isolado de proteína da soja, presente em refeições compostas e que possuem quantidades consideráveis de fitato, que pode reduzir a absorção de zinco⁵⁸. Um estudo realizado por Davidsson *et al.*¹⁴ avaliou a absorção de zinco por meio da técnica de radioisótopos em uma refeição líquida com diferentes fontes de proteínas (caseína bovina, proteínas do soro do leite bovino, albumina sérica bovina, ovoalbumina e isolado proteico de soja sem fitato) e outra sem adição de proteína. Foi observada uma redução significativa da absorção de zinco nas refeições-teste com a albumina sérica bovina (38%) e o isolado proteico de soja sem fitato (33,9%) em comparação à refeição-teste sem adição de proteína (45 a 49%).

Zinco-ferro

A deficiência de ferro é considerada um problema de saúde pública mundial e, por isso, vários programas envolvendo a fortificação e a suplementação do mineral têm sido empregados para melhorar o estado nutricional relativo a este nutriente. Em paralelo a este cenário, observa-se uma alta prevalência da deficiência marginal de zinco na população mundial, sugerindo que o aumento do fornecimento de ferro possa prejudicar a absorção deste mineral e agravar este quadro de deficiência nutricional⁵⁸.

Estudos realizados em animais e humanos mostram que a interação entre zinco e ferro pode ocorrer tanto pelo excesso de ferro interferindo na biodisponibilidade de zinco como também no sentido inverso⁷⁰. Estes minerais não são capazes de formar complexos de coordenação semelhantes e não competem pelo mesmo sítio de absorção; no entanto, estudos mostram que há uma interferência na absorção de zinco mediante altas concentrações de ferro⁸⁸. Um estudo realizado em humanos mostrou que a razão molar ferro:zinco de 25:1 inibiu a absorção de zinco quando estes minerais foram administrados com água. No entanto, ao avaliar a administração desses elementos em uma refeição, não foi observada nenhuma interação. Neste último caso, é provável que o zinco possa ser complexado a outros compostos e ser, ou não, absorvido por outras vias⁸³. A fortificação dos alimentos com ferro parece não interferir na absorção do zinco, exceto no caso de uma ingestão muito baixa do mineral.

Em aspectos metabólicos, diante de uma distribuição anormal de zinco no organismo e o aumento das concentrações deste mineral no eritrócito, é possível que possa ocorrer uma deficiência de ferro. O zinco pode ser incorporado enzimaticamente pela ferroquelatase na protoporfirina ao invés do ferro no estágio final da síntese do heme, formando assim a zinco-protoporfirina (ZPP), parâmetro utilizado para o diagnóstico de anemias^{61,68}. Mafra et al.⁶² encontraram concentrações elevadas de zinco eritrocitário (50 (7,2) µg/gHb) em pacientes com insuficiência renal crônica sem diálise. Ao avaliar os resultados hematológicos, os pacientes apresentaram baixas concentrações de ferritina e saturação da transferrina, enquanto os níveis séricos de ferro

estavam normais e a ZPP elevada. Dos 29 pacientes avaliados, 34,5% estavam deficientes em ferro. Assim, neste caso, a suplementação de ferro seria necessária para corrigir a deficiência de ferro e a distribuição anormal de zinco.

Zinco-vitamina A

A interação do zinco com a vitamina A possui importância tanto no aumento da biodisponibilidade do mineral mediante a presença de β -caroteno quanto no metabolismo da vitamina no organismo.

O zinco é essencial para a síntese da proteína ligadora de retinol (RBP), responsável pela mobilização e transporte da vitamina A do fígado para a circulação. O zinco pode ainda influenciar a conversão do β -caroteno em vitamina A por meio da retinol redutase, enzima dependente do mineral⁴⁴.

Em humanos, alguns estudos observaram que a suplementação com zinco aumenta as concentrações séricas de retinol. Um estudo realizado com mulheres gestantes observou que as concentrações de retinol sérico foram mais elevadas entre aquelas que receberam zinco durante a gravidez quando comparadas às que não receberam. Além disso, as concentrações de retinol no leite materno foram maiores entre aquelas que receberam suplementação de zinco. O estudo também observou que os bebês cujas mães receberam zinco durante a gravidez apresentaram menor prevalência de hipovitaminose A e maiores concentrações de retinol sérico em comparação aos filhos daquelas que não foram suplementadas com o mineral¹⁷.

A sinergia entre a vitamina A e o zinco também pode ter efeitos benéficos no tratamento do déficit estatural em crianças. Um estudo realizado com crianças pré-escolares na China observou que, após seis meses de suplementação, o grupo que recebeu vitamina A associada com zinco teve maior ganho de estatura e de estatura-para-idade (score-z) quando comparadas ao grupo que recebeu apenas vitamina A e ao que recebeu vitamina A associada a múltiplos micronutrientes. Dessa forma, os autores concluíram que a suplementação de zinco associada à vitamina A é a melhor maneira para tratar o déficit de estatura para idade em crianças¹¹.

Ao investigarem a coexistência dessas carências nutricionais em crianças na Indonésia, pesquisadores constataram que as crianças com deficiência de vitamina A apresentam 2,9 vezes mais chance de desenvolver deficiência de zinco quando comparadas às crianças sem deficiência desta vitamina¹⁶.

No Brasil, alguns estudos já avaliaram a ocorrência simultânea dessas deficiências em crianças pré-escolares. Na Paraíba, observou-se que as crianças com deficiência de zinco apresentam um risco 1,64 vez maior de desenvolver deficiência em vitamina A quando comparadas às crianças com zinco sérico adequado ($>65 \mu\text{g/dL}$)⁶⁹.

Esses efeitos podem ser explicados pelo fato de o β -caroteno aumentar a biodisponibilidade do zinco. Em um estudo *in vitro*, Gautam *et al.*²⁶ avaliaram a influência de vegetais ricos em β -caroteno na biodisponibilidade do zinco de cereais. Os autores adicionaram cenoura no arroz cozido e observaram um aumento na biodisponibilidade do zinco em até 40% quando comparado ao arroz puro. Para testar se o efeito positivo poderia ser atribuído, de fato, ao β -caroteno presente na cenoura, os pesquisadores também avaliaram o efeito da adição deste carotenoide isolado. Após a adição de 200 μg de β -caroteno em 100g de arroz cozido houve um aumento na biodisponibilidade do zinco em 55,8%. Esse efeito positivo do β -caroteno foi observado em todos os grãos examinados (arroz, sorgo, feijão e grão-de-bico).

A partir dessa observação, os mesmos pesquisadores conduziram uma pesquisa *in vivo* para avaliar o efeito do β -caroteno em ratos com deficiência de zinco. Os autores observaram que os animais cujas dietas foram suplementadas com cenoura tiveram melhor recuperação do *status* de zinco tanto no soro quanto em outros tecidos quando comparados ao grupo controle, que recebeu a mesma quantidade de zinco, porém sem a inclusão de cenoura na dieta²⁵.

A hipótese mais utilizada para explicar o mecanismo pelo qual o β -caroteno facilita a absorção intestinal de zinco refere-se à formação de um complexo com o mineral, mantendo-o solúvel no lúmen intestinal e prevenindo os efeitos inibitórios dos fitatos^{24,26}.

FUNÇÕES

O zinco desempenha três importantes papéis biológicos no organismo: catalítico, estrutural e regulatório. Por meio destes, o zinco tem papel crucial no sistema imune, atuando como anti-inflamatório, bem como no sistema de defesa antioxidante.

Papel catalítico

O zinco está envolvido na função biológica de mais de 300 enzimas do nosso organismo. Este mineral é considerado essencial e está diretamente envolvido na catálise e na cocatálise de enzimas que têm como função controlar diversos processos como a síntese de DNA, desenvolvimento cerebral, resposta comportamental, reprodução e desenvolvimento fetal, estabilidade de membrana, formação óssea, cicatrização de feridas, entre outros. Os sítios catalíticos abrangem três ligantes proteicos de coordenação mais uma molécula de água. Os sítios cocatalíticos são característicos por múltiplas enzimas que possuem dois ou mais átomos de zinco e/ou magnésio adjacentes um ao outro^{8,64}.

Papel estrutural

O zinco desempenha um papel estrutural e funcional em diversas proteínas envolvidas na replicação do DNA e na transcriptase reversa devido às suas propriedades físico-químicas. Além disso, exerce função importante em uma variedade de metaloproteínas^{64,94}.

Os íons de zinco são hidrofílicos e, portanto, não são capazes de atravessar a membrana celular por difusão passiva. Para tanto, o organismo dispõe de mecanismos de transporte do mineral já descritos anteriormente. Os íons de zinco estão presentes na informação genética, no estoque, na síntese e ação de peptídeos hormonais, bem como na estrutura e manutenção da cromatina e biomembranas⁹⁴.

Papel regulatório

O zinco pode atuar na regulação tanto da atividade enzimática como na estabilidade de proteínas como um íon ativador ou inibidor. Além disso, pode modular processos de transdução de sinais e atuar como modulador da neurotransmissão simpática em neurônios zinco-dependentes localizados na região anterior do cérebro, onde estão localizados o tálamo e o hipotálamo^{9,64}.

A regulação dinâmica da disponibilidade de zinco nos organismos eucariotos deve primeiro ser compartimentada e ter um par de tioneína/metatoneína, que por sua vez irão controlar desde concentrações picomolares até nanomolares do zinco celular metabolicamente ativo⁶³.

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE ZINCO

A avaliação da ingestão de zinco na dieta de uma determinada população pode fornecer informações sobre o seu risco relativo de deficiência, uma vez que a ingestão inadequada de zinco geralmente é a principal causa de deficiência na maioria das situações^{29,85}. Esta avaliação auxilia no diagnóstico nutricional, tornando possível perceber um risco potencial para o desencadeamento do problema, constituindo-se, assim, o primeiro indicador de risco nutricional²². Esta informação é fundamental para o desenvolvimento de intervenções baseadas em alimentos apropriados para a melhoria do estado nutricional relativo ao mineral.

Para a maioria dos grupos etários e fisiológicos, um método fatorial tem sido utilizado para estimar as necessidades de zinco. A necessidade fisiológica média é a quantidade de zinco que tem de ser absorvida para compensar as perdas endógenas (intestinais e não intestinais). As perdas não intestinais incluem urina, “perdas superficiais” (descamação da pele, cabelo, unhas, suor) e, em adolescentes e adultos, perdas pelo sêmen ou fluxo menstrual. Necessidades adicionais incluem a quantidade de zinco retida no tecido de crianças em fase de crescimento e mulheres grávidas, além do zinco transferido no leite materno em mulheres lactantes. As informações utilizadas para o cálculo das necessidades diárias de ingestão de zinco são descritas na Figura 29.2.

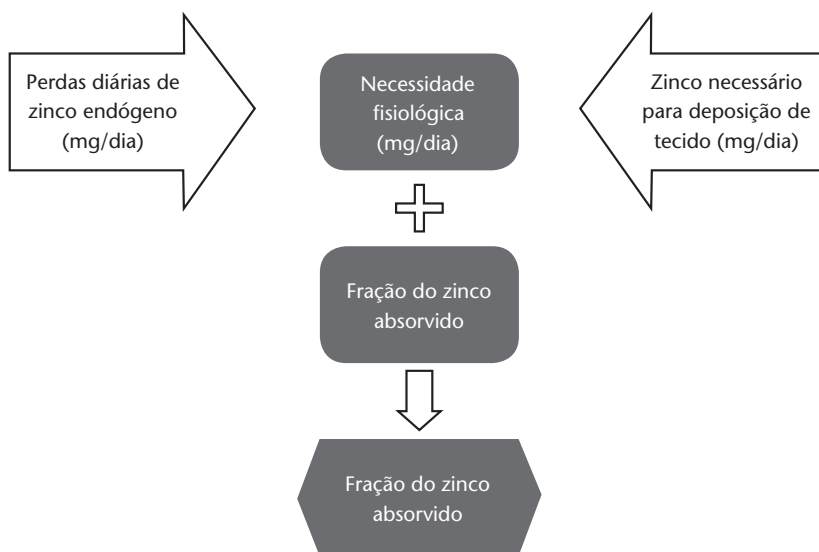


Figura 29.2. Informações utilizadas para o cálculo das necessidades diárias de ingestão de zinco⁴⁶.

A avaliação da ingestão dietética de zinco é importante não somente para observar a ingestão de zinco total, mas também para estimar a quantidade biodisponível desse mineral. Como já mencionado, o fitato causa efeito negativo na absorção de zinco e deve ser levado em consideração durante a avaliação do consumo alimentar^{34,46}. As dietas baseadas em cereais integrais ou tubérculos e quantidades insignificantes de alimentos de origem animal aumentam as necessidades dietéticas de zinco e, portanto, aumentam o risco de deficiência.

Pensando nisso, o Institute of Medicine (IOM) e o International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) propõem a avaliação qualitativa da biodisponibilidade do zinco na dieta baseada na razão molar fitato/zinco da mesma (Quadro 29.1).

A razão molar fitato/zinco é calculada pela divisão do total de fitato (mmol) pelo total de zinco da dieta (mmol). Para se obter as quantidades em mmol de zinco e fitato, adotam-se os seguintes fatores de conversão:

1 mmol de zinco = 65,4 mg de zinco

1 mmol de fitato = 660 mg de fitato

Quadro 29.1. Avaliação qualitativa da biodisponibilidade de zinco na dieta de acordo com as suas características e a razão molar fitato/zinco^{44,46}

Biodisponibilidade	Pontos de corte e características da dieta	
	IOM (2006)	IZiNCG (2004)
Alta	Dietas baseadas em cereais refinados, pobres em fibras e ácido fítico, com quantidade adequada de proteína animal Razão molar fitato/zinco <5	Dietas baseadas em cereais refinados Razão molar fitato/zinco ≤18
Média	Dietas mistas que contêm proteína animal e dietas vegetarianas não baseadas em cereais integrais Razão molar fitato/zinco 5 – 15	*
Baixa	Dietas baseadas em cereais integrais (>50% da energia proveniente de cereais integrais) e baixa ingestão de proteína animal. Alta ingestão de cálcio inorgânico (>1 g/dia) Razão molar fitato/zinco >15	Dietas baseadas em cereais integrais (>50% da energia proveniente de cereais integrais ou legumes e baixa ingestão de proteína animal) Razão molar fitato/zinco >18

* O IZiNCG não considera dietas com média biodisponibilidade de zinco.

As DRIs propostas pelo Institute of Medicine⁴⁴ não levam em consideração a biodisponibilidade da dieta na recomendação da ingestão de zinco (Tabela 29.2). Já o IZiNCG⁴⁶ apresenta recomendações baseadas na biodisponibilidade dietética do mineral (Tabela 29.3). A escolha da recomendação a ser utilizada irá depender da forma de avaliação dietética.

Tabela 29.2. Ingestão dietética de referência (DRI) para o zinco de acordo com os valores propostos pelo IOM, segundo a idade e o gênero⁴⁴

Idade	DRI (mg/dia)				
	EAR		RDA		UL
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
0 – 6 meses	2,0*		2,0*		4,0
7 – 12 meses	2,5	2,5	3,0	3,0	5,0
1 – 3 anos	2,5	2,5	3,0	3,0	7,0
4 – 8 anos	4,0	4,0	5,0	5,0	12,0
9 – 13 anos	7,0	7,0	8,0	8,0	23,0
14 – 18 anos	8,5	7,3	11,0	9,0	34,0
19 – 50 anos	9,4	6,8	11,0	8,0	40,0
≥ 51 anos	9,4	6,8	11,0	8,0	40,0
Gestantes (14 – 18 anos)	—	10,5	—	12,0	34,0
Gestantes (19 – 50 anos)	—	9,5	—	11,0	40,0
Lactantes (14 – 18 anos)	—	10,9	—	13,0	34
Lactantes (19 – 50 anos)	—	10,4	—	12,0	40,0

* AI – Ingestão adequada: é utilizada quando não há dados suficientes para estabelecer a RDA.

EAR – Necessidade média estimada: é o valor de ingestão diária que se estima que supra a necessidade de metade (50%) dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo.

RDA – Ingestão dietética recomendada: é o nível de ingestão dietética diária que é suficiente para atender as necessidades de praticamente todos (97 a 98%) os indivíduos saudáveis de um determinado grupo.

UL – Limite superior tolerável de ingestão: é o valor mais alto de ingestão diária continuada que aparentemente não oferece nenhum efeito adverso à saúde em quase todos os indivíduos.

Tabela 29.3. Recomendações de ingestão dietética de zinco (EAR) de acordo com os valores propostos pelo IZiNCG, segundo a idade, gênero e a biodisponibilidade de zinco na dieta⁴⁶

Idade	Gênero	EAR (mg/dia) segundo a biodisponibilidade de zinco na dieta	
		Adequada	Baixa
6 – 11 meses	M + F	3,0	4,0
1 – 3 anos	M + F	2,0	2,0

(continua)

Tabela 29.3. Recomendações de ingestão dietética de zinco (EAR) de acordo com os valores propostos pelo IZiNCG (2007), segundo a idade, gênero e a biodisponibilidade de zinco na dieta⁴⁶ (continuação)

Idade	Gênero	EAR (mg/dia) segundo a biodisponibilidade de zinco na dieta	
		Adequada	Baixa
4 – 8 anos	M + F	3,0	4,0
9 – 13 anos	M + F	5,0	7,0
14 – 18 anos	M	8,0	11,0
14 – 18 anos	F	7,0	9,0
>19 anos	M	10,0	15,0
>19 anos	F	6,0	7,0
Gestantes (<18 anos)	F	9,0	12,0
Gestantes (>19 anos)	F	8,0	10,0
Lactantes (<18 anos)	F	8,0	9,0
Lactantes (>19 anos)	F	7,0	8,0

IZiNCG – International Zinc Nutrition Consultative Group

EAR – Necessidade média estimada: é o valor de ingestão diária que se estima que supra a necessidade de metade (50%) dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo.

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE AVALIAÇÃO DO ZINCO

Os indicadores bioquímicos podem ser utilizados como um meio quantitativo de avaliação do estado nutricional de uma população. Tais indicadores podem ser úteis para identificar populações e subgrupos específicos que apresentem deficiência de zinco e podem, assim, ser usados para identificar grupos aos quais as intervenções devem ser direcionadas. Eles podem indicar a gravidade e extensão da deficiência, embora sejam necessárias informações adicionais para investigar a causa desta⁴⁶.

Zinco plasmático

O principal indicador recomendado pelo IZiNCG para avaliar o estado nutricional relativo ao zinco de uma população é a concentração do mineral no soro ou plasma. Ele é o indicador bioquímico mais utilizado e o único com dados populacionais de referência para diversas faixas etárias e condições fisiológicas (Tabela 29.4). As concentrações de zinco sérico não diferem das concentrações plasmáticas, portanto as referências utilizadas para avaliação sérica do mineral também se aplicam para avaliação plasmática deste²⁰.

O ponto de corte comumente utilizado para diagnóstico da deficiência em zinco em adultos é $<70 \mu\text{g/dL}$. Este valor é apropriado para amostras de sangue em jejum matinal, pois a concentração sérica/plasmática de zinco é significativamente maior quando o indivíduo encontra-se em jejum. Cerca de uma hora após uma refeição, essa concentração começa a diminuir, atingindo um platô após aproximadamente duas horas²⁸.

Tabela 29.4. Sugestões de pontos de corte para a avaliação da concentração sérica ou plasmática de zinco em estudos populacionais⁴¹

Faixa etária	Zinco sérico ou plasmático ($\mu\text{g/dL}$) ^a	
	Jejum matinal	Desjejum ^b
<10 anos	—	65
>10 anos		
Homens	74	70
Mulheres	70	66
Gestantes ^c		
1º trimestre	56	
2º trimestre	50	
3º trimestre	50	

Pontos de corte sugeridos pelo IZiNCG (2007) derivados do NHANES II

^a Para converter $\mu\text{g/dL}$ a $\mu\text{mol/L}$ utiliza-se o fator de conversão: $\mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dL} \div 6,54$

^b O desjejum é considerado quando a coleta de sangue foi realizada após a primeira refeição do dia. Para crianças <10 anos não estão disponíveis pontos de corte para amostras de sangue em jejum.

^c Em gestantes, a concentração sérica de zinco não sofre influência significativa do estado de jejum. Portanto, o ponto de corte é proposto independentemente do jejum.

Em virtude de mecanismos homeostáticos eficientes, a concentração plasmática de zinco em um indivíduo é mantida dentro de um intervalo relativamente estreito de valores, mesmo quando o consumo alimentar está abaixo ou acima da necessidade individual. Assim, reduções nas concentrações plasmáticas de zinco somente são detectadas quando a depleção de zinco for grave ou prolongada^{35,65,86}.

Zinco eritrocitário

A avaliação da concentração de zinco nos eritrócitos é pouco explorada na literatura, no entanto, constitui-se em uma avaliação que reflete o estado nutricional do indivíduo por um período mais longo, uma vez que a meia-vida dos eritrócitos é de 120 dias, sendo útil, portanto, para o diagnóstico de deficiência crônica de zinco⁸⁰.

Este parâmetro possui menor influência de processos inflamatórios em comparação ao plasma. Mesmo em indivíduos com resposta inflamatória aguda não são observadas variações significativas neste marcador, enquanto a concentração plasmática varia significativamente em resposta à inflamação^{66,91}.

O ponto de corte mais utilizado para avaliação do zinco eritrocitário é o proposto por Guthrie e Picciano³¹ para concentrações ajustadas pela hemoglobina, sendo consideradas adequadas aquelas entre 40 e 44 µg/g Hb.

A avaliação do zinco eritrocitário ajustado pela concentração de hemoglobina é uma forma de contornar a possível imprecisão associada à análise, evitando a distribuição desigual de amostragem em massa de eritrócitos, sendo considerada a melhor forma de expressar os resultados¹⁰⁰.

Contudo, vale ressaltar que não há padronização da unidade para essa mensuração nem valores de referência estabelecidos para crianças e adolescentes, dificultando as interpretações³⁰. A concentração de zinco eritrocitário aumenta significativamente durante os primeiros anos de vida. Até os quatro anos de idade essa concentração é significativamente menor que a observada em adultos, ressaltando que devem ser propostos pontos de corte específicos para as diversas faixas etárias⁴⁷.

Concentração de zinco no cabelo

O teor de zinco no cabelo reflete a quantidade do mineral disponível para os folículos capilares ao longo de um intervalo de tempo curto. Por exemplo, assumindo uma taxa normal de crescimento capilar, a quantidade de zinco na porção proximal do fio (1 a 2 cm distante do couro cabeludo) reflete a captação do mineral pelos folículos cerca de quatro a oito semanas antes da coleta da amostra²⁸. No entanto, as concentrações do mineral no cabelo podem sofrer variações de acordo com idade, sexo, estação do ano, taxa de crescimento do cabelo, gravidade da desnutrição e, até mesmo, com a cor do cabelo e uso de determinados cosméticos. Portanto, estes parâmetros devem ser levados em consideração durante esta avaliação³⁰.

A concentração de zinco no cabelo inferior a 70 µg/g está associada com a presença de sinais clínicos de deficiência do mineral, sendo, portanto, utilizada como ponto de corte para este indicador. Entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer pontos de corte de acordo com a idade e o gênero²⁸.

Zinco na urina

A excreção urinária de zinco é proporcional à sua ingestão ou estado nutricional. A deficiência do mineral promove redução na sua excreção pelos rins. Entretanto, algumas condições patológicas podem promover hiperzincúria mesmo quando o indivíduo apresenta deficiência do mineral, como anemia falciforme, cirrose hepática, sepse, doença renal e alguns tipos de tratamentos anti-hipertensivos²⁸.

Dessa forma, a avaliação da excreção urinária de zinco é útil apenas em indivíduos aparentemente saudáveis. Os níveis de zinco na urina variam de 300 a 600 µg/dia. Em geral, a coleta da urina de 24 horas é recomendada devido a variações no período do dia em que ocorre maior excreção do mineral²⁸.

Atividades das enzimas dependentes de zinco

Várias enzimas dependentes de zinco foram investigadas como possíveis biomarcadores do estado de zinco no plasma, eritrócitos ou em tipos específicos de células. Elas incluem a fosfatase alcalina, ecto-5'-nucleotidase, ácido delta-aminolevulínico desidratase, enzima conversora da angiotensina-1, alfa-D-manosidase, superóxido dismutase extracelular (EC-SOD) e nucleosídeo fosforilase³⁰.

Destas enzimas, a atividade da fosfatase alcalina no soro, eritrócitos ou membranas de eritrócitos é uma das mais estudadas. Entretanto, os resultados têm sido inconsistentes, provavelmente pela baixa especificidade desta enzima. Em geral, a atividade da fosfatase alcalina é reduzida em estados graves de deficiência de zinco, mas não na deficiência moderada^{50,71}.

Em contraste, a atividade da ecto-5'-nucleotidase no plasma ou em linfócitos pode ser ainda mais promissora. Esta enzima é derivada da superfície celular de CD73. Alguns estudos observaram mudanças na sua atividade quando houve alterações no consumo de zinco. Em linfócitos, há uma resposta positiva após 4 a 8 semanas de restrição de zinco⁹².

Metalotioneínas

As metalotioneínas (MT) compreendem um grupo de proteínas intracelulares que podem se ligar tanto a metais essenciais quanto a metais tóxicos. A expressão de MT sofre ação direta da disponibilidade de zinco. Quando há excesso do mineral a expressão de MT aumenta, diminuindo durante a deficiência. Dessa forma, a dosagem desta proteína tem sido discutida como um bom biomarcador do estado de zinco.

Entretanto, as concentrações plasmáticas de metalotioneína sofrem influência de diversos processos patológicos, como infecção e estresse metabólico, podendo aumentar significativamente nestas condições. Tendo em vista que a própria MT pode regular a sua expressão, seguindo um circuito de *feedback* negativo – quando a concentração desta proteína encontra-se elevada a sua

expressão é diminuída – este biomarcador possui vieses importantes a serem considerados, não sendo muito utilizado^{2,40,76}.

Técnicas moleculares

Nos últimos anos, os avanços das pesquisas em nível molecular tornaram-se uma nova ferramenta para a avaliação do estado nutricional de indivíduos em relação ao zinco, permitindo avaliar a expressão de proteínas transportadoras e elucidando mecanismos transcricionais envolvidos na homeostase do mineral^{18,33}. As proteínas transportadoras de zinco são proteínas de membrana que asseguram o transporte de íons de zinco através das diversas estruturas celulares. As células humanas apresentam duas grandes famílias de transportadores de zinco – ZNT e ZIP – especializadas na captura, efluxo e compartimentalização do mineral, ajudando a manter a homeostase intracelular e corporal^{15,55,84}.

Dentre as proteínas destacadas como potenciais biomarcadores do estado nutricional relativo ao zinco, destacam-se a ZNT1 e a ZIP1, pois respondem de forma direta à deficiência ou ingestão de zinco⁵. Entretanto, diversos fatores podem interferir no resultado: o tipo de tecido ou célula estudada, a forma de coleta, o método de quantificação e a forma de avaliação da expressão destas proteínas (expressão de mRNA ou da proteína funcional). Dessa forma, são necessárias padronizações rigorosas para que os estudos possam ser conduzidos visando avaliar este parâmetro como um biomarcador para o zinco.

DEFICIÊNCIA EM ZINCO

A deficiência em zinco é considerada uma das deficiências nutricionais de maior importância epidemiológica, com grandes repercussões no contexto da saúde pública em todo o mundo⁴⁶. O seu desenvolvimento pode ser atribuído a pelo menos cinco causas gerais que ocorrem de forma isolada ou em combinação. Estas incluem ingestão inadequada, aumento das necessidades, má ab-

sorção, perdas aumentadas e utilização prejudicada⁸⁹. A ingestão inadequada de zinco geralmente é a principal causa de deficiência na maioria das situações^{29,85}.

De acordo com a estimativa mais recente, aproximadamente 17,3% de toda a população mundial apresenta risco de ingestão inadequada deste mineral¹⁰². O Brasil enquadra-se em um nível de risco médio; uma parcela de 20,3% da população apresenta risco de ingestões inadequadas do mineral e 10,5% das crianças têm crescimento deficitário⁴⁵. De acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada entre os anos de 2008-2009 sobre consumo alimentar, a prevalência de inadequação da ingestão de zinco varia de 18,2% entre os adolescentes até 38,4% entre os idosos¹⁰.

Os principais sinais clínicos da deficiência de zinco são anorexia, alterações no paladar (hipogeusia), alopecia, diarreia, intolerância à glicose, hipogonadismo, disfunções imunológicas, lesões cutâneas e oculares. As consequências funcionais da deficiência em zinco incluem desde o comprometimento do crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes até prejuízos no sistema imunológico, com aumento da prevalência e incidência de infecções na infância, como diarreia e pneumonia, podendo resultar em aumento das taxas de mortalidade^{44,45}.

Estimou-se que, em 2004, esta deficiência foi responsável por 4,4% das mortes entre crianças de 6 a 59 meses de idade e 1% das mortes em todo o mundo, sendo a responsável por 14,4% das mortes por diarreia, 10,4% das mortes por malária e 6,7% das mortes por pneumonia entre crianças de 6 a 59 meses nas regiões da América Latina, África e Ásia¹⁰¹.

Subgrupos populacionais com alto risco de deficiência de zinco devem ser identificados sob a base de características como idade, estado fisiológico e presença de algumas condições patológicas. Nesse contexto, as crianças, as gestantes e os idosos apresentam risco importante de desenvolvimento desta deficiência, devendo ser avaliados tanto por indicadores indiretos do estado nutricional quanto por indicadores bioquímicos e de consumo alimentar⁴⁵.

Os indicadores funcionais ou indiretos podem ser úteis para a identificação de populações que possam estar em risco elevado para a deficiência de zinco, mas seria de valor limitado em quantificar a prevalência da deficiência na população. Em crianças, o parâmetro de avaliação funcional mais conhe-

cido associado com o risco de deficiência de zinco em populações é a estatura para a idade²³, uma vez que distúrbios nutricionais, independentemente de suas etiologias, invariavelmente afetam o crescimento infantil⁸⁷. A deficiência de micronutrientes, especialmente de zinco, é considerada um dos fatores de risco mais determinantes do déficit de crescimento em crianças⁷⁵.

A avaliação da ingestão alimentar, mesmo sendo um indicador indireto do estado nutricional, como afirmam Fidelis e Osório²², auxilia no diagnóstico nutricional, tornando possível perceber um risco potencial para o desencadeamento do problema, constituindo-se, assim, o primeiro indicador de risco nutricional.

A anemia por deficiência de ferro é outra informação sugestiva sobre o risco de deficiência de zinco. Embora a deficiência de ferro não cause a deficiência de zinco, a distribuição de ferro e zinco nos alimentos, bem como os componentes da dieta que modificam a sua absorção, são semelhantes, sugerindo um risco comparável para a deficiência. Por conseguinte, a prevalência de anemia pode ser utilizada como evidência sugestiva do risco de deficiência de zinco⁴⁵.

FONTES ALIMENTARES

O zinco é amplamente distribuído nos alimentos (Tabela 29.5). Alimentos ricos em zinco incluem carne vermelha, alguns frutos do mar, grãos integrais e alguns cereais matinais fortificados. Tendo em vista que o zinco é encontrado principalmente no gérmen e no farelo (casca) dos grãos, cerca de 80% do mineral é perdido durante a moagem. Dessa forma, os grãos integrais tendem a ser mais ricos em zinco que os grãos refinados não fortificados.

A combinação entre o aumento no consumo de alimentos de origem animal, que contêm elevado teor de zinco, com a redução do teor de fitatos, que prejudicam a sua absorção, é a maneira preferencial de melhorar a ingestão e a biodisponibilidade do mineral na dieta. Os métodos caseiros de preparação e processamento de alimentos podem reduzir o conteúdo de fitato dos mesmos. Tais métodos são baseados na indução das fitases pre-

sentos nos alimentos vegetais e na hidrólise enzimática do ácido fítico por meio da germinação e fermentação, bem como na difusão em água do fitato solúvel, por meio do remolho, que também remove outros componentes antinutricionais, como saponinas⁴².

Tabela 29.5. Conteúdo de zinco em alimentos (por 100g de parte comestível)⁹³

Alimentos por grupo	Zinco (mg)
Pescados e frutos do mar	
Atum em conserva	0,6
Bacalhau refogado	0,6
Camarão cozido	1,2
Caranguejo cozido	5,7
Manjuba frita	3,2
Merluza frita	0,6
Ostra cozida*	39,0
Ostra crua*	27,0
Peixe lambari frito	5,6
Pescada branca frita	1,1
Pintado assado	2,1
Salmão grelhado (com pele)	0,6
Sardinha em conserva	1,6
Carnes e ovos	
Acém (sem gordura) cozido	8,0
Charque cozido	6,1
Contra-filé (sem gordura) grelhado	5,1
Coxa de frango assada	2,6
Fígado bovino grelhado	4,0
Lombo suíno assado	1,8
Músculo bovino cozido	6,4

(continua)

Tabela 29.5. Conteúdo de zinco em alimentos (por 100g de parte comestível)⁹³
(*continuação*)

Alimentos por grupo	Zinco (mg)
Ovo de galinha inteiro (frito)	1,5
Peito de frango assado	1,0
Pernil de porco assado	3,3
Cereais e derivados	
Arroz integral cozido	0,7
Arroz branco cozido	0,5
Aveia em flocos	2,6
Farinha de milho	0,6
Pão de forma integral	1,6
Pão francês	0,8
Pipoca	2,0
Leguminosas e derivados	
Amendoim torrado	2,1
Feijão carioca cozido	0,7
Feijão preto cozido	0,7
Feijão fradinho cozido	1,1
Lentilha cozida	1,1
Nozes e sementes	
Amêndoa torrada e salgada	2,6
Castanha-de-caju torrada e salgada	4,7
Castanha-do-brasil crua	4,2
Semente de gergelim	5,2
Semente de linhaça	4,4
Noz crua	2,1
Leite e derivados	
iogurte natural	0,4

(*continua*)

Tabela 29.5. Conteúdo de zinco em alimentos (por 100g de parte comestível)⁹³
(*continuação*)

Alimentos por grupo	Zinco (mg)
Leite de vaca integral	0,4
Queijo minas frescal	0,3
Queijo prato	3,5
Ricota	0,5
Frutas, verduras, hortaliças, tubérculos e raízes	
Abacaxi	0,1
Alface crespa	0,3
Banana-maçã	0,1
Batata-doce cozida	0,1
Batata-inglesa cozida	0,2
Beterraba crua	0,5
Brócolis cozido	0,2
Genoura crua	0,2
Couve-manteiga crua	0,4
Laranja	0,1
Mamão	0,1
Mandioca cozida	0,2
Manga	0,1
Maracujá	0,4
Tomate cru	0,1

*Dados provenientes de Hands³⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABU-HAMDAN, D.K.; MIDGAL, S.D.; WHITEHOUSE, R.; et al. Renal handling of zinc: effect of cysteine infusion. *Am. J. Physiol.*, v.241, p.487-94, 1981.
2. ALLAN, A. K. et al. Lymphocyte metallothionein mRNA responds to marginal zinc intake in human volunteers. *Brit. J. Nutr.*, v. 84, p. 747-756, 2000.

3. ALLEN, L. H. Zinc and micronutrient supplements for children. *The Am. J. Clin. Nutr.*, v. 68, n. 2, p. 495S-498S, 1998.
4. ALLEN, L. H. et al. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: WHO/FAO, p.376, 2006.
5. ANDREE, K. B.; KIM, J.; KIRSCHKE, C. P. et al. Investigation of lymphocyte gene expression for use as biomarkers for zinc status in humans. *J. Nutr.*, n. 134, p. 1716-1723, 2004.
6. BAER, M.T.; KING, J.C. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.39, p.556-570, 1984.
7. BAHL, R.; BHANDARI, N.; SAKSENA, M.; et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6 to 35-month-old children with acute diarrhea. *J. Pediatr.*; v. 141, p.677-82, 2002.
8. BARCELOUX, D. G. Zinc. *Clin Toxicol.* v.37, p.279-292, 1999.
9. BEYERSMANN, D. Homeostasis and cellular functions of zinc. *Mat Wiss U Werkstofftech*, v.33, p. 764-769, 2002.
10. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. *Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.
11. CHEN, L.; LIU, Y.; GONG, M.; et al. Effects of vitamin A, vitamin A plus zinc, and multiple micronutrients on anemia in preschool children in Chongqing, China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 21, n. 1, p. 3-11, 2012.
12. CHUNG, C.S.; STOOKEY, J.D.; DARE, D. Current dietary zinc intake has a greater effect on fractional zinc absorption than does longer term zinc consumption in health adult men. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 87, p. 1224-1229, 2008.
13. COUSINS, R. J.; MCMAHON, R. J. Integrative aspects of zinc transporters. *J. Nutr.*, v.130, s. 5, p.1384-1387, Filadélfia, 2000.
14. DAVIDSSON, L. et al. Zinc absorption in adult humans: the effect of protein sources added to liquid test meals. *British Journal of Nutrition*, v. 75, n. 04, p. 607-613, 1996.
15. DEVIRGILIIS, C.; ZALEWSKI, P.D.; PEROZZI, G. et al. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutation Res.*, v. 622, n. 1, p. 84-93, 2007.
16. DIJKHUIZEN, M.A.; WIERINGA, F.T.; WEST, C.E. et al. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 73, n. 4, p. 786-91, 2001.
17. DIJKHUIZEN, M. A.; WIERINGA, F. T.; WEST, C. E. Zinc plus β -carotene supplementation of pregnant women is superior to β -carotene supplementation alone in improving vitamin A status in both mothers and infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 80, n. 5, p. 1299-1307, 2004.
18. EIDE, D.J. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim Biophys Acta*, v. 1763, n. 7, p. 711-722, 2006.
19. ELLIS, R. et al. Phytate:zinc and phytate x calcium:zinc millimolar ratios in self selected diets of Americans, Asian Indians and Nepalese. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v.87, p.1043-1047, 1987.
20. ENGLISH, J. L., HAMBIDGE, K.M. Plasma and serum zinc concentrations: effect of time between collection and separation. *Clin. Chim. Acta.*, v. 175, p. 211-5, 1988.

21. FAO/WHO. *Expert Consultation on Human Vitamin and mineral requirements, vitamin and mineral requirements in human nutrition: Report of joint FAO/WHO expert consultation*. 2.ed. Bangkok, Tailândia, 2004, p. 341.
22. FIDELIS, C. M. F.; OSÓRIO, M. M. Consumo alimentar de macro e micronutrientes de crianças menores de cinco anos no Estado de Pernambuco, Brasil. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, v. 7, n. 1, p. 63-74, 2007.
23. FISCHER WALKER, C. L.; BLACK, R. E. Functional indicators for assessing zinc deficiency. *Food Nutr. Bull.*, v. 28 (suppl), p. S454-79, 2007.
24. GARCÍA-CASAL, M. N. et al. Vitamin A and β -carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *The Journal of Nutrition*, v. 128, n. 3, p. 646-650, 1998.
25. GAUTAM, S.; PLATEL, K.; SRINIVASAN, K. Assessment of zinc deficiency and effect of dietary carrot, amchur and onion on zinc status during repletion in zinc deficient rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 92, n. 1, p. 165-170, 2012.
26. GAUTAM, S.; PLATEL, K.; SRINIVASAN, K. Influence of β -carotene-rich vegetables on the bioaccessibility of zinc and iron from food grains. *Food Chemistry*, v. 122, n. 3, p. 668-672, 2010.
27. GEISSLER, C.; POWERS H. *Human nutrition*. Elsevier Churchill Livingstone. 11.ed. Londres, 2005.
28. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessments*. 2.ed. Nova York: Oxford University Press, 2005.
29. GIBSON, R.S. Zinc nutrition in developing countries. *Nutr. Res. Rev.*, v. 7, p. 151-73, 1994.
30. GIBSON, R.S.; HESS, S.Y.; HOTZ, C.; BROWN, K.H. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br. J. Nutr.*, v. 99, suppl. 3, p. S14-23, 2008.
31. GUTHRIE, H.A.; PICCIANO, M.F. Micronutrient minerals. In: GUTHRIE, H. A.; PICCIANO, M.F. (eds.). *Human Nutrition*. Nova York: Mosby, 1994. p. 351-357.
32. HALSTED, J. A. et al. Zinc deficiency in man: the Shiraz experiment. *The American Journal of Medicine*, v. 53, n. 3, p. 277-284, 1972.
33. HAMBIDGE, M. Human zinc deficiency. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 5, p. 1344S-1349S, 2000.
34. HAMBIDGE, K. M.; MILLER, L. V.; WESTCOTT, J. E.; et al. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 91, n. 5, p. 1478S-1483S, 2010.
35. HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J. Nutr.*, v.133 (suppl. 3), p. 948S-55S, 2003.
36. HANDS, E.S. *Nutrients in food*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
37. HEGENAUER, J. et al. Iron-supplemented cow milk. Identification and spectral properties of iron bound to casein micelles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 27, n. 6, p. 1294-1301, 1979.
38. HEMPE, J. M.; COUSINS, R. J. Cystein-rich intestinal protein and intestinal metallothionein: an inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J. Nutr.*, v. 122, p.89-95, 1992
39. HENRIQUES, G. S; HIRATA, M. H.; COZZOLINO, S. M. F. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma

- testicular da enzima conversora de angiotensina. *Rev. Nutr.*, v.16, n. 3, p.333-345, Campinas, 2003.
40. HEUCHEL, R. et al. The transcription factor MTF-1 is essential for basal and heavy metal-induced metallothionein gene expression. *Embo J.*, v. 13, p. 2870–2875, 1994.
 41. HOTZ, C.; PEERSON, J. M.; BROWN, K.H. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976–1980). *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, p. 756-64, 2003.
 42. HOTZ, C.; GIBSON, R. S. Traditional Food-Processing and Preparation Practices to Enhance the Bioavailability of Micronutrients in Plant-Based Diets. *J. Nutr.*, n. 137, p. 1097-1100, 2007.
 43. HURRELL, R.F. et al. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 49, n. 3, p. 546-552, 1989.
 44. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington: The National Academy Press; 2006.
 45. [IZINCG] INTERNATIONAL ZINC NUTRITION CONSULTATIVE GROUP. Report of a WHO/Unicef/Iaea/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators, held in IAEA Headquarters. In: DE BENOIST, B.; DARNTON-HILL, I.; DAVIDSSON, L.ET AL. (eds.). *Food Nutr. Bull.* v. 28, n. 3 (suppl.), p. S399–S485, 2007.
 46. IOLASCON, A.; PERRONE, L. Erythrocytic zinc content during childhood. *Acta haematologica*, v. 73, n. 2, p. 114-116, 1985.
 47. [IZINCG] INTERNATIONAL ZINC NUTRITION CONSULTATIVE GROUP; HOTZ, C.; BROWN, K. H. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr. Bull.*, v. 25, n. 1 (suppl. 2), p.S99–203, 2004.
 48. JACKSON, M.J. Physiology of zinc: general aspects. In: MILLS, C.F. (ed.). *Zinc in human biology*. p.323-233. Londres: Springer-Verlag; 1989.
 49. KING, J. C.; SHAMES, D. M.; LOWE, N. M. et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 74, p. 116-124, 2001.
 50. KING, J.C.; SHAMES, D.M.; WOODHOUSE, L.R. Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.* v.130, p. 1360S-1366S, 2000.
 51. KNUDSEN, E.; SANDSTRÖM, B.; SOLGAARD, P. Zinc, copper and magnesium absorption from a fibre-rich diet. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 10, n. 2, p. 68-76, 1996.
 52. KREBS, N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J. Nutr.*, v.130, p.1374-1377S, 2000.
 53. KREBS, N. F.; HAMBIDGE, K. M. Zinc in metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals*. v.14, p.397-412, 2001.
 54. LIUZZI, J.P.; BOBO, J.A.; LICHTEN, L.A.; et al. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 101, n. 40, p. 14355–14360, 2004.
 55. LIUZZI, J. P.; COUSINS, R. J. Mammalian zinc transporters. *Ann. Rev. Nutr.*, v.24, p.151-172, 2004.
 56. LONNERDAL, B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.*, v.130, p.S1378-S1383, 2000.

57. LÖNNERDAL, B. et al. The effect of individual components of soy formula and cows' milk formula on zinc bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 40, n. 5, p. 1064-1070, 1984.
58. LÖNNERDAL, B. O. Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 5, p. 1378S-1383S, 2000.
59. LOPEZ, H.W.; LEENHARDT, F.; COUNDRAY, C.; et al. Minerals and phytic acid interactions: Is it a real problem for human nutrition?. *Int. J. Food Sci Tech.*, v.37, p.727-739, 2002.
60. MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev. Nutr.*, v.17, n. 1, p.79-87. Campinas, 2004.
61. MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Zinco protoporfirina como parametro de deficiencia de ferro na insuficiencia renal cronica. *J. Bras. Nefrol.*, v.22, n.3, p.152-156, 2000.
62. MAFRA, D.; CUPPARI, L.; COZZOLINO, S. M. F. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *Journal of Renal Nutrition*, v. 12, n. 1, p. 38-41, 2002.
63. MARET, W. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J. Nutr.*, v.133 (Suplemento 1), p. S1460-S1462, 2003.
64. MOCCHEGIANI, E.; MUZZIOLI, M.; GIACCONI, R. Zinc and immunoresistance to infections in ageing: new biological tools. *Trends Pharmacol. Sci.*, v.21, p.205-208, 2000.
65. NEGGERS, Y.H.; GOLDENBERG, R.L.; TANURA, T.; et al. Plasma and erythrocyte zinc concentrations and their relationship to dietary zinc intake and zinc supplementation during pregnancy in low-income African-American women. *J. Am. Diet. Assoc.* v. 97, p. 1269-1274, 1997.
66. OAKES, E.J.; LYON, T.D.; DUNCAN, A.; et al. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. *Clinical Nutrition*, v. 27, n. 1, p. 115-120, 2008.
67. OTTEN, J. J.; HELLWIG, J. P.; MEYERS, L. D. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. *The National Academies*, p.407, 2006.
68. PAIVA, A. A.; RONDÓ, P. H. C.; GUERRA-SHINOHARA, E. M. Parâmetros de avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev. Saúde Pública*, v.34, n.4, p.421-426, 2000.
69. PEDRAZA, D. F.; SALES, M. C. Isolated and combined prevalence of anemia, vitamin A deficiency and zinc deficiency in preschool children 12-72 months for the government of Paraíba. *Revista de Nutrição*, v. 27, n. 3, p. 301-310, 2014.
70. PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública*, v. 27, n. 4, p. 266-70, 1993.
71. PINNA, K.; WOODHOUSE, L.R.; SUTHERLAND, B.; et al. Exchangeable zinc pool masses and turnover are maintained in healthy men with low zinc intakes. *J. Nutr.*, v. 131, 2288-2294, 2001.
72. PRASAD, A. S.; HALSTED, J. A.; NADIMI, M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *The American Journal of Medicine*, v. 31, n. 4, p. 532-546, 1961.
73. PRASAD, A. S.; MIALE, A.; FARID, Z.; et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism, and dwarfism. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 61, p.537-49, 1963.

74. RAULIN, J. Chemical studies on vegetation. *Ann. Sci. Nat.*, v. 11, n. 1869, p. 93-99, 1869.
75. RIVERA, J.A.; HOTZ, C.; GONZÁLEZ-COSSÍO, T.; et al. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: a review of results from community-based supplementation trials. *J. Nutr.*, v. 133, n. 11, p. 4010S-20S, 2003.
76. RYU, M. S. et al. Genomic analysis, cytokine expression, and microRNA profiling reveal biomarkers of human dietary zinc depletion and homeostasis. *PNAS*, v. 108, n. 52, p. 20970-20975, 2011.
77. SALGUEIRO, M. J. et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutrition Research*, v. 20, n. 5, p. 737-755, 2000.
78. SANDSTEAD, H. H.; FREELAND-GRAVES, J. H. Dietary phytate and hidden zinc deficiency. *J. Trace Elements in Medicine and Biology*. v.28, p.414-417, 2014
79. SANDSTEAD, H. H.; PRASAD, A. S.; SCHULERT, A. R.; et al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations, and response to treatment. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.20, p.422-42. 1967.
80. SANDSTRÖM, B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. *Food Nutr. Bull*, v. 22, n. 2, p. 133-137, 2001.
81. SANDSTRÖM, B. et al. Zinc absorption from composite meals. I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 33, n. 4, p. 739-745, 1980.
82. SANDSTRÖM, B.; CEDERBLAD, Å.; LÖNNERDAL, B. O. Zinc absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas. *American Journal of Diseases of Children*, v. 137, n. 8, p. 726-729, 1983.
83. SANDSTRÖM et al. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *The Journal of Nutrition*, v. 115, n. 3, p. 411-414, 1985.
84. SEVE, M.; CHIMIENTI, F.; DEVERGNAS, S.; et al. In silico identification and expression of SLC30 family genes: Na expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zinc transporters tissue expression. *BMC Genomics*, v. 5, p. 32, 2004.
85. SHRIMPTON, R. Zinc deficiency: Is it widespread but under-recognized? *ACC/SCN News*, v. 9, p. 24-7, 1993.
86. SIAN, L.; MINGYAN, Y.; MILLER, L.V.; et al. Zinc absorption and intestinal losses of endogenous zinc in young Chinese women with marginal zinc intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 63, p. 348-353, 1996.
87. SIGULEM, D.M.; DEVINCENZI, M.U.; LESSA, A.C. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *Jornal de Pediatria*, v. 76, (Sup. 3), 2000.
88. SOLOMONS, N. W.; JACOB, R. A. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 34, n. 4, p. 475-482, 1981.
89. SOLOMONS, N.W.; COUSINS, R.J. Zinc. In: SOLOMONS, N.W.; ROSENBERG, I.H. (eds.). *Absorption and malabsorption of mineral nutrients*. Nova York: Alan R. Liss, 1984.
90. SOMMER, A. L.; LIPMAN, C. B. Evidence on the indispensable nature of zinc and boron for higher green plants. *Plant physiology*, v. 1, n. 3, p. 231, 1926.
91. STEFANOWICZ, F.; GASHUT, R.A.; TALWAR, D.; et al. Assessment of plasma and red cell trace element concentrations, disease severity, and outcome in patients with critical illness. *Journal of Critical Care*, v. 29, n. 2, p. 214-218, 2014.

92. SUNDERMAN, F.W. The clinical chemistry of 50nucleotidase activity. *Clin. Chem.* 13, 903–910, 1990.
93. [TACO] TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. Nepa-Unicamp, 2006.
94. TAPIERO, H.; TEW, K.D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother*, v.57, p.399-411, 2003.
95. TODD, W. R.; ELVEHJEM, C. A.; HART, E. B. Zinc in the nutrition of the rat. *American Journal of Physiology – Legacy Content*, v. 107, n. 1, p. 146-156, 1933.
96. TORRE, M. et al. Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral bioavailability. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, Cleveland, v.1, n.1, p.1-22, 1991.
97. TUBEK, S. Selected zinc metabolism parameters in premenopausal and postmenopausal women with moderate and severe primary arterial hypertension. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 116, p.249-256, 2007.
98. TUERK, M.J.; FAZEL, N. Zinc deficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v.25, p.135-143, 2009.
99. VALLEE, B.L., FALCHUK, H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.*, v.73, n. 1, p.79-117, 1993.
100. VITOUX, D.; ARNAUD, J.; CHAPPUIS, P. Are copper, zinc and selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology? *J. Trace Elements Med. Biol.*, v. 13, n. 3, p. 113-128, 1999.
101. WALKER, C.L.; EZZATI, M.; BLACK, R.E. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 63, p. 591-7. 2009.
102. WESSELLS, K.R.; SINGH, G.M.; BROWN, K.H. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. *PLoS One*, v. 7, n. 11, 2012.



SELÊNIO

Janaina Lombello Santos Donadio
Irland Barroncas Gonzaga Martens
Andreas Martens
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O selênio é um mineral essencial para o homem em microquantidade. O nome selênio vem do grego *selene*, que significa lua. O nome foi escolhido porque esse elemento tem características químicas semelhantes ao telúrio, que, em grego, significa terra. O selênio foi descoberto em 1817, pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius e, a partir desse evento, foi possível registrar na história desse semimetal cinco momentos importantes para a saúde humana¹⁰⁶. De início, o selênio foi considerado cancerígeno e altamente tóxico⁸¹. Em 1957, Schwartz e Foltz descobriram sua essencialidade para mamíferos, como o princípio ativo no fígado que poderia substituir a vitamina E nas dietas de animais para a prevenção de lesões hepáticas, musculares e vasculares^{27,101,119}. Rotruck, em 1973, descobriu que o selênio era um componente essencial da enzima glutationa peroxidase¹²². O quarto momento foi considerado o mais importante, quando, em 1979, foi reconhecida sua essencialidade na nutrição humana, com o diagnóstico da doença de Keshan, uma cardiomiopatia descoberta por cientistas chineses⁷⁹ em uma área da China deficitária em selênio, de onde provém o nome dado à doença^{4,40,119,130}. Esse marco mudou o enfoque das pesquisas relacionadas a esse

nutriente e levou vários pesquisadores a novas investigações, que evoluíram para o momento atual, no qual se atribuem várias funções ao selênio, entre elas redução dos peróxidos orgânicos e inorgânicos, formados nas reações dos radicais livres, nos meios intra e extracelular; ação anticancerígena; potencialização do sistema imunológico; participação na conversão de T_4 em T_3 ; destoxificação do organismo contra metais pesados e xenobióticos; estabilização do metabolismo do ácido araquidônico; além de favorecer a síntese da metionina a partir da homocisteína, que pode diminuir o risco de doenças cardiovasculares^{33,97,101,119}.

Outra descoberta recente é o papel mediador do selênio na ação da insulina, por meio de mecanismos moleculares ainda não completamente elucidados. Todavia, ainda são necessários estudos para explicar os vários mecanismos fisiológicos de ação do selênio. Atualmente, são conhecidos 25 genes que codificam selenoproteínas nos mamíferos⁸², mas somente 13 foram isoladas e apenas 11 têm função definida para os humanos. Os avanços das pesquisas na área de genômica nutricional estão possibilitando um maior entendimento da influência do selênio na expressão gênica e de como fatores genéticos podem alterar a resposta interindividual a um nutriente⁶³. A determinação das concentrações de selênio nos compartimentos biológicos ainda é tarefa difícil, pois depende de técnicas analíticas laboriosas ou de equipamentos sofisticados de alto custo. A primeira *recommended dietary allowance* (RDA) para ingestão diária de selênio foi feita em 1980 pelo National Research Council – NRC (Food and Nutrition Board), modificada em 1989 e atualizada em 2001. Neste capítulo, todos esses assuntos serão detalhados, possibilitando um conhecimento amplo e atual sobre o efeito do selênio na saúde humana^{16,35,77,80,125}.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO SELÊNIO

O selênio ocupa o 70º lugar em abundância na natureza entre os 98 elementos existentes na crosta terrestre¹⁰². No processo evolutivo da Terra, incorporou-se ao solo vindo dos magmas e gases vulcânicos, porém, após o degelo da Era Glacial, esse semimetal e o iodo foram carreados de algumas

áreas do globo terrestre⁸⁰. Portanto, a distribuição do selênio na natureza é heterogênea, de acordo com o registro de vários autores^{4,10,39,43,49,80,99,102,119,120}.

A maioria dos solos apresenta grande variação na concentração de selênio, que pode ir de menos 0,1 µg/g até 1 mg/g. Com exceção de solos muito pobres em selênio e os seleníferos, em geral, os solos contêm entre 1 e 1,5 µg/g desse nutriente^{102,119}. Solos com menos de 0,05 µg/g de selênio propiciam dietas com concentrações menores que 0,1 µg/g, e, em geral, provocam deficiência nesse elemento. Por outro lado, solos com mais de 5 µg/g de selênio contribuem com dietas que podem promover a intoxicação por esse elemento¹⁰².

A concentração de selênio encontrada nos solos é dependente de fatores geoquímicos, especialmente o pH e a natureza da rocha originária dos solos (Figura 30.1). Enquanto rochas ígneas, de origem vulcânica, ricas em granito e basalto são pobres em selênio, rochas de origem sedimentar são ricas nesse semimetal^{10,53,119,144}. Países como Dinamarca, Finlândia (antes da fertilização em 1985), Nova Zelândia e algumas regiões da China são considerados países com baixa concentração de selênio no solo, enquanto EUA, Canadá, Irlanda, Colômbia e Venezuela são países ricos em selênio no solo²⁷.

Presume-se que cerca de 45 a 77% do selênio existentes na superfície do planeta provêm dos oceanos e depositam-se na terra por via úmida ou seca, por meio dos gases dimetilselenido e dimetilselenilsulfido produzidos sazonalmente por alguns fitoplânctons, em especial os das bactérias *Coccolithophorid*, por isso áreas próximas de oceanos possuem solos com maior concentração de selênio⁵. Além da quantidade deste, é importante também considerar as características físico-químicas do solo, que influenciam na biodisponibilidade do selênio para plantas e animais.

Existem basicamente três tipos de solo: ácidos, neutros e alcalinos. Em solos ácidos, ricos em matéria orgânica, predominam selenetos, os quais são móveis e facilmente perdidos, sendo pouco disponíveis para as plantas. Em solos neutros, encontram-se os selenitos (SeO_3^{2-}) que são complexados com óxidos e hidróxidos de ferro e pouco disponíveis para as plantas. Em solos alcalinos, predominam selenatos (SeO_4^{2-}) altamente solúveis e não fixados com óxidos de ferro, sendo a forma preferivelmente absorvida pelas plantas. Portanto, as plantas absorvem o selênio na forma de selenatos provenientes

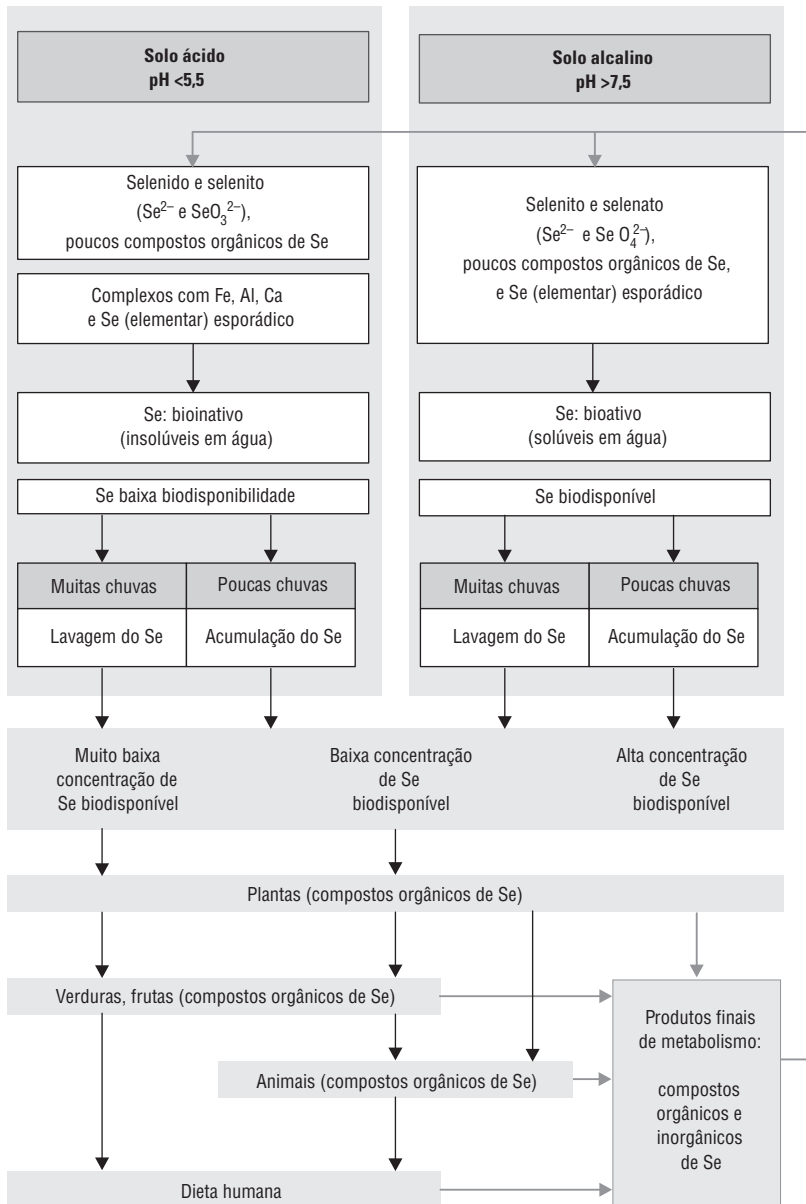


Figura 30.1. Influência dos fatores geoquímicos sobre a concentração de selênio nos solos e nos alimentos⁹².

de solos alcalinos^{27,91,103}. Além do tipo de solo, outros fatores podem interferir nessa biodisponibilidade, como irrigação, manejo, fertilização, condições climáticas e potencial de oxirredução do solo⁹¹.

FONTES DE SELÊNIO

O homem obtém selênio por meio de alimentos, suplementos, água e ar. Porém, a principal fonte é a alimentação^{39,45,58,101,119,147}. A quantidade de selênio contida em alimentos, portanto, pode ser muito heterogênea em um mesmo tipo de alimento, se este for proveniente de áreas diferentes^{5,49}. Por exemplo, a concentração do Se em trigo é altamente variável dependendo da região onde é cultivado. O trigo da região de Dakota do Norte (EUA) contém 2 mg Se/kg; o da Nova Zelândia contém 0,11 mg Se/kg e o trigo proveniente de Shaanti (China) contém 0,005 mg Se/kg²⁷. Mesmo com essa variabilidade existente entre os países, existem alimentos considerados boas fontes de selênio, como peixes, carnes, castanha-do-brasil.

Em um trabalho investigando a concentração de selênio em alimentos consumidos pela população brasileira, os de maior contribuição foram peixes, como atum e sardinha enlatados, merluza, fígado e gema de ovos⁴⁸.

COMPOSTOS DE SELÊNIO E SUA BIODISPONIBILIDADE

A castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, família Lecythidaceae) é o alimento mais rico em selênio conhecido até hoje, com concentrações registradas na literatura entre 8 e 126 µg de selênio/g^{25,58,119,147}.

Em seguida, outros alimentos, como cogumelos, alfafa, frutos do mar, fígado, rins, leveduras, cereais e espécies crucíferas (mostarda, repolho, brócolis e couve-flor), são considerados boas fontes de selênio^{1,130}. Aves, ovos, leite e derivados contêm pouco selênio; frutas e demais vegetais classificam-se como fontes alimentares pobres em selênio^{1,58}.

Além da distribuição geográfica do selênio no solo e, em consequência, nos alimentos, a quantidade normalmente ingerida por um indivíduo diariamente ainda depende dos hábitos alimentares^{43,119} e da associação entre o fator econômico e a concentração do selênio na dieta (Quadro 30.1 e Figura 30.2).

O selênio está presente nos alimentos de origem vegetal e animal em diferentes formas, como selenometionina, selenocisteína, metil-selenocisteína, selenato, e em suplementos nutricionais está mais presente como selenito, principalmente selenito de sódio. A biodisponibilidade das diversas formas é diferente¹⁵².

Nas plantas, são encontradas as formas selenito, selenato, selenometionina, selenocistina, seleno-homocisteína, Se-metilselenocisteína, γ -glutamyl-selenocistationina, γ -glutamyl-selenocisteína, Se-metilselenometionina, entre outras¹⁵².

Nos alimentos existe uma combinação dos diferentes compostos de selênio, com predominância de um ou dois compostos. Plantas acumuladoras primárias, como *Astragalus racemosus*, acumulam selênio principalmente na forma de Se-metilselenocisteína. Alimentos como arroz e milho possuem maior quantidade de selenometionina, enquanto cebola e brócolis possuem mais Se-metilselenocisteína, conforme Figura 30.2. A forma encontrada na cebola e no brócolis é a forma mais comum em plantas acumuladoras, entretanto, na castanha-do-brasil, proveniente de uma planta acumuladora; o selênio está como selenometionina. Isso pode ser explicado pelo fato de a castanha ser uma semente e a cebola e o brócolis serem outros tecidos vegetais, e dessa forma, os compostos de selênio são diferentes^{44,116}. Além disso, plantas acumuladoras, como a castanheira, possuem muitas proteínas com aminoácidos sulfurados. Como a selenometionina pode substituir não especificamente a metionina, a castanha acaba tendo uma alta concentração de selenometionina nas suas proteínas⁴⁴.

Há poucas informações a respeito das espécies de selênio nos alimentos de origem animal. Entretanto, sabe-se que, quando os animais são alimentados com selenito, o principal composto formado é selenocisteína^{116,152}. Não existe uma via metabólica nos mamíferos que forme selenometionina a partir de selenito, porém é possível formar selenocisteína a partir de selenometionina.

Em carnes, o selênio encontra-se como selenocisteína, em atum enlatado como selenato e em bacalhau principalmente como selenometionina, conforme Quadro 30.2. Essa grande variação na forma como o selênio se apresenta nos alimentos tem uma relação direta com sua biodisponibilidade, ou seja, o quanto desse selênio será efetivamente absorvido e utilizado pelo organismo para a síntese de selenoproteínas biologicamente ativas e para elevar as concentrações dos biomarcadores no sangue.

Quadro 30.1. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil⁴⁸

Alimento	Se µg/100g	Alimento	Se µg/100g
Frutas		Carne de boi	
Manga	0,9	Contrafilé	9,7
Maracujá amarelo	0,8	Fígado	7,3
Ameixa seca	0,6	Filé mignon	5,2
Melancia	0,6	Chã de dentro	4,9
Goiaba vermelha	0,4	Patinho	2,8
Verduras e legumes		Carne de ave	
Couve, folhas	3,1	Fígado	44
Almeirão	1,3	Coxa	12
Moranga japonesa	1,1	Carne de porco	
Salsa	0,7	Linguiça defumada	9
Couve-flor	0,6	Pernil	8
Cereais e farinha		Lombo	7,6
Farinha de trigo integral	13,6	Peixes	
Farinha de trigo	6,4	Sardinha enlatada em	80,9
Fubá integral	4,4	molho de tomate	
Fubá	3,6	Atum sólido em lata	52,5
Arroz integral	2,7	Sardinha enlatada em óleo	46
Alimento achocolatado	2,7	Ovos	
Nescau®		Gema de ovo de galinha	34
		Ovo de galinha inteiro	15
		Clara de ovo de galinha	5,2

(continua)

Quadro 30.1. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil⁴⁸ (continuação)

Alimento	Se µg/100g	Alimento	Se µg/100g
Leguminosas		Leite e derivados	
Feijão-preto	11,9	Requeijão cremoso	13
Feijão-vermelho	3,2	Queijo minas frescal	9,9
Feijão-branco	2,6	Leite desnatado esterilizado	2,6
Ervilha, conserva	1,8	Leite integral pasteurizado	1,9
Feijão cozido	1,7	Raízes e tubérculos	
Panificados e macarrão		Batata doce	0,9
Pão francês	7,3	Inhame	0,9
Biscoito cream-cracker	6,4	Cenoura	0,6
Pão de leite doce	5,5	Batata inglesa	0,3
Biscoito de maisena	4,8		
Macarrão cozido	2,3		

Quadro 30.2. Concentração dos diferentes compostos de selênio em alimentos de origem animal e vegetal^{44,114}

Alimentos	Compostos de selênio	% do Se total
Farinha de trigo	SeMet	76 – 85% ²
Soja	SeMet	>80% ¹
Nozes	SeMet	23% ¹
Semente de abóbora	SeMet	80% ¹
Brócolis (enriquecido)	SeMCis	45% ¹
Cebola	selenato	100% ²
Cebola (enriquecida)	γ-glut-SeMCis	63% ²
Alho	SeMet	53% ²
Alho (enriquecido)	γ-glut-SeMCis	73% ²
Castanha-do-brasil	SeMet	25% ²
Carne	Sec	>90% ^{1,2}
Frango	SeMet	56 – 66% ²

(continua)

Quadro 30.2. Concentração dos diferentes compostos de selênio em alimentos de origem animal e vegetal^{44,114} (continuação)

Alimentos	Compostos de selênio	% do Se total
Atum enlatado	selenato	44% ¹
	SeMet	30% ²
Bacalhau (seco)	SeMet	70% ^{1,2}

SeMet: selenometionina; SeMCis: Se-metilselenocisteína; γ -glut-SeMCis: γ - glutamil-Se- metilselenocisteína; Sec: selenocisteína.

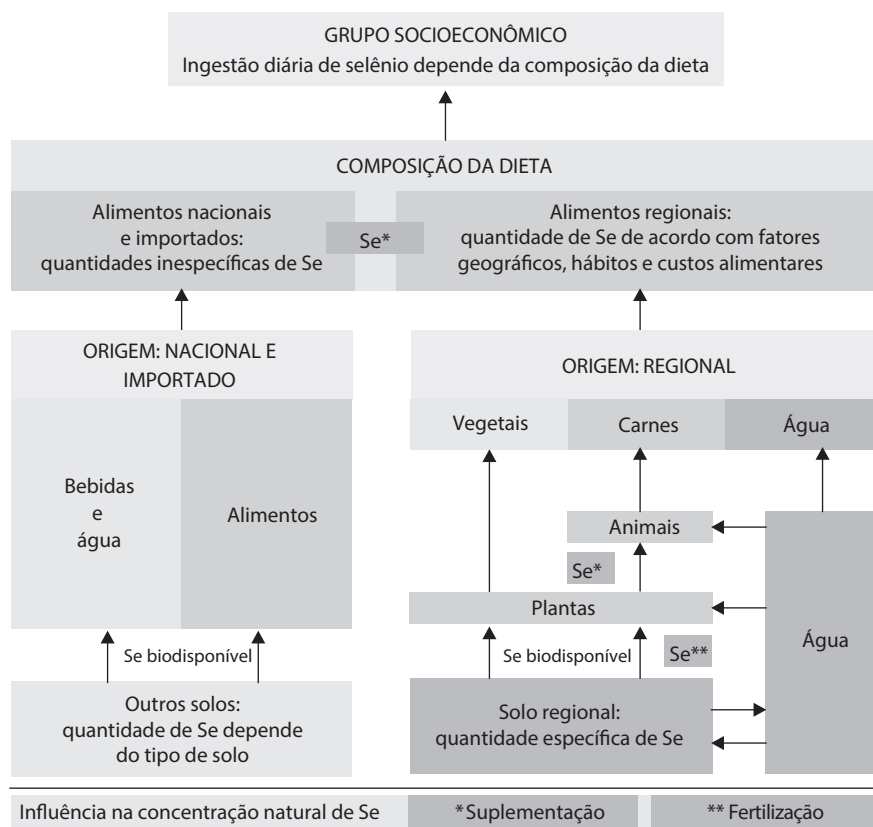


Figura 30.2. Concentração dos diferentes compostos de selênio em arroz, brócolis, milho e cebola¹⁵².

O consumo de selênio em dietas brasileiras tem variado de 18 a 139 $\mu\text{g}/\text{dia}$, o que pode ser considerado de baixo a adequado, dependendo da região e da faixa de renda considerada. Em um trabalho avaliando as concentrações de selênio no solo de oito estados brasileiros contemplando as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul, foi observado que o estado com maior concentração de selênio foi o Amazonas, com 604 ng/g, e o menor foi o Mato Grosso do Sul, com 113 ng/g²¹ (Figura 30.3).

Considerando a ingestão de selênio ao redor do mundo, existe uma grande variação nas concentrações reportadas nos diferentes países, devido aos fatores geográficos e econômicos citados anteriormente. As menores ingestões foram observadas na China, com cerca de 4mg/dia em áreas com deficiência endêmica. Ingestões abaixo do recomendado também foram observadas em países da Europa e no Brasil, e as maiores nos Estados Unidos, Canadá e quantidades ainda mais altas na Venezuela^{27,114}.

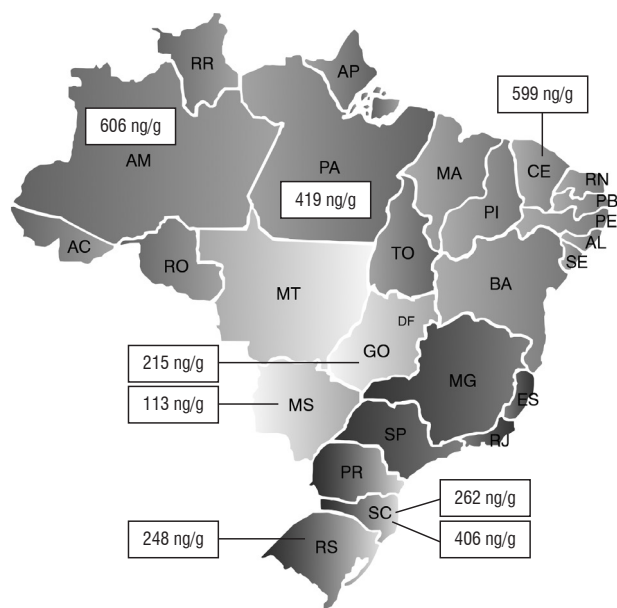


Figura 30.3. Concentração de selênio nos solos de diferentes estados brasileiros.

Quadro 30.3 Ingestão de selênio nos diferentes países¹¹⁴

País	Ingestão de Se ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	País	Ingestão de Se ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
Brasil	28 – 37	Austrália	57 – 87
Alemanha	35	Reino Unido	29 – 39
Holanda	39 – 54	Suíça	70
Nova Zelândia	55 – 80	China	7 – 4999
Itália	43	Turquia	30 – 36
Japão	104 – 1999	Estados Unidos	106
Espanha	35	Venezuela	200 – 350

RECOMENDAÇÕES DE SELÊNIO

As recomendações de selênio para o ser humano foram baseadas, inicialmente, na extrapolação de resultados dos estudos em animais. Uma dieta com 0,1 $\mu\text{g}/\text{g}$ de selênio era suficiente para atingir o máximo de crescimento e desenvolvimento reprodutivo em todas as espécies de mamíferos analisadas. Assumindo que o indivíduo humano adulto consome cerca de 500 g de uma dieta mista diariamente (base seca), o conteúdo de selênio deveria ser de 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Esse dado foi adotado como o limite inferior da estimativa segura de ingestão diária desse nutriente pela dieta, proposta em 1980 pelo National Research Council (NRC) dos Estados Unidos. Para garantir as possíveis influências de outros fatores na dieta e no metabolismo do selênio e as variações individuais, foi sugerida uma quantidade ampla de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ como segura e adequada para adultos, com níveis correspondentes menores para crianças. Nessa ocasião, nenhuma recomendação foi feita para gestantes e lactantes^{40-42,130}.

Com a descoberta da doença de Keshan, foi possível o uso de dados epidemiológicos para estabelecer a recomendação basal de selênio. Em estudos realizados na China, observou-se que a doença não existia quando os

níveis de ingestão de um indivíduo adulto de 60 kg eram iguais ou maiores a 19,1 µg/dia. Esse valor médio seria o menor valor associado com o não aparecimento dos sinais clínicos da deficiência nesse nutriente. A partir daí, foi razoável considerar esse critério como indicador da ingestão média mínima da população, da mesma forma que a recomendação para manter a concentração basal de selênio no sangue¹³¹. Os dados utilizados para obter as recomendações normativas de selênio foram tomados da relação entre a atividade da glutathione peroxidase do plasma e a ingestão deste pelo homem adulto. Esse estudo foi conduzido em indivíduos residentes na China, em áreas de solo pobre em selênio, onde os voluntários tinham naturalmente baixas reservas. Cinco grupos de 8 a 9 homens adultos, de 18 a 42 anos, receberam doses graduais de selênio por via oral, na forma de DL-selenometionina: 0, 10, 30, 60 e 90 µg/dia. A atividade da glutathione peroxidase respondeu similarmente para os três níveis mais altos, depois de 5 a 8 meses. Esses resultados mostraram que uma ingestão de 41 µg/dia (30 µg da suplementação mais 11 µg da dieta normal) foi suficiente para manter a atividade da glutathione peroxidase considerada adequada em um homem de 60 kg. Baseando-se em algumas correções desses fatores, foi possível estabelecer a ingestão dietética de selênio para todos os estágios de vida^{41,131}.

Recomendações de selênio para crianças de 0 a 12 meses

Nenhum critério funcional foi identificado para demonstrar a resposta da ingestão dietética nesse estágio de vida. A necessidade de selênio nesse período da vida é baseada na ingestão adequada ou AI (*adequate intake*), que reflete a média da ingestão desse nutriente observada durante o aleitamento materno exclusivo. O leite materno é reconhecido como ótima fonte de selênio para os bebês durante o primeiro ano de vida. Dados sobre a concentração desse nutriente no leite materno e estudos que associaram esses valores com o volume tipicamente consumido e o estado nutricional dos bebês possibilitaram a determinação da AI para crianças de 0 a 12 meses.

O colostro secretado do 1º ao 5º dia de amamentação varia de 33 a 80 µg/g; já o leite de transição secretado a partir do 6º ao 10º dia possui de 24 a 29 µg/g; e, finalmente, o leite materno é considerado maduro a partir do 11º dia de amamentação, com uma concentração de 18 a 29 µg/g desse elemento-traço^{40,58,75,76}. O volume médio de leite materno produzido no período de 0 a 6 meses é de 0,78 L/dia. A partir desses parâmetros já é possível calcular a ingestão adequada de selênio para crianças de 0 a 6 meses de idade ($18 \mu\text{g/g} \times 0,78 \text{ L} = 14,04 \mu\text{g/dia}$), que, por medida de segurança, o NRC arredondou para 15 µg/dia de selênio. Para o grupo de 7 a 12 meses, a alternativa para estimar AI consistiu em considerar que o leite materno maduro permanece com uma quantidade relativamente constante de selênio de 18 µg/g, que o volume de lactação é de 0,6 L/dia e que a média de ingestão de selênio vinda dos alimentos complementares nesse estágio de vida, em crianças saudáveis, é de 9 µg/dia. Então, o cálculo da AI para o selênio obtida em seguida: $18 \mu\text{g/g} \times 0,60 \text{ L} = 10,80 + 9 = 19,80 \mu\text{g/dia}$, foi arredondada para 20 µg/dia, pelo NRC. Dessa forma, podemos resumir no Quadro 30.4 a AI relativa ao selênio para crianças de 0 a 1 ano de idade⁴¹.

Quadro 30.4. Resumo da ingestão adequada de selênio em µg/dia para crianças de 0 a 1 ano de idade⁴¹

Idade (meses)	AI Se µg/dia	Se µg/kg peso corporal
0 – 6	15	2,1
7 – 12	20	2,2

AI = ingestão adequada.

Recomendações de selênio para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos

A necessidade média estimada (*estimated average requirement* – EAR) para crianças e adolescentes foi estipulada a partir dos valores encontrados para adultos. Os critérios que fundamentam o estabelecimento para EAR

são a saturação esperada para a atividade da enzima glutathione peroxidase. E, em segundo plano, a recomendação para evitar deficiência em selênio e prevenir a doença de Keshan. Essa doença afeta sobretudo crianças de 2 a 10 anos de idade e mulheres adolescentes que ingerem menos de 17 µg/dia de selênio^{31,53,131}. A partir da média dos valores encontrados nesses estudos, foi possível estabelecer a EAR e a RDA; esta última, definida como a EAR mais dois desvios-padrão, resultando na seguinte equação: $RDA = 1,22 \times EAR$ ³¹. A partir dessas informações, foi possível estabelecer as DRI (*dietary reference intakes*) de selênio para todos os estágios de vida, as quais estão agrupadas no Quadro 30.5.

Quadro 30.5. Resumo para EAR e RDA de selênio em µg/dia para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos de idade⁴⁰

Idade (anos)	EAR Se µg/dia	RDA* Se µg/dia
1 – 3	17	20
4 – 8	23	30
9 – 13	35	40
14 – 18	45	55
> 19	45	55

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada.

*Alguns valores, por não serem números exatos, estão arredondados.

Recomendações de selênio para adultos a partir dos 19 anos de idade

Há 22 anos, o NRC, por meio do Food and Nutrition Board, estimou as recomendações relativas ao selênio para evitar deficiência e toxicidade na população. As doenças de Keshan e de Kaschin-Beck têm se manifestado como deficiência nesse elemento em humanos. O selênio incorpora-se às proteínas e exerce funções nos órgãos vitais⁶⁷. Essas selenoproteínas necessitam de selê-

nio para sua síntese ou para a manutenção de atividades teciduais, de modo que, quando ocorre deficiência em selênio, aparecem doenças, sendo a mais específica a de Keshan. O NRC escolheu a concentração de selenoproteínas plasmáticas como parâmetro para determinar as necessidades de selênio. Para tanto, nesse estágio de vida, as concentrações de glutathiona peroxidase otimizadas foram o indicador usado para o cálculo da EAR e RDA, estudo que foi concluído com base em resultados de dois trabalhos de pesquisas com intervenção. O primeiro foi na China, cujo resultado demonstrou que uma ingestão de 41 µg/dia de selênio é suficiente para saturar a atividade da glutathiona peroxidase. O mesmo estudo transposto para os moldes da população norte-americana recomendou ingestão de 52 µg/dia de selênio. O mesmo modelo estudado na Nova Zelândia concluiu que 38 µg/dia de selênio são suficientes para saturar a atividade da glutathiona peroxidase. A partir da média dos valores encontrados nesses estudos, foi possível estabelecer a EAR e a RDA (Quadros 30.6 e 30.7).

Quadro 30.6. Resumo para EAR e RDA de selênio em µg/dia para gestantes a partir dos 14 anos de idade⁴⁰

Idade (anos)	EAR Se µg/dia	RDA Se µg/dia
14 – 18	49	60
19 – 30	49	60
31 – 50	49	60

Quadro 30.7. Resumo para EAR e RDA de selênio em µg/dia para lactantes a partir dos 14 anos de idade⁴⁰

Idade (anos)	EAR Se µg/dia	RDA Se µg/dia
14 – 18	59	70
19 – 30	59	70
31 – 50	59	70

Recomendações de selênio na gestação e na lactação

Esses estados fisiológicos são especiais e as recomendações de selênio, nesses casos, não devem ser estimadas por extrapolação. O aumento das necessidades durante a gestação foi estimado pelo método fatorial e pela demanda de selênio total, materna e fetal. O depósito desse elemento-traço para o feto é de 4 µg/dia. Então a EAR para adultos já calculada (45 µg/dia) foi simplesmente acrescida de 4 µg/dia, ao passo que a RDA foi estabelecida pela mesma equação estudada anteriormente neste capítulo. A RDA é estimada para atender 97 a 98% da população. O resultado é uma RDA de 60 µg/dia para gestantes a partir dos 14 anos de idade.

O aumento da recomendação na lactação foi estimado a partir da concentração de selênio encontrada no leite materno. Desse modo, a EAR foi calculada de acordo com a concentração de selênio pelo volume de leite/dia, então encontrou-se em média 18 µg de selênio no leite materno x 0,78 L/dia, o resultado foi 14 µg/dia. Portanto, se a EAR em estado fisiológico normal é $45 + 14 = 59$ µg/dia de selênio, conseqüentemente a RDA será 70 µg/dia de selênio para lactantes a partir dos 14 anos de idade.

Fatores que devem ser monitorados para a ingestão de selênio na dieta

Os limites para a ingestão do selênio na dieta e sua correlação com necessidade, deficiência e toxicidade registram valores de ingestão muito próximos. Por isso, os riscos de toxicidade e deficiência são factuais¹¹⁹. Ingestão a partir de 850 µg/dia leva à toxicidade, enquanto ingestão de 11 µg/dia leva à deficiência nesse elemento-traço^{40,131}.

As manifestações clínicas relativas à ingestão do selênio também devem ser monitoradas. Dos resultados de áreas endêmicas de selenose na China, foi possível derivar estimativas de toxicidade crônica de selênio alimentar.

Com ingestão acima de 910 µg/dia verificou-se que seria possível encontrar alterações nas unhas das mãos e dos pés⁴⁰. Outras manifestações da intoxicação por selênio serão apresentadas no item referente à toxicidade em selênio. A água geralmente contribui de forma insignificante para a ingestão diária de selênio. Todavia, em áreas da China com alta prevalência de selenose, a concentração média de selênio encontrada na água foi de 54 µg/L, e foram encontradas fontes de água com concentrações ainda mais altas, de 117 até 159 µg/L, valores considerados raros¹⁵⁸. O selênio na água que abastece as populações encontra-se na forma química de selenato, e sua concentração, em geral, tem sido no máximo de 4 µg/L; mas é de cerca de 1,72 µg/L, em média¹¹⁹. A OMS¹⁵⁶ recomenda 10 µg/L como concentração máxima. Nas regiões onde ocorre a doença de Keshan, a concentração do selênio na água é muito baixa¹¹⁹, em torno de 0,37 µg/L. Fundamentados em suas experiências com selenose, Yang *et al.*¹⁵⁹ sugeriram um valor máximo de ingestão de selênio alimentar para adultos, que não oferecia risco de toxicidade. Esse valor foi de 750 a 850 µg/dia, porque o resultado dessa soma, dividido pelo fator de incerteza 2, sugere valor seguro para ingestão diária de selênio, definido como limite máximo tolerável de ingestão (*tolerable upper intake level* – UL), que corresponde a 400 µg/dia.

Limite máximo tolerável de ingestão relativo ao selênio

O UL é definido como o valor mais alto de ingestão diária continuada de um nutriente que, aparentemente, não oferece nenhum efeito adverso à saúde, em quase todos os indivíduos de um estágio de vida ou gênero⁴⁰. O UL derivou de modelos estatísticos de avaliação do risco para a ingestão de nutrientes. Portanto, não deve ser entendido como recomendação, mas sim como informação para o risco da ingestão excessiva de nutrientes oriunda de suplementação, fortificação de alimentos e outros⁴⁰. As informações para o selênio sobre os valores do UL nos vários estágios da vida e gênero estão citadas no Quadro 30.8.

Quadro 30.8. Valores de UL para o selênio ($\mu\text{g}/\text{dia}$)⁴⁰

Idade (anos)	UL	NOAEL	LOAEL
1 – 3	49	90	—
4 – 8	150	150	—
9 – 13	280	280	—
>14	400	800	900

UL = limite superior tolerável de ingestão; NOAEL = dose na qual o efeito adverso não foi observado; LOAEL = dose na qual o menor efeito foi observado.

FISIOLOGIA DA ABSORÇÃO, ARMAZENAMENTO, METABOLISMO, EXCREÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Absorção

Compostos de selênio são geralmente muito bem absorvidos pelo ser humano; todavia, essa absorção não parece estar sob controle homeostático^{53,116,131}. Formas orgânicas são mais biodisponíveis do que selenito e selenato, uma vez que são capazes de aumentar mais as concentrações sanguíneas de selênio¹¹⁶. A absorção de selênio na forma inorgânica de selenato (SeO_4^{2-}) ou selênio (VI) é maior que 90% e depende de um gradiente de Na^+K^+ e ATPase. É comumente absorvido com sulfato; entretanto, uma fração significativa do selenato é perdida na urina antes de ser incorporada nos tecidos^{131,140}. A outra forma inorgânica disponível é o selenito (SeO_3^{2-}) ou selênio (IV). Sua absorção é maior que 80%. Acredita-se que a diminuição na sua absorção deve-se a interações com outras substâncias do trato gastrointestinal; o selenito é absorvido principalmente no duodeno por difusão simples e, uma vez absorvido, é mais retido pelo organismo que o selenato^{43,53,131}. A forma orgânica selenometionina é absorvida na ordem de 95 a 98% no intestino delgado, mediada por um transporte duplo ativo de sódio e aminoácidos neutros. Sua alta taxa de absorção é explicada pela selenometionina poder ser incorporada não especificamente no lugar da metionina em tecidos como músculo, eritrócito e albumina plasmática¹¹⁶. Pouco se sabe acerca da

absorção da selenocisteína, mas há evidências de que é bem absorvida por um transporte ativo com aminoácidos básicos⁴³. Os nutrientes que facilitam a absorção de selênio são: metionina/proteína, vitaminas E, A e C em altas doses e também outros antioxidantes. Já os fatores que inibem sua absorção são altas doses de enxofre e metais pesados⁴³. Selenometionina, selenocisteína, selenato e selenito têm como metabólito comum o selenido, que pode ser utilizado para a síntese de selenoproteínas pela enzima selenofostato sintetase (SPS2) ou ser metilado e excretado pela urina⁴⁴.

Por outro lado, algumas espécies de peixes apresentam o selênio sob forma altamente biodisponível, como no salmão³⁸. Ainda, Fox *et al.*⁵⁴ demonstraram que a absorção de selênio de refeições que continham peixe foi semelhante à do selenato (87,7% *versus* 93,4% para peixe cozido e 90,4% *versus* 93,4% para peixe salgado), e a retenção foi significativamente superior àquela do selenato (85,3% *versus* 65,4% para peixe cozido e 86,2% *versus* 57,5% para peixe salgado)⁵⁴. Os autores concluíram que o selênio presente nesse alimento, por estar na forma orgânica, apresenta biodisponibilidade elevada, e também que o processamento, tanto por cocção como salga, não interfere na utilização do mineral. Todavia, outros trabalhos mostram que existe uma perda de cerca de 40% do selênio após o cozimento para alimentos como cogumelos. Além disso, a salga e a utilização de vinagre, que reduzem o pH do meio, reduziram em 50% o teor de selênio de vegetais e laticínios, enquanto a fritura não interferiu nas concentrações do mineral¹¹⁴. Dados de estudos realizados com ratos demonstraram que o selênio presente no leite parece ser tão biodisponível quanto o selenito. Chen *et al.*²⁴ estudaram a biodisponibilidade desse mineral no leite bovino em indivíduos ileostomizados²⁴. A absorção fracional do mineral proveniente do leite desnatado foi de 73,3%, enquanto a do leite fermentado, 64,1%. A diferença na absorção de selênio entre os dois tipos de leite pode ser atribuída a uma possível alteração na composição do selênio durante o processo de fermentação. A absorção de selênio de outros produtos lácteos, como iogurte, queijo cremoso, coalhada, leite condensado, e sobremesas, como pudim e sorvete, pode ultrapassar os 80%¹⁰⁰. No brócolis, considerado um alimento “acumulador” de selênio, Finley *et al.*⁵⁰ verificaram biodisponibilidade mais baixa e menor taxa de

incorporação às selenoproteínas, em comparação com a carne⁵⁰. Provavelmente, essas diferenças ocorrem em virtude da predominância das formas metiladas do mineral nesse alimento.

Armazenamento

A quantidade total de selênio armazenada no corpo humano é de 10 a 20 mg, sendo inferior a 0,01% do peso corporal total. Cinquenta por cento do selênio total armazena-se nos músculos, esqueleto, rins, fígado e testículos. As células que mais utilizam selênio são as do sistema imune (monócitos, macrófagos, linfócitos T e B), eritrócitos e plaquetas^{22,147}. Didaticamente, o estoque corporal de selênio divide-se em três compartimentos. O primeiro se refere ao selênio estocado na forma de selenometionina, sobretudo em músculos, esqueleto, eritrócitos, pâncreas, fígado, rins, estômago, cérebro, pele e mucosa gastrintestinal. Essa reserva depende da ingestão de selênio na forma de selenometionina, e está disponível para ser metabolizada primeiro de acordo com o *turnover* proteico da metionina, independentemente da necessidade do organismo para o selênio. O segundo, o estoque de selênio no fígado, na forma de glutathiona peroxidase (GPx). Quando a dieta se torna deficiente em selênio e limita a síntese de outras selenoproteínas, esse compartimento fica sob regulação, reduzindo a concentração de RNAm e, conseqüentemente, a síntese da GPx^{40,140}. O terceiro estoque é o da selenoproteína P (SePP) do plasma, extremamente sensível às demandas corporais de selênio. O selênio plasmático total constitui-se de 60 a 70% de SePP, 20 a 30% de GPx e 10% ligados a proteínas de baixa densidade (LDL e VLDL, respectivamente)^{22,147}.

Metabolismo

Os seres humanos não são capazes de sintetizar selenometionina, mas absorvem-na a partir de fontes alimentares vegetais, algas marinhas e suplementos alimentares obtidos em meio de cultura de *Saccharomyces*

cerevisiae, rico em selênio na forma inorgânica. Somente a selenometionina pode ser incorporada às proteínas corporais, pois segue a via metabólica das proteínas até ser catabolizada por transulfuração. Entretanto, essa rota metabólica depende do estado nutricional do indivíduo relativo à metionina e à vitamina B₆ para ativar enzimas que desdobrarão a selenometionina em outros compostos orgânicos biologicamente ativos^{40,67}. Este, por sua vez, pode ser novamente metabolizado para selenofosfato, que é o precursor de selenocisteína e de outras selenoproteínas⁶⁷.

O fígado é o órgão central no metabolismo do selênio. A maioria do selênio ingerido é metabolizado no fígado e, após metabolizado, os compostos orgânicos de selênio seguem pela veia portal para o sangue ou são removidos no próprio fígado pela transulfuração do selênio. O novo selênio será utilizado para síntese de outras selenoproteínas ou será degradado e excretado pelas diversas vias¹⁷.

As famílias de plantas *brassica* (brócolis) e *allium* (cebola e alho) são consideradas acumuladoras de selênio, encontrado naturalmente nesses vegetais como selenometionina ou selenato. Entretanto, se forem cultivadas em solo enriquecido com selênio, a forma predominante é γ -glutamil-Se-metilselenocisteína. Essa forma segue uma via metabólica diferenciada, onde é primeiramente convertida a Se-metilselenocisteína e depois transformada pela β -liase em metilselenol, o qual pode ser excretado ou ser convertido em selenido e entrar no *pool* para síntese de selenoproteínas⁴⁴ (ver Figura 30.4).

Excreção

Em estudos desenvolvidos com ratos que ingeriram selênio nas formas de selenito, selenocisteína e selenometionina, verificou-se que, entre estas, a menos eliminada é a selenometionina. O mecanismo de excreção do selênio ainda não foi completamente elucidado. O que se sabe até hoje é que os metabólitos excretados são uma forma de o organismo manter a homeostase do selênio corporal. Alguns estudos demonstraram que a urina é a principal via de excreção, nas formas de trimetilselenônio, selenito e

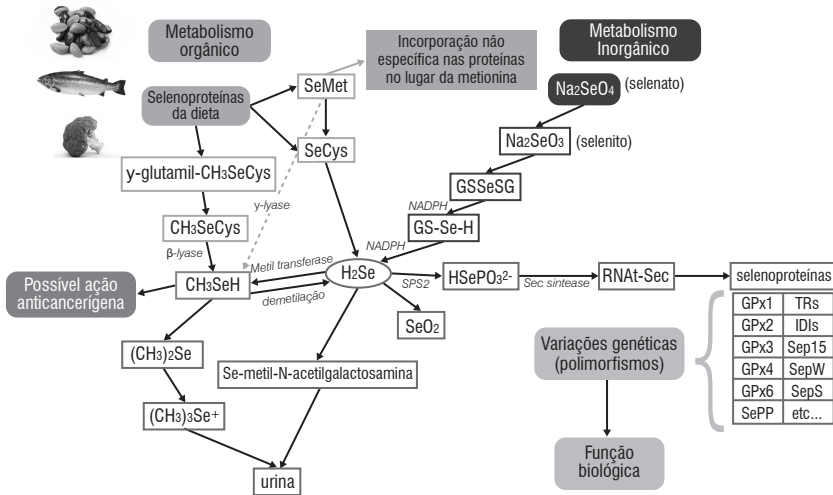


Figura 30.4. Metabolismo das formas orgânicas e inorgânicas de selênio (Adaptado de Rayman¹¹⁶).

CH_3SeCys : metilselenocisteína; CH_3SeH : metilselenol; $(\text{CH}_3)_2\text{Se}$: dimetilselenido; $(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+$: íon trimetilselênio; γ -glutamil- CH_3SeCys : γ -glutamilmetselenocisteína; GSSeSG : selenodiglutationa; GS-Se-H : glutationa selenopersulfido; HSePO_3^{2-} : selenofosfato; H_2Se : seleno; Na_2SeO_4 : selenato; Na_2SeO_3 : selenito; Sec sintetase: Selenocisteína RNAt sintetase; SeCys : selenocisteína; SeO_2 : dióxido de selênio.; SeMet : selenometionina; SPS2: selenofosfato sintetase; RNAt-Sec: RNA transportador de selenocisteína.

selenato. Pela respiração são eliminadas formas voláteis, como monometil e dimetilselenido, este último responsável pelo cheiro característico de alho na respiração quando a selenometionina está sendo eliminada em excesso. O selênio armazenado em cabelos e unhas também é perdido pelo organismo humano. Lactantes também perdem selênio pelo leite materno. Finalmente, pelas fezes, é excretado o selenido, a forma inerte do selênio, que será convertida em selenito pelas bactérias do solo, para reintegrar-se novamente à cadeia alimentar^{17,40,119,131}.

BIODISPONIBILIDADE

Os fatores que influenciam na biodisponibilidade do selênio são^{40,43,67,106,119,127}:

- Quantidade de selênio consumida.
- Origem alimentar do selênio consumido.
- Interação de outros componentes da dieta e de metais pesados com o selênio.
- Eficiência da digestão.
- Formação de compostos absorvíveis de selênio.
- Tempo do trânsito intestinal.
- Ingestão prévia de outros nutrientes (vitaminas B₆, E, A e C, metionina/proteína, metais pesados e enxofre – ver absorção e metabolismo).
- Estado nutricional do organismo em relação ao selênio.
- Doenças do trato gastrointestinal.

A etapa limitante na determinação da biodisponibilidade do selênio alimentar não parece ser a absorção, mas, sim, a conversão para a forma biologicamente ativa (sua incorporação à glutathione peroxidase, à 5' desiodinase e a outras selenoproteínas) nos tecidos⁶⁷.

Para avaliar a biodisponibilidade do selênio podem ser feitos estudos medindo absorção com isótopos estáveis, medidas de retenção as quais avaliam a absorção - excreção, avaliação das concentrações musculares de selênio, além do aumento das concentrações dos biomarcadores após a suplementação com alguma fonte do mineral⁴⁴.

Experimentos de depleção-repleção têm sido realizados com animais, visando à determinação da biodisponibilidade de selênio em alimentos consumidos pelos seres humanos; entretanto, dados de biodisponibilidade de selênio para humanos são raros. Em estudo realizado na Finlândia em que homens com estado nutricional deficiente em selênio receberam suplementação desse nutriente na forma inorgânica de selenato ou nas formas

orgânica e inorgânica oriundas do trigo, observou-se que as duas formas foram efetivas, aumentando a atividade da glutathione peroxidase nas plaquetas. Entretanto, o selênio do trigo proporcionou aumento maior nas concentrações deste no plasma quando comparado ao selenato. Quando a suplementação foi interrompida, a atividade da glutathione peroxidase das plaquetas diminuiu mais no grupo que recebeu o trigo. Esse estudo mostrou que o tipo de selênio e o tempo do experimento influenciam na avaliação da biodisponibilidade, pois uma estimativa baseada apenas em experimentos de curto prazo pode induzir a erro, sendo importante também verificar a retenção por tempo mais prolongado, além da conversão das reservas nos tecidos em formas biologicamente ativas⁴⁰.

Nem sempre os alimentos mais ricos em selênio são os que oferecem maior biodisponibilidade. Por exemplo, os vegetais, em geral pobres em selênio (exceto castanha-do-brasil e cogumelos), têm alta biodisponibilidade, que varia de 85 a 100%¹⁰⁶. Os pescados são mais ricos em selênio, porém têm biodisponibilidade de 20 a 50%, e alguns pesquisadores atribuem essa baixa biodisponibilidade à interação do selênio com o mercúrio em tais alimentos. O selênio do leite e de seus derivados tem disponibilidade que varia de 2 a 11%. As carnes em geral são boas fontes de selênio, mas têm pouco selênio biodisponível, somente 15%¹⁰⁶.

Em um estudo com indivíduos saudáveis recebendo cápsulas contendo diferentes quantidades de selenito de sódio, selenometionina, levedura e placebo, o selenito de sódio não foi eficaz em aumentar as concentrações dos biomarcadores como selênio no plasma, selenoproteína P e atividade da GPx. A selenoproteína P não foi responsiva à suplementação nesses indivíduos com estado nutricional adequado (selênio plasmático inicial de 125 mg/L). Somente a selenometionina foi eficiente em aumentar as concentrações de selênio plasmático nas mais altas doses (500 mg/cápsula). Os autores concluíram que o selênio tem melhor biodisponibilidade quando dado na forma de selenometionina do que na forma de selenito de sódio¹⁸.

FUNÇÕES DO SELÊNIO

O selênio é incorporado em aproximadamente 25 selenoproteínas nos mamíferos e seus genes codificadores estão distribuídos entre 12 cromossomos no genoma humano⁸² (ver Figura 30.5). As funções do mineral no organismo humano estão diretamente relacionadas às funções dessas selenoproteínas e de alguns produtos do metabolismo do selênio.

As principais funções atribuídas ao selênio são:

- Função antioxidante^{1,7,17,40,51,53,67,80,101,104,119,131,154,161}
- Participação no metabolismo dos hormônios tireoidianos^{12,59,67,80,115,119,125,140}
- Proteção contra ação nociva de metais pesados e xenobióticos^{101,119}
- Redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis^{14,26,28,33,36,53,66,67,88,89,99,106,112,113,117,119,137,139,145,153,163-165}

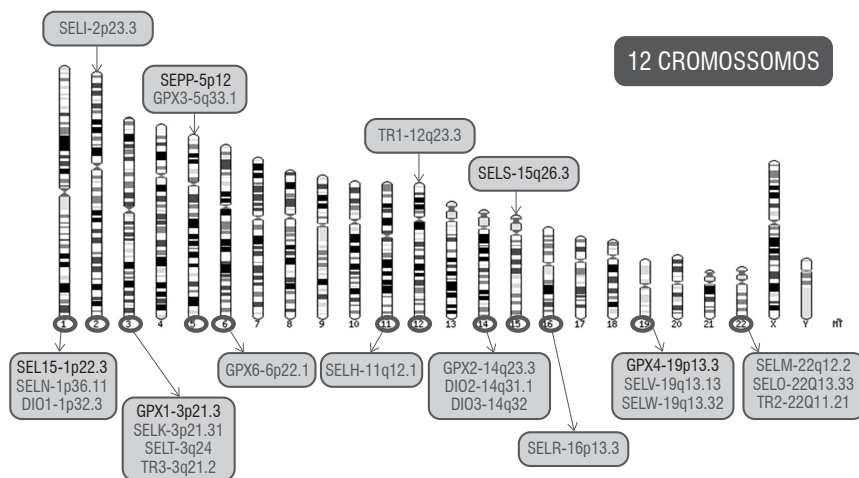


Figura 30.5. Localização dos genes que codificam selenoproteínas nos cromossomos humanos.

- Aumento da resistência no sistema imunológico^{13,106,119,131,135,140,163}
- Fertilidade e reprodução^{40,51,52,62,112,115,147}
- Função neurológica^{13,90,108,124,132-134,138,162}
- Estabilidade genômica^{9,39,46,149,157}

Função antioxidante

A função antioxidante do selênio está relacionada às selenoproteínas, especialmente as glutatona peroxidases (GPx) dele dependentes. Já foram identificadas sete GPx, mas somente quatro são selênio-dependentes^{51,67}.

A primeira glutatona descoberta, a glutatona peroxidase citosólica¹¹⁹, é encontrada em todas as células e sua função é catalisar ou reduzir uma ampla quantidade de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos livres, transformando-os, respectivamente, em água e álcool, inclusive os oriundos de cadeias longas de ácidos graxos do metabolismo das fosfolipases. Esses hidroperóxidos podem danificar até a estrutura do DNA da célula. A glutatona peroxidase é altamente antioxidante, mas incapaz de metabolizar hidroperóxidos oriundos de fosfolípidios esterificados, como os que ocorrem nas membranas celulares. A glutatona peroxidase citosólica também serve como reserva corporal de selênio, podendo ser usada para as necessidades imediatas de selênio^{51,53,67,80}.

A glutatona peroxidase gastrointestinal encontrada no trato gastrointestinal e fígado parece ser a principal glutatona peroxidase que protege contra os hidroperóxidos em passagem pelo trato gastrointestinal. Também reage com peróxidos resultantes de subprodutos do metabolismo digestivo de alimentos e xenobióticos no fígado. Em ambas as funções essa glutatona tem um potencial antimutagênico dos hidroperóxidos e pode, por isso, proteger o trato gastrointestinal e evitar o desenvolvimento de processos malignos^{51,67}.

A glutatona peroxidase do plasma, ou glutatona extracelular, identificada em 1986 por Takahashi e Cohen¹⁴³, parece ser sintetizada primariamente nas células tubulares renais. Sua função é servir de barreira antioxidante para o sangue filtrado e proteger as células endoteliais do dano oxidativo,

provocado pelos radicais livres na forma de peróxidos. Essa é também a única glutatona peroxidase presente no leite materno^{51,67}.

A glutatona peroxidase fosfolipídio hidroperóxido foi identificada por Ursini et al.^{43,150} Sua função é neutralizar a ação oxidativa provocada pelos hidroperóxidos de ácidos graxos na membrana das células que são reduzidos e esterificados para fosfolipídios. É também atribuída a essa enzima a redução de hidroperóxidos de colesterol e ésteres de colesterol nas membranas e nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL), assim como o bloqueio da peroxidação lipídica no metabolismo dos eicosanoides. Por isso, o selênio é considerado preventivo da aterogênese^{51,53,67}.

A selenoproteína P, purificada por Burk em 1987, é uma proteína plasmática de origem hepática, que atua como um antioxidante extracelular associada ao endotélio vascular, reduzindo o peróxido de nitrito (ONOO⁻) formado *in vivo* por reação do monóxido de nitrogênio (NO)^{17,22}. Ela é a selenoproteína mais abundante no plasma, constituindo mais de 50% do selênio plasmático⁷. Diferentemente das outras selenoproteínas, a SePP contém 10 resíduos de selenocisteína e seu mRNA é expresso principalmente no fígado, mas outros órgãos como coração e rins também o expressam¹⁷. Sua meia-vida é de aproximadamente 3 a 4 horas e é direcionada preferencialmente para o cérebro e testículos em condições de deficiência, implicando a presença de receptores (ApoER2) para SePP nesses dois tecidos^{17,104}.

Outra selenoproteína com possível função antioxidante é a selenoproteína W¹⁵⁴. As mais altas concentrações da proteína são encontradas no coração e músculos. Estudos mostram que as concentrações da proteína nos tecidos se correlacionam com o *status* de selênio^{154,161}.

Participação no metabolismo dos hormônios tireoidianos

As desidrogenases tipos I, II e III são selenoproteínas que contêm a selenocisteína localizada no sítio ativo das enzimas¹² e estão envolvidas na ativação e desativação dos hormônios tireoidianos. A deficiência em selênio causa

um decréscimo de 15 a 20% em T_3 e T_4 . A tipo 1-iodotironina 5-desiodinase (IDI 1) é uma selenoproteína encontrada principalmente no fígado e nos rins, responsável pela conversão da forma inativa do pró-hormônio tiroxina (T_4) que é secretado pela tireoide, na forma metabolicamente ativa 3,3'-5'-iodotironina (T_3). Nos casos de deficiência em selênio, o T_4 está aumentado no plasma, enquanto o T_3 está reduzido^{67,80}.

A tireoide é o órgão com a maior concentração de selênio no organismo^{12,115}. Os tecidos endócrinos em geral conseguem manter os níveis de expressão de selenoproteínas constantes em uma situação de deficiência de selênio¹². Interessante notar que o controle dos hormônios tireoidianos pelas IDIs sugere a existência de processos coevolucionários entre esses dois minerais iodo e selênio¹²⁵. Diversos estudos mostraram que a suplementação de selênio na forma de selenometionina ou selenito de sódio foi eficaz em combater a doença de Hashimoto, uma doença autoimune da tireoide¹¹⁵. Além disso, os sintomas da doença de Graves, um hipertireoidismo autoimune, foram reduzidos após a suplementação com selênio¹¹⁵.

Proteção contra ação nociva dos metais pesados e xenobióticos

Estudos realizados em homens e animais concluíram que o selênio interage com um amplo número de elementos tóxicos, como arsênico, cádmio, mercúrio, cobre, prata, chumbo e platina, podendo modificar sua toxicidade em diferentes níveis e prevenir possíveis manifestações toxicológicas devidas à exposição a esses metais¹⁰⁶. Diferentes mecanismos foram propostos para explicar essa interação. A primeira possibilidade é de que ocorre, no interior do trato gastrointestinal, uma reação direta do selênio na forma inorgânica com os metais, dando lugar à formação de substâncias biologicamente inativas. Esse mecanismo foi encontrado nos estudos específicos de cádmio, platina, chumbo, prata e mercúrio. Na segunda hipótese, o selênio reage com os grupos tiois de algumas moléculas para formar selenossulfidos (RSSeSR), que têm forte afinidade pelos metais; esse mecanismo foi encontrado também para o

cádmio¹⁰⁶. O selenito é apontado como protetor do dano testicular induzido pelo cádmio, pois o selenito desvia a ligação do cádmio com proteínas de baixo peso molecular que são essenciais, do ponto de vista metabólico, para as proteínas de alto peso molecular nesse tecido^{101,106,119}. Quanto aos xenobióticos, a deficiência em selênio exacerba a toxicidade de alguns deles, como drogas, inseticidas e hidrocarburetos halogenados¹⁰⁶. Estudos experimentais com modelos em animais demonstraram que o selenito, por um mecanismo de redução da formação de ligações covalentes do DNA do fígado, protege este órgão da ação nociva das aflatoxinas e outras substâncias tóxicas²⁸.

Redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis

Câncer

Uma das primeiras evidências de que o selênio poderia reduzir o risco de câncer apareceu em 1996 com o estudo de Clark *et al.* (NPC Trial), em que a suplementação de 200 mg de selênio por dia na forma de levedura enriquecida reduziu a incidência de vários tipos de cânceres²⁶. O efeito foi maior no tercil de menor concentração de selênio plasmático (abaixo de 106 mg/L), no qual a redução foi de 48%¹¹².

Alguns estudos já isolaram e testaram modelos em animais e humanos com relação à ação de selenoproteínas anticâncer, dentre as quais citam-se selenodiglutationa, tioredoxina redutase e compostos sintéticos de selênio (alquil e aril selenocianatos denominados de BSC e p-XSC)^{28,33,39,67,85}. Vários mecanismos foram propostos para inibir o aparecimento do câncer pela ação do selênio; entre eles, destacam-se:

- Redução da hipermetilação do DNA, causada pelo aumento da DNA metiltransferase, processo que prejudica a transcrição do DNA³³.
- Regulação da hipometilação do DNA que paradoxalmente ocorre durante a progressão do tumor³³.

- Proteção antioxidante, que promove equilíbrio entre a formação de radicais livres e o funcionamento celular normal. Quando esse equilíbrio é interrompido pelo acúmulo de radicais livres, a célula entra em “estresse” oxidativo e, conseqüentemente, em instabilidade genética, alterando certos fatores de transcrição ou oxidando o DNA na sua base 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG). Estudos experimentais demonstraram que o selênio reduz a excreção de 8-OHdG, que é um marcador biológico da taxa de oxidação do DNA³⁹.
- Efeito inibitório do selênio sobre a proteína quinase C (PCK), que regula a diferenciação celular e promove o crescimento do tumor^{39,113}.
 - Aumento da expressão de p53, gene supressor de tumor¹¹³.
 - Indução de enzimas de conjugação fase II, como glutationa S-transferase, que destoxificam carcinógenos e reduzem a formação de adutos no DNA¹¹³.
 - Estímulo do sistema imunológico com aumento de células natural killers e linfócitos citotóxicos que são capazes de destruir células tumorais¹¹³.
 - Inibição do ciclo celular, impedindo o crescimento dos tumores¹¹³.
 - Indução da apoptose de células cancerosas pelo estímulo de enzimas chamadas caspases¹¹³.
 - Inibição da angiogênese, reduzindo o afluxo de nutrientes para os tumores¹⁶⁴.

O efeito benéfico do selênio na redução do risco de câncer pode ser evidenciado em artigos de revisão e metanálises recentes. Segundo esses estudos, houve uma redução da incidência de câncer de bexiga, pulmão e próstata em indivíduos com *status* de selênio elevado¹⁴.

Os mecanismos pelos quais o selênio atua na prevenção do câncer foram listados anteriormente, sendo o principal seu papel antioxidante. Entretanto, é importante destacar que o selênio pode atuar também como um pró-oxidante e isso pode ser benéfico no combate ao câncer³⁶. No suplemento inorgânico selenito de sódio, o selênio está no estado de oxidação +4, e pode reagir com resíduos de cisteína no sítio ativo de enzimas como a

proteína quinase C e inativar a enzima. Como evidenciado anteriormente, a inativação da proteína quinase C leva à apoptose de células cancerígenas³⁶.

Trabalhos epidemiológicos correlacionam positivamente maior ingestão de selênio com menor incidência de câncer de tireoide, pele, mama, ovário, próstata e trato gastrointestinal, especialmente o colorretal^{28,33,39,80,101,106}. A ingestão de selênio considerada redutora do risco para o câncer é de 200 µg/dia^{4,101}, a assim chamada supranutricional, ou seja, quatro vezes mais altas do que atuais recomendações para adultos¹⁵³. Como essa dose é mais do que o necessário para a otimização da atividade das selenoenzimas, alguns autores sugerem que outros compostos podem estar agindo como quimiopreventivos. As formas do selênio utilizadas com função de reduzir a incidência de câncer também são de fundamental importância, uma vez que foi demonstrado a maior capacidade do selenito de sódio e outros metabólitos do selênio em reduzir o risco de câncer, comparados com a selenometionina¹⁵³.

Um dos metabólitos com ação anticâncer é o metilselenol, sintetizado a partir do selenido, o metabólito comum de fontes orgânicas e inorgânicas, efetivo em reduzir câncer de mama em ratos^{153,164}. Um dos mecanismos propostos para a ação do metilselenol seria a inibição da angiogênese^{89,164}. Outro composto é o ácido metilselenínico, que inativa a proteína quinase C. Foi demonstrado que formas monometiladas são mais eficazes em reduzir tumores¹⁵³.

Doença cardiovascular

As evidências de que o selênio seria um fator preventivo para doenças cardiovasculares são bem estabelecidas e datam de 1982¹⁴⁵. Contudo, trabalhos recentes em humanos mostram resultados inconclusivos gerando dúvidas em relação aos mecanismos pelos quais o selênio atuaria no risco de doenças cardiovasculares¹⁴⁵.

As selenoproteínas mais estudadas no contexto das doenças cardiovasculares são as glutatona peroxidases; entretanto, as selenoproteínas K e R estão despertando o interesse de pesquisas na área de doenças cardiovasculares¹⁴⁵.

Já é consenso que o aumento indiscriminado do consumo de selênio pela população em geral não é benéfico, e atualmente grandes esforços estão sendo feitos a fim de determinar a faixa de consumo ideal para se obter efeitos benéficos. No caso da doença cardiovascular, sabe-se que a ingestão deficiente de selênio causa uma cardiomiopatia, conhecida como doença de Keshan, mais frequente em algumas regiões da China¹⁴⁵. Nos indivíduos com estado nutricional adequado, com selênio plasmático de 140 a 150 mg/L, o consumo adicional de doses supranutricionais de selênio não confere nenhuma melhoria na função endotelial¹⁴⁵. Um estudo prospectivo mostrou a associação entre altas concentrações de selênio e piora no perfil lipídico de indivíduos, estando concentrações mais elevadas associadas com elevação do colesterol¹³⁹.

Portanto, dentro de uma faixa ideal de consumo, os possíveis mecanismos pelos quais o selênio atuaria como cardioprotetor seriam:

- Aumento do *status* antioxidante do organismo pela otimização das enzimas glutathione peroxidases.
- Redução da apoptose.
- Inibição da via inflamatória do Nf-κB.

O processo oxidativo contínuo na parede endotelial ativa o mecanismo de transcrição do DNA, para o aumento dos leucócitos mediado por NF-κB. O controle desse processo é resultado da ação de antioxidantes. Aqui, especificamente, foi citado o selênio, que diminui a resposta do NF-κB ao mecanismo de pró-inflamação das células endoteliais, limitando o aparecimento da aterosclerose¹⁶⁵. Outro papel do selênio na redução do risco dessa doença é aceito, com base no conhecimento de que na sua deficiência a ação da GPx e da tioredoxina redutase se limita, com subsequente acúmulo de hidroperóxidos que podem provocar a oxidação da LDL; como esta é pró-aterogênica, possibilita a formação de células espumosas, caracterizando o processo inicial de formação da placa aterosclerótica na parede do endotélio. A suplementação de selênio ativa o sistema glutathione e protege contra a peroxidação da LDL^{40,67,101,106,165}.

O selênio modifica a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, impedindo a concentração de prostaciclina no endotélio vascular e a agregação plaquetária. Portanto, evita a formação de coágulos que provocam trombose arterial¹⁰¹. Recentemente, observou-se que ratos deficientes em selênio têm um decréscimo significativo da atividade da homocisteína betaína metiltransferase, o que causa diminuição da síntese da metionina a partir da homocisteína³³. Concentração plasmática de 45 µg/L de selênio é um fator de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares e cânceres^{53,101,106}.

Diabetes mellitus

A ação do selênio no *diabetes mellitus* ainda é pouco conhecida. Sabe-se que o selênio tem um papel mediador na ação da insulina por meio de mecanismos moleculares ainda não completamente elucidados. Em ratos, a intervenção com selênio reduziu as concentrações de zinco e cálcio livre nas células e, conseqüentemente, a peroxidação lipídica e os produtos do óxido nítrico; por outro lado, aumentou as concentrações de metalotioneína, melhorando sensivelmente o ciclo redox nas células dos ratos diabéticos⁴⁰.

O mecanismo de ação do selênio é reconhecido no papel antioxidante da glutathione peroxidase e da selenoproteína P¹⁰¹. Entretanto, estudos recentes mostram que altas doses de selênio podem levar ao desenvolvimento do diabetes e resistência à insulina nos indivíduos com estado nutricional adequado¹¹⁷. É importante destacar que tanto a deficiência quanto o excesso de selênio podem levar ao diabetes¹¹⁷. No caso do excesso de selênio, um dos mecanismos propostos se baseia na alta expressão da enzima glutathione peroxidase. Como um dos segundos mensageiros da sinalização da insulina é o peróxido de hidrogênio, a alta atividade da GPx causaria uma quebra nessa sinalização causando resistência a insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia e obesidade¹¹⁷.

Em modelos animais, a suplementação com doses supranutricionais de selênio causou hiperinsulinemia. Existem evidências *in vitro* e *in vivo* de que o selênio, assim como a selenoproteína P e a DIO3, influencia a função das células beta do pâncreas¹³⁷.

Aumento da resistência no sistema imunológico

As selenoproteínas afetam a resposta inflamatória regulando o *status* oxidativo das células imunes¹³. Algumas propriedades das células fagocitárias, como quimiotaxia, migração, ingestão e atividade fungicida, são indicadores claramente dependentes da concentração de selênio nos fagócitos¹⁰⁶. Alguns dos efeitos desse elemento como regulador do sistema imunológico são explicados pela manutenção da integridade das membranas das células imunocompetentes. Atribuem-se ao selênio as seguintes funções nas células do sistema imunológico^{22,106,135}:

- Manutenção da integridade da membrana das células imunocompetentes.
- Otimização da resposta imune celular e humoral mediante a melhoria dos fenômenos de fagocitose, das células *natural killer*; proliferação dos linfócitos T e síntese de imunoglobulinas²².
- O selênio e outros antioxidantes são capazes de inibir a ativação da transcrição do NF- κ B limitando a resposta inflamatória²².
- Redução dos peróxidos orgânicos e inorgânicos formados por reações originadas dos radicais livres na célula¹³⁵.
- Regulação do metabolismo dos hidroperóxidos que levam à síntese de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas e lipóxidos.
- Modulação dos produtos oxidativos na respiração das células fagocitárias^{22,147}.

Fertilidade e reprodução

As principais selenoproteínas relacionadas à fertilidade e reprodução são a GPx4 e SePP¹¹⁵. O selênio é essencial para síntese de testosterona e formação perfeita dos espermatozoides¹¹². Durante as primeiras fases da espermatogênese, a GPx4 tem a função de proteger contra o estresse oxida-

tivo¹¹⁵. Em homens inférteis, foi observado que a concentração proteica de GPx4 é menor do que em homens saudáveis⁵².

Assim como o cérebro, os testículos possuem um receptor para a SePP, o apoER2¹¹⁵. A suplementação com 100 mg/g de selênio em homens subfértéis com baixa ingestão foi capaz de aumentar a motilidade do esperma; entretanto, a suplementação com doses de 300 mg/g teve efeitos negativos na motilidade⁶².

Função neurológica

O selênio tem um papel essencial na manutenção das funções neurológicas, principalmente por meio da selenoproteína P (SePP), que é a principal fornecedora de selênio para o cérebro. Mesmo em condições de deficiência do mineral, a concentração de selênio no cérebro é mantida, destacando sua importância para manutenção das funções neurológicas¹³. A expressão de SePP no cérebro aumenta com a idade⁹⁰, indicando a necessidade de proteção contra o estresse oxidativo nos neurônios¹³. Em um modelo celular para avaliar aprendizado e memória, a deleção do gene da SePP afetou a função sináptica do hipocampo, região relacionada com a memória¹⁰⁸.

A essencialidade do selênio no cérebro foi comprovada em estudos com a deleção do gene da SePP em ratos, os quais desenvolveram disfunção cerebral e perda na coordenação motora¹³⁸. Além disso, outras selenoproteínas, como GPx1, GPx4 e selenoproteína W, tiveram sua concentração reduzida quando o gene da SePP foi deletado¹³⁸. Foi detectada a presença da SePP no fluido cerebrospinal, representando a maior proporção do selênio neste compartimento; entretanto, outros compostos também foram detectados, como selenometionina, selênio IV, Se-albumina, GPx e TRx¹³⁸.

Todas as selenoproteínas tiveram seus RNAm detectados no cérebro de ratos, entretanto as de maior destaque são GPx4, selenoproteína W, P, 15 e GPx1¹³⁸. As áreas cerebrais com maior expressão de selenoproteínas foram hipocampo, área olfatória, córtex cerebelar e isocórtex, e os neurônios¹³⁸.

Estabilidade genômica

Diversos estudos vêm mostrando o papel do selênio e das selenoproteínas na manutenção da integridade genômica, impulsionados pela premissa de que a elevação dos danos ao DNA estão relacionados com maior risco de desenvolvimento de câncer e outras doenças degenerativas⁴⁶. Os principais tópicos estudados de associação da estabilidade genômica com o selênio foram oxidação do DNA, formação de adutos do DNA, quebra do cromossomo ou do DNA, perda ou ganho de cromossomos, deleção ou mutação do DNA mitocondrial, padrões de expressão gênica indicativos de dano ao DNA, metilação do DNA e outros efeitos epigenéticos, função e comprimento dos telômeros⁴⁶.

Foi observado que a suplementação com diferentes formas de selênio reduziu a formação de adutos do DNA³⁹. Além disso, houve uma redução da mutação induzida por raios ultravioleta após a adição de selenito de sódio em culturas celulares⁹. O aumento das concentrações de selenito de sódio ou de íon trimetilselênio – o principal produto do metabolismo de selênio – foi associado negativamente com o índice de tetraploidia, ou seja, houve menor ganho cromossomal com o aumento das concentrações de selênio¹⁴⁹.

Um estudo muito interessante mostrou que o selenito de sódio reativou genes silenciados pela metilação, como o gene que codifica a classe pi da glutationa-S-transferase, através da desmetilação da região promotora desse gene¹⁵⁷.

SÍNTESE E REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO DE SELENOPROTEÍNAS

Todas as selenoproteínas necessitam de selenocisteína incorporada na sua estrutura. O mecanismo molecular de síntese das selenoproteínas envolve uma maquinaria celular complexa, com diversas estruturas envolvidas. Basicamente, a incorporação da selenocisteína nas proteínas envolve a recodificação do códon UGA, o qual normalmente finaliza a tradução proteica^{86,87}. Na maioria dos RNAs mensageiros, o códon UGA sinaliza o

término da síntese proteica; porém, nas selenoproteínas, este códon teve de ser recodificado a fim de inserir o aminoácido selenocisteína, incorporando o selênio nas proteínas. Assim, esta recodificação implica a presença de um elemento de inserção de selenocisteína, chamado SECIS (*Sec Insertion Sequence* ou Sequência de Inserção de Sec), localizado na região 3' não traduzida do gene (3'UTR). Na maioria dos casos, a selenocisteína está localizada no sítio ativo da enzima com função antioxidante⁶³.

Além deste elemento de inserção, a síntese das selenoproteínas ainda necessita de um RNA transportador específico para selenocisteína (RNAt [Ser]Sec), sintetizado a partir do selenido com a ajuda da enzima selenofosfato sintetase (SPS 2).

Outras proteínas de ligação de RNA ainda são necessárias para recodificar o códon UGA, como a proteína de ligação de SECIS, SBP 2 (*SECIS Binding Protein*), a qual liga o SECIS na estrutura da região 3'UTR, e se liga a um fator de alongamento específico para selenocisteína chamado EFsec, que compete com a proteína ribossomal L30 pela ligação no SECIS. Dessa maneira, para o selênio da dieta ser incorporado nas selenoproteínas, várias etapas são necessárias: síntese do RNAt-Sec a partir do selenido, transporte do selênio do fígado para os tecidos-alvo e incorporação do selênio nas selenoproteínas dependente de SECIS^{30,63,86}.

Existem dois princípios básicos que são seguidos na regulação da expressão de selenoproteínas: quando o suprimento de selênio é limitante, nem todos os tecidos expressam as proteínas na mesma intensidade e nem todas as proteínas são expressas na mesma intensidade no mesmo tecido¹²⁶, implicando uma hierarquia tecidual e proteica.

Em relação à hierarquia tecidual, já é estabelecido que órgãos como cérebro, testículos e adrenais têm preferência quando o suprimento do mineral é limitante. No cérebro, o suprimento de selênio é mantido principalmente através da selenoproteína P¹²⁶, ou seja, as concentrações de selênio não se alteram em condições de deficiência do mineral. Em contrapartida, nos rins não ocorre o mesmo. Na hierarquia tecidual, cérebro, testículos e tecidos endócrinos ocupam uma posição alta, enquanto rins, fígado e coração ocupam uma posição mais baixa.

Em relação à hierarquia proteica, em condições de deficiência de selênio, há uma queda na estabilidade do RNAm da GPx1 e GPx3, não ocorrendo o mesmo com a GPx4 e GPx2¹³⁷. Assim, pode-se concluir que a GPx4 e a GPx2 ocupam um lugar alto na hierarquia, enquanto a GPx1 e GPx3 ocupam posições mais baixas¹²⁶. Uma dieta deficiente em selênio implica uma menor incorporação de selenocisteína nas proteínas e, como consequência, os transcritos das selenoproteínas em uma posição baixa na hierarquia, como a GPx1, são degradados por um mecanismo chamado NMD, *nonsense mediated decay*^{118,126}, um mecanismo de degradação de RNA com *stop codon* precoce. Atualmente se sabe que nem todos os RNAm de selenoproteínas são suscetíveis da mesma forma a essa degradação; entretanto, os mecanismos por trás dessa regulação ainda são desconhecidos^{118,126}.

DEFICIÊNCIA EM SELÊNIO

Certos grupos são mais vulneráveis à deficiência em selênio e, entre eles, vários autores destacaram^{19,53,67,84,106}:

- Indivíduos submetidos à nutrição parenteral total, sem suplementação com selênio por um período superior a 20 ou 30 dias.
- Enfermos de doenças crônicas não transmissíveis.
- Indivíduos sujeitos a elevado estresse e doenças debilitantes (p. ex., aids, hepatite C, hanseníase e outras).
- Enfermos do trato gastrointestinal.
- Fumantes.
- Idosos.
- Gestantes e lactantes.
- Crianças de 2 a 10 anos e adolescentes do sexo feminino.
- Populações que habitam áreas com solo pobre em selênio.
- Populações que habitam áreas antropogênicas ou naturalmente contaminadas por mercúrio.

A deficiência em selênio ocorre quando a ingestão diária desse mineral é menor ou igual a 11 µg/dia^{40,159}. Muitas vezes, quando se trata de uma deficiência crônica leve, é ignorada, pois apresenta sintomas clínicos inespecíficos, como fraqueza muscular (fibromialgia), cansaço, dores nas articulações, falta de concentração, unhas e cabelos fracos e quebradiços.

O primeiro paciente com sintomas clínicos de deficiência específica em selênio foi identificado em 1935. Com a evolução dos estudos, em 1961, cientistas chineses encontraram correlação positiva entre dieta monótona e doença de Keshan e Kashin-Beck, porém o nutriente específico relacionado com a doença não foi identificado⁸⁴. A deficiência em selênio só foi comprovada em 1979, na cidade de Keshan^{40,84}, situada na zona rural da China, onde outros 14 municípios do mesmo estado (Jilin) também tinham habitantes afetados pela doença.

Doença de Keshan

A doença de Keshan teve uma incidência anual de 90 a 100 mil habitantes e taxa de morbidade de 10,2%, entre 1959 e 1984. A literatura também registra casos endêmicos da doença de Keshan em outras localidades da Ásia e da África^{10,79,84}.

Essa doença é uma cardiomiopatia endêmica que responde à administração de selênio; foi considerada doença relacionada com “água e solo”, porque residentes dessas áreas sentiam que o fator causal da doença seria ambiental. Como os animais domésticos desses locais apresentavam uma doença chamada de “músculo branco do gado” (deficiência conjunta em selênio e vitamina E), verificou-se que o selênio poderia ser o nutriente deficiente no meio ambiente. Portanto, essa doença endêmica tem base biogeoquímica, em que um déficit de selênio no solo reduz a quantidade desse elemento-traço essencial para a cadeia alimentar^{10,40,53,84,119,165}.

A doença de Keshan pode ser classificada clinicamente em quatro tipos, dependendo de sua gravidade: aguda, subaguda, latente e crônica^{10,53,79,84}. A

etiologia primária dessa doença é a deficiência em selênio, às vezes associada a uma infecção viral do tipo *Coxsackie*^{23,127}. Os sinais da doença de Keshan na forma crônica incluem degeneração dos músculos, especialmente necrose multifocal e fibrose no miocárdio, cardiomegalia, isquemia do miocárdio, eletrocardiograma anormal e edema pulmonar. Além disso, 5% dos doentes também têm hipertrofia do fígado. Esses sinais resultam em sintomas como arritmia cardíaca, pulsação rápida, incapacidade de ficar em pé e em segurar objetos mais pesados e mialgia generalizada^{53,67,79,130,131}. Na década de 1960, época endêmica da deficiência em selênio na China e na União Soviética, o tempo de vida das pessoas era no máximo de 35 a 45 anos^{79,127}. Na forma latente da doença de Keshan, os sinais são degeneração de estruturas mitocondriais, do retículo endoplasmático e do sarcoplasma e cardiomegalia sem alterações de eletrocardiograma^{79,127}.

Doença de Kashin-Beck

A doença de Kashin-Beck é uma osteoartropatia endêmica. Essa doença afeta primariamente crianças entre as idades de 5 e 13 anos que moram em determinadas regiões da China e da Rússia, e atualmente também é encontrada em Israel^{10,40,53,84}. Casos avançados da doença são caracterizados por alargamento e deformidade das articulações (ver Figura 30.6). A principal mudança patológica é a múltipla degeneração e necrose da cartilagem hialina do tecido ósseo, resultando em sinais clínicos de baixa estatura, alargamento das articulações, dor óssea e osteoartrite secundária^{51,67,130}. Epidemiologicamente, a doença de Kashin-Beck tem características similares às da de Keshan, mas sua distribuição é menos estável. Alguns estudos sugeriram que o selênio também pode prevenir a doença de Kashin-Beck, mas isso ainda necessita de confirmação¹³⁰. Embora estudos da etiologia das doenças de Keshan e Kashin-Beck em humanos tenham indicado que deficiência em selênio no solo pode ser a causa primária daquelas, é importante reconhecer que, em muitas ocasiões, a presença desse elemento em uma forma não disponível provocava as doenças^{10,130}.



Figura 30.6. Ilustração de um indivíduo com a doença de Kashin-Beck²⁷.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é a principal demência senil, definida como uma doença de degeneração progressiva e irreversível, caracterizada por uma perda gradual da função cognitiva e distúrbios do comportamento¹²⁴. Atualmente ainda não há um tratamento efetivo para doença e suas causas permanecem desconhecidas; entretanto, dieta, estilo de vida e genética são fortes candidatos¹²⁴. Sabe-se que mutações nos genes presenilina 1 e 2, e proteína precursora amilóide estão associados com a doença. Além disso, concentração elevada de colesterol, hipertensão e diabetes também são considerados fatores de risco importantes¹²⁴.

O dano oxidativo em macromoléculas, como lipídios e proteínas, é um indicador precoce da doença de Alzheimer e pode aparecer antes dos sintomas clínicos¹³. Oxidação proteica, peroxidação lipídica e estresse oxidativo através de injúria mitocondrial foram associados com a doença^{132,134,162}.

As células são capazes de prevenir esse estresse oxidativo a partir de enzimas antioxidantes, como a glutathiona peroxidase¹²⁴. Estudos mostraram a associa-

ção direta entre baixa concentração de selênio plasmático e queda da função cognitiva em pacientes com Alzheimer¹³³. Em ratos, a peroxidação lipídica no cérebro dos animais com Alzheimer foi duas vezes maior do que nos animais controles¹⁶². Além disso, a expressão de GPx4 foi menor nos animais com a doença do que nos controles, evidenciando a importância dessa selenoproteína em proteger o cérebro dos danos causados pela peroxidação lipídica¹⁶².

Os compostos selênio-dependentes glutathione peroxidase, selenocisteína e a selenoproteína P podem atuar como fatores de proteção contra a formação de placas senis e a desorganização neurofibrilar encontrada nos pacientes que apresentam o quadro patológico descoberto por Alzheimer²⁰.

TOXICIDADE

Em 1295, Marco Polo registrou plantas das regiões montanhosas do oeste da China que causavam perda dos cascos dos animais. Observações similares foram feitas nos séculos XIX e XX em estados do oeste dos Estados Unidos, como Nebraska e Dakota. Hoje, acredita-se que esses registros na literatura eram relativos à intoxicação por selênio^{67,158}. Registros subsequentes sobre intoxicação por selênio foram encontrados em Enshi, na China, 1.100 km a oeste de Shangai, onde o ápice de prevalência da doença ocorreu entre 1961 e 1964, com taxa de morbidade de 50% em 248 habitantes^{119,158}.

Na América do Sul, mais precisamente na Venezuela, em um local chamado Vila Bruzual, foi feito registro de intoxicação por selênio em crianças escolares dessa zona selenífera⁷². O envenenamento por selênio pode ser agudo ou crônico. O agudo acontece por ingestão acidental ou por tentativa de suicídio com altas doses acima de 1 g de selênio, ou 22 mg/kg de peso corporal, associado a seus compostos químicos. Sintomas da intoxicação aguda são graves distúrbios gastrintestinais, gosto metálico na boca, odor de alho exalado pelas vias respiratórias, distúrbios neurológicos, síndrome do estresse respiratório, infarto do miocárdio, falência renal e morte. Algumas necrópsias também revelaram edema pulmonar grave, necrose do trato gastrintestinal e dos rins, bem como cardiomiopatia^{1,67,119}.

A intoxicação crônica por selênio em indivíduos adultos acontece com ingestão maior que 800 µg/dia^{1,40,159}. Na região de Enshi, na China, os pesquisadores encontraram, na dieta, milho com pontos cor-de-rosa. A princípio, pensaram ser uma contaminação por fungo; porém, descobriram que se tratava do selênio na forma elementar, então foi fácil diagnosticar que a intoxicação estava sendo causada por selênio¹⁵⁸. Os tecidos e órgãos mais afetados são unhas das mãos e dos pés, cabelos, possivelmente dentes, pele, trato gastrointestinal e sistema nervoso. A selenose é inicialmente diagnosticada por perda das unhas e dos cabelos¹⁵⁸.

As unhas tornam-se quebradiças, com pontos brancos e estrias longitudinais na superfície e, em seguida, perdem partes do tecido, iniciando-se pelos polegares. Em muitos casos, com a continuidade da intoxicação, há presença de secreção na região ungueal¹⁵⁸. Os cabelos tornam-se sem brilho, formam pontas duplas e quebram facilmente na raiz; o cabelo que torna a nascer é, em geral, despigmentado. Isso acontece nos pelos de todo o corpo, incluindo cabeça, axilas, braços e área púbica¹⁵⁸. Nos dentes, aparecem manchas semelhantes às da fluorose, com aumento da incidência de cárie dental¹⁵⁸. Na pele ocorrem lesões com aparência inflamada e eruptiva, às vezes ulcerada, principalmente em quatro pontos: palmas das mãos e plantas dos pés, nuca, cotovelos e região posterior das pernas¹⁵⁸.

Indivíduos com intoxicação crônica também exalam odor de alho, provocado pela eliminação excessiva do dimetilselenido^{127,158}. Anormalidades no sistema nervoso só ocorrem nos casos muito graves, com sintomas que incluem paralisia periférica, formigamentos, hiper-reflexão dos tendões, espasmos, distúrbio motor e hemiplegia. Às vezes, distúrbios digestivos semelhantes à intoxicação alimentar são relatados¹⁵⁸. Os fatores que influenciam na gravidade e no tempo de aparecimento dos sinais clínicos à intoxicação por selênio são idade, estado de nutrição e saúde do indivíduo e recidivas de alta ingestão de selênio. Yang *et al.*¹⁵⁸ verificaram que 97% dos casos de selenose registrados aconteceram em pessoas com mais de 18 anos e nenhum foi observado em crianças menores de 12 anos, sugerindo uma adaptação fisiológica em crianças à intoxicação crônica por selênio por um mecanismo até hoje não elucidado^{1,58}. Indivíduos que já sofreram intoxicação uma vez

são mais suscetíveis à segunda, com quantidades menores de ingestão diária de selênio¹⁵⁸. Até o momento não há nenhum marcador sensível e específico para indicar superexposição ao selênio¹³⁰.

Na Figura 30.7 as mãos do lado esquerdo apresentam um quadro mais grave de intoxicação por selênio, pois nelas evidencia-se a perda quase total das unhas.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO SELÊNIO

Estado nutricional é definido como a condição de saúde de um indivíduo, ou de um grupo de indivíduos, resultante da ingestão, metabolização e utilização de nutrientes^{74,155}. O conhecimento do estado nutricional é fundamental para avaliar o estado de saúde do indivíduo ou do grupo e assim estabelecer políticas que solucionem problemas de nutrição e melhorem o estado de saúde da população¹²⁸. É considerado inadequado quando os indicadores adotados para essa avaliação estão acima ou abaixo dos limites de normalidade assumidos por critérios estatísticos e baseados em dados obtidos a partir de populações consideradas saudáveis⁴⁷. Para avaliar o estado



Figura 30.7. Unhas em dois estágios diferentes de intoxicação por selênio¹⁵⁸.

nutricional é necessário adotar alguns métodos, como avaliação do consumo alimentar, antropométricos, clínicos, bioquímicos e imunológicos^{56,69,74,128,130}.

Método indireto de avaliação do estado nutricional relativo ao selênio

A avaliação do consumo alimentar é considerada um método indireto de avaliação do estado nutricional relativo ao selênio⁴⁷. Dos métodos de avaliação do consumo alimentar usados para medir a ingestão de nutrientes em nutrição experimental, o registro diário dietético é o método de escolha, particularmente sua derivação no método da porção da dieta em duplicata¹²⁸.

Métodos diretos de avaliação do estado nutricional relativo ao selênio

Os métodos diretos de avaliação do estado nutricional relativo ao selênio incluem os métodos antropométrico, clínico, imunológico e bioquímico.

A OMS sugere o uso da antropometria nas seguintes situações: diagnóstico de saúde da população, identificação de grupos ou áreas de risco nutricional, inquéritos nutricionais, monitoração do estado nutricional de grupos populacionais, avaliação do impacto de programas de alimentação e nutrição, avaliação de situações de emergência, estudos analíticos de associação entre o estado nutricional e outras variáveis e atenção individual à saúde¹⁵⁵.

O método clínico para avaliação nutricional relativa ao selênio é um método direto que consiste na investigação dos sinais clínicos de deficiência ou toxicidade de selênio.

O método bioquímico é um método direto de avaliação do estado nutricional e necessita de técnicas analíticas para a determinação das concentrações de selênio e da atividade da glutathiona peroxidase e outras selenoproteínas nos diversos compartimentos corporais¹¹⁹. As principais técnicas analíticas

propostas para determinar selênio em material biológico são espectrometria de absorção atômica eletrotérmica (ETAAS), espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados à cela de quartzo (HGQTAAS), fluorescência com geração de hidretos (HGAFS), espectrometria por fluorescência molecular (FS), análise por ativação neutrônica instrumental (AANI), espectrometria de massa por diluição isotópica (IDMA), espectrometria de massa por plasma induzido (ICP) e fluorimetria (ICP/MS)^{4,65,76,101,123,148}. Vários tecidos humanos, incluindo sangue e suas frações, urina, cabelos e unhas, têm sido analisados quanto ao conteúdo de selênio, como meio de se avaliar o estado nutricional dos indivíduos em relação a esse nutriente^{40,119}.

Cabelos, unhas e eritrócitos são indicadores de longo prazo do estado nutricional dos indivíduos em relação ao selênio. A quantidade de selênio varia de acordo com vários fatores: forma e concentração desse elemento na dieta, idade e ingestão de metionina, além de fatores secundários, como o uso de xampu anticaspas e de esmalte nas unhas^{11,119}. Cabelos e unhas também têm sido muito utilizados para avaliar intoxicação relativa ao selênio por serem tecidos que acumulam esse nutriente⁵³. A urina é usada desde 1930 para avaliar toxicidade relativa ao selênio e reflete o estado atual da ingestão diária desse elemento^{40,119}. O plasma é considerado o melhor material biológico para avaliar a deficiência em selênio (concentração de selênio de 20 a 50 mg/L) por causa da sensibilidade da selenoproteína P, que tem um tempo de vida média no plasma de apenas quatro horas⁶⁴. Uma dieta deficiente em selênio reflete em um curto período a diminuição da concentração plasmática da selenoproteína P^{64,146,147}.

Há boas evidências para avaliar a atividade da glutathiona peroxidase no sangue total e no plasma, correlacionando-a com o estado nutricional relativo ao selênio em indivíduos deficientes nesse semimetal. Por outro lado, não é um bom indicador para a toxicidade do selênio, uma vez que a atividade da glutathiona chega ao ponto máximo com uma ingestão de 45 µg/dia de selênio^{40,53} ou, no máximo, 70 µg/dia³⁷. Outros fatores que influenciam na avaliação da atividade da glutathiona peroxidase são estresse oxidativo, fatores dietéticos, idade, sexo e hormônios³⁷. Concentrações de selênio nos eritrócitos

têm sido avaliadas em comparação ao plasma, especialmente para intoxicação por selênio, uma vez que a razão encontrada diminui a partir da ingestão de 750 µg/dia¹⁵⁹. A concentração de selênio no plasma de indivíduos adultos intoxicados é maior que 120 mg/L¹⁵⁸.

Dentre os biomarcadores para avaliar o estado nutricional de selênio, os de maior utilização nos estudos atuais são os obtidos através de material biológico sanguíneo: selênio plasmático, selênio eritrocitário, selenoproteína P plasmática e atividade das enzimas glutatona peroxidases eritrocitária, plasmática, total e de membrana celular⁷. O selênio plasmático é um biomarcador sensível às alterações de ingestão mesmo em indivíduos com estado nutricional adequado⁷; sendo assim, é muito utilizado em estudos como indicador do *status* de selênio nas populações ao redor do mundo (Figura 30.8) A selenoproteína P foi considerada um bom biomarcador nos indivíduos com estado nutricional deficiente e moderado, entretanto não é uma boa opção para aqueles com estado nutricional adequado⁷.

Devido à imensa variabilidade das concentrações de selênio plasmático encontrada ao redor do mundo, causada por fatores geológicos e importação de alimentos, principalmente trigo cultivado em solos ricos em selênio, não há um consenso sobre o melhor valor de referência para esse biomarcador¹⁴⁶. Sendo assim, Thomson propôs pontos de corte para o selênio plasmático de acordo com a literatura disponível. Foram estabelecidas quatro faixas em que as concentrações necessárias estariam associadas com efeitos biológicos como prevenção da doença de Keshan (19,74 mg/L), otimização da atividade das DIO (64,74 mg/L), maximização da atividade da GPx plasmática e SePP (78,96 a 94,75 mg/L) e prevenção de alguns tipos de cânceres (118,44 mg/L)¹⁴⁶.

A Figura 30.8 mostra as concentrações de selênio plasmático em diversos países do mundo, com destaque em linhas tracejadas para a faixa recomendada por Thomson¹⁴⁶ de otimização da atividade da GPx plasmática e da SePP.

O Quadro 30.9 apresenta concentrações médias de selênio em vários compartimentos biológicos.

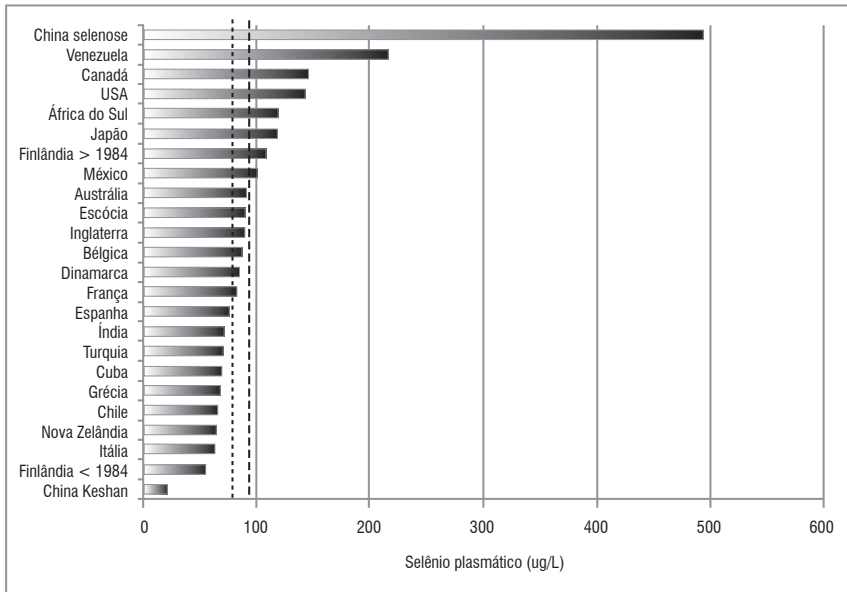


Figura 30.8. Concentração de selênio plasmático em diversos países do mundo. Linhas verticais tracejadas representam o intervalo de 80 a 94 mg/L, necessário para otimizar a atividade da GPx plasmática, segundo Thomson^{2,27,29,141,146}

Quadro 30.9. Concentrações normais de selênio no plasma, eritrócitos, urina, cabelos, unhas e glutatona peroxidase de indivíduos saudáveis^{11,12,78,106,116}

Idade e sexo	Plasma µg/L	Eritrócito µg/L	Urina µg/mL	Cabelo µg/g	Unha µg/g
Meninas 4 – 18 a	64,6 – 69,3	115 – 124,4	*	*	*
Meninos 4 – 18 a	65,3 – 67,7	111 – 113,4	*	*	*
Adultos	60-120	95	0,026	0,36	0,7 – 1,19
Referência	1 e 4	1 e 5	2	2	3

a = anos; *Sem dados, porém podem ser comparados com os valores dos adultos.

27 µmol/L equivale a 100 µg/L.

GENÔMICA NUTRICIONAL DO SELÊNIO: A IMPORTÂNCIA DA NUTRIGENÉTICA

Os conceitos e fundamentos da nutrigenômica podem ser revisados no Capítulo 4 deste livro e em diversos artigos de revisão^{34,57,78,98,105}. Nesta seção serão destacados os principais estudos de nutrigenética e seu impacto na manutenção da saúde e prevenção de doenças crônicas. Resumidamente, a nutrigenética busca estudar variações genéticas que afetam a resposta aos nutrientes. O foco atual das pesquisas nessa área é identificar variantes genéticas as quais, interagindo com o estado nutricional dos indivíduos, possam modular ou reduzir o risco de doenças. Essa abordagem tem sido utilizada em diversos estudos tendo o selênio como exemplo, devido a sua peculiaridade na forma como interage com as proteínas.

Diferentemente de outros minerais os quais atuam como cofatores de enzimas, como zinco e cobre, o selênio é inserido nas proteínas como o aminoácido selenocisteína, com seu código genético específico. Essa diferença molecular em sua biologia faz com que ele seja um alvo potencial para utilização de técnicas de biologia molecular avançadas, que buscam entender melhor a regulação e função das 25 selenoproteínas conhecidas atualmente.

No contexto da biologia molecular do selênio, as variantes mais importantes são os SNPs. Estudos vêm mostrando a relação entre os SNPs em selenoproteínas e risco para câncer de próstata, mama, colorretal, pulmão, doença cardiovascular e diabetes.

Um exemplo de polimorfismo em selenoproteína com consequências funcionais é o Pro198Leu (rs1050450) localizado no gene da GPX1 no cromossomo 3p21.3. Este polimorfismo é caracterizado pela substituição da base citosina por timina (C → T) no éxon 2 do nucleotídeo 594 da enzima, que resulta na substituição do aminoácido prolina (Pro) por leucina (Leu) no códon 198. É suposto que essa alteração pode causar mudanças conformacionais na estrutura final da proteína^{60,68,110,111}.

Várias pesquisas têm mostrado uma associação entre a presença do alelo raro (T) e o risco de câncer de mama, próstata, pulmão, bexiga e colorretal^{61,68,70,110,111}.

Em relação ao câncer de mama, foi observado que o alelo T era mais frequente em células de câncer de mama⁶⁸ e foi associado com maior risco da doença e com menor atividade da enzima glutatona peroxidase 1¹¹¹. Além disso, a interação desse SNP com outro no gene da SEPP (rs3877899) aumentou o risco⁹⁶.

Os estudos com câncer de próstata são inconclusivos, na medida em que somente um estudo mostrou aumento do risco⁷⁷ e dois mostraram redução do risco^{6,136}.

A associação desse SNP com câncer de pulmão também é inconclusiva, pois apenas dois estudos mostraram aumento do risco^{110,160} e três mostraram redução do risco^{73,109,121}.

Em relação ao câncer de bexiga, foi mostrada uma associação entre a presença do alelo raro T e maior risco da doença em dois estudos^{70,166}.

Polimorfismos em outros genes que codificam a enzima glutatona peroxidase, como a GPx3 e a GPx4, foram descobertos e associados com o maior risco de doenças. No gene da GPx3, dois SNPs foram relacionados com maior risco de doença de Crohn⁵⁵ e câncer de mama¹⁰⁷. Um polimorfismo C/T foi encontrado na região 3'UTR (não traduzida) do gene da GPx4 (rs713041) na posição 718, próximo à sequência de inserção de selenocisteína (Sec), mais conhecida como SECIS. Os estudos com este SNP estão mais frequentes, entretanto, os resultados são inconclusivos. Villette *et al.*¹⁵¹ observaram que o alelo C era mais frequente em pacientes com câncer colorretal e estimulava a atividade da enzima 5-lipoxigenase (5-LOX). As concentrações de metabólitos da 5'-lipoxigenase foram maiores no genótipo CC quando comparados com os genótipos CT e TT, comprovando a participação da GPx4 no metabolismo de leucotrienos. Em contrapartida, em outro estudo de associação entre polimorfismo e risco para câncer colorretal, o genótipo TT esteve associado a um menor risco deste tipo de câncer¹⁵. Em relação ao câncer de pulmão, o SNP foi associado com menor risco para a doença⁷³. Méplan *et al.*⁹⁴ observaram que este SNP também afetou a resposta a suplementação de Se em indivíduos saudáveis: a atividade da GPx4 no genótipo TT reduziu significativamente no período pós-suplementação.

Dois SNPs no gene da selenoproteína P (SePP) foram encontrados em regiões diferentes do gene: um na região 3'UTR (rs7579) com uma troca G/A e outro na região codificadora (rs3877899), trocando alanina por treonina no códon 234, sendo também uma troca G/A. Méplan *et al.*⁹³ mostraram que vários parâmetros foram alterados nos diferentes genótipos em estudo com indivíduos saudáveis na Inglaterra. Como a SePP é importante no transporte de selênio no plasma, os autores mostraram que esses dois SNPs afetam a disponibilidade de selênio para a síntese de outras selenoproteínas⁹³. Em um estudo com população da Dinamarca, o alelo raro (A) para o Ala234Tre diminuiu o risco para câncer de mama, entretanto a interação com o SNP da GPX1 (rs1050450) aumentou o risco⁹⁶. A interação com o SNP r713041 no gene da GPX4 diminuiu o risco de câncer colorretal em adultos da República Tcheca⁹⁵.

Em relação ao SNP da região 3'UTR (rs7579), foi observado que o genótipo AA aumenta o risco de câncer colorretal em indivíduos adultos tchecos, mas interação com SNP rs5859 da Sep15 diminui o risco⁹⁵. Em estudo avaliando a associação desse SNP com risco de câncer de próstata em homens na Alemanha, observou-se um maior risco para homens com genótipo AA. Além disso, maiores concentrações de SePP plasmática foram encontradas na presença do alelo A, tanto nos heterozigotos quanto nos homozigotos (GA+AA)¹³⁶.

Em humanos, um SNP localizado na região promotora no gene da SELS, chamado de -105G/A (rs28665122), foi associado com maior concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias como IL1 β , IL-6 e TNF- α e com menor expressão gênica de SELS³². Em um estudo finlandês, o SNP rs8025174 no gene da SELS foi associado com maior risco de doença cardiovascular em mulheres finlandesas, e o SNP rs7178239 no mesmo gene foi associado com maior risco de infarto em mulheres e homens³. Em estudos realizados no Japão e na Coreia, o SNP rs28665122 foi associado com maior risco de câncer gástrico em japoneses¹²⁹ e o SNP rs34713741 com câncer retal em mulheres coreanas¹⁴². O gene que codifica a SELS está localizado no cromossomo 15q26.3.

Dois SNPs no gene da Sep15, ambos com uma troca G/A (rs5859 e rs5945), foram recentemente associados com maior risco de câncer colorretal, pulmonar e de próstata^{71,77,142}. Em relação ao rs5859, um estudo com adultos na Polônia observou que o alelo A foi associado com maior risco de câncer de pulmão em indivíduos com estado nutricional de Se inadequado⁷¹. Não foi encontrada associação desse SNP com maior risco para câncer colorretal em dois estudos; entretanto, houve uma associação do genótipo AA com menor atividade da GPx3¹³⁶ e a interação com o SNP rs3877899 no gene na SEPP aumentou o risco⁹⁵. Foi observada uma associação do alelo A com maior risco de câncer retal somente em homens coreanos, evidenciando a influência do gênero na modulação do risco para esse tipo de câncer¹⁴². Para o SNP rs5845, o genótipo AA foi associado com maior risco de câncer de próstata em homens da Nova Zelândia⁷⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, considerando a importância do selênio conforme evidenciado no decorrer deste capítulo, e a possibilidade de incluir novas metodologias e biomarcadores mais sensíveis para avaliar não apenas o estado nutricional, mas também a influência de fatores genéticos e epigenéticos que podem interferir na redução de risco de doenças, o futuro promete em relação a este nutriente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Toxicological profile for selenium. Atlanta 2003. 413p.
2. ADAME, E.M. et al. Deficient selenium status of a healthy adult Spanish population. *Nutrición Hospitalaria*, v. 27, n. 12, p. 524-528, 2012.
3. ALANNE, M. et al. Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts. *Hum. Genet.*, v. 122, p. 355-65, 2007.

4. ALFTHAN, G. et al. Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: blood selenium levels and glutathione peroxidase activities. *Biol. Trace Elem. Res.*, Totowa, v. 73, n. 2, p. 13-25, 2000.
5. AMOUREUX, D. A. et al. Role of oceans as biogenic sources of selenium. *Earth Planet. Sci. Lett.*, Amsterdã, v. 189, p. 277-83, 2001.
6. ARSOVA-SARAFINOVSKA, Z. et al. Glutathione Peroxidase 1 (GPx1) genetic polymorphism, erythrocyte GPx activity and prostate cancer risk. *Int. Urol. Nephrol.*, v. 41, p. 63-70, 2009.
7. ASHTON, K.; et al. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 89, p. 2025S-2039S, 2009.
8. ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. *Official methods of analysis of AOAC*. 16.ed. Arlington, AOAC, 1995, v. 2, 474p.
9. BALIGA, M. S. et al. Selenium and GPx-1 overexpression protect mammalian cells against UV-induced DNA damage, *Biol Trace Elem Res.*, v.115, p.227-242, 2007.
10. BAOYAN, M. A.; ZHANG, X. Regional ecological risk assessment of selenium in Jilin province, China. *Sci. Total Environ.*, Shannon, v. 262, p. 103-10, 2000.
11. BARRERA, B. P. et al. Selenium determination in mother and child's hair by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Forensic Sci. Int.*, Shannon, v. 107, p. 149-56, 2000.
12. BECKETT, G. J.; ARTHUR, J. R. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*, v.184, p.455-465, 2005.
13. BELLINGER, F. P. et. al. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem. J.*, v. 422, p.11-22, 2009.
14. BERA, S. et. al. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? *Mutagenesis*, v.28, n.2, p.127-134, 2013.
15. BERMANO, G. et al. Evidence that a polymorphism within the 3'UTR of GPx4 is functional and is associated with susceptibility to colorectal cancer. *Genes Nutr.*, v. 2, p.225-32, 2007.
16. BURK, R. F.; HILL, K. E. Selenoprotein P. A selenium-rich extracellular glycoprotein. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 124, n. 10, p. 1891-7, 1994.
17. BURK, R. F.; HILL, K. E. Selenoprotein P. An extra cellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu. Ver. Nutr.*, Bethesda, v. 25, p. 215-35, 2005.
18. BURK, R. F. et.al. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 15, n. 4, p. 804-10, 2006.
19. BURKE, M. P.; OPESKIN, K. Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (keshan disease). *Med. Sci. Law*, Londres, v. 42, n. 1, p. 10-3, 2002.
20. CARDOSO, R. B; ONG, T. P.; FILHO, W.; et al. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *British J. Nutr.*, Bethesda, v. 103, p. 803-6, 2010.
21. CASTILHO, I.N.B. et.al. Determination of selenium in soil samples using high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry and direct solid sample analysis. *Anal. Methods*, v. 6, p. 2870-2875, 2014.
22. CASTRO, M. W. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica: Revisión. *Nutrición Hospitalaria*, n. 22, v. 3, p. 295-306, 2007.

23. CERMELLI, C. et al. Selenite inhibition of coxackie vírus b5 replication: implications on the etiology of Keshan disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, Jena, v. 16, n. 1, p. 41-6, 2002.
24. CHEN, J.; LINDMARK-MANSSON, H.; DREVELIUS, M.; et al. Bioavailability of selenium from bovine milk as assessed in subjects with ileostomy. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 58, p. 350-5, 2004.
25. CHUNHIENG, T. et al. Study of selenium distribution in the protein fractions of the Brazil nut, *Bertholletia excelsa*. *J. Agric. Food Chem.*, v. 52, n. 13, p. 4318-22, 2004.
26. CLARK, L.C., et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*, v. 276, p. 1957-1963, 1996.
27. COMBS JR, G. F. Selenium in global food systems. *Br. J. Nutr.*, v. 85, p. 517-547, 2001.
28. COMBS, F. G.; GRAY, W. P. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol. Ther.*, Nova York, v. 79, n. 3, p. 179-92, 1998.
29. COMBS JR, G. F. et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutrition J.*, v. 10, p.75, 2011.
30. COPELAND, P. R. et al. Insight into mammalian selenocysteine insertion. *Mol. Cell. Biol.*, v.21, n.5, p.1491-1498, 2001.
31. COZZOLINO, S. M. F.; COLLI, C. Novas recomendações de nutrientes interpretação e utilização. In: *Usos e Aplicações das "dietary reference intakes DRI's*. São Paulo, ILSI/SBAN, 2001, p. 4-15.
32. CURRAN, J. E. et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature Genetics*, v. 37, n. 11, p. 1234-41, 2005.
33. DAVIS, C. D.; UTHUS, E. O. Dietary selenite and azadeoxy-cytidine treatments affect dimethylhidrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 132, p. 292-7, 2002.
34. DEBUSK, R. M. et al. Nutritional Genomics in practice - Where do we begin. *J. Am. Diet. Assoc.*, v.105, p.589-598, 2005.
35. DODIG, S.; CEPELAK, I. The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm.* v. 54, p. 261-76, 2004.
36. DRAKE, E.N. Cancer chemoprevention: selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Med. Hypothes*, v.67, p.318-322, 2006.
37. DUFFIELD, A. J. et al. Estimation of selenium requirements for new zealanders. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, p. 896-903, 1999.
38. DUMONT, E.; VANHAECKE, F.; CORNELIS, R. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Anal. Bioanal. Chem.*, v. 385, p. 1304-23, 2006.
39. EL-BAYOUMY, K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutation Res*, v. 475, p. 123-139, 2001.
40. ESTADOS UNIDOS. INSTITUTE OF MEDICINE. Introduction to dietary reference intakes. In: *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. 2001, cap. 1, p. 21-34. Disponível em: <http://www.nap.edu/openbook>. Acessado em: 23 nov. 2015.
41. ESTADOS UNIDOS. National Research Council. INSTITUTE OF MEDICINE. *Recommended dietary allowances*. 10.ed. Washington, D.C., National Academy Press, 1989, 285p.
42. ESTADOS UNIDOS. Nutrient assessment of individuals: statistical foundations. In: INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary reference intakes: applications in dietary assessment*.

- 2002, apend.B, p. 185-210. Disponível em: <http://www.nap.edu/openbook>. Acessado em: 23 nov. 2015.
43. FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Bioavailability of selenium. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Basing-stoke, v. 51, p. S20-S23, 1997.
 44. FAIRWEATHER-TAIT, S. J. et al. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 91, p. 1484S-1491S, 2010.
 45. FÁVARO, D. I. T. et al. Application of NAA to the determination of mineral and trace elements Brazilian diets at IPEN/CNEN/SP. *J Rad Nuc Chem*, Budapeste, v. 244, n. 1, p. 241-5, 2000.
 46. FERGUNSON, L. R. et al. Selenium and it's role in the maintenance of genomic stability. *Mutation Res.*, v.733, p.100-110, 2012.
 47. FERREIRA, H. S. *Desnutrição magnitude, significado social e possibilidade de prevenção*. Maceió, Ufal, 2000, 218p.
 48. FERREIRA, K. S. et al. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev. Panam. Saúde Pública*, v. 11, p. 172-177, 2002.
 49. FINLEY, J. W. et al. Selenium content of foods purchased in north Dakota. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 16, n. 5, p. 723-8, 1996.
 50. FINLEY, J. M.; GRUSAK, M. A.; KECK, A.; et al. Bioavailability of selenium from meat and broccoli as determined by retention and distribution of ⁷⁵Se. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 99, p. 191-209, 2004.
 51. FLOHÉ, R. B. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad Biol Med*, Nova York, v. 27, p. 951-65, 1999.
 52. FORESTA, C., et al. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biol. Reprod.*, v. 67, p. 967-71, 2002.
 53. FOX, T.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Selenium. In: HURRELL, R. (ed.) *The mineral fortification of foods*. Leatherhead, Leatherhead Publishing, 1999. v. 2, p. 1-44.
 54. FOX, T.E.; VANDEN HEUVEL, E. G. H. M.; ATHERTON, C. A.; et al. Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *Eur J Clin Nutr*, v. 58, p. 343-9, 2004.
 55. GENTSCHER, L. et al. Selenium, Selenoprotein Genes and Crohn's Disease in a Case-Control Population from Auckland, New Zealand. *Nutrients*, v. 4, p. 1247-59, 2012.
 56. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessment*. Nova York, Oxford University Press, 1990, 691p.
 57. GILLIES, P. J. Nutrigenomics: The rubicon of molecular nutrition. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 103, n.12, p. S50-S55, 2003.
 58. GONZAGA, I. B. *Avaliação nutricional relativa ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha-do-brasil*. São Paulo, 2002. 161p. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo.
 59. GS, K. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern. Med. Rev.*, Bethesda, v. 5, n. 4, p. 306-33, 2000.
 60. HAMANISH, T. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*, v. 53, p. 2456-2460, 2004.

61. HANSEN, R. D. et al. GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPx activity, interaction with alcohol consumption and smoking, and risk of colorectal cancer. *Mutat. Res.*, v. 664, p. 13-19, 2009.
62. HAWKES, W.C. et al. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *BiolTrace Elem Res*, v. 81, p. 189-213, 2001.
63. HESKETH, J. E. Nutrigenomics and selenium - gene expression patterns, physiological targets and genetics. *Annu. Rev. Nutr.*, v.28, p.157-177, 2008.
64. HILL, K. E. et al. Selenoprotein P concentration in plasma is a index of selenium status in selenium-deficient and selenium-supplemented chinese subjects. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 126, n. 1, p. 138-45, 1996.
65. HIROMOTO, G. et al. Collective dose and risk assessment from Brazil nut consumption. *Radiat. Prot. Dosim.*, Ashford, v. 67, n. 3, p. 229-30, 1996.
66. HOFFMANN, F. W., HASHIMOTO, A. S., LEE, B. C., ROSE, A. H. et al. Specific antioxidant selenoproteins are induced in the heart during hypertrophy. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 512, p. 38-44, 2011.
67. HOLBEN, D. H.; SMITH, A. M. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 99, p. 836-43, 1999.
68. HU, Y. J.; DIAMOND, A. M. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res.*, v. 63, p. 3347-3351, 2003.
69. HUNTER, D. Biochemical indicators of diet intake. In: WILLET, W. *Nutritional epidemiology*. Nova York, Oxford University Press, 1990, 289p.
70. ICHIMURA, Y.; et al. Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant. *J. Urol.*, v. 172, p. 728-732, 2004.
71. JABLONSKA, E. et al. Lung cancer risk associated with selenium status is modified in smoking individuals by Sep15 polymorphism. *Eur. J. Nutr.*, v. 47, n. 1, p. 47-54, 2008.
72. JAFFÉ, W. G. et al. Estudio clínico e bioquímico em niños escolares de uma zona selenífera. *Arch. Latinoam. Nutr.*, Caracas, v. 2, p. 595-611, 1972.
73. JAWORSKA, K. et al. A low selenium level is associated with lung and laryngeal cancers. *PLoS One*, v. 8, n. 3, p. e59051, 2013.
74. JELLIFFE, D. B.; JELLIFFE, E. F. P. Direct assessment of nutritional status. In: *Community nutritional assessment*. Oxford, Oxford University Press, 1989, 218p.
75. JORHEM, L. et al. Intake of 17 elements by swedish women, determined by a 24-h duplicate portion study. *J. Food Compos. Anal.*, Orlando, v. 11, p. 32-46, 1998.
76. KADRABOVA, J. et al. The selenium content of selected food from the Slovak Republic. *Food Chem.*, Oxford, v. 58, n. 1/2, p. 29-32, 1997.
77. KARUNASINGHE, N. et al. Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins: relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand. *Genes Nutr.*, v. 7, p. 179-90, 2012.
78. KAUWELL, G. P. A. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr. Clin. Practice*, v. 20, p.75-87, 2005.
79. KESHAN DISEASE RESEARCH GROUP. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. In: SHILS, M. E. et al. (eds.) *Modern nutrition in health and disease*. 8.ed. Filadélfia, Lea & Febiger, 1994, v. 1, p. 242-51.

80. KÖHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie*, Paris, v. 81, p. 527-33, 1999.
81. KÖHRLE, J. et al. Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol. Chem.*, Berlin, v. 381, n. 9/10, p. 849-64, 2000.
82. KRYUKOV, G. V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, v. 300, p. 1439-1443, 2003.
83. LIMA, S.M.; TIRAPEGUI, J. Avaliação nutricional: conceitos gerais e sua aplicabilidade em lesados medulares. *Cad. Nutr.*, São Paulo, v. 17, p. 39-52, 1999.
84. LIU, Y. et al. Keshan disease: a review from the aspect of history and etiology. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, Tóquio, v. 56, n. 4, p. 641-8, 2002.
85. LOBINSKI, R. et al. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. *Pure Appl. Chem.*, Research Triangle Park, v. 72, n. 3, p. 447-61, 2000.
86. LOW, S. C.; et al. SECIS-SBP2 interactions dictate selenocysteine incorporation efficiency and selenoprotein hierarchy. *Embo J.*, v. 19, n. 24, p. 6882-6890, 2000.
87. LOW, S.C.; BERRY, M.J. Knowing when not to stop - selenocysteine incorporations in eukaryotes. *Trends Biochem. Sci.*, v. 21, n. 6, p. 203-208, 1996.
88. LÜ, C.; et al. Identification and characterization of selenoprotein K: an antioxidant in cardiomyocytes. *FEBS Lett.*, v. 580, p. 5189-5197, 2006.
89. LÜ, J.; JIANG, C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antiox. Redox Sig.*, v. 11, p. 1715-1727, 2005.
90. LU, T. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, v. 429, p. 883-891, 2004.
91. MACEDO, L.S.; MORRIL, W.B.B. Toxicidade dos ametais nos solos e plantas. *Tecnol. & Cienc. Agrop.*, v. 2, n. 2, p. 39-42, 2008.
92. MARTENS, A. *Biodisponibilidade de selênio no solo, plantas, animais e para o homem, e sua relação com fatores geográficos*. Fapesp, 2002.
93. MÉPLAN, C. et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the Selgen Study). *Faseb J.*, v. 21, p. 3063-74, 2007.
94. MÉPLAN, C. et al. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPx4 c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 87, n. 4, p. 1019-27, 2008.
95. MÉPLAN, C. et al. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. *Carcinogenesis*, v. 31, n. 6, p. 1074-79, 2010.
96. MÉPLAN, C. et al. Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk. *Plos One.*, v. 8, n. 9, p. 1-9, 2013.
97. MERTZ, W. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to setting recommended dietary allowances and safety limits. *Nutr. Rew.*, Washington, D.C., v. 53, n. 7, p. 179-85, 1995.
98. MÜLLER, M.; KERSTEN, S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Rev. Genetics*, v. 4, p. 315-322, 2003.
99. MUNTAU, A. C. et al. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children. *Clin. Chem.*, Washington, D.C., v. 48, n. 3, p. 555-60, 2002.

100. NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body. *Sci. Total. Environ.* v. 400, p. 115-41, 2008.
101. NAVARRO-ALARCÓN, M.; MARTINEZ, M. C. L. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci. Total Environ.*, Shannon, v. 249, p. 347-71, 2000.
102. OLDFIELD, J. E. *Selenium world atlas*. Grimbergen, STDA, 1999, 83 p.
103. OLDFIELD, J. E. *Selenium world atlas*. Grimbergen, STDA, 2002, 59 p.
104. OLSON, G. E. et al. Apolipoprotein E Receptor-2 (ApoER2) mediates selenium uptake from Selenoprotein P by the mouse testis. *J Biol Chem.*, v.282, n. 16, p. 12290-12297, 2007.
105. ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional Genomics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, v. 5, p. 71-118, 2004. doi: 10.1146/annurev.genom.5.061903.180008.
106. ORTUÑO, J. et al. Importancia nutricional del selenio. *Arch. Latinoam. Nutr.*, Caracas, v. 47, n. 1, p. 6-13, 1997.
107. PELLATT, A. J. et al. SEPP1 influences breast cancer risk among women with greater native american ancestry: the breast cancer health disparities study. *Plos One*, v. 8, n. 11, p. 1-14, 2013.
108. PETERS, M. M. et al. Altered hippocampus synaptic function in selenoprotein P deficient mice. *Mol. Neurodegener.*, v. 1, p. 12, 2006.
109. RAASCHOU-NIELSEN, O. et al. GPX1 Pro198Leu polymorphism, interactions with smoking and alcohol consumption, and risk for lung cancer. *Cancer Lett* v. 247 n. 2, p. 293-300, 2007.
110. RATNASINGHE, D. et al. Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. *Cancer Res.*, v. 60, p. 6381-6383, 2000.
111. RAVN-HAREN, G. et al. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPx activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*, v. 27, p. 820-825, 2006.
112. RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. *Lancet*, v. 356, n.9225, p. 233-241, 2000.
113. RAYMAN, M. P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 64, p. 527-542, 2005.
114. RAYMAN, M. P. Food chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br. J. Nutr.*, v. 100, p. 254-268, 2008.
115. RAYMAN, M. P. Selenium and human health. *Lancet*, v. 379, p. 1256-1268, 2012.
116. RAYMAN, M. P. Food chain selenium and human health: spotlight on speciation. *Br. J. Nutr.*, v. 100, p. 238-253, 2008.
117. RAYMAN, M. P.; STRANGES, S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: Can we make sense of it? *Free Rad. Biol. Med.*, v. 65, p. 1557-1564, 2013.
118. REEVES, M. A.; HOFFMAN, P. R. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci.*, v. 66, n. 15, p. 2457-2478, 2009. doi:10.1007/s00018-009-0032-4.
119. REILLY, C. *Selenium in food and health*. Londres, Blackie Academic and Professional, 1996, 338p.
120. ROMERO, D. C. et al. Serum selenio concentration in a representative sample of the canarian population. *Sci. Total Environ.*, Shannon, v. 269, p. 65-73, 2001.

121. ROSENBERGER, A. et al. Do genetic factors protect for early onset lung cancer? A case control study before the age of 50 years. *BMC Cancer*, v. 8, p.60, 2008.
122. ROTRUCK, J. T. et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, Washington, D.C., v. 179, p. 588-90, 1973.
123. SABÉ, A. R. et al. Determination of selenium in human blood specimens by electrothermal atomic absorption. *Anal. Chim. Acta*, Amsterdã, v. 419, p. 121-35, 2000.
124. SANTOS, J. R. et al. Nutritional status, oxidative stress and dementia the role of selenium in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 6, p. 1-4, 2014.
125. SCHOMBURG, L.; SCHWEIZER, U.; KOHRLE, J. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci.* v. 61, p. 1988-95, 2004.
126. SCHOMBURG, L.; SCHWEIZER, U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1790, p. 1453-1462, 2009.
127. SCHRAUZER, G. N. *Selen: neue entwicklungen aus biologie, biochemie und medizin*. 3.ed. Leipzig, J.A. Barth, 1998, 232p.
128. SERRA MAJEM, L. et al. *Nutrición y salud pública métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona, Masson, 1995, 401p.
129. SHIBATA, T. et al. Selenoprotein S (SEPS1) gene-105G>A promoter polymorphism influences the susceptibility to gastric cancer in the Japanese population. *BMC Gastroenterology*, v. 9, n. 2, p. 1-6, 2009.
130. SHILS, M. E. et al. (eds.) *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, v. 1, p. 265-76.
131. SHILS, M.E. et al. (eds.) *Modern nutrition in health and disease*. 8.ed. Nova York: Lea & Febiger, 1994, v. 1, p. 242-51.
132. SIEGEL, S. J. et al. The oxidative stress metabolite 4-hydroxynonenal promotes Alzheimer protofibril formation. *Biochemistry*, v. 46, p. 1503-1510, 2007.
133. SMORGON, C. et al. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.*, v. 9, p. 393-402, 2004.
134. SOMPOL, P. et al. A neuronal model of Alzheimer's disease: An insight into the mechanisms of oxidative stress-mediated mitochondrial injury. *Neuroscience*, v. 153, p. 120-130, 2008.
135. SPALLHOLZ, J. E. et al. Selenium and immune system. *Environ. Res.*, Orlando, v. 587, p. 123-39, 1990.
136. STEINBRECHER, A. et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of european men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 19, n. 11, p. 2958-68, 2010.
137. STEINBRECHER, H. et al. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 65, p. 1538-1547, 2013.
138. STEINBRECHER, H.; SIES, H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain. *Arch. Biochem. and Biophys.*, v. 536, p. 152-157, 2013.
139. STRANGES, S. et al. Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: An 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart study. *Atherosclerosis*, v. 217, p. 274-278, 2011.
140. SUNDE, R. *A handbook of nutritionally essential mineral elements*. Nova York: Dekker, 1997, p. 493-557.

141. SUNDE, R. A. et al. Longitudinal selenium status in healthy British adults assessment using biochemical and molecular biomarkers. *Br. J. Nutr.*, v.99, p.S37-S47, 2008.
142. SUNTHERLAND, A. et al. Polymorphisms in the selenoprotein S and 15-kDa selenoprotein genes are associated with altered susceptibility to colorectal cancer. *Genes Nutr.*, v. 5, p. 215-23, 2010.
143. TAKAHASHI, K. et al. Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase: a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme. *Arch. Biochem. Biophys.*, Orlando, v.256, p.677-86, 1987.
144. TAMARI, Y. et al. Selenium content and its oxidation state in igneous rocks. *Bull. Chem. Soc. Japan*, v. 63, p. 2631 – 2638, 1990.
145. TANGUY, S. et al. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies. *Mol. Nutr. Food Res.*, v. 56, p.1106-1121, 2012.
146. THOMSON, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 58, p. 391-402, 2004.
147. THOMSON, C. D. Selenium: Its role in health and disease. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, v. 15, n. suppl 3, p. 25-30, 2006.
148. TSALEV, D. L. Vapor generation or electrothermal atomic absorption spectro-metry? Both! *Spectrochim. Acta, Part B*, Amsterdã, v. 55, p. 917-33, 2000.
149. UEDA, H. et al. The inhibitory effect of selenium on induction of tetraploidy by dimethylarsinic acid in Chinese hamster cells. *Anticancer Res.*, v. 17, p. 1939-1943, 1997.
150. URSINI, F. et al. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdã, v. 839, p. 62-70, 1985.
151. VILLETTE, S. et al. A novel single nucleotide polymorphism in the 3' UTR of human GPX4 influences lipoxigenase metabolism. *Blood Cell. Mol. Dis.*, v. 29, n. 2, p. 174-178, 2002.
152. WHANGER, P. D. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 21, n. 3, p. 223-232, 2002.
153. WHANGER, P.D. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br. J. Nutr.*, v. 91, p. 11-28, 2004.
154. WHANGER, P.D. Selenoprotein expression and function – Selenoprotein W. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1790, p. 1448-1452, 2009.
155. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Medición del cambio del estado nutricional*. Ginebra, WHO, 1993. 105p.
156. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for drinking water quality*. Ginebra, WHO, 1996. v. 2, 108p.
157. XIANG, N. et al. Selenite reactivates silenced genes by modifying DNA methylation and histones in prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, v. 29, p. 2175-2181, 2008.
158. YANG, G. Q. et al. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 37, p. 872-81, 1983.
159. YANG, G. Q.; ZHOU, R. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, Berlin, v. 3, p. 77-87, 1989.
160. YANG, P. et al. Glutathione pathway genes and lung cancer risk in young and old populations. *Carcinogenesis*, v. 10, n. 25, p. 1935-1944, 2004.

161. YEH, J. et al. Dietary Selenium Increases Selenoprotein W Levels in Rat Tissues. *J. Nutr.*, v. 127, p. 2165-2172, 1997.
162. YOO, M. et al. Delineating the role of glutathione peroxidase 4 in protecting cells against lipid hydroperoxide damage and in Alzheimer's disease. *Antiox. Redox Sign.*, v. 12, n. 7, p. 819-827, 2010.
163. ZENG, H. Selenite and selenomethionine promote HL-60 cell cycle pro-gression. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 132, n. 4, p. 674-9, 2002.
164. ZENG, H.; COMBS JR, G.F. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J. Nutr. Biochem.*, v. 19, p. 1-7, 2008.
165. ZHANG, F. A. et al. Inhibition of TNF- α induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. *Atherosclerosis*, Shannon, v. 161, n. 2, p. 381-6, 2002.
166. ZHAO, H. et al. Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and risk of recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Urology*, v. 66, n. 4, p. 769-74, 2005.



iodo

Leila Leiko Hashimoto
Gilberto Simeone Henriques
Liliane Viana Pires
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A história da deficiência em iodo em países do Oriente data de vários séculos antes de Cristo, e desde aquela época se tem conhecimento do uso de algas marinhas para o tratamento do bócio. Entretanto, ainda hoje a deficiência em iodo é um problema de saúde pública. De acordo com os dados da Reunião Mundial de Saúde em 1994, cerca de 1,5 bilhão de pessoas encontram-se em situação de risco nutricional em relação a esse micronutriente porque vivem em regiões deficientes em iodo. Destas, 656 milhões têm bócio e 43 milhões têm algum grau de deficiência mental, incluindo 11,2 milhões de indivíduos com cretinismo³⁶. No Brasil, Nogueira³², em 1994, apontou a prevalência da deficiência em iodo em diferentes estados da federação, como Maranhão (18,2%), Goiás (35,9%), Minas Gerais (47,5%) e Pará (22%).

Em decorrência dos esforços de vários países, tanto os considerados desenvolvidos (p. ex., países nórdicos) quanto aqueles em desenvolvimento (p. ex., Brasil, Índia e alguns países africanos), em coordenar ações efetivas para o combate à deficiência em iodo, por meio da instituição de programas de fortificação de alimentos e suplementação, o quadro descrito tem sido alterado nos últimos anos. Deve-se considerar que, embora todos os indi-

cadores apontem para melhoras significativas, a deficiência de iodo ainda persiste em cerca de 1 sexto da população mundial, segundo o Conselho Internacional para o Controle das Desordens Acarretadas pela Deficiência de Iodo (ICCIDD)^{37,23}.

Embora o termo bócio tenha sido utilizado durante muitos anos como sinônimo da deficiência em iodo, atualmente, por causa da expansão dos conhecimentos sobre outros efeitos e consequências da deficiência nesse elemento, tem sido recomendado o emprego mais apropriado do termo IDD (desordem associada à deficiência de iodo). Entre as mais prevalentes encontram-se retardo mental irreversível, bócio, distúrbios associados ao sistema reprodutor, aumento da mortalidade infantil e comprometimento socioeconômico das populações atingidas cronicamente pela deficiência.

Tendo em vista essas constatações, acrescidas do progresso até então alcançado e da eficiência dos programas nacionais existentes em vários países para o controle dessa deficiência, em maio de 1990, durante a 43^a Conferência Mundial da Saúde, em Genebra, foi aprovada por unanimidade dos representantes de Estado presentes uma resolução pela qual a Organização Mundial de Saúde (OMS) se comprometeria com o objetivo de eliminar as IDD como problema de saúde pública em todos os países do mundo até o ano 2000. Resolução similar foi adotada pelo Unicef em abril de 1990. Chegou-se à virada do milênio e até o momento esse ousado objetivo não foi cumprido, assim como não o foi para outras deficiências graves que atingem vários países do globo, como as carências de ferro e de vitamina A.

Em 2014, a ICCIDD estimou que as IDD permanecem um problema de saúde em 25 países, enquanto 12 têm consumo considerado mais que adequado ou excessivo, entre eles o Brasil. Ressalta-se, portanto, que o perfil nutricional relativo ao iodo está se alterando em decorrência do aumento do consumo de sódio pela população brasileira, o que leva o governo e as entidades não governamentais a investirem em novas estratégias para controle desse novo quadro^{10,37}.

IODO COMO MICRONUTRIENTE

O iodo foi o segundo micronutriente a ser reconhecido como essencial para a saúde, em 1850. Anteriormente, apenas o ferro havia atingido esse grau de classificação, no século XVII. O iodo é um componente essencial dos hormônios da glândula tireoide, tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3). O papel fundamental do iodo na nutrição se deve à influência desses hormônios no crescimento e no desenvolvimento de seres humanos e de animais.

Os efeitos das IDD podem ser observados em todos os estágios do desenvolvimento, mas particularmente no período fetal (intrauterino), em recém-nascidos e crianças, isto é, em fases nas quais o desenvolvimento é mais rápido. A sobrevivência e o desenvolvimento fetal são sensíveis à deficiência em iodo. O desenvolvimento cerebral, tanto do feto quanto do recém-nascido, é particularmente afetado se os níveis de tiroxina da mãe estiverem baixos em decorrência de ingestão de iodo inferior a 25% da recomendada. Quando a ingestão encontra-se abaixo de 50% do normal, está associada à incidência de bócio. Tem-se observado que crianças que apresentam bócio têm baixo rendimento escolar e outros comprometimentos, que podem ser evitados com o desenvolvimento de programas de fortificação de alimentos ou de suplementação com o elemento.

A atividade da glândula tireoide é regulada por um mecanismo de controle que envolve o eixo tireoide-hipotálamo-hipófise. Quando a ingestão alimentar de iodo é limitada, a síntese do hormônio tireoidiano não é adequada e sua secreção diminui. Isso estimula o mecanismo de retroalimentação do eixo, resultando no aumento da secreção do hormônio tireotrófico (TSH), o qual, em resposta, também promove aumento da captação de iodo pela glândula. Se a ingestão de iodo for insuficiente por longos períodos, a glândula tireoide sofre hipertrofia, resultando no desenvolvimento de bócio por deficiência em iodo.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE

O iodo da dieta é rápida e quase totalmente absorvido (>90%) no estômago e no duodeno. Antes de ser absorvido, o iodo é convertido a íon iodeto. Esses íons são 100% biodisponíveis e absorvidos praticamente por completo no intestino delgado. Diferentemente, na forma de compostos orgânicos, apenas 50% do iodo é absorvido pelo trato gastrointestinal. O iodo circula no plasma na sua forma inorgânica (iodeto), sendo utilizado pela tireoide para síntese dos hormônios tireoidianos, e o excesso é excretado pelos rins¹⁷.

O conteúdo total de iodo no organismo é de cerca de 120 a 160 μmol (15 a 20 mg), dos quais 70 a 80% encontram-se acumulados nas estruturas da glândula tireoide. Quando a necessidade de síntese dos hormônios da tireoide está satisfeita, a glândula não acumula mais iodo e o excesso é excretado na urina.

Dentro da tireoide, os íons iodeto se difundem para o espaço coloidal dos folículos, onde são oxidados para iodo elementar (I_2). A enzima iodinase (peroxidase, EC 1.11.1.8) catalisa a iodação de resíduos de tirosina na proteína tireoglobulina, formando resíduos de monoiodo e de di-iodotirosina. A mesma enzima catalisa a transferência de um grupo di-iodofenil de um resíduo de di-iodotirosina para outro, formando a tiroxina incorporada à proteína e pequenas quantidades de tri-iodotironina (T_3), quando um dos resíduos transferidos é uma monoiodotirosina.

A tireoglobulina iodada é então captada pelas células da tireoide, sofrendo proteólise para liberação de tiroxina (T_4) e pequenas quantidades de T_3 . Os hormônios são liberados da tireoide a partir do estímulo da tireotrofina, que, por sua vez, tem sua secreção regulada pela tiroxina circulante. A iodotirosina livre é desiodada na tireoide, e o iodeto pode ser reutilizado. Sob condições normais, a quantidade de tireoglobulina iodada no coloide da glândula é suficiente para manter a secreção hormonal necessária em um período de aproximadamente 100 dias.

Vários glicosinolatos e outros compostos encontrados naturalmente nos alimentos são bociogênicos. Esses compostos agem inibindo a iodação da

tirosina, especialmente a transferência do iodo da monoiodotirosina para a di-iodotirosina. Substâncias bociogênicas, tanto de ocorrência natural quanto sintética, são utilizadas no tratamento da tireotoxicose, na qual há aumento pronunciado da glândula tireoide.

Substâncias bociogênicas são encontradas em alimentos como mandioca, milho, broto de bambu, batata-doce, couve-flor e algumas variedades de leguminosas. Essas substâncias são derivadas de glicosídeos cianogênicos, capazes de liberar quantidades significativas de cianeto por hidrólise. Não apenas o cianeto por si só é tóxico, mas também seu metabólito, o tiocianato (SCN^-), é bociogênico, e compete com o iodo durante sua captação pela glândula tireoide. Quando presente na dieta em quantidades significativas, pode ser um fator precipitante para o desenvolvimento do bócio.

Embora os efeitos inibitórios dos vegetais bociogênicos já tenham sido estabelecidos, ainda se desconhecem as quantidades necessárias para o efeito bociogênico, sua potenciação ou o melhoramento da atividade bociogênica pelo processamento dos alimentos, em virtude das necessidades de iodo. Comitês internacionais ligados à OMS preconizam, para prevenção desses efeitos, um aumento de aproximadamente 50% na recomendação da ingestão de iodo quando alimentos com atividade bociogênica fizerem parte da alimentação de grupos populacionais em quantidades significativas. Evidências recentes sugerem, entretanto, que a efetiva utilização do iodo depende da seleno-enzima (deiodinase tipo I), sendo assim, também dependente do estado nutricional do indivíduo relativo ao selênio³⁶.

A T_4 e a T_3 circulam ligadas à proteína transtirretina (globulina), que forma um complexo na proporção 1:1 com a RBP (proteína ligadora de retinol). Ambos os hormônios são captados pelo fígado, rins e tecidos-alvo; a tiroxina sofre desiodação para T_3 , que é a forma ativa do hormônio.

Há três isoformas de iodotironinas 5'deiodinases (EC 3.8.1.4), seleno-enzimas, que atuam na manutenção da homeostase dos hormônios tireoidianos. Participam na conversão do T_4 em T_3 , assim como na degradação destes, formando 3,3',5'-tri-iodotironina reverso (rT_3) e T_2 , formas inativas.

1. Deiodinase tipo I: encontrada no fígado e nos rins – principal responsável pela manutenção das concentrações séricas de T_3 . Essa

isoforma também ocorre na glândula tireoide, regulando a liberação de pequenas quantidades de T_3 . Essa enzima é uma selenoproteína, contendo selenocisteína em seu sítio catalítico.

2. Deiodinase tipo II: encontrada no tecido adiposo marrom, no sistema nervoso central e na glândula hipófise. Essa enzima é um marcador da formação de T_3 nos tecidos-alvo. Não é dependente de selênio. Também faz parte da família das selenoproteínas.
3. Deiodinase tipo III: expressa no sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento, podendo ser encontrada na pele, no fígado, na placenta e no SNC adulto. Participa na degradação de hormônios tireoidianos, limitando sua ação biológica.

A tiroxina também pode sofrer desiodação no anel interno, produzindo rT_3 , metabólito não ativo biologicamente. Uma desiodação posterior do T_3 reverso é catalisada tanto pela desiodinase tipo I quanto pela do tipo II. Uma parte do iodo liberado, a partir do catabolismo desse hormônio, pode ser retomada pela glândula tireoide para reutilização, e o restante é excretado na urina.

Estudos que correlacionam a deficiência em selênio com a diminuição da atividade da desiodinase tipo I revelam que esta potencializa os mecanismos que poderão levar a uma deficiência funcional de iodo, embora, por uma estratégia compensatória, a desiodinase tipo II possa produzir quantidades adequadas de T_3 , bastando para tanto que o organismo não se encontre deficiente em iodo.

Normalmente, a resposta da glândula hipófise para o aumento de T_4 na circulação deveria ser a redução de síntese e de secreção de tireotrofina (TSH), reduzindo o estímulo para a captação de iodo pela glândula tireoide e a síntese do hormônio. Como a deficiência em selênio está associada com níveis elevados de T_4 na circulação e com altos níveis de TSH na ausência de formação intracelular de T_3 , a hipófise é incapaz de responder ao aumento de T_4 circulante de forma normal, ocasionando distúrbios no mecanismo de retroalimentação do eixo tireoide-hipotálamo-hipófise.

EXPRESSÃO DE RECEPTORES DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

O T_3 é um hormônio de ação nuclear. Liga-se a um receptor proteico no núcleo das células e, depois de sua dimerização e ativação, o complexo receptor do hormônio é incorporado especificamente a um fator de transcrição no DNA, que regula a transcrição de um ou mais genes para a síntese de proteínas específicas. O receptor de T_3 é um dos receptores de hormônios esteroides da superfamília das proteínas dedos de zinco, similar aos receptores do calcitriol e dos retinoides (Figura 31.1).

Há pelo menos dois genes que codificam para os receptores de T_3 , α e β , e uma superposição alternativa do RNA mensageiro para ambos os genes, constituindo-se assim a explicação mais aceita atualmente para a existência de quatro diferentes receptores proteicos para T_3 : a_1 , a_2 , b_1 e b_2 . O receptor b_2 é expresso apenas no cérebro, ao passo que os outros são encontrados em todos os demais tecidos do organismo. A quantidade de cada receptor difere

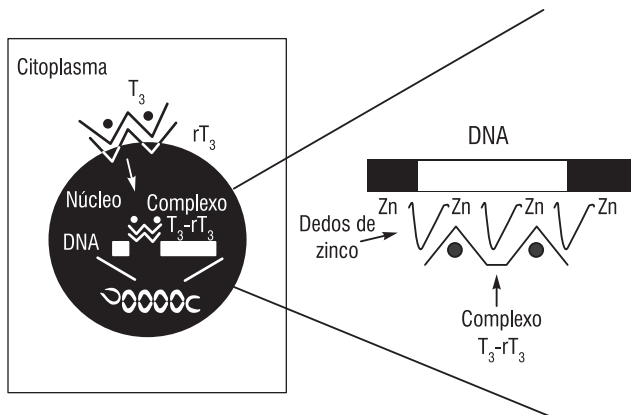


Figura 31.1. Esquema ilustrativo da interação entre T_3 e seu receptor na membrana nuclear e do complexo T_3-rT_3 com as proteínas dedos de zinco, na qual ocorre ligação ao DNA da célula-alvo.

não apenas de tecido para tecido, mas também sofre influência do estágio de crescimento e de desenvolvimento humano. Os diferentes receptores podem formar homo e heterodímeros com outras proteínas receptoras de T_3 e com vários receptores para retinoides. Portanto, há múltiplas combinações possíveis de complexos de receptores de T_3 , capazes de ligar elementos de resposta hormonal em diferentes genes.

Somente alguns genes cuja expressão é regulada pelo T_3 foram identificados até o momento. Nos músculos cardíaco e esquelético, o hormônio modula o aumento da expressão de cálcio ATPases rápidas e lentas. Nas células cardíacas, aumenta a expressão de cadeias α de miosina e diminui a expressão de cadeias β . No fígado e no tecido adiposo, aumenta a expressão dos genes que codificam para a malato desidrogenase, glicose-6-fosfato desidrogenase e ácido graxo sintetase, enquanto na hipófise reprime o gene que codifica para TSH. O T_3 ainda é capaz de modular a expressão da termogenina no tecido adiposo marrom, sugerindo um mecanismo para o aumento da razão metabólica e do gasto de calor em resposta ao estímulo de sua secreção⁷.

FUNÇÕES DO IODO

Todas as ações do iodo são atribuídas aos hormônios da tireoide. As ações fisiológicas dos hormônios da tireoide podem ser categorizadas como crescimento, desenvolvimento e controle dos processos metabólicos do organismo. Em humanos, os hormônios da tireoide têm papel primordial no crescimento e no desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso central desde a 15ª semana de gestação até os 3 anos de idade. Se ocorrer deficiência em iodo nesse período, resultando na deficiência hormonal, as consequências serão desastrosas e irreversíveis, podendo, nos casos mais graves, levar ao cretinismo. As outras funções fisiológicas dos hormônios da tireoide estão relacionadas com o controle de vários processos metabólicos do organismo, sendo possível citar aumento da produção de energia, aumento da lipólise e controle da neoglicogênese e da glicólise¹⁸.

A participação do iodo no sistema de defesa antioxidante tem sido apontada em estudos *in vitro* e em modelos animais. Em estudo realizado com algas marinhas, Küpper *et al.*²⁵ observaram que o iodo inorgânico agiu como antioxidante, neutralizando o peróxido de hidrogênio, impedindo assim a formação do radical hidroxila. Esses pesquisadores também observaram que as algas, em condição de estresse, absorveram maior quantidade de iodo.

Há considerações de que o iodeto também tem papel específico no sequestro de radicais hidroxila³⁵, e que, como a vitamina C, aumenta a capacidade antioxidante no soro humano. Em ratos, o iodo teve efeito protetor nas células cerebrais, tornando as membranas celulares menos suscetíveis aos radicais livres, impedindo a peroxidação lipídica¹¹.

Outras funções do iodo descritas na literatura necessitam de estudos mais aprofundados. Esse elemento parece ter ação na remoção de substâncias químicas tóxicas e toxinas biológicas¹; supressão da resposta autoimune; melhora da resposta adaptativa das células T do sistema imunológico³⁰; e proteção contra o crescimento de bactérias no estômago, em particular a *Helicobacter pylori*²⁸.

DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA DEFICIÊNCIA DE IODO

Bócio endêmico

O aumento da tireoide é o sinal clássico da deficiência crônica de iodo. Esta é uma adaptação fisiológica ao estado nutricional deficiente neste mineral, caracterizado pela ingestão insuficiente de iodo e consequente aumento da secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e T₄ como tentativa para maximizar a captação de íons iodeto disponíveis para dentro da glândula, resultando em hipertrofia e hiperplasia da tireoide⁴⁴. Inicialmente, o bócio é caracterizado pelo aumento difuso e homogêneo da tireoide e que, em fases posteriores, torna-se nodular, com fusão dos folículos tireoidianos. Em

graus mais avançados da doença, pode haver obstrução da traqueia e esôfago e danos aos nervos faríngeos recorrentes, que podem levar à ronquidão. Nos casos de deficiência subliminar, a tireoide pode não estar visivelmente maior.

Em alguns casos, a hipertrofia tireoidiana é suficiente para permitir a produção normal de T_4 , mesmo com ingestão deficiente em iodo, resultando em concentração circulante normal do hormônio. Essa manifestação é denominada bócio eutireoide. Mais comumente, apesar da hipertrofia, as quantidades de iodo são inadequadas para suprir as necessidades de síntese de T_4 , e o resultado é o desenvolvimento de hipotireoidismo, com baixas concentrações séricas de T_3 e T_4 .

O hipotireoidismo (mixedema) é caracterizado por baixa razão de metabolismo basal, baixa temperatura corporal, apatia mental, aparência de face de lua e ganho de peso. Crianças deficientes em iodo têm baixo rendimento escolar e baixo desempenho cognitivo, quando comparadas com as de estado nutricional adequado em iodo.

Substâncias bociogênicas normalmente presentes nos alimentos não parecem ser uma das causas diretas de bócio em indivíduos com alimentação adequada em iodo, mas certamente serão um fator de risco quando a ingestão desse elemento for baixa.

Cretenismo endêmico

A deficiência de iodo e as baixas concentrações de hormônios da tireoide durante a fase fetal e primeira infância são associadas a danos cerebrais irreversíveis, incluindo retardo mental e anomalias neurológicas, como mudanças no modo de andar, danos ao córtex cerebral e aos gânglios basais. Retardo no desenvolvimento físico, surdez, mudez e estrabismo são sinais comumente encontrados e todas as crianças afetadas apresentam diminuição marcante em seu desenvolvimento intelectual. Além disso, a deficiência grave de iodo durante a gravidez aumenta o risco de natimortos, abortos e anomalias congênitas. Em adultos, pode ser observada apatia e reduzida produtividade no trabalho, resultando em desenvolvimento econômico

e social prejudicado. Os principais fatores que influenciam na extensão e magnitude das complicações neurológicas são a duração e a severidade do déficit dos hormônios tireoidianos³⁵.

Existem dois tipos de cretinismo: neurológico e mixedematoso. O cretinismo neurológico, forma mais comum do quadro, é caracterizado pelo déficit neurológico que inclui tetraplegia espástica. Quando a ingestão de iodo por crianças no período pós-natal é insuficiente, pode haver a manifestação de bócio eutireoide, apresentando apenas os sinais neurológicos e intelectuais dessa condição. A privação de iodo em populações infantis logo após o nascimento resulta no desenvolvimento de hipotireoidismo, com retardo marcante do crescimento e do desenvolvimento pubertário, características do cretinismo mixedematoso. Indivíduos que sofrem de cretinismo mixedematoso têm atrofia da glândula tireoide, em vez de hiperplasia, bastante encontrada em portadores de cretinismo que desenvolvem bócio eutireoide. As causas dessa atrofia da tiroide não foram ainda esclarecidas, mas sabe-se que vários desses indivíduos nascem com as estruturas teciduais tireoidianas íntegras.

Vários fatores ambientais, inclusive os ligados ao consumo do mineral e aos hábitos alimentares, contribuem para a alta prevalência de doenças associadas à deficiência em iodo em vários países do mundo. Alguns desses fatores incluem a deficiência concomitante em iodo e em selênio e altas ingestões de tiocianato e de outras substâncias bociogênicas.

Hipertireoidismo

Quando, na presença da deficiência em iodo por longos períodos, ocorre uma intervenção propiciando aumento da ingestão desse nutriente, não necessariamente em quantidades suplementares, pode aparecer um quadro de hipertireoidismo. Esse fenômeno, que reflete uma resposta metabólica autônoma e sustentável da glândula tireoide à deficiência prévia em iodo, não se desenvolve quando a profilaxia com esse elemento é introduzida nos primeiros estágios do processo de carência.

DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA EM IODO, SELÊNIO E ZINCO

Vários micronutrientes estão envolvidos com o metabolismo dos hormônios tireoidianos. Além do iodo, cuja concentração na glândula tireoide pode chegar até 65% do total do elemento contido no organismo, o selênio e o zinco também participam das reações que promovem síntese ou o aproveitamento de T_3 e T_4 . Quadros de deficiência múltipla envolvendo esses e outros micronutrientes devem ser considerados, e parecem ser mais comuns do que o detectado em avaliações de programas oficiais.

Paradoxalmente, em um estudo conduzido por Ruz *et al.*³⁶, animais submetidos à deficiência em zinco e selênio ou apenas em zinco apresentaram efeitos negativos mais pronunciados sobre a glândula tireoide e, conseqüentemente, sobre a produção de seus hormônios, que a deficiência simultânea em iodo, zinco e selênio. A deficiência em selênio associada à deficiência em iodo fez as quantidades de T_4 plasmáticas atingirem concentrações limítrofes, o que reforça a função do selênio na desiodinação extratireoidiana do T_3 . A deficiência em zinco apresenta um modelo de resposta diferente, pois o metal participa da ligação do T_3 a seu receptor nuclear ou coordena-se a fatores de transcrição, como as proteínas da superfamília dedos de zinco, podendo alterar a expressão dos genes que codificam para os hormônios tireoidianos.

A deficiência simultânea em iodo e selênio tem sido relatada sobretudo em áreas de solo com baixa concentração de selênio. Apesar de ser considerada de grande importância para a evolução de osteoartropatias endêmicas no continente asiático, dados controversos têm colocado em dúvida o envolvimento de carências múltiplas de micronutrientes em doenças como a de Kashin-Beck. Estudos controlados de suplementação com 100 μg de Se/dia por um ano, acompanhados da manutenção de níveis normais de iodo em indivíduos portadores da doença, demonstraram ser este mineral o grande responsável pela restauração de parâmetros metabólicos normais da glândula tireoide, tendo a suplementação com selênio apresentado impacto pouco significativo sobre os indicadores bioquímicos nutricionais e de oxidação que pudessem lastrear a tese de envolvimento multicarenal³⁴.

Por outro lado, a deficiência de selênio causa redução da enzima glutationa peroxidase, enzima seleno-dependente. A glutationa peroxidase detoxifica H_2O_2 , substância que existe em abundância na glândula tireoide e funciona como substrato para a tireoperoxidase, enzima que catalisa a oxidação do iodeto para que ocorra a ligação com a tireoglobulina, e acoplamento oxidativo de iodotirosinas em iodotironinas. Redução na detoxificação de H_2O_2 pode levar à morte das células da tireoide^{12,13}. Elevados níveis de H_2O_2 nos tirócitos podem ser mais tóxicos em situações de maior estimulação de TSH, como ocorre em áreas com grave deficiência de iodo. Dados epidemiológicos coletados na China indicaram que todas as áreas deficientes em selênio eram endêmicas de IDD. No entanto, o inverso não é verdadeiro: IDD podem ser muito graves mesmo em áreas ricas em selênio²⁸.

TOXICIDADE E HIPERTIREOIDISMO

A toxicidade de iodo ocorre quando a ingestão relativa a esse elemento é alta, geralmente devido, também, aos altos níveis de iodo no sal ou mesmo resultado do precário monitoramento da iodação do sal. Em populações com história de deficiência de iodo, um súbito aumento na ingestão de iodo pode causar hiper ou hipotireoidismo induzido pelo iodo. O risco de disfunção da tireoide por causa da ingestão excessiva de iodo é aumentado em indivíduos suscetíveis, cuja concentração de iodo na urina é maior que 200 $\mu\text{g/L}$. A extensão do risco depende, ainda, do tempo de ingestão excessiva de iodo e da gravidade da deficiência relativa a esse elemento nessa população. A OMS estima que a ingestão de iodo seja suficiente em 27 países (iodo urinário $>200 \mu\text{g/L}$) e até mesmo excessiva em sete (iodo urinário $>300 \mu\text{g/L}$)¹⁴.

Dietas consideradas normais, compostas de alimentos que contêm tanto nutrientes em estado natural quanto processados, habitualmente consumidos por determinadas populações, não são capazes de provocar intoxicações por iodo. Entretanto, dietas muito ricas em peixes de origem marinha ou algas podem ser exceções. Há relatos de que habitantes de Hokkaido no Japão chegam a ingerir 50 a 80 mg de iodo ao dia, quantidades consideradas muito

tóxicas. Há diferenças entre espécies quanto à tolerância a altas ingestões de iodo. Entretanto, nas espécies estudadas, esta é relativamente bem mais alta que aquelas consideradas normais, indicando a existência de larga margem de segurança³⁶.

O consumo excessivo de iodo pode causar irritação no trato gastrintestinal, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, bem como sintomas cardiovasculares e cianose. Um aumento súbito na ingestão de iodo em populações com IDD crônicas pode precipitar um hipertireoidismo induzido pelo iodo⁴⁴. Nessa situação, os sintomas são perda de peso, taquicardia, fraqueza muscular e calor da pele, sem a presença da oftalmopatia característica na doença de Graves. Os programas de suplementação de iodo devem ser cuidadosamente monitorados para evitar a presença de doenças causadas pelo excesso de iodo.

Segundo o Council for Responsible Nutrition²², que estabeleceu os níveis de Noael (*no observed adverse effects level*) e Loael (*lowest adverse effects level*), pode-se observar para o iodo um Noael de 1.000 a 1.200 µg de iodo e um Loael de até 1.700 µg. Comparando o valor de Noael (1.000 µg) com os valores de referência de ingestão, observa-se que o primeiro está muito acima do segundo, sendo muito difícil atingir esses valores tanto por meio da dieta quanto pela fortificação de alimentos.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Para avaliar o estado nutricional relativo ao iodo, geralmente é recomendada a utilização de quatro métodos: concentração urinária de iodo, taxa de bócio, níveis de TSH e de tiroglobulina séricos⁴². Um dos parâmetros mais sensíveis e aceitos universalmente para avaliar o estado nutricional relativo ao iodo é a medida da excreção urinária deste elemento, uma vez que a maior parte do iodo absorvido pelo organismo por fim aparece na urina e, portanto, reflete diretamente sua ingestão atual pela dieta. Para crianças e mulheres não grávidas, as concentrações entre 100 µg e 299 µg/L de iodo na

urina definem a população como não deficiente neste mineral. Em mulheres não grávidas, a concentração de 100 µg/L na urina corresponde aproximadamente à ingestão diária de 150 µg de iodo⁴⁰.

Em nível de saúde pública, esse parâmetro é utilizado para monitoramento da magnitude das IDD e do impacto dos programas nacionais de iodação do sal sobre o estado nutricional relativo a esse mineral na população⁴⁰. Devido à facilidade de avaliação em inquéritos nacionais, as concentrações médias de iodo na urina em crianças em idade escolar (6 a 12 anos) têm sido usadas para estimar o *status* de iodo da população geral em países onde o sal é o veículo primário de iodo³. Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em colaboração com a Unicef e o ICCIDD, elaboraram critérios epidemiológicos para avaliar o aporte nutricional de iodo em uma população com base na concentração urinária do mineral em crianças em idade escolar (Quadro 31.1).

Quadro 31.1. Critérios epidemiológicos para avaliação do *status* de iodo, com base nas concentrações médias de iodo urinário de crianças em idade escolar*⁴⁰.

Valores médios de iodo urinário (µg/L)	Ingestão alimentar de iodo	Status de iodo
<20	Insuficiente	Deficiência grave
20 – 49	Insuficiente	Deficiência moderada
50 – 99	Insuficiente	Deficiência leve
100 – 199	Adequada	Adequado
200 – 299	Acima das recomendações	Adequado para gestantes e lactantes, porém pode representar pequeno risco à população geral
>300	Excessiva	Risco de efeitos adversos à saúde

*Aplica-se à população geral, porém não a gestantes e lactantes.

Quadro 31.2. Critérios epidemiológicos para avaliação do *status* de iodo, com base nas concentrações médias de iodo urinário de gestantes*⁴⁰.

Valores médios de iodo urinário ($\mu\text{g/L}$)	Status de iodo
<150	Insuficiente
150 – 249	Adequado
250 – 499	Deficiência leve
>500	Adequado

* Apesar das recomendações para gestantes e lactantes serem as mesmas, a concentração de iodo na urina é menor em lactantes, devido à liberação do mineral pelo leite materno.

Como alternativa, é possível medir as concentrações circulantes dos hormônios da tireoide (T_3 , T_4 e TSH) e tiroglobulina (Tg). O método original consistia na medida do iodo ligado à proteína no plasma, desde que esta seja, efetivamente, a medida de T_3 e T_4 ligados à transtiretina, ou pela extração do iodo com butanol, uma medida dos compostos orgânicos ligantes de iodo. Medidas mais precisas de estado nutricional dependem de métodos de imunoensaio ou bioensaios de T_4 , T_3 , rT_3 e TSH, o que requer maiores custos e infraestrutura apropriada. Os valores normais de T_4 circulante são de aproximadamente 100 nmol (80 μg)/L e de T_3 de aproximadamente 1,8 nmol (1,2 μg)/L. Entretanto, esses indicadores são considerados complementares para o monitoramento do *status* de iodo, uma vez que sua concentração na urina é muito sensível quando se pretende avaliar a ingestão recente (dias) de iodo e a tiroglobulina responde à ingestão em curto e médio prazos (de semanas a meses), enquanto alterações nas concentrações de T_4 ou TSH mostram redução na ingestão de iodo em longo prazo (meses ou anos)⁴³. Especificamente quando há alguma anormalidade no estado nutricional relativo ao iodo, é interessante o acompanhamento das concentrações dos hormônios citados, devido ao risco de hipo ou hipertireoidismo.

A dosagem de hormônios da tireoide muitas vezes não é viável ou mesmo necessária em regiões de bócio endêmico. O uso de métodos adequados de diagnóstico e categorização do bócio é essencial para indicar a prevalência e a necessidade de tratamento da doença. A verificação da presença ou não e

classificação do grau de bócio podem ser identificadas por meio de técnicas de palpação da tireoide, as quais apresentam alta variabilidade, a depender do profissional que as executa. A aplicação da ultrassonografia como forma de categorização da doença aumentou a acurácia dessa avaliação, porém é dependente de vários fatores, como posição na qual o exame foi realizado, experiência dos pesquisadores, entre outros⁴⁵. Três graus de hipertrofia visível da glândula podem ser definidos:

- Grau 1 – subdividido em Graus 1a e 1b:
 - Grau 1a: Massa tecidual palpável.
 - Grau 1b: Massa tecidual visível quando o pescoço está estendido e a cabeça, propendida para trás.
- Grau 2 – Massa tecidual visível quando a cabeça está em posição anatômica normal.
- Grau 3 – Massa tecidual grandemente aumentada, podendo ser claramente visualizada a uma distância de 10 metros.

Entre os métodos recomendados para a detecção do bócio, também estão: medida da excreção urinária de iodo; determinação das concentrações séricas de T_4 ou TSH em vários grupos etários, principalmente em recém-nascidos e gestantes, em razão da importância da função tireoidiana para o desenvolvimento cerebral nesses grupos de risco em relação à deficiência em iodo.

Uma área é classificada como de deficiência leve quando a prevalência de bócio em crianças em idade escolar está entre 5 e 20% e a excreção urinária média de iodo é maior que 50 $\mu\text{g/g}$ de creatinina, e de deficiência moderada se a prevalência de bócio é maior que 30%, com algum relato de hipotireoidismo e excreção urinária média entre 25 e 50 μg de iodo/g creatinina. A deficiência grave em iodo é indicada pela prevalência de bócio maior que 30%, com o aparecimento de cretinismo endêmico entre 1 e 10% dos indivíduos da população e excreção urinária média menor que 25 μg de iodo/g creatinina.

Outra possível alternativa para analisar o *status* de iodo é a avaliação da ingestão alimentar do mineral. Entretanto, esta é dificultada pela escassez de dados nacionais sobre o conteúdo desse elemento nos alimentos produzidos

em solo brasileiro, bem como nos alimentos industrializados. Assim, a avaliação diária da ingestão de iodo da população pode ser estimada por meio da extrapolação dos dados da concentração de iodo na urina e do volume médio de urina em 24 horas, partindo do pressuposto de que o iodo possui em média uma biodisponibilidade de 92%, pela seguinte fórmula²⁴:

$$\text{Ingestão de iodo/dia } (\mu\text{g}) = \text{concentração de iodo na urina } (\mu\text{g/L}) \times 0,0235 \times \text{peso corporal (kg)}$$

FONTES ALIMENTARES E RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DE IODO

No Brasil, não se dispõe de dados precisos do conteúdo de iodo em alimentos. Da mesma forma que para outros micronutrientes, a concentração de iodo nos alimentos pode ser bastante variada, dependendo das condições ambientais às quais a fonte alimentar foi submetida (p. ex., composição química do solo, nutrição animal e vegetal) e conforme as características da obtenção do alimento (p. ex., colheita, processamento, fortificação e contaminação).

O iodo está presente nos alimentos predominantemente como íons iodeto, uma forma inorgânica. Alimentos de origem marinha são excelentes fontes de iodo, mas em geral são consumidos em pequenas quantidades. Sal iodado, leite e ovos são as principais fontes alimentares de iodo; carnes e cereais compreendem as fontes secundárias. Produtos vegetais são geralmente pobres em iodo e dependem da concentração do mineral no solo onde foi cultivado. No Quadro 31.3, pode-se verificar os valores de iodo contido em algumas fontes do mineral. Ressalta-se que os valores são expressos por 100 g do alimento e que, proporcionalmente ao tamanho das porções, os alimentos de origem animal geralmente apresentam maiores concentrações de iodo em comparação aos de origem vegetal.

As formas de preparo também alteram o teor de iodo nos alimentos. A cocção diminui o conteúdo deste mineral, mais pronunciadamente a fervura,

cuja redução pode chegar até 58%, e a fritura, que reduz em torno de 20% a concentração original do iodo contido na matriz alimentar³⁶.

Quadro 31.3. Conteúdo de iodo nos alimentos (μg de iodo/100 g de alimento)^{21,31}.

Alimentos de origem animal	μg iodo	Alimentos de origem vegetal	μg iodo
Arenque	32	Abacaxi	—
Atum	14	Abobrinha cozida	5,7
Bacalhau	110	Alface	21,3
<i>Bacon</i>	12	Almeirão	6,4
Berbigão	53,3	Arroz branco polido cozido	13,2
Camarão	41,3	Banana-prata sem casca	47,7
Cavala	170	Batata-inglesa cozida	11,4
Carne de boi magra cozida	14,6	Berinjela cozida	98
Cerveja	30	Biscoito doce maisena	27,2
Frango cozido (sobrecoxa)	1,5	Biscoito água e sal	115
Fígado	14,7	Cenoura cozida	38,4
Leite	57,3	Couve-flor cozida	60,4
Linguado	28	Farofa (mandioca) sem sal	2,4
Mexilhão	120	Feijão cozido	14,2
Ovo	24,7	Laranja (suco concentrado)	2,4
Peixe	50	Maçã com casca	62,2
Pescada	66,7	Mamão papaia	—
Queijo	12	Melão	—
Rim	15,3	Pera sem casca	5,2
Salmão	71,3	Rúcula	11,3
Sardinha em molho de tomate	42,7	Tangerina	10,3
Sardinhas em óleo	23,3	Tomate maduro	13,3
Truta	1,3	Vagem cozida	9,6

Trabalhando com técnicas isotópicas de grande sensibilidade, Fávoro *et al.*¹⁹ determinaram as concentrações de alguns micronutrientes de importância nutricional em dietas brasileiras, entre eles o iodo. Barreto *et al.*⁵, estudando os alimentos da cesta básica brasileira derivada do consumo, proposta pelo Dieese-Procon, quanto aos aspectos de adequação de nutrientes, observaram que, para uma família de referência, a adequação de iodo proveniente apenas dos alimentos era da ordem de 35%. Entretanto, com a inclusão do sal de cozinha iodado à cesta, foi possível atingir a recomendação para esse micronutriente tomando-se como referencial as dietas analisadas.

As recomendações nutricionais de iodo foram propostas para atender às necessidades específicas do estado fisiológico do indivíduo, como fase de crescimento e desenvolvimento durante a infância e adolescência, lactação, gestação e manutenção da integridade estrutural e funcional da tireoide na vida adulta. Além disso, as necessidades de iodo são influenciadas pela presença de substâncias bociogênicas na dieta. Na Tabela 31.1, encontram-se as recomendações de iodo nas diferentes fases do desenvolvimento.

A recomendação usual de iodo segundo as DRI²⁴ é de 100 a 150 µg/dia (0,8 a 1,22 µmol/dia) para adultos. Essa concentração é adequada para manter a função normal da tireoide, essencial para o crescimento e o desenvolvimento do organismo. Na presença de substâncias bociogênicas na dieta, a recomendação de ingestão é de 200 a 300 µg/dia (1,6 a 2,4 µmol/dia). As concentrações de substâncias bociogênicas ingeridas em países ocidentais não são consideradas de risco para o desenvolvimento de deficiência em iodo.

Já segundo a OMS, o Unicef e o ICCIDD, as recomendações de ingestão de iodo para crianças são de: 90 µg/dia desde o nascimento até 1 ano (15 µg/kg/dia); 90 µg/dia para crianças de 1 a 6 anos (6 µg/kg/dia); 120 µg/dia para crianças de 7 a 12 anos (4 µg/kg/dia). Para adolescentes e adultos a recomendação é de 150 µg/dia (2 µg/kg/dia)¹⁸. Em 2007, esses órgãos aumentaram a recomendação de ingestão de iodo de 200 para 250 µg/dia durante a gestação. No entanto, enfatizaram a necessidade de mais dados sobre a ingestão de iodo (correspondente à concentração de iodo excretado na urina) que garantisse o eutireoidismo materno e do neonato⁴⁰. Essa recomendação durante a gestação se deve ao fato de haver um aumento de

Tabela 31.1. Recomendações de ingestão de iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$) em diferentes estágios de vida²⁰.

Faixa etária	AI/EAR	RDA	UL
Recém nascidos e crianças			
0 – 6 meses	110	—	ND
7 – 12 meses	130	—	ND
1 – 3 anos	65	90	200
4 – 8 anos	65	90	300
9 – 13 anos	73	120	600
Adolescentes			
14 – 18 anos	95	150	900
Adultos			
19 – 70 anos	95	150	1.100
>70 anos	95	150	1.100
Gestantes			
14 – 18 anos	160	220	900
19 – 50 anos	160	220	1.100
Lactantes			
14 – 18 anos	209	290	900
19 – 50 anos	209	290	1.100

AI = Ingestão adequada; EAR = Necessidade média estimada; RDA = Ingestão dietética recomendada; UL = Limite máximo tolerada de ingestão diária; ND = Não determinado. Valores expressos em $\mu\text{g}/\text{dia}$.

aproximadamente 50% na produção de T_4 para manter a gestante eutireóidea e a transferência do hormônio tireoidiano para o feto, além de considerar o aumento da depuração renal de iodo pela gestante; e utilização de iodo pelo feto para produção de hormônios tireoidianos, particularmente no final da gestação²⁰.

FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS COM SAIS DE IODO

O sal adicionado de iodo foi usado pela primeira vez com sucesso na Suíça em 1920. Desde essa data, programas semelhantes foram implementados em outros países, inclusive no Brasil. Para fortificação tem sido utilizado o iodeto de potássio (KI), mais volátil, ou iodato de potássio (KIO_3), menos volátil. É necessário bom controle de qualidade para garantir que o iodo adicionado ao sal esteja disponível para utilização.

Em países industrializados onde a deficiência em iodo constitui um problema, pode-se prevenir essa deficiência pela iodetação de alimentos. O primeiro país a adotar essa medida foi a Suíça, em 1990, quando o chocolate foi empregado como veículo de iodo, de forma a atingir as crianças com essa suplementação. Mais comumente, o sal é enriquecido com iodato de potássio. Em alguns países, apenas o sal iodado é comercializado; em outros, está opcionalmente disponível em áreas de risco. Na Austrália e na Holanda, por lei, o pão é obrigatoriamente feito com sal iodado.

Países em desenvolvimento também têm adotado estratégias de fortificação, de modo preferencial em alimentos de consumo comprovadamente grande. Na Guatemala, o grupo comandado por Solomons utiliza o iodo adicionado ao óleo de castanha, relatando avanços significativos na melhora do estado nutricional de populações de risco, sobretudo gestantes e recém-nascidos, que tiveram excreção urinária de iodo maior após doze semanas de suplementação em, respectivamente, 50% e 270%. Uma forma injetável de óleo iodado tem sido usada em regiões onde a incidência de bócio é mais grave. Geralmente, 1 mL de óleo provê 480 mg de iodo. A dose deve ser repetida após 3 a 5 anos.

O método mais apropriado de suplementação com iodo dependerá da gravidade das desordens causadas pela deficiência no mineral na população, que, em geral, pode ser avaliada tomando-se como base parâmetros clínicos e epidemiológicos, como a excreção desse elemento e a prevalência de bócio e cretinismo encontrada em determinada região.

NÍVEIS DE IODO NO SAL

Há concordância de que uma ingestão adequada de iodo para o indivíduo adulto varia de 100 a 300 µg/dia. A OMS¹⁸ publicou, em 1993, os níveis de iodo no sal que seriam seguros, utilizando para tanto vários fatores que poderiam interferir nesses níveis, como consumo *per capita* de sal na região, grau de deficiência em iodo na região, tipo de embalagem, perdas no trânsito por causa do calor e da umidade, e vida de prateleira do produto.

O consumo de sal *per capita*, em diferentes países, varia de 5 a 15 g por dia para crianças e adultos. Níveis de iodetação em diferentes países variam conforme a qualidade do sal extraído (isto é, pureza, contaminantes, interferentes), sua forma de embalagem e os níveis de consumo apurados, indo desde 20 µg de iodo por grama de sal, que corresponde a 34 g de KIO₃ (a molécula de KIO₃ contém 59,3% de iodo) para 1 tonelada de sal, a até 100 µg de iodo por grama de sal ou 170 g de KIO₃ para 1 tonelada de sal (quando o sal é de baixa qualidade ou a embalagem é precária, associados ao baixo consumo de sal pela população). A maioria dos países fixou concentrações de 50 µg de iodo por grama de sal, que correspondem à adição de 85 µg de KIO₃ por grama de sal. Observe o exemplo para cálculo do nível de iodetação no sal na Figura 31.2.

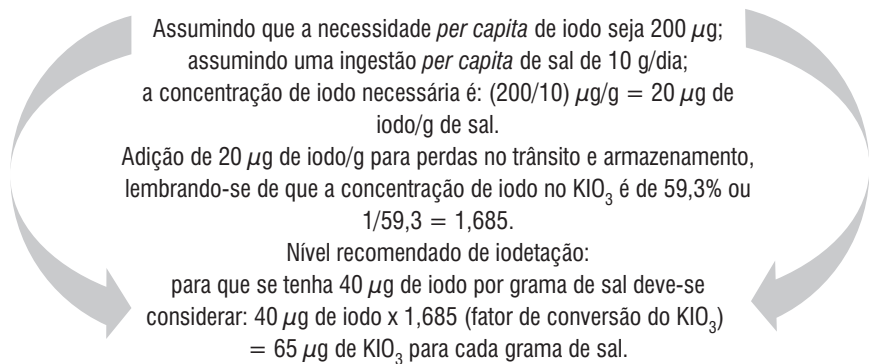


Figura 31.2. Exemplo de cálculo para o estabelecimento do nível de iodetação do sal.

As autoridades nacionais devem estabelecer os níveis adequados de fortificação de iodo com as indústrias de extração e processamento de sal. Os regulamentos devem estipular os níveis mínimo e máximo de iodo no ponto de produção de sal e a menor concentração tolerável no local de consumo, considerando todas as possíveis perdas associadas ao transporte e ao armazenamento do produto. Os regulamentos também devem incluir de forma clara as especificações sobre as espécies químicas do iodo a serem utilizadas nos programas de iodetação, isto é, se KIO_3 ou KI , e tem sido recomendado que, para evitar confusões, as concentrações sejam expressas apenas em valores absolutos de iodo puro, enfatizando a importância fisiológica desse elemento e facilitando a comparação entre as diferentes espécies químicas existentes²⁹.

Em 2013, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA/MS) publicou a Resolução RDC nº 23, a qual reduziu o teor de iodo no sal, para erradicação dos efeitos nocivos à saúde causados pelo excesso do iodo. Estabeleceu-se, então, que é considerado próprio para consumo humano somente o sal que contiver teor igual ou superior a 15 a 45 mg de iodo/kg produto, e não mais 20 a 60 ppm de iodo. Esta medida levou em consideração o aumento do consumo de sal pela população brasileira nas últimas décadas, o qual está em 12 g diários segundo pesquisas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), valor que ultrapassa o dobro do recomendado (5 g)⁸.

SITUAÇÃO DO *STATUS* DE IODO NO BRASIL E NO MUNDO

As iniciativas empreendidas mundialmente para tentar eliminar a deficiência em iodo objetivaram, nas últimas décadas, reverter um quadro dramático, sobretudo em países pobres de regiões de vários continentes, como África, América do Sul e Ásia. Apoiados por entidades sediadas em países desenvolvidos, aqueles países desenvolveram programas de prevenção e tratamento das desordens ocasionadas pela deficiência em iodo. Tais iniciativas, conjuntamente àquelas que visam combater outros dois problemas nutricionais de

grande magnitude, a saber, deficiências em ferro e em vitamina A, não foram suficientes para cumprir as metas propostas pela OMS, que determinavam a erradicação de tais carências nutricionais em todo o mundo até o ano 2000.

Os dados disponíveis em estudos recentes demonstram o grande desafio que ainda representa a deficiência em iodo para os governos e as entidades não governamentais em alguns países. A última estimativa global de 2014 indicou que 25 de 153 países avaliados estão em deficiência leve e moderada de iodo, entre eles África Central, Argeria, Etiópia, Haiti, Marrocos, Moçambique e Lituânia. Embora a iodação do sal tenha sido largamente implementada, os principais desafios a serem superados são: melhorar a cobertura do sal iodado para uso doméstico e produção alimentar, de forma que garanta a iodação do sal em níveis adequados, fortalecendo assim os programas de controle de deficiência de iodo.

Entretanto, deve-se considerar o constante progresso no número de países que alcançaram o *status* adequado de iodo. Entre 2012 e 2014, 19 novos países atingiram esta categoria, incluindo Afeganistão, Austrália, Gana, Guatemala, Hungria, Mongólia, Nova Zelândia e Nova Guiné³⁷. Em resumo, a situação global da deficiência de iodo tem melhorado muito nos últimos 25 anos, um grande sucesso da estratégia de iodação do sal. O número de países onde a deficiência de iodo é um problema de saúde pública diminuiu de 110, em 1993, para 25, em 2014, apresentando redução progressiva aos longo dos anos. Uma recente publicação indicou ausência de países em deficiência grave de iodo desde 2007^{37,23}.

Em contrapartida, um novo panorama no perfil nutricional relativo ao iodo vem se estabelecendo na população mundial, em decorrência do aumento do consumo de sal. Atualmente, 12 países apresentam ingestão excessiva de iodo, podendo levar ao risco de doenças da tireoide. Segundo o *score* global publicado pelo ICCIDD em fevereiro de 2015, esta é a nova classificação do Brasil, cuja concentração média de iodo na urina foi de 304 µg/L na população brasileira avaliada³⁷.

A legislação sobre o nível de iodo no sal deve ser ajustada conforme qualquer alteração no padrão de consumo e de quaisquer reduções substanciais no consumo de sal. Esforços de monitoramento resultaram em aumento

do número de países com objetivo de coletar dados com representatividade nacional. No entanto, pesquisas constantes sobre estado nutricional relativo ao iodo em mulheres grávidas e outros grupos vulneráveis são necessárias, sobretudo para avaliação das alterações do perfil nutricional da população após os programas de iodação do sal.

Adicionalmente, a obtenção de dados de TSH e tiroglobulina em recém-nascidos (para avaliar a função da tireoide) deve ser incentivada. Um sistema de vigilância eficaz deve também incluir o acompanhamento da qualidade do sal iodado na indústria para garantir que os programas de iodação do sal sejam seguros e eficazes. Soma-se a isso a necessidade de reforçar programas educacionais e nutricionais para controle do consumo de sal e, consequentemente, de iodo. Dessa forma, um contínuo compromisso nacional e internacional é necessário para alcançar a meta do estado nutricional ideal de iodo em todos os grupos da população mundial³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, G. E. The historical background of the Iodine Project. *The Original Internist*, v. 12, p. 57-66, 2005.
2. ANDERSSON, M. et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. WHO Secretariat. *Public Health Nutr.*, v. 10, p. 1606-11, 2007.
3. ANDERSSON, M. et al. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 24, p. 1-11, 2010.
4. ANDERSSON, M.; KARUMBUNATHAN, V.; ZIMMERMANN, M.B. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J. Nutr.*, v. 142, p. 744-750, 2012.
5. BARRETO, S. A. J. et al. Análise nutricional e complementação alimentar de uma cesta básica derivada do consumo. *Revista Saúde Pública*, v. 32, p. 29-35, 1998.
6. BENDER, D. A.; BENDER, A. E. *Nutrition, a reference handbook*. Oxford University Press, 1997, p. 416-9, 573p.
7. BHASIN, S. K. Prevalence of iodine deficiency as determined by urinary iodine excretion and by goitre survey in urban slum of east Delhi. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 45, p. 39, 2001.
8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 1.477, de 24 de abril de 2013. Dispõe sobre o teor de iodo no sal destinado ao consumo humano e dá outras providências.
9. BRENT, G. A. The molecular basis of thyroid hormone action. *New Engl. J. Med.*, v. 331, p. 847-53, 1994.

10. CAMPOS, R.O. et al. Iodine nutritional status in Brazil: a meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. *Arch Endocrinol Metab*, v. 59, n. 1, p. 13-22, 2015.
11. COCCHI, M.; VENTURI, S. Iodide, antioxidant function and omega-6 and omega-3 fatty acids: a new hypothesis of biochemical cooperation? *Prog. Nutr.*, v. 2, p. 15-9, 2002.
12. CONTEMPRÉ, B. et al. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium – and iodine – deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in Central Africa. *Endocrinology*, v. 145, p. 994-1002, 2004.
13. CONTEMPRÉ, B. et al. Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats. *Endocrinology*, v. 132, p. 1866-8, 1993.
14. DE BENOIST, B. et al. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull*, v. 29, p. 195-202, 2008.
15. DURRANI, A. M. Iodine deficiency disorder – a study on prevalence, problems and perspective among adolescent girls. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 45, p. 40, 2001.
16. ELNOUR, A. et al. Endemic goiter with iodine sufficiency: a possible role for the consumption of pearl millet in the etiology of endemic goiter. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71, p. 59-66, 2000.
17. FAO/WHO expert consultation. Iodine. In: FAO/WHO, editor. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation*. Bangkok: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 1998. p. 303-17.
18. FAO/WHO. Expert consultation on human vitamin and mineral requirements. Disponível em: <http://www.fao.org/es/ESN/Vitmi/vitmi.html>.
19. FÁVARO, D. I. T. et al. Determination of various nutrients and toxic elements in different Brazilian regional diets by Neutron activation analysis. *J. Trace Elements Med. Biol.*, v. 11, p. 129-36, 1997.
20. GLINOER, D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 18, p. 133-52, 2004.
21. HATHCOCK, J. N. Vitamin and mineral safety – a summary review. Council for Responsible Nutrition (www.crnusa.org), 1997, 20p.
22. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
23. ICCIDD Global Network. Global Scorecard 2014: Number of iodine deficient countries more than halved in past decade. *IDD Newsletter*, v.43, n.1, p.5-7, 2015.
24. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. Estados Unidos. Iodine. In: *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon and vanadium*. Washington, D.C., National Academy Press, 2001. Disponível em: <http://www.nap.edu>.
25. KÜPPER, F.C. et al. Iodine uptake in laminariales involves extracellular, haloperoxidase-mediated oxidation of iodide. *Planta*, v. 207, p. 163-71, 1998.
26. LOTFI, M. et al. Micronutrient fortification of foods. Current practices, research, and opportunities. In: *The Micronutrient Initiative – MI*. 1996, p. 43, 108p.
27. MA, F. et al. Inhibition of vacuolation toxin activity of *Helicobacter pylori* by iodine, nitrite and potentiation by sodium chloride, sterigmatocystin and fluoride. *Toxicol. in Vitro*, v. 16, p. 531-7, 2002.
28. MA, T. et al. The epidemiology of iodine-deficiency diseases in China. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 57, p. 2645-65, 1993.

29. MANNAR, M. G. V.; DUNN, J. T. *Salt iodization for the elimination of iodine deficiency*. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders – ICCIDD/MI/UNICEF/WHO publication, 1995, 126p.
30. MARANI, L. et al. Role of iodine in delayed immune response. *Isr. J. Med. Sci.*, v. 21, p. 864, 1985.
31. NAVARRO AM. Ingestão e excreção urinária de iodo em pacientes com Síndrome de Má absorção Grave. [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita e Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2000.
32. NOGUERA, A. Eliminar la deficiencia de yodo: un reto de fin de siglo. *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, v. 117, n. 6, p. 483-94, 1994.
33. REMER, T. et al. Increased risk of iodine deficiency with vegetarian nutrition. *Br. J. Nutr.*, v. 81, p. 45-9, 1999.
34. REYES-MORENO, R. et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, p. 137-44, 2003.
35. ROHNER, F. et al. Biomarkers of nutrition for development – Iodine review. *J Nutr.*, v. 144, n. 8, p. 1322S-1342S, 2014.
36. RUZ, M. et al. Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. *J. Nutr.*, v. 129, p. 174-80, 1999.
37. UNICEF. UNICEF Data: Monitoring the situation of children and women. <http://data.unicef.org/nutrition/iodine> [Acesso em 02 de julho de 2015]. New York, United Nations Children’s Fund.
38. WINKLER, R. et al. Effect of iodide on total antioxidant status of human serum. *Cell Biochem. Funct.*, v. 18, p. 143-6, 2008.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNITED NATIONS CHILDREN’S FUND; INTERNATIONAL COUNCIL FOR THE CONTROL OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. 3.ed. Geneva: WHO, 2007.
40. WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL COUNCIL FOR THE CONTROL OF THE IODINE DEFICIENCY DISORDERS; UNITED NATIONS CHILDRENS FUND. *Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. WHO/NHD/01.1. Geneva: World Health Organization, 2001.
41. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Trace elements in human nutrition and health*. 1996, p. 49-68, 343p.
42. ZIMMERMANN, M. B. Iodine requirements and the risk and benefits of correcting iodine deficiency in populations. *J Trace Elem Med Biol*. v. 22, p. 81-92, 2008.
43. ZIMMERMANN, M. B. et al. The iodine deficiency disorders. *Lancet*, v. 372, p. 1251-62, 2008.
44. ZIMMERMANN, M. B. Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. *J. Nutr.*, v. 134, p. 1673-7, 2004.
45. ZYGMUNT, A. et al. Can thyroid size still be considered as a useful tool for assessing iodine intake? *Ann Agric Environ Med*, v. 22, n. 2, p. 301-306, 2015.



MANGANÊS

Adriana Gisele Hertzog da Silva
Janaina Lombello Santos Donadio
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O manganês é um mineral essencial para os humanos e outros animais, necessário para o metabolismo de macronutrientes⁵³, formação de tecidos e ossos, além de processos reprodutivos³⁷. Sua função está relacionada com as enzimas, sendo as principais metaloenzimas: arginase, glutamina sintetase, manganês superóxido dismutase e piruvato carboxilase⁵³. O mineral é considerado um ativador não específico de enzimas que necessitam de íons divalentes³. Essas metaloenzimas são fundamentais para os sistemas imunológico, reprodutivo e digestivo, o crescimento ósseo, o metabolismo celular e a proteção contra espécies reativas de oxigênio⁵³. Mesmo sendo bem distribuído na natureza, o manganês nunca é encontrado em seu estado metálico, sendo as valências mais encontradas +2, +3 e +7³⁷.

Normalmente, o manganês encontra-se como Mn^{2+} em soluções, em metaloenzimas e em complexos de metais-enzimas. O Mn^{3+} também é importante *in vivo*, pois é nesse estado que ele se liga à transferrina e provavelmente interage com o Fe^{3+} .

A recomendação de ingestão (AI) para adultos é de 1,8 mg/dia para mulheres e 2,3 mg/dia para homens. Em humanos, o manganês é frequentemente

encontrado em tecidos ricos em mitocôndrias. A deficiência do mineral é mais comum no reino animal, não sendo considerada um problema de saúde pública em humanos³. Os primeiros relatos da deficiência em manganês datam de 1931, quando foram descritos os sinais dessa deficiência em animais experimentais. Em humanos, a toxicidade é mais comum e se relaciona com problemas neurológicos.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE

O conteúdo total de manganês no organismo é de 180 a 360 mmol (10 a 20 mg), com meia-vida biológica de 3 a 10 semanas, sendo esta ligeiramente maior em homens que em mulheres. A ingestão normal é em torno de 35 a 70 μmol (2 a 4 mg)/dia, entretanto, já foram relatados valores de ingestão de até 150 mmol (8 mg). Apenas uma pequena porcentagem é absorvida, variando entre 2 e 5%. A eficiência da absorção aparentemente diminui com o aumento da ingestão de manganês e aumenta com a baixa ingestão. Vale ressaltar que a excreção endógena não parece ser influenciada pela quantidade ingerida ou pelo estado nutricional do indivíduo em relação ao manganês. Alguns estudos indicam que o manganês é absorvido por um mecanismo de transporte ativo²⁰, mas a difusão passiva também tem sido sugerida com base em estudos que indicam que a absorção do manganês ocorre por um processo não saturável⁴.

Um efeito do gênero na absorção e retenção de manganês foi observado por Finley *et al.*¹⁶, em cujo estudo homens tiveram menor absorção, entretanto, a retenção foi maior. Uma possível explicação para a maior absorção pelas mulheres seria a relação do mineral com a absorção do ferro: quantidades elevadas de ferro diminuiriam a absorção do manganês. Porém, esse efeito ocorria somente até um nível crítico de ferro; acima desse valor, a absorção de manganês é independente do estado nutricional do indivíduo em relação ao ferro¹⁶.

Diversos fatores afetam a absorção do manganês, sendo os principais: fonte de carboidratos da dieta, presença de fitato e proteína animal e con-

teúdo de manganês e de outros minerais da dieta, principalmente o ferro. Mulheres com ferritina baixa e dieta pobre em manganês absorveram cinco vezes mais manganês que aquelas com ferritina alta¹⁷. Um estudo para investigar com maior profundidade a relação entre ferro e manganês em modelo animal mostrou que ratos alimentados com uma dieta rica em ferro tiveram queda na absorção de manganês dos pulmões para o sangue quando comparados com o grupo controle. Isso demonstrou que a via pulmonar de absorção de manganês é inibida parcialmente na presença de ferro. Essa competição pela absorção dos dois minerais ocorre porque ambos possuem o mesmo estado de valência em condições fisiológicas (+2 e +3) e dividem a mesma proteína de transporte, a DMT1 (transportador divalente de metais – 1)⁴⁹.

A absorção pode ser melhorada pela quelação com histidina ou com citrato e pelo álcool, e inibida pelo cálcio, cobalto e ferro, além de fibras, fitato, ácido ascórbico e fósforo⁵³. O manganês é mobilizado do sangue para o fígado e transportado para tecidos extra-hepáticos pela transferrina e possivelmente pela α -macroglobulina e albumina. Há, porém, algumas evidências de que o manganês compartilhe do mesmo sistema de absorção intestinal de ferro e cobalto, ou seja, ligam-se ao mesmo local para serem transportados⁴¹, assim a presença desses metais em quantidades elevadas pode ter influência negativa na absorção do manganês. A maioria do manganês absorvido é excretado na bile e no suco pancreático, com pouca ou nenhuma excreção pela urina. Quando a excreção da bile é baixa, como em neonatos ou em pessoas com doença no fígado, o manganês pode tornar-se tóxico por causa do aumento de sua concentração.

Nas células, o manganês é encontrado predominantemente na mitocôndria; assim, órgãos ricos em mitocôndrias, como fígado, rins e pâncreas, possuem quantidades relativamente altas; em contraste, as quantidades presentes no plasma são extremamente baixas.

Alguns estudos sugerem que a ingestão de manganês com outros elementos, como cálcio, ferro e fósforo, afete sua retenção¹⁸. A adição de cálcio ao leite humano reduziu a absorção de manganês de 4,9% para 3%⁸. Baixas concentrações de ferritina são associadas ao aumento na absorção de manganês.

A fase de desenvolvimento também influencia na absorção de manganês. A absorção e retenção do mineral é muito maior nos primeiros meses de vida, em virtude da alta captação do mineral pelo cérebro⁵³.

FUNÇÃO

O manganês é um nutriente essencial envolvido na formação dos ossos e no metabolismo de aminoácidos, colesterol e carboidratos. O mineral está envolvido na regulação da atividade de grande variedade de enzimas, como arginase, glutamina sintetase, fosfoenolpiruvato descarboxilase e manganês superóxido dismutase, bem como na regulação da atividade de receptores de neurotransmissores. Sendo um constituinte essencial da enzima superóxido dismutase, pode-se dizer que o manganês tem um papel antioxidante em uma variedade de células, incluindo neurônios do sistema nervoso central. No entanto, como metal de transição, ele pode apresentar-se em diferentes estados de valência e, portanto pode promover reações redox formando radicais livres citotóxicos. Assim, existem evidências a favor e contra os efeitos antioxidantes do manganês⁴⁸.

Atua também como grupo prostético de um pequeno número de metaloproteínas, incluindo acetil CoA (EC 6.4.1.2), piruvato carboxilases (EC 6.4.1.1) – enzimas-chave, respectivamente, para síntese de ácidos graxos e gliconeogênese – e as já citadas superóxido dismutase (EC 1.15.1.1) e arginase (EC 3.5.3.1).

É difícil determinar se há necessidade verdadeira de manganês, uma vez que estudos com animais deficientes sugerem que o magnésio, dada sua similaridade química com o manganês, poderia substituí-lo em muitos dos seus papéis regulatórios, como na piruvato carboxilase, com pouco ou nenhum prejuízo na atividade catalítica da enzima⁴⁴. No entanto, há enzimas que são mantidas especificamente pelo manganês, sendo elas as glicosiltransferases e possivelmente as xilosiltransferases. Pelo menos três enzimas são parcialmente mantidas pelo Mg: fosfoenolpiruvato carboxiquinase, farnesil pirofosfato sintetase (EC 2.5.1.10, a enzima-chave na síntese do colesterol) e um número de

glicosiltransferases envolvidas na síntese de glicosaminoglicanos. A vitamina K epoxidase (EC 1.14.99.20), por sua vez, é dependente da ativação do manganês.

O efeito antioxidante do manganês se atribui à atividade da superóxido dismutase; no entanto, acredita-se que o manganês *per se* tenha capacidade de reduzir marcadores da disfunção endotelial em diabetes tipo 2. Estudo realizado por Burlet e Jain mostrou que o efeito da suplementação de manganês, tanto em *in vivo* como *in vitro*, diminuiu a expressão de molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e diminuiu a formação de espécies reativas de oxigênio, independentemente da superóxido dismutase.

Koh *et al.*³², avaliaram a associação de níveis séricos de manganês e a prevalência de doenças crônicas na população coreana pelo estudo Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNAHNES). Os resultados obtidos mostraram que os níveis de manganês séricos em diabéticos e em pacientes com disfunção renal foram significativamente menores comparados a pacientes saudáveis. Assim, o estudo sugere que os níveis de manganês sanguíneo possam ter um papel na homeostase da glicose e na função renal.

Já especulou-se que o manganês tenha um papel no metabolismo da glicose por potencializar a ação da insulina; acredita-se que a deficiência de manganês possa diminuir a síntese pancreática da insulina e aumentar sua degradação. Todavia, mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo de ação do manganês no metabolismo da glicose.

MANGANÊS SUPERÓXIDO DISMUTASE

Uma grande variedade de estudos aponta para a relação entre o excesso na produção de radicais livres e o desenvolvimento de diversos tipos de câncer⁵¹. O desequilíbrio na produção de radicais livres está presente na etiologia de diversas doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, *diabetes mellitus*, doença cardiovascular e câncer. O mecanismo mais aceito de como os radicais livres estariam associados ao câncer seria o dano ao DNA, com o rompimento de membranas celulares, seguido de mutações e alterações na expressão gênica^{51,52,55}.

A manganês superóxido dismutase (MnSOD) é uma enzima mitocondrial responsável pela dismutação do superóxido, transformando-o em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular. O peróxido de hidrogênio é então detoxificado pela catalase ou pela glutathione peroxidase. Existem três isoformas de superóxido dismutase, localizadas em diferentes compartimentos celulares: a Cu/Zn SOD, ou SOD1, é citossólica; a MnSOD, ou SOD2, é mitocondrial e a EC-SOD, ou SOD3, é extracelular²⁷. O gene para a MnSOD está localizado no cromossomo 6, posição 6q25. Ela é uma proteína nuclear, a qual será transportada para a mitocôndria por uma sequência amino-terminal⁵².

Atualmente, diversos estudos estão investigando a associação entre polimorfismos no gene da MnSOD e maior risco de vários tipos de câncer, e os resultados são muito interessantes. O principal polimorfismo estudado é um SNP (do inglês, *single nucleotide polymorphism*) T>C no códon 16, resultando na alteração de uma alanina por uma valina na posição 9 da proteína final. Essa alteração afeta a estrutura secundária da proteína e, conseqüentemente, o transporte da proteína para a mitocôndria^{47,52}.

Em uma metanálise de 34 estudos do tipo caso-controle, investigando a associação do polimorfismo Val-9Ala com risco para o desenvolvimento de câncer, os autores encontraram uma associação do SNP com risco aumentado para o câncer de mama em mulheres na pré-menopausa com baixo consumo de vitaminas C e E e carotenoides⁵¹. Em outra metanálise de dez estudos, também do tipo caso-controle, para câncer de próstata, Wei *et al.*⁵² encontraram que os genótipos Ala/Ala e Ala/Val aumentavam o risco para câncer de próstata. Quando separado pela etnia, observou-se que o aumento do risco era significativamente elevado nos caucasianos, e nenhuma associação foi encontrada para os de origem afro-americana.

Esse polimorfismo também foi estudado como fator de risco para outras patologias, como asma, esquizofrenia, *diabetes mellitus* tipo 2 e Alzheimer. Investigando a relação entre o polimorfismo e o risco para o desenvolvimento de asma em 626 adultos não relacionados na República Tcheca, não foi observada nenhuma diferença na frequência do polimorfismo entre os pacientes com asma²⁷. Para suscetibilidade em desenvolver esquizofrenia,

um estudo conduzido com população da república de Xhosa, na África, também não encontrou nenhuma associação significativa em ter o genótipo polimórfico e maior risco de desenvolver esquizofrenia²⁶.

Diferentemente dos estudos anteriores, foi observada uma associação entre o polimorfismo Val-9Ala e desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 em japoneses residentes na América. Nakanishi *et al.*³⁵ encontraram uma incidência maior de diabetes tipo 2 entre os voluntários com o genótipo Val/Val, e mesmo após o ajuste por outras variáveis o risco permaneceu maior entre o genótipo homocigoto Val/Val. Esse estudo foi o primeiro a encontrar a relação entre o polimorfismo Val-9Ala e risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2³⁵.

Foi encontrada uma relação importante entre a atividade da MnSOD e a doença de Alzheimer, na qual a baixa atividade da MnSOD foi observada em um modelo animal transgênico de Alzheimer (Tg19959). Os autores observaram que a superexpressão da MnSOD nesses animais aumentou os níveis de catalase e reduziu o estresse oxidativo. Em um teste específico de memória, a superexpressão da enzima resgatou a memória espacial dos animais. Esse estudo demonstrou que altos níveis de MnSOD atenuam o fenótipo da doença de Alzheimer, melhorando as sinapses nesse modelo animal¹². Todavia, são necessários estudos em humanos para aprofundar o conhecimento da relação entre enzimas antioxidantes e a doença de Alzheimer.

Estudos com culturas de células também estão sendo realizados com a finalidade de desvendar os mecanismos moleculares de ação de inúmeros compostos. Em relação à regulação da expressão gênica da MnSOD, Quirós *et al.*³⁸ observaram aumento da atividade e dos níveis da MnSOD na diferenciação neuroendócrina de células de câncer de próstata. Essa enzima parece ser crítica na progressão desse tipo de câncer. Técnicas avançadas de proteômica e análise da expressão de proteínas por meio de eletrofluorescência em gel bidimensional também estão sendo estudadas na MnSOD. Em um estudo que buscou avaliar possíveis marcadores para prognóstico de glioblastoma – tumor maligno avançado em células cerebrais, os astrócitos –, foi observado que uma falta de expressão da MnSOD poderia ser preditor de sobrevida maior em pacientes com glioblastoma³⁶.

Em relação à aterosclerose, uma extensa revisão da literatura sobre os genes e polimorfismos que estariam associados com o desenvolvimento da aterosclerose destacou o papel fundamental da MnSOD na função endotelial, uma vez que a disfunção nesse tecido participa do desenvolvimento e da progressão da aterosclerose. Uma deficiência de MnSOD aumenta a disfunção endotelial em ratos deficientes em Apo-E⁴⁰.

Regulação da expressão gênica da MnSOD

A MnSOD é expressa nos humanos em todas as células. Em ratos, o aumento do consumo de manganês aumenta a quantidade da enzima nos tecidos; nos humanos, a suplementação de manganês aumenta a atividade da MnSOD nos leucócitos. Entretanto, o mecanismo de como o aumento da ingestão de manganês está relacionado com o aumento dos níveis de MnSOD celular ainda não é totalmente esclarecido. Mesmo assim, a atividade da MnSOD leucocitária é sugerida como um potencial marcador do estado nutricional relativo ao manganês²⁸. Alguns agentes, como citocinas e álcool, aumentam a expressão da MnSOD, indicando uma resposta relacionada ao estresse. O nível da enzima também é modulado por nutrientes da dieta, como vegetais crucíferos, ácido retinoico e vitamina E⁴⁷.

Baixas concentrações de p53 (proteína supressora de tumor) aumentam a expressão de MnSOD, enquanto altas concentrações diminuem. Essa proteína tem a capacidade de reprimir uma grande variedade de genes, inclusive da MnSOD, interferindo na ligação da proteína 1 (Sp1) específica. Os genes – alvo típico da p53 – estão envolvidos com crescimento celular, reparo do DNA e apoptose, além de produção da matriz extracelular, diferenciação muscular e resposta ao estresse oxidativo. É possível que, dependendo do nível de estresse, a p53 possa ativar a MnSOD como uma adaptação a condições médias de estresse. Entretanto, quando os níveis de estresse e danos estão além da capacidade de reparo, a p53 induz à morte celular programada, suprimindo a expressão do gene da MnSOD, entre outros genes¹¹.

Outros fatores de transcrição, como Nrf2 e FoxO3a, também regulam a expressão gênica da MnSOD. A resposta ao estresse aumenta a expressão da enzima mediada por Nrf2 em células cancerosas. A regulação da enzima também pode ocorrer por fatores epigenéticos, os quais não alteram a sequência do DNA, mas podem influenciar a expressão gênica, como metilação do DNA e acetilação de histonas. Foi observado nos estágios iniciais do desenvolvimento do câncer um silenciamento do gene da MnSOD mediada por metilação. Outro mecanismo epigenético o qual afeta a expressão da enzima é a acetilação de histonas. Foi observado que a hiperacetilação da histona H3 estava associada com a alta expressão da enzima em câncer de mama¹⁰.

FONTES DE MANGANÊS E RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

As melhores fontes de manganês nas dietas são cereais integrais, nozes, folhas verdes, chá, carnes e derivados de leite, que contêm pequenas quantidades desse mineral (Tabela 32.1). A ingestão diária de manganês nos estudos realizados mundialmente registram valores de 0,52 a 10,8 mg/dia. Resultados em dietas brasileiras apontam para uma ingestão aproximada de 1 a 2 mg/dia¹⁵.

Tabela 32.1. Conteúdo de manganês em alimentos²³

Alimentos	Peso (g)	Manganês (mg)
Gérmen de trigo	14	2,8
Noz-pecã	60	2,68
Soja assada	86	1,88
Semente de abóbora	57	1,71
Amêndoas	78	1,55

(continua)

Tabela 32.1. Conteúdo de manganês em alimentos²³ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Manganês (mg)
Avelã	68	1,4
Farinha de aveia cozida	234	1,4
Amendoim	72	1,3
Batata-doce	128	1,27
Abacaxi fresco	78	1,25
Suco de abacaxi	125	1,2
Ostra cozida	100	1,2
Suco de tomate	243	1
Suco de uva	253	0,91
Espinafre cozido	95	0,9
Arroz integral cozido	98	0,88
Castanha assada	72	0,84
Tofu	124	0,75
Semente de girassol	68	0,73
Ostra crua	100	0,64
Melaço	41	0,63
Framboesa	62	0,62
Caju	65	0,55
Chocolate <i>diet</i>	28,4	0,54
Castanha-do-brasil	70	0,54
Chá	237	0,52
Coco seco (20g) ou fresco	33	0,49
Morango fresco	152	0,46
Cenoura cozida	76	0,44
Bife de fígado cozido	100	0,42
Alface	56	0,42

(continua)

Tabela 32.1. Conteúdo de manganês em alimentos²³ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Manganês (mg)
Farelo de trigo	3,6	0,42
Massa cozida	140	0,4
Ostra (crua) ocidental	100	0,4
Ervilha-verde cozida	80	0,39
Feijão-preto cozido	86	0,38
Arroz branco cozido	79	0,37
Alface-romana	56	0,36
Farelo de aveia	6	0,33
Alcachofra inteira cozida	120	0,31
Fígado de frango cozido	100	0,3
Suco de ameixa	192	0,29
Acelga cozida	88	0,29
Batata cozida com casca	122	0,28
Repolho-crespo cozido	65	0,27
Espinafre cozido fresco	95	0,27
Fígado de peru cozido	100	0,25
Brócolis cozido	85	0,24
Abacate	100	0,23
Suco de maçã	244	0,22
Couve-de-bruxelas cozida	78	0,21
Feijão-verde cozido	65	0,2

Não foi demonstrado um critério funcional que reflita uma resposta em relação à ingestão de manganês, portanto, foi estabelecida apenas a AI (Tabela 32.2) e o limite superior tolerável de ingestão (UL – Tabela 32.3).

Tabela 32.2. Ingestão de referência para o manganês¹³

Estágio de vida	Homens (AI)	Mulheres (AI)
Recém-nascidos		
0 – 6 meses	0,003 mg/dia	0,003 mg/dia
7 – 12 meses	0,6 mg/dia	0,6 mg/dia
Crianças		
1 – 3 anos	1,2 mg/dia	1,2 mg/dia
4 – 8 anos	1,5 mg/dia	1,5 mg/dia
9 – 13 anos	1,9 mg/dia	1,6 mg/dia
14 – 18 anos	2,2 mg/dia	1,6 mg/dia
Adultos		
19 – 30 anos	2,3 mg/dia	1,8 mg/dia
31 – 50 anos	2,3 mg/dia	1,8 mg/dia
51 – 70 anos	2,3 mg/dia	1,8 mg/dia
>70 anos	2,3 mg/dia	1,8 mg/dia
Gestantes		
≤ 18 anos	—	2 mg/dia
19 – 30 anos	—	2 mg/dia
31 – 50 anos	—	2 mg/dia
Lactantes		
≤ 18 anos	—	2,6 mg/dia
19 – 30 anos	—	2,6 mg/dia
31 – 50 anos	—	2,6 mg/dia

AI = Ingestão adequada.

Tabela 32.3. Valor superior tolerável de ingestão (UL) para o manganês¹³

Idade	Quantidade
Recém-nascidos	
0 – 12 meses	Não foi possível estabelecer
Crianças	
1 – 3 anos	2 mg/dia
4 – 8 anos	3 mg/dia
9 – 13 anos	6 mg/dia
Adolescentes	
14 – 18 anos	9 mg/dia
Adultos	
> 19 anos	11 mg/dia
Gestantes	
≤ 18 anos	9 mg/dia
19 – 50 anos	11 mg/dia
Lactantes	
≤ 18 anos	9 mg/dia
19 – 50 anos	11 mg/dia

Na comunidade europeia, o Comitê Científico Europeu de Alimentos recomenda uma ampla faixa de ingestão para adultos que varia de 1 a 10 mg/dia. No Reino Unido, a recomendação de ingestão para adultos é acima de 1,4 mg/dia⁴³.

Diversos estudos citam que o conteúdo de manganês em 1 L de chá-preto era cerca de 1,8 a 5,2 mg de manganês²⁸. Sendo assim, uma xícara de chá (aproximadamente 200 mL) conteria de 0,36 a 1,04 mg de manganês – valores que, quando combinados com outras potenciais fontes, poderiam chegar muito próximos da recomendação de ingestão nessa região.

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL

Ainda não existem biomarcadores padrão para avaliar o estado nutricional relativo ao manganês, entretanto, é possível utilizar a concentração sanguínea do mineral, as atividades das enzimas dependentes e as concentrações teciduais, este último fator principalmente em estudos animais. Em estudos epidemiológicos, cabe ressaltar que os marcadores sanguíneos possuem suas particularidades. As concentrações eritrocitárias de manganês são relativamente mais elevadas quando comparadas com as plasmáticas⁵³.

Como comentado anteriormente, o estágio de desenvolvimento influencia as concentrações sanguíneas de manganês: recém-nascidos possuem níveis mais elevados e, por volta de 1 ano de idade, atingem valores próximos aos de adultos. Outro grupo especial, o qual possui níveis elevados de manganês sanguíneo, é o das gestantes. Uma análise que vem sendo usada como marcador da exposição ao manganês é a atividade da MnSOD nos linfócitos⁵³.

A maior parte do manganês no sangue total está ligada ao eritrócito e uma fração pequena no plasma está ligada à β -globulina. Quantidades elevadas de manganês foram reportadas em pacientes com artrite reumatoide. Os valores encontrados por Pleban *et al.*³⁷ utilizando espectroscopia de absorção atômica variaram de 2,29 a 5,67 $\mu\text{g/L}$ nos eritrócitos e de 0,97 a 3,01 $\mu\text{g/L}$, com uma média de 1,82 $\mu\text{g/L}$ no plasma. No sangue total, os valores tiveram média de 9,03 $\mu\text{g/L}$.

Outras metodologias utilizadas nos estudos para avaliar o manganês são: espectrometria de absorção atômica de chama (AAS), espectrometria de absorção atômica eletrotermal (EAAS), análise de ativação neutrônica (NAA), plasma duplamente induzido (ICP), fotometria, emissão espectroquímica e fluorometria³.

A análise de ativação neutrônica foi utilizada em diversos estudos para determinar as concentrações de manganês no plasma, sangue total, urina, cabelos, tecidos e fluido espinhal. A combinação de técnicas também é possível, unindo, por exemplo, a EAAS com ICP. Contudo, a utilização da ICP isoladamente produz resultados satisfatórios. As três últimas técnicas são muito citadas na literatura. Em uma revisão da literatura realizada por

Baruthio *et al.*³, o método mais utilizado foi espectrometria de absorção atômica eletrotermal (EAAS). Recentemente, um estudo coreano utilizou a espectrometria de absorção atômica de chama (AAS) para determinar a concentração de manganês no sangue total de pacientes com anemia por deficiência de ferro³¹.

DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA DEFICIÊNCIA EM MANGANÊS

A deficiência em manganês foi observada em várias espécies de animais, e os sinais apresentados são prejuízos no crescimento e na função reprodutora, queda na tolerância à glicose, alterações no metabolismo de carboidratos e de lipídios que eventualmente podem levar a algumas alterações, por exemplo, a epilepsia⁴⁸. Além disso, a deficiência em manganês interfere no desenvolvimento normal do esqueleto de várias espécies animais. Alguns estudos em animais mostraram que a deficiência em manganês resulta em hipocolesterolemia, provavelmente porque o nutriente é necessário em várias etapas da biossíntese do colesterol³³, como na atividade da farnesil pirofosfato sintetase, e no baixo crescimento do osso endocondrial, como consequência da pouca formação do tecido conectivo, presumivelmente resultado de alterações no metabolismo da vitamina K.

Foi relatado que há baixas concentrações de manganês no plasma de mulheres com osteoporose. Além do mais, a densidade mineral óssea (BMD) aumentou quando traços de minerais, entre eles o manganês, foram adicionados a dietas ou suplementos de cálcio¹⁹.

TOXICIDADE

A exposição a altas doses de manganês pode levar a uma condição conhecida como manganismo, caracterizada por mudanças no comportamento, incluindo movimentos lentos e desajeitados, espasmos nos músculos

faciais, tremores e dificuldade de locomoção. Irritabilidade, agressividade e alucinações podem preceder os sintomas do manganismo³⁴.

Por via oral, os sais de manganês têm pouca toxicidade. Entretanto, a inalação de óxido de manganês como resultado da exposição industrial pode causar uma doença psicótica, com efeito no sistema nervoso central, especialmente no sistema motor extrapiramidal. As lesões e os sintomas são similares aos da doença de Parkinson, com degeneração lenta de neurônios dopaminérgicos na substância negra. Acredita-se que o mecanismo dessa neurotoxicidade seja pela formação de radicais oxigênio em função do ciclo redox entre íons de manganês e catecolaminas.

Questiona-se inclusive se o manganês é um fator de risco para o desenvolvimento de Parkinson; até o presente momento não há estudos que correlacionem a doença a níveis aumentados do mineral²⁶. Todavia, sabe-se que tanto o manganismo quanto a doença de Parkinson compartilham na sua etiologia os mesmos mecanismos moleculares, tais como acúmulo do mineral na mitocôndria aumentando o estresse oxidativo e neurotoxicidade dopaminérgica seletiva³⁴.

A exposição crônica ao manganês por soldadores também mostrou que pode ocorrer redução do volume cerebral nas regiões do cerebelo e do globo pálido, o que se correlaciona com déficits cognitivos e neurocomportamentais⁷.

Apesar de se falar em toxicidade por inalação do pó de manganês, sabe-se que a exposição ao manganês por via oral, através de água com altas quantidades de manganês, parece também causar efeitos deletérios. Estudo de Wasserman *et al.*⁵⁴ mostrou que crianças de 10 anos de idade, consumindo água com alto teor de manganês (793 µg Mn/L, sendo 300 µg/L o limite para a Agência Americana de Proteção Ambiental), apresentaram prejuízo cognitivo.

Alguns estudos têm mostrado que indivíduos em determinadas condições médicas, como doença no fígado e aqueles que recebem nutrição parenteral, exibem aumento de manganês no sangue e um déficit neurobiológico. A administração de soluções parenterais sobrepassa o mecanismo regulatório de homeostase; não se tem uma recomendação definitiva da dose

diária do mineral a ser adicionada à solução. Há riscos de ocorrer acúmulo do mineral no cérebro e neurotoxicidade. É necessário que um controle bem rígido seja feito em pacientes que estejam recebendo manganês intravenoso, principalmente pacientes pediátricos e os que estão recebendo nutrição parenteral a longo prazo^{24,29}.

Como já visto anteriormente, pessoas com doença crônica no fígado, em que a eliminação do elemento pela bile está prejudicada, e neonatos, que ainda não têm bom controle de homeostase do manganês, apresentam doença neurológica e sinais de neurotoxicidade, com alta concentração de manganês circulante nos tecidos cerebrais. O mineral atravessa a barreira hematoencefálica por diferentes mecanismos, tais como difusão facilitada, transporte ativo utilizando proteínas transportadoras de metais divalentes (DMT-1), ZIP-8 e transferrina¹. O valor de Noael (*no observed adverse effects level*) para o manganês é 11 mg/dia e o de Loael (*lowest adverse effects level*), 15 mg/dia^{9,21}.

A toxicidade pelo manganês leva a uma desordem neurológica caracterizada por sintomas psicóticos seguidos de outros comuns na doença de Parkinson. Essa desordem, em níveis histopatológicos, resulta em neurodegeneração de regiões subcorticais do cérebro. Um mecanismo potencial para explicar essas desordens neurológicas seria uma desregulação do *turnover* de glutamina pelos astrócitos. O excesso de manganês impediria a captação de glutamina pelos astrócitos, afetando o equilíbrio de diversos neurotransmissores. Em um estudo com o objetivo de investigar a influência do mineral na expressão e quantidades de transportadores de glutamina nos astrócitos, os autores observaram que a exposição ao manganês diminuiu a expressão de três tipos de transportadores de glutamina nos astrócitos: SNAT3, SNAT2 e LAT2. Entre estes, o SNAT3 foi o mais sensível ao tratamento. Uma possível explicação para essa redução na expressão de genes que codificam para transportadores de glutamina seria que o manganês tem a capacidade de se ligar ao DNA, levando a uma alteração conformacional e mudanças na expressão gênica. Outro fator interessante que também poderia explicar tal degeneração seria a alteração na expressão de genes relacionados com o sistema de ubiquitinação e proteossomo em resposta à elevada

exposição ao manganês. Todavia, estudos *in vivo* devem ser realizados para se obterem dados mais conclusivos⁴⁶.

Uma grande área de interesse em saúde pública é a relação entre manganês e o estado de saúde de recém-nascidos. Tal interesse se deve à alta exposição ao mineral pelas gestantes, prejudicando, assim, o desenvolvimento fetal. As famílias mais vulneráveis são aquelas cujo trabalho ou residência são próximos a indústrias metalúrgicas, onde a poeira residual pode conter manganês⁵³. Em um estudo realizado com gestantes no Irã, 15% dos bebês foram diagnosticados com retardo de crescimento intrauterino (RCIU), com base nas curvas de crescimento dos Estados Unidos. Entre as gestantes participantes, 15% estavam anêmicas e possuíam concentrações maiores de manganês. Dentro do grupo de mulheres que tiveram crianças com RCIU, as concentrações sanguíneas de manganês eram menores que aquelas que tiveram crianças normais. Entretanto, nas crianças com RCIU, as concentrações do mineral no cordão umbilical eram altas. O estudo concluiu que as concentrações sanguíneas de manganês estavam associadas com risco de RCIU⁵⁰.

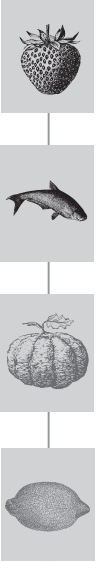
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASCHNER, M. et al. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromol Med.*, v. 11, p. 252-266, 2009.
2. BALY, D. L., CURRY, D. L., KEEN, C. L., et al. Dynamics of insulin and glucagon release in rats: influence of dietary manganese. *Endocrinology*, v. 115, p. 1734-40, 1985.
3. BARUTHIO, F. et al. Determination of manganese in biological materials by electrothermal atomic absorption spectrometry: a review. *Clin. Chem.*, v. 34, p. 227-34, 1988.
4. BELL, J. G. et al. Higher retention of manganese in suckling than in adult rats is not due to maturational differences in manganese uptake by rat small intestine. *J. Toxicol. Environ. Health*, v. 26, p. 387-98, 1989.
5. BENDER, D.; BENDER, E. *Nutrition, a reference handbook*. Oxford University Press, 1997, 573p.
6. BURLET, E., JAIN, S. K. Manganese supplementation reduces high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *J. Biol. Chem.*, v. 288, p. 6409-16, 2013.
7. CHANG, Y. et al. Decreased brain volumes in manganese-exposed welders. *Neurotoxicology*, v.37, p.182-89, 2013.
8. DAVIDSSON, L. et al. The effect of individual dietary components on manganese absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 54, p. 1065-70, 1991.

9. DAVIS, C. D. et al. Varying levels of manganese and iron affect absorption and gut endogenous losses of manganese by rats. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 122, p. 1300-8, 1992.
10. DHAR, S. K., CLAIR, D. K. St. Manganese superoxide dismutase regulation and cancer. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 52, p. 2209-2222, 2012.
11. DHAR, S. K. et al. Nuclear factor kappa B and specificity protein 1-dependent p53--mediated bi-directional regulation of the human manganese superoxide dismutase gene. *J. Biol. Chem.*, v. 285, p. 9835-46, 2010.
12. DUMONT, M. et al. Reduction of oxidative stress, amyloid deposition, and memory deficit by manganese superoxide dismutase overexpression in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.*, v. 23, p. 2459-66, 2009.
13. ESTADOS UNIDOS. Institute of Medicine. *DRIs – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C., National Academy Press, 2002. Disponível em: <http://www.nap.edu>.
14. ESTADOS UNIDOS. National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10.ed. National Academy Press, Washington, D.C., 1989.
15. FÁVARO, D. I. et al. Application of NAA to the determination of mineral and trace elements in Brazilian diets at IPEN/CNEN/SP. *J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Lausane, v. 244, n. 1, p. 241-5, 2000.
16. FINLEY, J. W. et al. Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 60, p. 949-55, 1994.
17. FINLEY, J. W. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 70, p. 37-43, 1999.
18. FREELAND-GRAVES, J.; LIN, P. H. Plasma uptake of manganese as affected by oral loads of manganese, calcium, milk, phosphorous, copper and zinc. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 10, p. 38-43, 1991.
19. FREELAND-GRAVES, J. H.; TURNLUND, J. R. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for manganese and molybdenum dietary recommendations. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 126, p. 2435S-40S, 1996.
20. GARCIA-ARANDA, J. A. et al. *In vivo* intestinal absorption of manganese in the rat. *J Nutr*, Filadélfia, v. 113, p. 2601-7, 1983.
21. GREGER, J. L. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology*, Filadélfia, v. 20, p. 205-12, 1999.
22. GUTHRIE, H. A.; PICCIANO, M. F. *Human nutrition*. Mosby, p. 324-7, 1995.
23. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
24. HARDY, I. J., GILLANDERS, L., HARDY, G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. v. 11, n. 3, p. 289-96, 2008.
25. HATHCOCK, J. N. *Vitamin and mineral safety – a summary review*. Council for Responsible Nutrition, 1997, 20p.
26. HITZEROTH, A. et al. Association between the MnSOD Ala-9Val polymorphism and development of schizophrenia and abnormal involuntary movements in the Xhosa population. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, v. 31, p. 664-72, 2007.
27. HOLLA, L. I. et al. Functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene in patients with asthma. *Clin. Biochem.*, v. 39, p. 299-302, 2006.

28. HOPE, S. J. et al. Influence of tea drinking on manganese intake, manganese status and leucocyte expression of MnSOD and cytosolic aminopeptidase P. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 60, p. 1-8, 2006.
29. IINUMA, Y. et al. Whole-blood manganese levels and brain manganese accumulation in children receiving long-term home parenteral nutrition. *Pediatr. Surg. Int.*, v. 19, n. 4, p. 168-72, 2003.
30. JANKOVIC, J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology*, v. 64, p. 2021-8, 2005.
31. KIM, Y. et al. Manganese concentration is elevated in iron deficiency anemia patients, whereas globus pallidus signal intensity is minimally affected. *Neurotoxicology*, v. 27, p. 107-11, 2005.
32. KOH, E.S. et al. Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: a cross-sectional study of the Korean general population. *B.M.C. Endocr. Disord.*, v. 14, p. 24, 2014.
33. KRISHNA, G. et al. Enzymatic conversion of farnesyl pyrophosphate to squalene. *Arch. Biochem. Biophys.*, Nova York, v. 114, p. 200-15, 1966.
34. MARTINEZ-FINLEY, E. J. et al. Mn neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 62, p. 65-75, 2013.
35. NAKANISHI, S. et al. Manganese superoxide dismutase Ala16Val polymorphism is associated with the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, v. 81, p. 381-5, 2008.
36. PARK, C. et al. Tissue expression of manganese superoxide dismutase is a candidate prognostic marker for glioblastoma. *Oncology*, v. 77, p. 178-81, 2009.
37. PLEBAN, P. A.; PEARSON, K. H. Determination of manganese in whole blood and serum. *Clin. Chem.*, v. 25, n. 11, p. 1915-8, 1979.
38. QUIRÓS, I. et al. Upregulation of manganese superoxide dismutase (SOD2) is a common pathway for neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Int. J. Cancer*, v. 125, p. 1497-504, 2009.
39. REINO UNIDO. Department of Health. *Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom*. Londres: HSMO, 1991.
40. ROY, H. et al. Molecular genetics of atherosclerosis. *Hum. Genet.*, v. 125, p. 467-91, 2009.
41. SANDSTROM, B. Dose dependence of zinc and manganese absorption in man. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 51, n. 2, p. 211-8, 1992.
42. SCIENTIFIC COMMITTEE FOR FOOD. *Nutrient and energy intakes for the European Community*. Commission of the European Communities, Luxembourg, 1993.
43. SCIENTIFIC COMMITTEE FOR FOOD. *Opinion of the Scientific Committee for Food on the tolerable upper intake level of manganese*. Commission of the European Communities, Luxembourg, p. 1-11, 2000.
44. SCRUTTON, M. C. et al. Pyruvate carboxylase. Bound metal content of the vertebrate liver enzyme as a function of diet and species. *J. Biol. Chem.*, v. 25, n. 247, p. 3305-13, 1972.
45. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9.ed. Williams & Wilkins, 1998, p. 289-92.
46. SIDORYCK-WEGRZYNOWICZM, M. et al. Manganese disrupts astrocyte glutamine transporter expression and function. *J. Neurochem.*, v. 110, p. 822-30, 2009.

47. ST. CLAIR, D. Manganese superoxide dismutase genetic variation and regulation. *J. Nutr.*, v. 134, p. 3190S-1S, 2004.
48. TAKEDA, A. Manganese action in brain function. *Brain. Res. Brain Res. Rev.*, v. 41, p. 79-87, 2004.
49. THOMPSON, K. et al. The influence of high iron diet on rat lung manganese absorption. *Toxicol. Applied Pharmacol.*, v. 210, p. 17-23, 2006.
50. VIGEH, M. et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod. Toxicol.*, v. 25, p. 219-23, 2008.
51. WANG, S. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) Val-9Ala polymorphism and cancer risk. *Eur. J. Cancer*, v. 45, p. 2874-81, 2009.
52. WEI, B. et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism and prostate cancer risk: a meta analysis. *J. Nanjing Med. Univ.*, v. 23, n. 5, p. 340-6, 2009.
53. WOOD, R. J. et al. Manganese and birth outcome. *Nutr. Rev.*, v. 67, p. 416-20, 2009.
54. WASSWERMANN, G. A. et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Arai hazar, Bangladesh. *Environ. Health Perspect.*, v. 114, p. 124-9, 2006.
55. ZEJNILOVIC, J. et al. Association between manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of lung cancer. *Cancer Genet. Citogenet.*, v. 189, p. 1-4, 2009.



BORO

Liliane Viana Pires
Adriana Gisele Hertzog da Silva
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A importância do boro data de 1923, quando foi aceita a sua essencialidade para plantas pelo fato de ser necessário para completar o ciclo de vida. Durante muitos anos, o boro foi reconhecido como um conservante de alimentos como peixes, carnes, cremes e manteiga. No entanto, com o aparecimento de casos de toxicidade atribuídos a esse elemento, foi proibida sua utilização com tal finalidade. A essencialidade do boro também foi observada para microrganismos; entretanto, sua importância para os seres humanos tem sido apontada nos últimos anos. Alguns estudos recentes sugeriram que o boro é necessário ou benéfico, por exemplo, para embriogênese, crescimento e manutenção óssea, função imune, habilidade psicomotora e funções cognitivas¹⁶. Contudo, questiona-se o porquê dessas funções não terem sido reconhecidas anteriormente, e a resposta parece estar ligada ao fato de que, aparentemente, o boro tem função bioquímica sutil, com papel aparentemente indireto, uma vez que o mineral permite o melhor funcionamento de outros nutrientes e hormônios.

De modo geral, o boro é encontrado na forma de ácido bórico – $B(OH)_3$ – em pH fisiológico. Forma complexos de éster com grupamentos hidroxilas

de compostos orgânicos e é encontrado normalmente em plantas. Alguns desses compostos podem apresentar propriedades antibióticas.

FUNÇÕES

O papel do boro no ciclo de vida das plantas é bem documentado; porém, pouco se sabe sobre a homeostase desse elemento-traço e sua função em células animais, embora seja reconhecido como benéfico ou essencial por meio de estudos com modelos animais de nutrição humana.

Os princípios da química bioinorgânica predizem que o $B(OH)_3$ normalmente se liga a *cis*-dióis, talvez com alguma especificidade, formando produtos de condensação relativamente instáveis em soluções aquosas². Esses produtos teoricamente poderiam conferir estabilidade às moléculas ricas em dióis, como polissacarídeos e esteroides.

Em animais superiores, não há dados conclusivos sobre os efeitos do boro para que se possa estabelecer uma função específica. Em animais como sapos e trutas, detectaram-se defeitos embriônicos relacionados à deficiência em boro^{5,7,24}, o que levou à sugestão de que o boro poderia estar relacionado com a reprodução e o desenvolvimento embrionário. No entanto, esses efeitos não foram demonstrados em roedores¹². Efeitos fisiológicos, incluindo alterações nas concentrações sanguíneas de glicose e triacilgliceróis e metabolismo ou função anormais de calcitriol $1,25(OH)_2D_3$, foram demonstrados em estudo realizado com pintainhos deficientes em boro e, concomitantemente, com deficiência em vitamina D⁷. No entanto, em muitos desses estudos foram encontrados efeitos do boro apenas na presença de um potencializador nutricional secundário, como a deficiência em vitamina D. Da mesma forma, o metabolismo de vitamina D, estrógenos e minerais (em especial o cálcio), e a função imune parecem estar relacionados com o boro¹⁶, embora tenham sido verificados, em tais funções, estudos nos quais outro potencializador nutricional estava presente.

Dada a participação do boro em alguns sistemas orgânicos, a maior parte do boro em tecidos e fluidos humanos é encontrada na forma de ácido bórico

(98,4%), seguida de ânion borato (1,6%). O boro tem diferentes ações no corpo humano e se deposita em diferentes tecidos e órgãos. Sua concentração varia entre os diferentes órgãos. Assim, o corpo humano contém entre 3 e 20 mg de boro, com concentrações de 0,06 µg/mL no sangue, 0,02 µg/mL no plasma, 0,75 µg/mL na urina e entre 4,3 e 17,9 µg/mL (o maior conteúdo) nos ossos, unhas e cabelos. Vale ressaltar que esse conteúdo pode diferir nos indivíduos, conforme o estado de saúde^{10,23}.

O boro parece ter papel importante na mineralização e estrutura óssea, principalmente por interagir com a vitamina D, cálcio e magnésio na formação óssea, além de influenciar o metabolismo do estrógeno, hormônio que está intimamente ligado ao metabolismo ósseo. Com base nos efeitos do boro sobre os hormônios esteroides e suas interações com o metabolismo mineral, parece que esse elemento está associado com a gênese das doenças relacionadas à reduzida mineralização óssea^{10,43}.

Um estudo² mostrou que uma dieta suplementada com boro aumentou o crescimento e a força dos ossos em filhotes de porcos, sem que o metabolismo de cálcio e fósforo fosse afetado.

Os suplementos de boro podem aumentar o conteúdo de boro em ratos osteoporóticos e estimular a formação óssea e inibir a reabsorção óssea, produzindo efeito terapêutico contra a osteoporose. Sendo assim, a suplementação de boro pode ser favorável no tratamento da osteoporose e na manutenção da saúde, em especial da mulher^{20,42}.

Tem sido demonstrado que o Boro possui efeito osteogênico, o qual pode influenciar o osso, especialmente o tipo trabecular e alveolar, o crescimento e manutenção óssea^{18,19}. Hakkı *et al.*¹⁸ verificaram que em culturas de células osteoblásticas tratadas com 1 e 10 ng/mL de boro houve aumento da regulação de mineralização tecidual associado a elevação da expressão dessas células; aumento da expressão de RNAm incluindo colágeno tipo I, osteopontina, sialoproteína óssea, osteocalcina e fator de transcrição relacionados com Runt 2 (runX2), importantes para a formação óssea.

Diversas respostas relacionadas à baixa ingestão de boro dificultam a identificação dos mecanismos primários responsáveis pela sua bioatividade. No entanto, as características químicas do boro podem fornecer algumas

informações a respeito desse mecanismo. O boro se complexa com compostos orgânicos que contêm grupos hidroxila essa formação é mais eficiente quando grupos hidroxila são adjacentes e encontram-se na configuração *cis*¹⁴. Os fosfoinosítídeos, as glicoproteínas e os glicolípídios de membranas contêm grupos hidroxila na configuração *cis*, os quais podem formar complexos diéster-borato nas membranas, que podem agir como quelantes do cálcio e/ou modificadores do metabolismo redox, afetando a integridade e função da membrana⁸. Assim, o baixo *status* de boro pode afetar importantes receptores de hormônios e funções de transdução de sinal nas células.

Além disso, tanto o boro quanto o ácido bórico se complexam com vários açúcares biologicamente importantes, como a ribose, um componente da adenosina²³. O fosfato de adenosina e a S-adenosilmetionina possuem uma afinidade pelo boro maior que qualquer outro ligante de boro presente em tecidos animais²². Cerca de 95% da S-adenosilmetionina é convertida em S-adenosil-homocisteína, que é importante para a metilação de DNA, RNA, proteínas, fosfolípídios, hormônios e neurotransmissores¹³.

A hidrólise da S-adenosil-homocisteína aumenta a concentração de homocisteína circulante. Esse aumento associado com a redução da S-adenosil-homocisteína tem implicado risco para o desenvolvimento de aterosclerose, osteoporose, artrite, câncer, diabetes e prejuízo na função cerebral. Em ratos, foi observado que a deficiência de boro aumentou a homocisteína plasmática e reduziu os níveis de S-adenosil-homocisteína no fígado, sugerindo que o boro pode ter participação na formação e/ou a utilização de S-adenosil-homocisteína¹⁵.

Estudos realizados em algumas linhagens de células indicaram a existência de uma ligação molecular seletiva ao boro dentro da célula ou a existência de um transportador específico de boro em membranas de células de mamíferos. Sugerem, ainda, que o boro afeta a transdução de sinais ou a regulação de íons por essas membranas. O transportador de borato (NaBC_1) em mamíferos, o qual é essencial para homeostase celular do boro, conduz Na^+ e OH^- pelas membranas celulares na ausência de boro²⁰. Quando esse elemento se encontra em baixas concentrações, ocorre ativação da via de

sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) pelo borato, estimulando o crescimento e a proliferação de células HEK293, conforme observado em meios de cultura celular²⁵.

Provavelmente, as funções para esse elemento serão demonstradas nos próximos anos, uma vez que alguns grupos de pesquisa já vêm estudando, inclusive, uma possível ação do boro nas funções cognitiva e psicomotora, e em outros sistemas do organismo. Por exemplo, um estudo relacionou a deficiência de boro na dieta de ratos com o comportamento desses animais, constatando que os ratos com dietas deficientes em boro eram menos ativos (menor número de movimentos e saltos). Além disso, em outro grupo com deficiência em boro, no qual o óleo de peixe fora adicionado à dieta, a resposta de atividade foi atenuada em relação ao grupo com a deficiência sem o óleo de peixe. Assim, especula-se que o boro, juntamente com ácidos graxos ômega-3, influenciem o comportamento desses animais, uma vez que ambos os elementos participam do metabolismo oxidativo e atuam em nível de membrana celular¹⁷.

ABSORÇÃO E METABOLISMO

O boro é um elemento com alta taxa de absorção, que pode chegar a cerca de 90%. A maior parte do mineral ingerido é hidrolisada, resultando em ácido bórico, o qual, como componente neutro, é facilmente absorvido pelo enterócito e transportado. Durante o transporte do boro pelo organismo, é provável que o $B(OH)_3$ esteja ligado sutilmente a substâncias que contenham grupos *cis*-hidroxila. Não se sabe ao certo qual é o mecanismo de absorção; no entanto, alguns estudos sugerem que seja por um processo de difusão não induzida⁴. A maior parte da excreção se dá pela urina.

Há evidências de que o boro seja homeostaticamente regulado, pois quando ocorre aumento da ingestão, a excreção urinária é maior; por outro lado, quando a ingestão é baixa, a excreção urinária é menor, além de não se acumular nos tecidos.

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS

O boro é similar aos elementos-traço mais essenciais quando se pretende avaliar o estado nutricional dos indivíduos, pois não existe um biomarcador padrão-ouro de avaliação do *status* de boro. Sabe-se que o boro ingerido é bem absorvido e, em seguida, eficientemente excretado na urina⁹ sendo assim, a determinação da concentração de boro na urina avalia apenas o consumo recente. Porém, quando essa determinação é combinada com uma avaliação da ingestão de boro, pode ser um indicador mais eficiente do estado nutricional do indivíduo. Pessoas que ingerem quantidades de boro menores que 0,5 mg/dia durante 2 a 3 meses respondem de forma eficiente a um suplemento nutricional de B (3 mg/dia)¹⁴.

A concentração de boro no plasma ou soro também é um indicador de estado nutricional relativo ao boro. Um estudo realizado em humanos encontrou um aumento de 1,5 vez nas concentrações plasmáticas de boro em resposta ao aumento desse elemento na dieta⁹. Em outro estudo com mulheres na perimenopausa, foi oferecida uma dieta com 2,5 mg/dia de boro durante 60 dias. Essa intervenção aumentou a concentração plasmática de boro de 33 ng/mL para 52 ng/mL¹⁸.

Além disso, a concentração de boro no plasma ou soro pode, também, ser utilizada como um indicador do consumo excessivo desse nutriente. Em áreas onde a água potável fornecia concentrações de 0,02, 0,08, 0,3, 0,4 e 0,5 mg de B/kg de peso corporal/dia, foram encontrados valores de 68, 347, 585, 450 e 659 ng/mL de boro no sangue das pessoas que residiam nessas áreas, respectivamente³. Concentrações de boro no sangue superiores a 300 ng/mL poderiam indicar uma ingestão desse elemento superior àquela necessária para evitar sinais de deficiência. A toxicidade de boro pode ser indicada com concentrações superiores a 1µg/mL de B no plasma ou soro²⁶.

Baixas concentrações de boro nos cabelos e nos solos têm sido associadas com a doença de Kashin-Beck em regiões da China^{6,21}. Estudos sugerem que a deficiência em boro prejudica o metabolismo de cálcio e de energia e as funções cerebral e imune¹⁹.

FONTES DE BORO E RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

As maiores concentrações de boro são encontradas em frutas, especialmente nas não cítricas, vegetais folhosos, castanhas e legumes. As mais altas concentrações de boro são encontradas no abacate cru (14,3 µg/g), produtos como creme de manteiga de amendoim (5,87 µg/g), amendoins torrados e salgados (5,83 µg/g), chocolate em pó adoçado (4,29 µg/g), granola com uvas passas (3,55 µg/g), suco de uva enlatado (3,42 µg/g), e pecans secas e torradas (2,64 µg/g). Concentrações de boro reduzidas são encontradas em carnes bovinas, de aves e de peixes^{10,24}. O Quadro 33.1 mostra a concentração de boro em alguns alimentos. Dependendo da localização geográfica, a água pode contribuir com a maior proporção de boro provindo da alimentação.

Apesar de já existirem algumas evidências em relação à essencialidade do boro, não foram estabelecidas recomendações de ingestão do elemento, nem mesmo a ingestão adequada (AI), visto que para propor uma recomendação é necessário o conhecimento mais amplo sobre suas funções biológicas, bem como da sua biodisponibilidade.

Com base nos resultados de estudos realizados em animais, o Institute of Medicine estabeleceu o limite máximo tolerável de ingestão (Tabela 33.1).

Outra recomendação existente é a proposta pela OMS, a qual estabelece a ingestão tolerável de 0,4 mg de B/kg de peso corporal/dia, ou cerca de 28 mg/dia para uma pessoa de 70 kg, visto que a real necessidade de boro para o corpo humano ainda não está clara⁴⁵. A União Europeia estabeleceu nível de ingestão superior tolerável para o boro com base no peso corporal, que equivale a cerca de 10 mg/dia para adultos¹⁴.

Relatórios divulgados em vários lugares do mundo apresentaram dados de efeitos adversos da alta ingestão de boro por meio da água potável³⁶.

Quadro 33.1. Conteúdo de boro em alimentos¹

Alimentos	Boro ($\mu\text{g/g}$)
Abacate	11,1
Banana	1,04
Laranja	2,17
Maçã com casca	2,73
Uva roxa/verde	4,6
Amendoim	13,8
Batata	1,25
Batata-doce	1,08
Brócolis	2,47
Cenoura	2,59
Ervilha	1,28
Feijão-verde	1,56
Feijão-vermelho	3,14
Milho	0,49
Nozes	6,6
Tomate	0,75
Bacalhau	0,24
Carne bovina	<0,05
Carne de frango	0,34
Fígado de boi	<0,07
Peito de peru	0,09
Presunto	0,2
Queijo <i>cottage</i>	0,19
Leite	0,23
Ovo	0,12
Arroz	0,32
Aveia	0,1
Flocos de milho	0,92

(continua)

Quadro 33.1. Conteúdo de boro em alimentos¹ (continuação)

Alimentos	Boro ($\mu\text{g/g}$)
Macarrão/espaguete	0,14
Pão branco enriquecido	0,48
Açúcar	0,29
Chocolate em pó	4,25
Mel	6,07
Molho de tomate	1,39
Óleo vegetal de milho	<0,04

Tabela 33.1. Limite máximo tolerável de ingestão (UL) para boro¹¹

Idade	Quantidade
Bebês	
0 – 12 meses	Não foi possível estabelecer
Crianças	
1 – 3 anos	3 mg/dia
4 – 8 anos	6 mg/dia
9 – 13 anos	11 mg/dia
Adolescentes	
14 – 18 anos	17 mg/dia
Adultos	
> 19 anos	20 mg/dia
Gestantes	
≤ 18 anos	17 mg/dia
19 – 50 anos	20 mg/dia
Lactantes	
≤ 18 anos	17 mg/dia
19 – 50 anos	20 mg/dia

TOXICIDADE

Esse composto parece ter baixa toxicidade quando administrado oralmente. Os sintomas iniciais de intoxicação são náuseas, desconforto gástrico, vômitos e diarreia.

Em doses maiores podem ocorrer convulsões, depressão e colapso vascular. A toxicidade crônica geralmente só ocorre após ingestão superior a 100 mg/kg de peso, e pode causar perda de apetite, náuseas, perda de peso, decréscimo na contagem, no volume e na mobilidade do esperma, atrofia testicular, perda de células germinativas e decréscimo dos níveis séricos de testosterona. Vale ressaltar que a maior parte dos dados provém de estudos laboratoriais realizados em animais.

Tem-se sugerido que a toxicidade do boro afeta o desenvolvimento reprodutivo quando avaliada em estudos experimentais com animais. O NOEL (*No Observed Adverse Level*) foi estabelecido baseando-se nesses estudos de toxicidade, para ingestão pelos humanos³⁷.

Em um grupo de homens expostos a elevadas concentrações desse elemento devido à fabricação de ácido bórico na Turquia, não foram observados, por meio do biomarcadores de reprodução, indícios de toxicidade, apesar da elevada concentração de boro no sangue ($223,89 \pm 69,49$ ng/g)⁷.

OUTRAS AÇÕES DO BORO QUE ESTÃO SENDO ESTUDADAS

Dentre as ações do boro mais estudadas está a sua participação na homeostase óssea. Hakki *et al.*¹⁸ observaram que o aumento na ingestão de boro melhora a força e altera a composição mineral do osso, especificamente no fêmur e tíbia de ratos com elevada adiposidade. Tem sido apontado que o aumento na adiposidade pode agir como um estressor, o qual exacerba os sinais de privação de boro. Nestas condições, a resposta à suplementação de boro é melhorada. Como já se sabe, a obesidade está associada à inflamação

crônica, observada pela produção anormal de citocinas e aumento da proteína C reativa. Essa inflamação estimula a ressorção óssea, provocando perda óssea.

Estudos recentes indicam que o boro e o borato vêm atraindo a atenção científica devido às suas possíveis propriedades anticarcinogênicas. Estas propriedades foram relatadas após um estudo epidemiológico que encontrou uma associação inversa entre a ingestão dietética de boro e câncer de próstata⁸. Após este estudo, outros estudos *in vitro* mostraram que o boro inibe o crescimento de alguns tipos de células de câncer de próstata e de mama^{3,4,12,36}

A ingestão de boro por meio da água de beber também tem sido associada à redução na incidência de alterações histopatológicas relacionadas ao câncer cervical^{26,29,33}.

Outro aspecto que tem sido relacionado ao *status* de boro é sua participação na modulação de hormônios esteroides. No estudo de Naghii *et al.*²⁹, realizado com homens saudáveis, foi observado que, após sete dias de suplementação com boro (10 mg/dia), houve aumento da testosterona livre e redução do estradiol. Além disso, observou-se redução dos biomarcadores inflamatórios TNF- α , hsPCR (proteína C reativa) e IL-6. Este foi o primeiro estudo realizado com humanos que relatou os efeitos da suplementação de boro sobre a redução das concentrações de biomarcadores inflamatórios.

Embora o papel do boro na modulação dos hormônios sexuais ainda não esteja claro, a suplementação com boro foi capaz de alterar as concentrações dos hormônios sexuais. A mudança nas concentrações de hormônios esteroides sustenta ainda um papel para o boro na nutrição humana, particularmente em relação à saúde dos ossos^{13,29}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, D. L. et al. Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, Cl, and NaCl in foods. *J. Food Comp. Anal.*, v. 7, p. 59-82, 1994.
2. ARMSTRONG, T. A.; SPEARS, J. W. Effect of dietary boron on growth performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows. *J. Anim. Sci.*, v. 79, p. 3120-7, 2001.
3. BARRANCO, W. T.; ECKHERT, C. D. Boric acid inhibits human prostate cancer cell pro-liferation. *Cancer Lett*, n. 216, p. 21-6, 2004.

4. BARRANCO, W. T.; ECKHERT, C. D. Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells. *Br. J. Cancer*, v. 94, p. 884-90, 2006.
5. BARRANCO, W. T.; HUDAK, P.F.; ECKHERT, C. D. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risks (United States). *Cancer Causes Cont.*, v. 18, p. 71-7, 2007.
6. BARR, R. D. et al. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 121, p. 614-9, 1993.
7. BASARAN, N.; DUYDU, Y.; BOLT, H.M. Reproductive toxicity in boron exposed workers in Bandirma, Turkey. *J. Trace Elem. Med. Bio.*, v. 26, p. 165-7, 2012.
8. CUI, Y.; WINTON, M. I.; ZHANG, Z.F.; et al. Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol. Rep.*, v. 11, p. 887-92, 2004.
9. DA SILVA, F. J.; WILLIAMS, R. J. *The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life*. Oxford: Clarendon Press, p. 58-63, 1991.
10. DINCA, L.; SCOREI, R. Boron in Human Nutrition and its Regulations Use. *Journal of Nutritional Therapeutics*, v. 2, p. 22-29, 2013.
11. ECKHERT, C. D. Boron stimulates embryonic trout growth. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 2488, 1998.
12. ELEGBEDE, A. F. M. S. Thesis Boric acid inhibits cell growth and induces apoptosis in breast cancer cells. Las Vegas, NV: University of Las Vegas; 2007.
13. ESKIN, M. Boron: An Overlooked Micronutrient that Plays an Important Role In Human Physiology. *Vitam Miner.* 2015, 4:1 1000e135.
14. European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (sodium borate and boric acid). *EFSAJ*, v. 9-10, p. 1-22, 2004.
15. FANG, W. et al. Environmental Se-Mo-B deficiency and its possible effects on crops and Keshan-Beck disease (KBD) in the Chousang area, Yao County, Shaanxi Province, China. *Environ. Geochem. Health*, v. 25, p. 267-80, 2003.
16. FORT, D. J. et al. Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in *Xenopus laevis*. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 129, p. 2055, 1999.
17. GOLDBACH, H. E. et al. Boron functions in plants and animals: recent advances in boron research and open questions. In: XU, F. et al. *Advances in plant and animal boron nutrition*. Dordrecht: Springer, 2007, p. 3-25.
18. HAKKI, S. S.; BOZKURT, B. S.; HAKKI, E. E. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *J. Trace Elem. Med. Biol.* v. 24, p. 243-50, 4 out. 2010.
19. HAKKI, S.S. Dietary boron does not affect tooth strength, micro-hardness, and density, but effects tooth mineral composition and alveolar bone mineral density in rabbits fed a high-energy diet. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. v. 29, p. 208-215, 2015.
20. HOSMANE NS, Ed. *Boron Science: New Technologies and Applications*. CRC Press, Northern Illinois University, Dekalb, USA 2011.
21. HUNT, C. D. et al. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 803-13, 1997.

22. HUNT, C. D. Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, v. 9, p. 185-215, 1996.
23. HUNT CD. Dietary boron: Progress in establishing essential roles in human physiology. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, v. 26, p. 157-60, 2012.
24. HUNT, C. D. Boron. In: *Encyclopedia of dietary supplements*. 2.ed. New York, London: Informa Healthcare, 2010, p. 82-90.
25. INSTITUTE OF MEDICINE. Estados Unidos. *DRI – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002, p. 510-21. Disponível em: <http://www.nap.edu>.
26. KORKMAZ, M.; UZGOREN, E.; BAKIRDERE, S.; et al. Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environ Toxicol*, v. 22, p. 17-25, 2007.
27. LANOUE, L. et al. Adverse effects of a low boron environment on the preimplantation development of mouse embryos in vitro. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, v. 12, p. 235, 1999.
28. LOENEN, W. A. M. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything? *Biochem. Soc. Trans.*, v. 34, p. 330-3, 2006.
29. NAGHII, M. R. et al. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 25, p. 54-58, 2011.
30. NIELSEN, F. H. Micronutrients in parenteral nutrition: boron, silicon, and fluoride. *Gastroenterology*, v. 137, p. S55-S60, 2009.
31. NIELSEN, F. H. Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 23, p. 204-13, 2009.
32. NIELSEN, F. H. The emergence of boron nutritionally important throughout the life cycle. *Nutrition*, Nova York, v. 16, p. 512-4, 2000.
33. NIELSEN, F. H.; PENLAND, J. G. Boron deprivation alters rat behavior and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutr. Neurosci.*, v. 9, n. 1-2, p. 105-12, 2006.
34. NIELSEN, F. H.; PENLAND, J. G. Boron supplementation of peri-menopausal women affects boron metabolism and indices associated with macromineral metabolism, hormonal status and immune function. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, v. 12, p. 251-61, 1999.
35. NIELSEN, F. H.; PENLAND, J.G. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ. Health Perspect.*, v. 102, p. 59-63, 1994.
36. NIELSEN, F. H. Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 28, p. 383-387, 2014.
37. PARK, M. et al. NaBC1 is a ubiquitous electrogenic Na⁺-coupled borate transporter essential for cellular boron homeostasis and cell growth and proliferation. *Mol. Cell.*, v. 16, p. 331-41, 2004.
38. PENG, X. et al. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 77, p. 193-97, 2000.
39. RALSTON, N. V. C.; HUNT, C. D. Diadenosine phosphates and S-adenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1527, p. 20-30, 2001.

40. RICARDO, A. et al. Borateminerals stabilize ribose. *Science*, v. 303, p. 196, 2004.
41. ROWE, R. J.; ECKHERT, C. D. Boron is required for zebrafish embryogenesis. *J. Exp. Biol.*, v. 202, p. 1649-54, 1999.
42. SCOREI, R. Regulation of therapeutic potential of boron-containing compounds. In: Kretsinger H, Uversky VN, Permyakov EA, Eds. *Encyclopedia of Metalloproteins.*, Springer 2013; 1400: p. 100 illus.
43. SCOREI, R. I.; ROTARU, P. Calcium Fructoborate - Potential antiinflammatory agent. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 143, n. 3, p. 1223-38, 2011.
44. SHIN, K-W. et al. Rhamnogalacturonan II from the leaves of Panax ginseng C.A. Meyer as a macrophage Fc receptor expression-enhancing polysaccharide. *Carbohydrate Res.*, v. 307, p. 97-106, 1998.
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on Chemical Safety. *Environmental health criteria for boron*. Geneva: World Health Organization, 1998.
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International programme on chemical safety. In: *Environmental health criteria 204 boron*. Geneva: World Health Organization; 1998.



CROMO

Adriana Gisele Hertzog da Silva

Ariana Vieira Rocha

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O cromo é um mineral-traço amplamente distribuído no solo, em geral na forma de cromito. Plantas contêm entre 100 e 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e os alimentos, de modo geral, entre 20 e 590 $\mu\text{g}/\text{kg}$. O cromo existe em diversas formas, das quais a trivalente e a hexavalente são as mais comuns. A forma hexavalente é reconhecida como tóxica, podendo produzir irritação local e até mesmo corrosão, em virtude de seu alto poder oxidante. Quando inalada, torna-se carcinogênica e pode provocar peroxidação lipídica, danos no DNA e morte celular⁵⁵. Ainda, acredita-se que o cromo hexavalente pode causar aumento do estresse oxidativo em muitos tipos de células^{11,52}. Durante a redução do cromo da forma hexavalente para trivalente são geradas espécies reativas de oxigênio (EROS), como os radicais superóxido (O_2^-) e hidroxilas (OH^\cdot). Isso resulta em alteração na atividade das enzimas envolvidas na detoxificação, pois o cromo hexavalente pode ser capaz de inibir a glutatona redutase^{21,31}. Ao considerar a relação entre o cromo hexavalente e a exposição ao estresse oxidativo, grande atenção tem sido voltada para os compostos com propriedades antioxidantes, como a taurina derivada da cisteína e o mineral

selênio⁵⁰. Essa forma de cromo é subproduto da produção de aço inoxidável, pigmentos e compostos químicos de cromato, entre outros.

A forma trivalente é mais estável, encontrada nas plantas geralmente ligada a complexos orgânicos, provavelmente como forma de reserva destas. O cromo na forma trivalente parece ser cofator de proteínas de baixo peso molecular, como o oligopeptídeo, denominado substância ligadora do cromo, de baixo peso molecular (LMWCr). O cromo é elemento essencial para a normalidade do metabolismo de carboidratos e lipídios³⁸. Desde 1950, Schwarz e Mertz⁴⁶ têm demonstrado que o cromo tem papel importante na tolerância à glicose, mantendo sua normalidade, bem como a deficiência do mineral prejudica a utilização desse carboidrato. Portanto, o cromo é essencial para a saúde dos seres humanos^{20,47}. Além disso, o cromo trivalente parece ter participação na inibição do estresse oxidativo e na secreção de citocinas inflamatórias²¹.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE

A absorção do cromo e seu metabolismo dependem do estado de oxidação do mineral; da forma, se complexado ou não; e do conteúdo intestinal. Em relação ao cromo (III), apenas cerca de 0,4 a 2,5% do composto inorgânico é absorvido. Diferentemente, compostos orgânicos derivados do cromo, como nicotinato e picolinato, são bem absorvidos. A maior parte dos compostos de cromo é solúvel em pH estomacal, mas hidróxidos menos solúveis podem se formar com o aumento do pH.

A absorção do cromo se dá por meio de difusão passiva; no entanto, sabe-se que mediante determinadas condições outros mecanismos podem operar. Em humanos que consomem cerca de 10 µg de cromo por dia, a absorção aparente (medida pela excreção urinária) foi aproximadamente de 2%; porém, quando a ingestão foi de 40 µg/dia, a absorção aparente foi de apenas 0,5%⁷. Esses dados sugerem a existência de uma regulação da absorção de cromo segundo a dose ingerida. Sabe-se também que o exercício aeróbico aumenta a excreção urinária desse elemento. Estudo recente usando

^{53}Cr demonstrou que o exercício físico de resistência, agudo e crônico, pode aumentar a absorção do mineral, determinada pelo aumento da excreção urinária do isótopo $^{53}\text{Cr}^{22}$.^{6,9} No entanto, a literatura ainda não é conclusiva sobre o efeito do cromo na atividade física.

Como o cromo compete por um dos locais de ligação da transferrina, muitos estudos têm procurado investigar possíveis interações entre ferro e cromo. Tem se questionado se o ferro em excesso (hemocromatose) interfere no transporte de cromo, contribuindo desse modo para a evolução do diabetes. Lim *et al.*³², em estudo com ^{51}Cr , observaram que indivíduos com hemocromatose tinham distribuição de cromo alterada, sugerindo que o excesso de ferro impediria a ligação do cromo à transferrina. Em relação à interferência do cromo no metabolismo do ferro, há estudos em humanos¹³ que mostram que a suplementação de cromo não afeta o estado nutricional do indivíduo em relação ao ferro, ao passo que outros estudos mostram que a suplementação de cromo pode diminuir a saturação da transferrina³³.

A ingestão de cromo trivalente por adultos é geralmente inferior ao mínimo recomendado. Esse problema é agravado pelo fato de o cromo ser pouco absorvido, já que, enquanto outros elementos-traço essenciais, como cobre, ferro e zinco, são absorvidos em torno de 10 a 40%, o cromo é absorvido em 0,5 a 2%, dependendo da ingestão⁷.

Em humanos, as maiores concentrações de cromo são encontradas no fígado, no baço, nos tecidos moles e nos ossos. Esses tecidos absorvem o cromo e normalmente o distribuem em compartimentos de ciclo rápido ($T_{1/2} = 0,5$ a 12 horas), médio ($T_{1/2} = 1$ a 14 dias) e lento ($T_{1/2} = 3$ a 12 meses). Esses modelos indicam que os tecidos absorvem e liberam o cromo em velocidades diferentes, mas parece não ocorrer absorção unidirecional em nenhum deles. Acredita-se então que a concentração de cromo seja metabolicamente controlada nos tecidos, não havendo acúmulo. Modelo recente sugeriu a existência de quatro compartimentos, com meias-vidas diferentes para diabéticos e indivíduos saudáveis¹⁸. A maior parte do cromo ingerido é excretada nas fezes sem ser absorvida. A excreção via bile parece não contribuir com o cromo fecal. Já em relação ao cromo absorvido, ele é rapidamente excretado na urina. A excreção é elevada em diabéticos após a

administração de insulina. O estresse é um fator importante para o aumento da excreção, podendo exacerbar a deficiência em cromo. Também pessoas que sofreram traumas físicos excretam maior quantidade do mineral, bem como aqueles que praticam exercícios físicos, como já descrito anteriormente⁴⁵.

Com relação à biodisponibilidade, em virtude das baixas concentrações de cromo nos tecidos biológicos, sua avaliação se torna bastante difícil. No entanto, sabe-se que a solubilidade dos sais de cromo é variável, e que a absorção dependerá das reações físico-químicas que ocorrem ao longo do trato gastrointestinal.

Sabe-se que a concentração do cromo no plasma é maior quando ingerido com ácido ascórbico. Já um estudo de Kozlovsky *et al.*³⁰ mostrou que dietas ricas em açúcares simples (35% do total de calorias) aumentaram a excreção urinária de cromo em adultos. Assim, as concentrações do mineral geralmente são maiores com carboidratos complexos. Dessa forma, a fonte de carboidrato parece ter um efeito significativo nas concentrações de cromo nos tecidos, com valores normalmente maiores tratando-se de amido.

Altos níveis de ingestão de fitato também provocam diminuição na absorção de ⁵¹Cr; entretanto, com níveis mais baixos não há alteração. Já o oxalato (presente em alguns vegetais e grãos) aumenta a absorção de ⁵¹Cr. O consumo usual de medicamentos que alteram a acidez estomacal ou as prostaglandinas gastrintestinais pode afetar a absorção do cromo e também sua retenção em ratos. Quando ratos receberam doses fisiológicas (menos de 100 ng) de ⁵¹CrCl₃ e inibidores de prostaglandinas, como a aspirina, a quantidade de ⁵¹Cr no sangue, tecidos e urina estava marcadamente maior¹⁵. Por outro lado, medicamentos como antiácidos e análogos de prostaglandinas (dime-tilprostaglandinas E₂) reduziram a absorção e a retenção de ⁵¹Cr em ratos²⁸.

FUNÇÃO

A essencialidade do cromo na nutrição humana foi primeiramente documentada em 1977²⁶, quando uma paciente que recebia nutrição parenteral total desenvolveu sintomas similares ao diabetes resistente à insulina. Antes

do início da suplementação com cromo, a paciente apresentava perda de peso, acompanhada de resistência à insulina e neuropatia, mesmo recebendo 50 unidades por dia de insulina exógena. Quando 200 µg de cloreto de cromo foram adicionados à solução parenteral, os sintomas de diabetes foram aliviados e a insulina exógena não foi mais necessária. Alguns estudos verificaram uma associação entre diabetes tipo 2 e níveis baixos de cromo nos cabelos e unhas^{40,43}. A suplementação com cromo trivalente nesses pacientes provocou uma melhora significativa da tolerância à glicose^{36,42}. Grande número de estudos demonstrou efeitos positivos do cromo nos níveis de glicose circulante, insulina e lipídios, tanto em humanos quanto em animais; no entanto, ainda são questionáveis os benefícios da suplementação³⁹. Di Bona *et al.* e Vincent^{17,56} recentemente questionaram a essencialidade do cromo para seres humanos, propondo que seu efeito em relação à melhora da sensibilidade à insulina é em nível farmacológico e não nutricional, ou seja, que para se ter uma queda na resistência à insulina, precisa haver suplementação de cromo em doses supranutricionais. Em 2014, a Autoridade Europeia em Segurança Alimentar removeu o cromo da lista de nutrientes e minerais essenciais à saúde. Assim, pela falta de dados clínicos consistentes, a American Diabetes Association (ADA) e a Associação Europeia de Estudos sobre o Diabetes não recomendam a suplementação de cromo trivalente como tratamento do diabetes^{3,41}. Além disso, as formas de cromo utilizadas como suplemento têm sido motivo de discussão ao longo dos últimos vinte anos^{10,23,49}. O progresso nesse campo tem sido limitado, sobretudo pela falta de um método simples e amplamente aceito para a identificação de indivíduos deficientes em cromo, dos quais se esperaria uma resposta à suplementação, e também pela dificuldade em se produzir animais deficientes nesse mineral. A literatura registrou efeitos interessantes do cromo em relação aos lipídios, entretanto, as respostas não foram consistentes de um estudo para outro. Os principais resultados mostraram que os níveis de colesterol total, LDL e triacilgliceróis parecem diminuir, enquanto HDL e apolipoproteína A parecem aumentar³⁹. Ultimamente, suplementos de cromo são procurados por praticantes de atividade física como elemento ergogênico. Entretanto, os estudos de Hallmark *et al.*²² e Lukaski *et al.*³³ não identificaram efeitos

benéficos da suplementação de cromo (picolinato de cromo) na massa livre de gordura nem na gordura corporal, e a alteração na massa magra pode ter ocorrido em razão do exercício físico de resistência. Da mesma forma, Diaz *et al.*¹⁶ não encontraram em seu estudo benefício da suplementação de cromo associado ao ácido linoleico conjugado na composição corporal nem no perfil lipídico dos participantes do estudo. Em contrapartida, Martin *et al.*³⁶ mostraram que a suplementação de picolinato de cromo em indivíduos com diabetes tipo 2 que estavam tomando medicação (sulfonilureias) melhorou a resistência à insulina, diminuiu o ganho de peso e o acúmulo de gordura visceral, em comparação com o grupo placebo.

O cromo potencializa a ação da insulina *in vivo* e *in vitro*. Mertz³⁹ resumiu os resultados de quinze estudos controlados nos quais os indivíduos com resistência à insulina receberam suplemento de compostos de cromo (III). Em doze desses estudos, a suplementação melhorou a eficiência da insulina ou teve efeitos benéficos no perfil dos lipídios sanguíneos. As razões da falta de resposta nos outros três estudos são incertas; no entanto, a deficiência em cromo não é a única causa com influência negativa na tolerância à glicose. Trabalho de Vincent⁵⁴ sugere que o oligopeptídeo de baixo peso molecular (~1.500Da) que se liga ao cromo (LMWCr), denominado cromodulina, pode estimular a atividade da tirosina quinase do receptor da insulina em resposta à insulina. Acredita-se que a forma inativa do receptor de insulina (IR) é convertida à forma ativa ao se ligar à insulina, que, por sua vez, estimula o movimento do cromo do sangue para as células dependentes de insulina, resultando na ligação do cromo à apoLMWCr. A holoLMWCr então se liga ao receptor de insulina, ativando a tirosina quinase. A habilidade de LMWCr em ativar o receptor de insulina tirosina quinase depende de seu conteúdo de cromo. Quando a concentração de insulina diminui, a holoLMWCr possivelmente será liberada da célula, para concluir seu efeito. Este mesmo autor sugere que o cromo atue como segundo mensageiro ao amplificar a ação da insulina.

Por ter um possível papel em melhorar a resistência à insulina, alguns estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a administração do cromo na síndrome do ovário policístico (SOP). Estudo de Amooee *et al.*⁴ comparou o efeito da metformina (1.500 mg/dia) com o picolinato de cromo (200

µg/dia) em pacientes resistentes ao tratamento com citrato de clomifeno. O picolinato de cromo reduziu a glicose de jejum e os níveis de insulina, e aumentou a sensibilidade à insulina em pacientes com síndrome do ovário policístico após 3 meses de tratamento. Os efeitos foram comparáveis à metformina, no entanto não houve redução do hiperandrogenismo, o que ocorreu no grupo tratado com metformina. Da mesma forma, Lydic *et al.*³⁴ observaram a melhora nos níveis glicêmicos de cinco indivíduos obesos com SOP ao administrarem 1.000 µg/dia de picolinato de cromo, sugerindo que esse pode ser um dos métodos de tratamento.

Da mesma forma, pacientes com HIV normalmente desenvolvem resistência à insulina, o que torna o mineral cromo interessante para o tratamento. Estudo de Aghdassi *et al.*², administrou 400 µg/dia de cromo nicotinato ou placebo a pacientes HIV-positivos e houve uma queda significativa do índice HOMA-IR, de insulina, de triglicérides e do total de gordura corporal, ao passo que glicose de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL e LDL não se modificaram. Assim, o estudo sugere que a suplementação com cromo atenua alguns dos efeitos colaterais associados à terapia antirretroviral.

Existem evidências de que o cromo pode desempenhar um papel importante na redução do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares, reduzindo o acúmulo de placas de gorduras nas artérias e os níveis de colesterol total, LDL-c e triglicérides^{1,51}.

Apesar de inúmeras patologias associadas à resistência à insulina se beneficiarem com a suplementação do cromo, sabe-se que indivíduos que não apresentam alterações de glicemia, de insulina e que sejam eutróficos não se beneficiam do uso deste mineral; pelo contrário, podem inclusive ter prejuízos em sua saúde. Estudo de Masharani *et al.*³⁷ mostrou que indivíduos normoglicêmicos e não obesos suplementados com 500 µg de picolinato de cromo, duas vezes ao dia, e que apresentaram altas concentrações séricas do mineral, apresentaram queda na sensibilidade à insulina.

Embora o papel do cromo na patogênese das doenças cardiovasculares e do diabetes tipo 2 não seja totalmente esclarecido, estudos de nutrigenômica, apesar de ainda escassos, apresentam uma nova possibilidade para o entendimento dos mecanismos moleculares responsáveis por esses efeitos benéficos

do cromo⁵¹. Rink *et al.*⁴⁴, por exemplo, avaliaram os efeitos de doses orais de cromo ligado à niacina no tecido adiposo subcutâneo de camundongos obesos e diabéticos através da análise de expressão gênica de determinadas proteínas. A suplementação não teve efeito significativo quanto ao ganho de peso destes animais; no entanto, houve redução de colesterol total, de colesterol LDL, dos níveis de triglicérides e aumento de colesterol HDL no plasma sanguíneo. Não foi observado efeito na glicemia de jejum, mas houve um efeito positivo na curva de tolerância oral à glicose. O estudo mostrou que genes codificantes de proteínas da via glicolítica, de proteínas de contração muscular e proteínas envolvidas no metabolismo muscular foram superexpressos no tecido adiposo com a suplementação de cromo. Da mesma forma, alguns genes foram menos expressos, como o fator de indução de morte celular por fragmentação do DNA (CIDEA), que regula o balanço energético e a adiposidade, e a proteína desacopladora 1 (UCP-1), que parece estar ligada ao crescimento do tecido adiposo. Assim, apesar de incipiente, a nutrigenômica tem sido uma aliada no esclarecimento das vias moleculares de ação do cromo.

DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA DEFICIÊNCIA EM CROMO

A deficiência em cromo foi apontada em três pacientes que não receberam suplemento do mineral em dietas parenterais^{12,26}. O primeiro recebeu dieta parenteral por mais de três anos, tendo perda de peso inexplicável e neuropatia periférica. A remoção de glicose do plasma estava prejudicada, os ácidos graxos livres estavam elevados no plasma e o quociente respiratório indicava pouco aproveitamento de carboidratos. A adição de 250 µg de cromo por duas semanas à dieta administrada reestabeleceu a taxa de remoção da glicose, aumentou o quociente respiratório e possibilitou a suspensão da infusão de insulina. Os outros dois pacientes responderam de forma similar à suplementação de cromo.

Pelo fato de o cromo potencializar a ação da insulina, a deficiência desse elemento em pacientes que recebem dietas parenterais diminui o uso da

glicose e aumenta a necessidade de insulina. Assim, levanta-se a hipótese de que o estado nutricional do indivíduo deficiente em cromo contribua para a diminuição da tolerância à glicose e, conseqüentemente, para o diabetes tipo 2. No entanto, essa questão torna-se bastante difícil de se confirmar, sobretudo pela falta de dados sobre a variabilidade da ingestão do cromo provindo da dieta e pela inexistência de indicadores clínicos para identificar o estado nutricional do indivíduo em relação ao cromo.

A deficiência de cromo é mais prevalente em grupos de risco, como de idosos e gestantes⁴¹. O consumo de alimentos refinados por idosos exacerba o problema, uma vez que esses alimentos não só têm baixos níveis de cromo como também acentuam sua perda pela urina^{38,48}. A perda de cromo é aumentada durante a gestação, na atividade física intensa, nas infecções, no trauma físico e em outras formas de estresse⁸.

FONTES DE CROMO E RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

O cromo está distribuído em diversos tipos de alimentos, e muitos contribuem com menos de 1 a 2 µg por porção. As principais fontes dietéticas de cromo incluem mariscos, ostras, carne, fígado, queijo, grãos integrais, frutas, feijão-verde, espinafre e brócolis⁴⁶. A determinação da quantidade de cromo presente nos alimentos exige muito cuidado, uma vez que o método padrão de preparo das amostras contribui substancialmente para a contaminação do mineral no alimento a ser analisado. Além do mais, a quantidade de cromo varia bastante entre diferentes lotes de alimentos, já que pode ser influenciado por fatores geoquímicos. Por conseqüência, a ingestão do cromo na dieta não pode ser determinada por nenhuma base de dados já existentes.

O conteúdo de cromo nos alimentos pode aumentar ou diminuir com o processamento. Açúcares e grãos normalmente perdem cromo quando são refinados; no entanto, alimentos mais ácidos acumulam cromo durante o preparo e o processamento, em particular quando aquecidos em recipientes de aço inoxidável. Grãos e cereais contêm maiores quantidades que frutas e

vegetais. A maior parte dos produtos perecíveis possui baixas quantidades de cromo, proporcionando menos de 0,6 μg /porção. Carnes bovinas, de aves e de peixes geralmente contêm de 1 a 2 μg /porção; no entanto, carnes processadas possuem maiores quantidades, uma vez que podem adquiri-lo de fonte exógena.

Poucos são os indicadores utilizados e confiáveis para estimar as necessidades de cromo. Geralmente, lança-se mão de indicadores como estudos de balanço, excreção urinária (pouco útil como preditivo do estado nutricional) e concentrações sanguíneas de glicose e insulina. Assim, só foram estabelecidas as ingestões adequadas (AI) para as diferentes faixas etárias, de acordo com a Tabela 34.1.

Tabela 34.1. Ingestão adequada (AI) para o cromo²⁴

Idade	Homens/ Mulheres	
Recém-nascidos		
0 – 6 meses	0,2 μg /dia	
7 – 12 meses	5,5 μg /dia	
Crianças		
1 – 3 anos	11 μg /dia	
4 – 8 anos	15 μg /dia	
9 – 13 anos	25 μg /dia	21 μg /dia
14 – 18 anos	35 μg /dia	24 μg /dia
Adultos		
19 – 30 anos	35 μg /dia	25 μg /dia
31 – 50 anos	35 μg /dia	25 μg /dia
51 – 70 anos	30 μg /dia	20 μg /dia
> 70 anos	30 μg /dia	20 μg /dia
Gestantes		
≤ 18 anos	—	29 μg /dia
19 – 30 anos	—	30 μg /dia
31 – 50 anos	—	30 μg /dia

(continua)

Tabela 34.1. Ingestão adequada (AI) para o cromo (*continuação*)²⁴

Idade	Homens/ Mulheres	
Lactantes		
≤ 18 anos	—	44 µg/dia
19 – 30 anos	—	45 µg/dia
31 – 50 anos	—	45 µg/dia

TOXICIDADE

A toxicidade do cromo é bastante variável conforme seu estado de valência. Essa avaliação torna-se difícil, uma vez que em alimentos e em suplementos apenas a forma trivalente está presente. O cromo hexavalente, que possui níveis de toxicidade muito mais elevados que o cromo trivalente, não é encontrado em alimentos. A exposição ao cromo hexavalente está associada a vários efeitos sobre a saúde, como toxicidade pulmonar, asma brônquica e hepatotoxicidade⁴⁹. Quando ingerido, o cromo III possui baixo grau de toxicidade, principalmente por sua baixa absorção. Suplemento de cromo, em particular o picolinato de cromo, está se tornando cada vez mais popular, com a publicação de trabalhos que apontam sua atividade como potencializador da ação da insulina e como redutor da hiperglicemia e hiperlipidemia. Embora alguns estudos tenham mostrado efeitos adversos eventuais que poderiam ser causados pelo cromo III, altas doses (100 mg/kg dieta) desse elemento se mostraram seguras em pesquisas realizadas com ratos⁵. Resultados de ensaios clínicos mostraram que o tratamento com doses de até 1.000 µg/dia e por períodos de até 64 meses não resultaram em nenhum efeito tóxico²⁷. Entre os efeitos adversos encontrados, há relatos de casos de nefrite intersticial crônica atribuída à ingestão de picolinato de cromo, sendo o efeito atribuído ao ácido picolínico e não ao cromo per se^{14,53}. Também camundongos fêmeas grávidas expostas à altas doses de picolinato de cromo por via oral, apresentaram filhotes com alterações morfológicas. O picolinato de cromo tem sido associado com danos oxidativos ao DNA em

ratos e mutações de fragmentos de DNA em cultura de células. Há também relatos de casos nos quais a suplementação de picolinato de cromo parece ter causado efeitos adversos como anemia, insuficiência renal, disfunção hepática e prejuízo neuronal¹².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, A. S. et al. Chromium and cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Ann Nutr Metab.* v. 35, p. 203-7, 1991.
2. AGHDASSI, E. et al. In patients with HIV-infection, chromium supplementation improves insulin resistance and other metabolic abnormalities: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Curr. HIV Res.*, v. 8, n. 2, p.113-20, 2010.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. A position statement of the American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care*, v. 31, p. 61-78, 2008.
4. AMOOEE, S. et al. Metformin versus chromium picolinate in clomiphene citrate-resistant patients with PCOSs: a double-blind randomized clinical trial. *Iran J. Reprod.*, v.11, n. 8, p. 611-8, 2013.
5. ANDERSON, R. A. et al. Lack of toxicity of chromium chloride and picolinate. *J. Am. Coll. Nutr.*, Nova York, v. 16, p. 273-9, 1997.
6. ANDERSON, R. A. Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 128, p. 73-8, 1998.
7. ANDERSON, R. A.; KOZLOVSKY, A. S. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 41, p. 768-71, 1985.
8. ANDERSON, R. A. Chromium metabolism and its role in disease process in man. *Clin. Physiol. Biochem.*, v. 4, p. 31-41, 1986.
9. ANDERSON, A. A.; ROGERS, M. A. Effect of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Madison, v. 28, p. 139-44, 1996.
10. BAILEY, M. et al. Exposure of pregnant mice to chromium picolinate results in skeletal defects in their offspring. *Birth Defects Research*, v. 77, p. 244-9, 2006.
11. BAGCHI, D.; STOHS, S. J. Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. *Mol. Cell Biochem.*, v. 222, p. 149-58, 2001.
12. BROWN, R. O. et al. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Dig. Dis. Sci.*, Nova York, v. 31, n. 6, p. 661-4, 1986.
13. CAMPBELL, W. W. et al. Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 66, p. 944-9, 1997.

14. CERULLI, J. et al. Chromium picolinate toxicity. *Ann. Pharmacother.*, Cincinnati, v. 32, n. 4, p. 428-31, 1998.
15. DAVIS, M. L. et al. Effects of over-the-counter drugs on ⁵¹chromium retention and urinary excretion in rats. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 15, p. 201-10, 1995.
16. DIAZ, M. L. et al. Chromium picolinate and conjugated linoleic acid do not synergistically influence diet- and exercise-induced changes in body composition and health indexes in overweight women. *Nutr. Biochem.*, v. 19, p. 61-8, 2008.
17. DI-BONA, K. R. et al. Chromium is not an essential trace-element for mammals: effects of a "low-chromium" diet. *J. Biol. Inorg. Chem.*, v. 16, n. 3, p.381-90, 2011.
18. DO CANTO, O. M. et al. Chromium (III) metabolism in diabetic patients. In: SIVE SUBRANANIAN, K. N.; WASTNEY, M. E. (eds.) *Kinetic models of trace element and mineral metabolism*. Boca Raton: CRC Press, 1995, p. 205-19.
19. EFSA. Panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific opinion on dietary reference values for chromium. *EFSA J.* v.12, p. 3845, 2014.
20. GOVERNMENT OF CANADA, Environment Canada, Health Canada, Chromium and its Compounds (Priority Substance List Assessment Report), En/40-215/40E, 1994.
21. GUNARANTNAM, M.; GRANT, M. H. Damage to F-actin and cell death induced by chromium VI and nickel in primary monolayer cultures of rat hepatocytes. *Toxicol in Vitro*, v. 18, p. 245-53, 2004.
22. HALLMARK, M. A. et al. Effect of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Madison, v. 28, p. 139- 44, 1996.
23. HININGER, I. et al. Safety of trivalent chromium complexes: no evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 15, p. 1759-65, 2007.
24. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. Estados Unidos. *DRIs – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002, 510-21p. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acesso em: 13 out. 2015.
25. JAIN, S. K. et al. High glucose and ketosis (acetoacetate) increases, and chromium niacin decreases, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion and oxidative stress in U937 monocytes. *Antioxid. Redox Signal*, v. 9, p. 1581-90, 2007.
26. JEEJEEBHOY, K. N. et al. Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 30, p. 531-8, 1977.
27. JEEJEEBHOY, K. N. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. *Nutr. Rev.*, v. 57, p. 329-35, 1999.
28. KAMATH, S. M. et al. Retention and urinary excretion of chromium-51 in rats pretreated with indomethacin and dosed with dimethylprostaglandin E2, misoprostol or prostacyclin. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 127, p. 478-82, 1997.
29. KIM, E.; NA, K. J. Nephrotoxicity of sodium dichromate depending on the route of administration. *Arch. Toxicol.*, v. 65, p. 537-41, 1991.
30. KOZLOVSKY, A. S. et al. Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium losses. *Metabolism.*, v. 35, p. 515-8, 1986.
31. LALAOUNI, A. et al. The interaction of chromium (VI) with macrophages: depletion of glutathione and inhibition of glutathione reductase. *Toxicology*, v. 236, p. 76-81, 2007.

32. LIM, T. H. et al. Kinetics of trace element chromium (III) in the human body. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 244, p. R445-R454, 1983.
33. LUKASKI, H. C. et al. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 63, p. 954-65, 1996.
34. LYDIC, M.L. et al. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, v. 86, n. 1, p. 243-6, 2006.
35. MANN, J. I. et al. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European- Association for the Study of Diabetes (EASD), Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases.*, v. 14, p. 373-94, 2004.
36. MARTIN, J. et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.*, v. 29, p. 1826-32, 2006.
37. MASHARANI, U. et al. Chromium supplementation in non-obese non-diabetic subjects is associated with a decline in insulin sensitivity. *B.M.C Endocr. Disord.* v. 12, p. 1-10, 2012.
38. MERTZ, W ET AL., Chromium occurrence and function in biological systems. *W. Physiol. Rev.*, v. 49, p. 163-239, 1969.
39. MERTZ, W. Chromium in human nutrition: a review. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 123, p. 626-33, 1993.
40. MORRIS, B. W. et al. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 13, p. 57-61, 1999.
41. OFFENBACHER, E. G, PI-SUNYER, F. X. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes.*, v. 29, p. 919-25, 1980.
42. RACEK, J. et al. Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research.*, v. 109, p. 215-30, 2006.
43. RAJPATHAK, S. et al. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. *Diabetes Care.*, v. 27, p. 2211-6, 2004.
44. RINK, C. et al. Transcriptome of the subcutaneous adipose tissue in response to oral supplementation of type 2 Leprdb obese diabetic mice with niacin-bound chromium. *Physiol. Genomics.*, v. 27, n. 3, p. 370-9, 2006
45. RUBIN, M. A. et al. The effects of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int. J. Biosoc. Med. Res.*, v. 11, p. 163-80, 1989.
46. SCHWARZ, K.; MERTZ, W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch. Biochem. Biophys.*, Nova York, v. 85, p. 292-5, 1959.
47. SCHROEDER, H. A. The role of chromium in mammalian. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 21, p. 230-44, 1968.
48. SCHROEDER, H. A. Losses of vitamins and trace minerals resulting from processing and preservation of foods. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 24, p. 562-73, 1971.
49. STANIEK, H. et al. Evaluation of the acute oral toxicity class of trivalent chromium(III) propionate complex in rat. *Food and Chemical Toxicology*, v. 48, p. 859-64, 2010.
50. TAKAHASHI, K., et al. Taurine renders the cell resistant to ischemia-induced injury in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 41, p. 726-33, 2003.

51. THIRUNAVUKKARASU, M. et al. Niacin-bound chromium enhances myocardial protection from ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 291, p. H820-H826, 2006.
52. TRZECIAK, A. et al. Genotoxicity of chromium in human gastric mucosa cells and peripheral blood lymphocytes evaluated by single cell gel electrophoresis (comet assay). *Med. Sci. Monit.*, v. 6, p. 24-9, 2000.
53. WASSER, W. G. et al. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann. Intern. Med.*, Filadélfia, v. 126, p. 410, 1997.
54. VINCENT, J. B. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J. Am. Coll. Nutr.*, Nova York, v. 18, p. 6-12, 1999.
55. ZAFRA-STONE, S. et al. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol. Nutr. Food Res.*, v. 51, p. 675-83, 2007.
56. VINCENT, J. B. Is chromium pharmacologically relevant? *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 28, p. 397-405, 2014.
57. VINCENT, J. B. Is the pharmacological mode of action of chromium (III) as a second messenger? *Biol. Trace Elem. Res.* Epub ahead of print. 2015.



MOLIBDÊNIO

Adriana Gisele Hertzog da Silva

Liliane Viana Pires

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A essencialidade do molibdênio foi evidenciada primeiramente em 1953, quando a xantina oxidase foi identificada como uma metaloenzima de molibdênio. No entanto, os sinais da deficiência apareceram em ratos e frangos apenas quando a dieta continha quantidades maciças de tungstênio, um antagonista do metabolismo de molibdênio. Nos últimos 50 anos, pouca atenção foi dispensada ao estudo de consequências metabólicas e patológicas da deficiência nesse mineral, uma vez que ele não era considerado de importância prática na nutrição humana e animal.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE

O molibdênio é encontrado em baixas concentrações em todos os fluidos e tecidos corporais. A partir da autópsia de tecidos de 381 indivíduos, observou-se que as maiores quantidades desse elemento foram encontradas nos rins, no fígado, no intestino delgado e nas glândulas adrenais. É encon-

trado em sua maioria na forma de molibdoenzimas. Menores quantidades foram observadas, quando detectadas, na pele, esôfago, traqueia, aorta, útero e bexiga¹⁴.

A quantidade de molibdênio presente nos alimentos está na forma de complexos solúveis, sendo rapidamente absorvidos. No estudo de Turnlund *et al.*²⁰, sujeitos alimentados com uma fórmula de molibdato de amônio absorveram 88 a 93% do molibdênio. Em outro estudo²¹, cerca de 57% do molibdênio intrinsecamente marcado na soja e 88% na couve foram absorvidos. A absorção ocorre rapidamente no estômago e ao longo do intestino delgado. A alta eficiência de absorção, independentemente da quantidade ingerida, sugere que o mecanismo seja por processo passivo. Entretanto, como pode ocorrer inibição competitiva pelo sulfato, observada no intestino de ratos, sugere-se o envolvimento de um carreador para essa absorção. Acredita-se que a α -macroglobulina seja a transportadora do mineral, e a principal via de excreção parece ser a urinária; a excreção fecal é menor. Normalmente, o molibdênio encontra-se ligado a proteínas tanto para o transporte no sangue quanto para o armazenamento em tecidos, e atua como cofator de enzimas. O organismo pode reter molibdênio, em parte, pela formação do complexo molibdopterina^{20,21}.

Estudo conduzido com grupo de homens recebendo diferentes concentrações de molibdênio pela dieta durante 24 dias mostrou que a excreção urinária desse elemento foi associada com o aumento na ingestão de molibdênio, ou seja, aumento na ingestão de 22 para 72 mg/dia resultou em aumento de três vezes na quantidade de molibdênio no plasma e urina¹⁴. Essa homeostase mostra a habilidade do organismo em se adaptar a diferentes concentrações de molibdênio e poderia explicar a baixa incidência de deficiência e toxicidade¹⁵.

A excreção urinária reflete o nível de ingestão de molibdênio^{20,21}, uma vez que estudos com isótopos estáveis mostraram maior retenção com a baixa ingestão, ao passo que com o aumento da ingestão a excreção foi bastante rápida, sugerindo ser o rim o principal local de regulação homeostática.

Quanto à biodisponibilidade desse mineral, não se têm muitas informações em relação ao ser humano. Um estudo realizado em homens e mulheres mostrou

que o molibdênio não é absorvido da soja, alimento que contém quantidades relativamente altas do mineral²¹. Há elementos que interagem com o molibdênio e poderiam interferir na biodisponibilidade, como o tungstênio e o cobre. Tungstênio e molibdênio são elementos do grupo 6B e, assim, têm propriedades similares. Sabe-se que o tungstênio age como antagonista do molibdênio, mas tais constatações se deram em estudos de deficiência realizados em ratos¹⁷, e essa interação não é considerada significativa para a nutrição humana. Já em relação ao cobre, sabe-se que o excesso de consumo de molibdênio leva à deficiência em cobre em ruminantes, e especula-se que o mecanismo poderia ser pela formação de um complexo de tiomolibdato com o cobre, mas essa interação também parece não ser significativa para humanos.

Função

O molibdênio aparentemente atua como cofator de um número limitado de enzimas em humanos: sulfito oxidase (a qual acredita-se ter grande importância para a saúde), xantina oxidase e aldeído oxidase. Essas enzimas estão envolvidas no catabolismo de aminoácidos sulfurados e compostos heterocíclicos, incluindo purinas e pirimidinas. A essencialidade do molibdênio é baseada no defeito genético que impede a síntese de sulfito oxidase. Como o sulfito não é oxidado para sulfato, ocorre um dano neurológico extremamente grave que pode levar à morte do recém-nascido⁷.

A grande maioria de todas as enzimas dependentes de molibdênio usam esse elemento para compor o cofator de molibdênio (Moco), o qual consiste em uma ligação covalente do molibdênio à molécula de ditiolato com uma pterina tricíclica, designada molibdopterina (MPT)¹⁶.

Essas enzimas que contêm Moco catalisam importantes reações redox no ciclo global de carbono, enxofre e nitrogênio, as quais se caracterizam pela transferência de um átomo de oxigênio ou a partir de um substrato em uma reação de dois elétrons⁸. A mais importante enzima dependente de molibdênio é a sulfito oxidase (SO), que catalisa o último passo na degradação dos aminoácidos sulfurados¹¹. Muito semelhante à SO, a nitrato redutase

eucariótica (NR) catalisa o primeiro passo na assimilação de nitrato². Ambas as enzimas formam a família de sulfito oxidase de enzimas dependentes de molibdênio. A xantina oxidorreductase (XOR) forma outra classe de enzimas dependentes de molibdênio, e está envolvida no catabolismo da purina, bem como nas respostas celulares à senescência e apoptose⁵.

Para completar o ciclo catalítico, as semirreações de redução ou oxidação envolvem uma cadeia de transporte de elétrons intramolecular, utilizando outros grupos prostéticos como cofatores e cossustratos, por exemplo, heme, grupamento Fe-S, flavina adenina dinucleotídeo (FAD) ou a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), citocromo C e oxigênio³.

Nesse contexto, o papel do molibdênio no processo enzimático parece ser importante na prevenção da anemia por sua participação em enzimas que atuam na mobilização das reservas hepáticas de ferro. Também tem sido atribuídos ao molibdênio, por sua participação em enzimas, efeitos anticâncer do estomago e esôfago⁶.

DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA DEFICIÊNCIA EM MOLIBDÊNIO

A deficiência em molibdênio não tem sido observada em indivíduos saudáveis. Sabe-se que a deficiência grave resulta na perda de função das três enzimas dependentes de molibdênio. Poucos recém-nascidos sobrevivem quando apresentam esse defeito, e os que conseguem sobreviver acabam sofrendo de uma série de anormalidades neurológicas. A falta do Moco que leva à falta da sulfito oxidase é um erro metabólico, autossômico recessivo, com graves danos neurológicos resultantes da falta da atividade da enzima. Em famílias em que o erro é detectado é possível fazer uma análise de mutação em fetos durante a gestação. Muitas dessas mutações têm sido observadas em genes que codificam para MPT^{12,18}.

Em um estudo com humanos¹ foram relatados alguns sintomas clínicos da deficiência em molibdênio, entre eles taquicardia, cegueira noturna, taquipneia e eventualmente irritabilidade, levando ao coma pacientes que

estavam em nutrição parenteral total e tratamento da doença de Crohn. Nesses quadros, havia pouca atividade da sulfito oxidase, excreção de tiosulfato elevada, redução na produção de sulfato e aumento da metionina plasmática. Após a administração de molibdato de amônio, as anormalidades bioquímicas desapareceram.

Em revisão, Gupta & Gupta⁶ relatam que, apesar da deficiência em molibdênio ser rara, em uma região da China, na qual o solo é pobre neste elemento, foi encontrada elevada prevalência de câncer gastrointestinal associada a ingestão de dietas com quantidades muito baixas de molibdênio⁶. Populações que residem nessas regiões sofrem deficiências de outros minerais concomitantemente, o que pode piorar ainda mais a condição nutricional, podendo estar relacionado com muitas doenças.

FONTES DE MOLIBDÊNIO E RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

O conteúdo de molibdênio presente em alimentos de origem vegetal varia dependendo do conteúdo desse elemento no solo cultivado. Legumes, grãos e castanhas são as maiores fontes de molibdênio. Produtos derivados de animais, frutas e uma grande diversidade de vegetais têm baixas concentrações do mineral (Quadro 35.1).

Quadro 35.1. Conteúdo de molibdênio em alimentos⁶

Alimentos	Peso (g)	Molibdênio ($\mu\text{g/g}$)
Lentilha cozida	99	74
Feijão-preto cozido	86	65
Amêndoa	78	23,1
Amendoim	72	21,2
Castanha-do-brasil	72	21,1

(continua)

Quadro 35.1. Conteúdo de molibdênio em alimentos⁶ (continuação)

Alimentos	Peso (g)	Molibdênio (μg/g)
Noz-macadâmia	68	19,8
Castanha de caju	65	19,1
Pistache	64	18,9
Noz picada	60	17,5
iogurte com pouca gordura	245	11,3
Coco seco	20	9,6
Coco fresco	33	9,6
Ovo cozido	48 – 50	9
Queijo <i>cottage</i>	28,4	5,2
Leite	245	4,9
Tomate fresco	90	4,5
Cenoura crua	72	3,6
Todas as carnes: bovina, porco, presunto, peixe	100	3,4
Alface	56	3,4
Couve-flor crua	50	2,5
Cebola crua	40	2
Cebola cozida	53	2
Pimentão verde cru	37	1,9
Repolho cru	35	1,75
Espinafre cru	30	1,5
Queijo	28,4	1,3
Cogumelos fatiados	18	0,88

Em relação às recomendações, não se demonstrou nenhum critério funcional que refletisse a resposta da ingestão em bebês, portanto as recomendações foram baseadas na ingestão adequada (AI). Já para crianças e adolescentes, a recomendação média estimada (EAR) estabelecida foi uma

extrapolação da EAR de adultos, conforme pode-se ver na Tabela 35.1. Um estudo de cinética realizado recentemente sugere que as recomendações de molibdênio deveriam ser aumentadas; os níveis de ingestão em que as concentrações plasmáticas se manteriam constantes seriam de 115 a 120 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ¹⁴.

Tabela 35.1. Valores de referência para ingestão de molibdênio⁴

Estágios da vida	EAR $\mu\text{g}/\text{dia}$	RDA $\mu\text{mol}/\text{dia}$
0 – 6 meses	—	2 (AI)
7 – 12 meses	—	3 (AI)
1 – 3 anos	13	17
4 – 8 anos	17	22
9 – 13 anos	26	34
14 – 18 anos	33	43
19 – 50 anos	34	45
50 – 70 anos	34	45
> 70 anos	40	50
Gestantes Lactantes		
≤ 18 anos	35	50
19 – 50 anos	36	50

AI = ingestão adequada; EAR = recomendação média estimada; RDA = ingestão dietética de referência.

TOXICIDADE

Há poucas informações sobre a toxicidade em humanos, pois a maior parte dos dados se refere a animais, em especial os ruminantes. Os efeitos de toxicidade observados em animais incluem falência renal, alterações reprodutivas, menor crescimento e valores menores de hemoglobina e hematócrito. Sabe-se também que, em ruminantes, a alta ingestão de molibdênio interfere no metabolismo do cobre²². Os compostos de molibdênio parecem ser pouco tóxicos para os humanos. As formas mais solúveis possuem maior toxicidade

que as insolúveis ou menos solúveis. A ausência de relatos de toxicidade do molibdênio pode ser devida a adaptações no metabolismo quando ocorre elevação na ingestão desse elemento ou porque os efeitos são mais sutis em seres humanos¹⁴.

O mecanismo da toxicidade do molibdênio é incerto. A maior parte dos sinais de toxicidade é similar ou idêntica aos da deficiência em cobre (p. ex., retardo no crescimento e anemia). Em humanos, tanto a exposição ocupacional quanto a alta ingestão provinda de alimentos têm sido associadas a elevadas concentrações de ácido úrico no sangue e ao aumento na incidência de gota.

Isto foi observado em um estudo de caso de Seldén *et al.*¹⁹, no qual um electricista exposto a altas concentrações de molibdênio de forma ocupacional apresentou hiperuricemia e gota. Após um período sem a exposição, os sintomas relatados desapareceram.

Em estudo realizado em humanos adultos¹³, observou-se sinal de toxicidade após a ingestão de suplementos de molibdênio por 18 dias, com doses cumulativas de 140,4 µmol de molibdênio. Foram observados surtos de psicose aguda com alucinações visuais e auditivas e mal-estar de modo geral.

Novotny *et al.*¹⁵ apresenta resultados de estudos com populações que residem em áreas onde as concentrações de molibdênio no solo são elevadas, como é o caso de regiões da Armênia. Observa-se nessas regiões que os indivíduos apresentam ingestão também elevada desse elemento, com altas concentrações de ácido úrico sérico e de xantina oxidase tecidual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABUMRAD, N. N. et al. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 34, p. 2551-9, 1981.
2. CAMPBELL, W. H. Structure and function of eukaryotic NAD(P)H:nitrate reductase. *Cell. Mol. Life Sci.*, v. 58, p. 194-204, 2001.
3. DOBBEK, H. et al. Catalysis at a dinuclear [CuSMo(=O)OH] cluster in a CO dehydrogenase resolved at 1.1-Å resolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 99, p. 15971-6, 2002.
4. ESTADOS UNIDOS. Institute of Medicine. *DRIs – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, D.C., National Academy Press, 2002, p. 420-41. Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acesso em: 13 out. 2015.

5. GARATTINI, E. et al. Mammalian molybdo-flavoenzymes, an expanding family of proteins: structure, genetics, regulation, function and pathophysiology. *Biochem.J.*, v. 372, p. 15-32, 2003.
6. GUPTA, U.C.; GUPTA, S. C. Sources and Deficiency Diseases of Mineral Nutrients in Human Health and Nutrition: A Review. *Pedosphere*, v. 24, n. 1, p. 13-38, 2014.
7. HANDS, E. S. *Nutrients in food*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
8. HILLE, R. Molybdenum and tungsten in biology. *Trends Biochem.Sci.*, v. 27, p. 360-7, 2002.
9. JOHNSON, J. L. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase. *Prenat. Diagn.*, v. 23, p. 6-8, 2003.
10. JOHNSON, J. L. Molybdenum. In: O'DELL, B. L.; SUNDE, R. A. (eds.) *Handbook of nutritionally essential mineral elements. Clinical nutrition in health and disease*. Nova York: Marcel Dekker, 1997, p. 413-38.
11. KISKER, C. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell*, v. 91, p. 973-83, 1997.
12. LEIMKÜHLER, S.; CHARCOSSET, M.; LATOUR, P. et al. Ten novel mutations in the molybdenum cofactor genes MOCS1 and MOCS2 and in vitro characterization of a MOCS2 mutation that abolishes the binding ability of molybdopterin synthase. *Hum Genet.* v. 117, p. 565-570, 2005.
13. MOMCILOVIC, B. A case report of acute human molybdenum toxicity from a dietary molybdenum supplement – a new member of the ‘lucormetallicum’ family. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.*, v. 50, p. 289-97, 1999.
14. NOVOTNY, J. A.; TURNLUND, J. R. Molybdenum intake influences molybdenum kinetics in men. *J. Nutr.*, v. 137, p. 37-42, 2007.
15. NOVOTNY, J. A.; Molybdenum Nutrition in Humans. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, v. 16, n. 3, p. 164-168, 2011.
16. RAJAGOPALAN, K. V.; JOHNSON, J. L. The pterin molybdenum cofactors. *J. Biol. Chem.*, v. 267, p. 10199-202, 1992.
17. RAJAGOPALAN, K. V. Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 8, p. 401-27, 1988.
18. REISS, J.; HAHNEWALD, R. Molybdenum cofactor deficiency: mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat.* v. 32, p. 10-18, 2011.
19. SELDÉN, A. I.; BERG, N. P.; SODERBERGH, A. Occupational molybdenum exposure and a gouty electrician. *Occup Med (Lond)*. v. 55, p. 145-148, 2005.
20. TURNLUND, J. R. et al. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 62, p. 790-6, 1995.
21. TURNLUND, J. R. et al. Molybdenum absorption and utilization in humans from soy and kale intrinsically labeled with stable isotopes of molybdenum. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 69, p. 1217-23, 1999.
22. VYSKOCIL, A.; VIAU, C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J. Appl. Toxicol.*, v. 19, p. 186-92, 1999.



ELEMENTOS TÓXICOS

Vera Akiko Maihara
Déborah I. T. Favaro
Fernando Barbosa Jr.

INTRODUÇÃO

Em razão da crescente industrialização, a contaminação do ambiente por metais tóxicos atinge dimensões mundiais, sendo observada tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. A preocupação do homem com os efeitos maléficos que esses metais podem ocasionar no organismo humano deu-se a partir da década de 1950 com o lançamento desordenado de contaminantes no ambiente, culminando com o aparecimento de estranha epidemia em pescadores que viviam perto da baía de Minamata, no Japão. Numerosas investigações evidenciaram que a doença teve como origem a exposição ao mercúrio em uma forma química orgânica, o metilmercúrio, acumulado em peixes e mariscos, tendo como fonte da contaminação uma indústria química que lançava seus despejos na baía.

Outro exemplo de contaminação com elementos químicos tóxicos ocorreu também no Japão, na mesma década, quando mulheres começaram a sentir fortes dores nas articulações por causa da contaminação industrial por cádmio no fornecimento de água e nos alimentos. Outros casos de contaminação aguda que surgiram a partir de exposição acidental industrial

ou de outra fonte não serão aqui considerados e encontram-se amplamente divulgados na literatura^{13,26,35-37}.

Dos 92 elementos químicos naturais existentes, 22 são conhecidos como constituintes essenciais ao homem e aos animais. Além desses, cerca de 25 outros são detectados nos organismos humano e animal. A maioria dos elementos químicos encontrados no organismo, essenciais ou não, tem alta reatividade química e biológica, em particular na forma de íons, radicais ou complexos orgânicos. Como tais, são potencialmente tóxicos, dependendo da dose, da forma química em que se encontram e do tempo de exposição, entre outros fatores. Apesar de muitos elementos essenciais serem necessários para os animais superiores em quantidades relativamente baixas para poder exercer funções fisiológicas específicas no organismo, acima de certas concentrações eles podem tornar-se potencialmente tóxicos. Portanto, um elemento essencial pode vir a ser um contaminante quando se encontra nos alimentos acima das concentrações nutricionalmente desejáveis³³.

Contudo, há elementos, como mercúrio, cádmio e chumbo, que mesmo presentes em concentrações extremamente baixas podem exercer algum efeito tóxico para o homem. Não foi encontrada nenhuma função essencial, até os dias atuais, para esses elementos. Eles afetam de modo acentuado o metabolismo de alguns elementos essenciais, como cobre, zinco, ferro, manganês e selênio, pela competição por ligantes nos sistemas biológicos. Essa competição e a combinação com ligantes devem ter efeitos adversos na disposição e na homeostase dos elementos essenciais.

Há numerosos estudos que indicam que deficiências dietéticas em alguns nutrientes, incluindo os elementos essenciais, podem favorecer a absorção de elementos tóxicos em animais e seres humanos. Os efeitos resultantes são percebidos em particular na cadeia alimentar. O aumento do consumo de alimentos refinados e de enlatados pela população pode acarretar maior ingestão de contaminantes, bem como a redução da ingestão de nutrientes essenciais importantes. Os elementos tóxicos ou contaminantes não são encontrados de modo uniforme nos alimentos. Observam-se grandes variações nas concentrações em diferentes alimentos e em alimentos iguais de

diferentes regiões geográficas. Além disso, o padrão de consumo alimentar varia de forma considerável conforme a região estudada. Há várias razões pelas quais o alimento pode contribuir de maneira significativa para a ingestão de um contaminante, como:

- Presença intrínseca de concentrações elevadas do contaminante em determinado alimento.
- Elevado consumo do alimento.
- Contaminação ambiental do alimento.
- A combinação dos itens anteriores.

Neste capítulo, são abordados aspectos nutricionais importantes relativos aos elementos tóxicos mercúrio, cádmio e chumbo, além de algumas considerações sobre a contaminação de arsênio e alumínio na cadeia alimentar.

CÁDMIO

Cádmio em tecidos e fluidos humanos³³

Cerca de 1/3 da quantidade de cádmio acumulada em um ser humano se encontra no fígado e nos rins. Para baixas concentrações de cádmio no organismo, o metal se encontra exclusivamente ligado à metalotioneína, mas, quando as concentrações aumentam, ocorre uma interação do elemento com outras proteínas e os primeiros sinais de intoxicação aparecem. Os principais marcadores biológicos para avaliar exposição ao cádmio são as concentrações observadas na urina ou no sangue. Estudos recentes realizados por pesquisadores brasileiros com população de diversas regiões do Brasil, sem indícios de exposição ambiental ao cádmio, têm mostrado valores entre 0,09 e 1,10 µg/L em sangue e 0,05 e 0,83 µg/L em urina. Para os indivíduos fumantes das mesmas regiões, as concentrações nas duas matrizes biológicas foram até três vezes maiores^{2,30}.

Metabolismo de cádmio³³

As características do metabolismo do cádmio são:

- Retenção no corpo humano com longa meia-vida biológica e estimativa variável de 16 a 33 anos no homem.
- Ausência de um mecanismo efetivo de controle homeostático.
- Forte interação com metais bivalentes.
- Há evidências de que o cádmio diminui a absorção de cálcio e aumenta sua excreção do trato digestório.
- O cádmio ingerido é pouco absorvido na maioria das dietas, variando de 3 a 8%.
- O cádmio inalado é melhor absorvido que o ingerido.
- Suplementação de zinco, manganês e cobre acima de suas necessidades resulta em decréscimo da concentração de cádmio no fígado e nos rins.

Fontes de exposição ao cádmio

O cádmio é um elemento que se encontra muito disperso na natureza. Nos últimos anos vem ocorrendo um aumento na produção e utilização industrial de cádmio. Esse elemento químico é utilizado industrialmente para revestimento de metais, a fim de torná-los mais resistentes à corrosão. É também muito empregado na indústria de plásticos como estabilizadores, em tintas como pigmentos, em baterias e como contaminantes nos fertilizantes. Como o uso de cádmio em pigmentos pode ser substituído por outros materiais menos tóxicos, foi proibido por lei em alguns países. A substituição de cádmio em baterias, componentes eletrônicos e reatores nucleares é mais difícil de ocorrer²².

O cádmio presente em solos, mesmo em pequenas quantidades, move-se rapidamente para as plantas, ao contrário de outros elementos tóxicos, como o chumbo. Vegetais e cereais são geralmente conhecidos como as fontes mais

significativas de cádmio na dieta. O cádmio presente na atmosfera contribui para o acúmulo desse elemento, em especial em vegetais folhosos e grãos. Esse elemento se acumula particularmente no fígado e nos rins de animais. Peixes contêm pequenas quantidades de cádmio, ao passo que crustáceos e moluscos, por atuarem como filtros, podem absorver grandes quantidades de cádmio do seu ambiente¹⁶. Uma possível fonte de contaminação por cádmio pode ocorrer quando alimentos ácidos estão em contato com cerâmicas vitrificadas decoradas com pigmentos de cádmio, ou quando recipientes de plásticos estabilizados ou coloridos com componentes de cádmio, utilizados para armazenar alimentos, ficam expostos à luz durante muito tempo²². A variação de concentração encontrada na maioria dos vegetais, incluindo raízes e tubérculos, está normalmente bem abaixo de 0,05 mg/kg, ao passo que concentrações ligeiramente maiores podem ser encontradas em vegetais folhosos, como espinafre. Alguns cogumelos selvagens podem conter altas concentrações de cádmio, mesmo quando crescem em solo não contaminado. Contudo, o cádmio pode estar ligado quimicamente, de tal forma que a biodisponibilidade e, então, a toxicidade podem ser limitadas¹⁶. Há cerca de 2.000 espécies de cogumelos comestíveis, mas apenas 25 espécies são cultivadas e usadas como alimentos. No Brasil, as espécies mais comercializadas e consumidas são *Agaricus bisporus*, conhecida como Champignon de Paris, *Lentinus edodes*, ou Shitake e *Pleurotus* sp, também chamada de Shimeji ou Hiratake. Num trabalho de Maihara *et al.*²⁷, o teor de Cd foi determinado em amostras de cogumelos da espécie *Lentinus edodes* cultivadas em diversas cidades de São Paulo e algumas importadas do Japão e China. Os resultados mostraram concentrações de Cd menores nos cogumelos cultivados no estado de São Paulo (0,118 a 0,207 mg/kg) do que as amostras do exterior (0,670 a 1,25 mg/kg)²⁷.

As concentrações de cádmio encontradas em frutas são geralmente baixas, na faixa de partes por bilhão, e com frequência abaixo ou próximo do limite de quantificação dos métodos analíticos comumente utilizados. Portanto, as frutas contribuem em menor extensão à ingestão de cádmio¹⁶.

Toxicidade do cádmio

O cádmio é tóxico a todo organismo humano, e mudanças histológicas foram observadas nos rins, fígado, trato gastrointestinal, coração, ossos e vasos sanguíneos¹⁶. A consequência mais evidente da exposição crônica ao cádmio de origem alimentar manifesta-se na função renal, com o aparecimento de nefropatia irreversível, que pode se converter em insuficiência renal, caracterizando-se por perda anormal de proteínas pela urina. A ingestão de alimentos ou bebidas altamente contaminados resulta em efeitos gastrintestinais agudos, como diarreia e vômitos²². A absorção de cádmio ingerido se dá no duodeno. Os íons de Cd^{2+} alcançam o fígado, são complexados com a proteína metalotioneína (complexo cádmio-proteína de baixa massa molecular) e transportados pelo sangue até os rins. A síntese da metalotioneína é induzida pelos metais essenciais cobre e zinco no fígado e nos rins, mas também pelo cádmio, que pode substituir esses metais ou compartilhar os sítios ativos da proteína com eles.

O cádmio provoca disfunção dos túbulos renais, causando aumento da excreção de proteínas de baixa massa molecular, especialmente a $\beta 2$ -microglobulina. Vários textos vêm mostrando os efeitos tóxicos decorrentes da exposição ao cádmio^{21,35,38}. A metalotioneína desempenha dupla função na toxicidade de cádmio. Por um lado, atua como agente de destoxificação contra efeitos agudos de cádmio e como estoque de proteína para cádmio. Por outro, pode estar envolvida na remoção de efeitos crônicos críticos de cádmio no fígado²². A inalação de cádmio pode ser considerada insignificante, exceto em fumantes, uma vez que se estima que o tabaco do cigarro contenha cerca de 1,5 a 2 μg de cádmio, dos quais 70% passam para o organismo humano pela fumaça. A inalação de cádmio causa irritação e, possivelmente, reação inflamatória aguda nos pulmões. Exposição crônica provoca bronquite crônica e maior suscetibilidade a infecções, bronquiectasia e enfisema. A fumaça do cigarro pode exacerbar os efeitos tóxicos desse elemento químico²¹.

Por causa da baixa taxa de absorção, o cádmio fecal é um bom indicador em estudos para determinar a quantidade diária ingerida via cadeia

alimentar em áreas poluídas com cádmio¹¹. A exposição crônica também pode causar, além de disfunção tubular renal, distúrbios no metabolismo do cálcio, osteoporose e osteomalácia. Esses efeitos têm sido observados tanto por exposições ambientais quanto por exposições ocupacionais. Em estudos epidemiológicos com trabalhadores expostos ao cádmio, verificou-se aumento de câncer de pulmão e próstata. Já um estudo experimental mostrou clara relação dose-resposta entre câncer de pulmão e exposição ao cádmio via inalação²². Para detectar intoxicação por cádmio em estágio inicial, deve ser feito exame eletroforético de proteínas na urina ou determinações quantitativas de certas proteínas de baixa massa molecular na urina. A disfunção renal, quando ocorre, é irreversível, mesmo se a exposição ao cádmio cessar.

Não há tratamento específico para a intoxicação por cádmio. O tratamento sintomático de distúrbios metabólicos pode ser necessário em casos individuais. Em virtude da longa meia-vida biológica do cádmio no órgão crítico e da irreversibilidade do efeito crítico, a prevenção é fundamentalmente essencial, sendo assistida por monitoração ambiental e biológica em exposições ocupacionais²². O indicador biológico mais importante da exposição excessiva ao cádmio é sua excreção aumentada na urina. Em populações não expostas ao cádmio, a excreção urinária é pequena e relativamente constante, em média de 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ou 1 μg de Cd/g de creatinina. O aumento do cádmio urinário reflete uma exposição recente³⁹. O metabolismo de cádmio é fortemente influenciado pela ingestão dietética de outros elementos químicos com os quais ele pode interagir, em especial com zinco, cobre, ferro e selênio. A toxicidade do cádmio é determinada pela extensão da interação dos elementos químicos presentes ou não na dieta³³. O Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA), em 1993, com a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (International Agency for the Research on Cancer – IARC), classificou o cádmio e os sais de cádmio no grupo I, como substâncias carcinogênicas aos humanos, com base em evidências a partir de estudos com humanos, sobretudo aqueles com câncer de pulmão associado à inalação de cádmio no local de trabalho, e a partir de estudos com animais. A classificação do IARC é somente qualitativa¹⁶.

Interação de cádmio com outros metais²²

Experimentos com animais têm demonstrado que alguns efeitos do cádmio podem ser prevenidos pela administração simultânea de outros metais. Por exemplo, necrose testicular induzida por cádmio pode ser prevenida pela administração de zinco, cobalto ou selênio. Hipertensão provocada por cádmio em ratos pode ser revertida pela administração de quelatos de zinco. Interações cádmio-zinco são de fundamental importância na toxicidade do cádmio. Especula-se que o cádmio pode substituir ou deslocar o zinco em alguns sistemas essenciais no organismo, causando mudanças funcionais. O cádmio causa redistribuição de zinco, ou seja, mais zinco é estocado no fígado e nos rins e menos em outros órgãos, o que pode afetar algumas funções essenciais.

Em consequência do acréscimo da absorção de ferro, a presença de cádmio pode causar anemia, a qual pode ser revertida por injeções de compostos de ferro. A deficiência em ferro pode aumentar a absorção de cádmio. Em indivíduos com deficiência de ferro, a taxa de absorção gastrointestinal pode ser muito alta, de até 20%. A interação de cádmio com cálcio despertou grande interesse depois da ocorrência da doença de itai-itai no Japão, na década de 1950, provocando osteomalácia em mulheres expostas à contaminação com cádmio. Em animais com dietas deficientes em cálcio, a absorção de cádmio aumenta, ao passo que elevada ingestão de cálcio diminui a absorção de cádmio. Em experimentos com animais, alguns efeitos tóxicos de cádmio puderam ser inteira ou parcialmente prevenidos pela administração simultânea de compostos de selênio. A presença deste mineral causa redução da toxicidade aguda de cádmio, promove aumento deste no sangue e altera a ligação de cádmio com as proteínas. Não há dados sobre a interação entre cádmio e selênio em humanos.

Em resumo, até o momento, os dados sugerem que a interação mais importante que ocorre com o cádmio nos seres humanos é com o zinco. Estudos com animais sugerem que importantes interações também podem ocorrer entre cádmio e cobre. No caso de interesse na avaliação da exposição humana em relação ao cádmio, recomenda-se que zinco e cobre também sejam analisados. O fenômeno bioquímico que tem sido estudado em relação

ao dano em órgãos induzido por cádmio é a ligação de cádmio e zinco à metalotioneína. A função dessa proteína de baixa massa molecular no transporte e na distribuição do cádmio já é discutida. Além disso, parece que a ligação de cádmio a essa proteína está inversamente relacionada à ocorrência de efeitos agudos de cádmio, como necrose testicular. Não há informação completa sobre a importância da ingestão de selênio para toxicidade crônica de cádmio. Tem sido observada influência positiva dos efeitos da exposição ao cádmio (30 dias) na glutathione peroxidase no fígado, na hemoglobina e no coração; contudo, em estudos de longo prazo não foi notada influência de Se na dieta sobre o metabolismo de cádmio.

Ingestão máxima tolerável

Até 2010, a recomendação do JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) para a ingestão máxima tolerável semanal (PTWI – *provisional tolerable weekly intake*) era de 7 µg de cádmio/kg de peso corporal¹⁶. A partir de 2010, na 73ª reunião do JECFA, o valor para Cd foi reavaliado a partir de resultados de novos estudos epidemiológicos. Considerando a excepcional meia-vida longa do Cd e o fato de que a ingestão diária ou semanal a partir de alimentos poderia ter um efeito pequeno ou mesmo negligenciável na exposição total, o Comitê decidiu por expressar a ingestão tolerável como valor mensal na forma de ingestão tolerável mensal provisória (PTMI - *provisional tolerable monthly intake*). O valor de 7 µg de cádmio/kg de peso corporal foi desconsiderado e estabelecido o valor de PTMI de 25 µg de cádmio/kg de peso corporal¹⁸.

A Resolução - RDC nº 42 de 29 de agosto de 2013 da legislação brasileira⁹ dispõe sobre o Regulamento Técnico Mercosul sobre limites máximos de contaminantes inorgânicos em diversas categorias de alimentos. Dentre esses alimentos destacam-se as categorias que são acumuladoras naturais de Cd, com os seguintes limites¹⁸: cogumelos, exceto os dos gêneros *Agaricus*, *Pleurotus* e *Lentinula* ou *Lentinus*, 0,05 mg/kg; de 0,05 mg/kg em peixes crus, congelados ou refrigerados, com exceção para as espécies de bonito, cara-

peba, enguia, tainha, jurel, imperador, cavala, sardinha, atum e linguado, 0,10 mg/kg; para melva, se estabelece 0,20 mg/kg e para anchova e peixe espada, 0,30 mg/kg. Para moluscos cefalópodes e moluscos bivalvos, 2,0 mg/kg e crustáceos, 0,50 mg/kg. Destacam-se ainda outras categorias importantes com os respectivos valores máximos para Cd: arroz e seus derivados, exceto óleo, 0,40 mg/kg; trigo e seus derivados, exceto óleo, 0,20 mg/kg; hortaliças do gênero *Brassica*, excluídas as de folhas soltas, 0,05 mg/kg; hortaliças de folha (incluídas as de *Brassica* de folhas soltas) e ervas aromáticas frescas, 0,20 mg/kg; hortaliças leguminosas, 0,10 mg/kg⁹.

CHUMBO

Chumbo nos tecidos e fluidos

A quantidade de chumbo no corpo de um homem adulto de 70 kg pode variar de 100 a 400 mg e aumenta com a idade³². A afinidade do chumbo pelo tecido ósseo e concentrações mais altas de chumbo nos ossos em vez dos tecidos moles são evidentes em muitos estudos. O chumbo mostrou ser cumulativo nos tecidos com a idade, particularmente em ossos, aorta, rim, fígado, pulmão e baço³³.

A concentração média de chumbo no sangue foi estimada em brasileiros residentes em diferentes estados e sem históricos de exposição a esse elemento químico. Os valores observados estiveram entre 5,1 e 163 µg/L. A concentração de segurança para crianças em sangue, segundo a OMS e o Centro para Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos (CDC), é de 10 µg/dL¹⁰. Entretanto, estudos mais recentes têm mostrado que concentrações em sangue inferiores a até 10 µg/dL estão associadas a distúrbios neurológicos²⁵.

Metabolismo do chumbo

As taxas de deposição, retenção e absorção de chumbo inalado são muito variáveis, dependendo do tamanho da partícula, da forma química

do chumbo e da eficiência dos mecanismos de limpeza dos pulmões. Não há evidência de acúmulo nos pulmões, e todo o chumbo retido é eventualmente absorvido ou transferido para o trato gastrointestinal. Para propósitos práticos, assume-se que, em média, cerca de 30% do chumbo inalado seja absorvido³². A absorção alimentar de chumbo é de aproximadamente 5 a 10% no homem adulto. Essa fração pode ser maior em bebês e em crianças durante a amamentação e em certos casos de deficiências nutricionais. A tolerância ao chumbo varia de acordo com idade, formas e fontes de chumbo e composição da dieta consumida.

O chumbo, quando absorvido, entra na corrente sanguínea e alcança os tecidos do corpo, depositando-se por fim na estrutura óssea. A excreção ocorre gradualmente via bile no intestino delgado, e a eliminação, pelas fezes. O chumbo fecal consiste, em sua maior parte, de chumbo não absorvido, com uma pequena porção que foi absorvida e excretada por essa via. O chumbo absorvido é excretado, sobretudo, pela urina (cerca de 80%) e pela secreção gastrointestinal; pequenas quantidades são excretadas no leite, no suor, nos cabelos e nas unhas. A transferência de chumbo via placenta tem sido demonstrada. Absorção e retenção do chumbo ingerido são fortemente afetadas pelos níveis dietéticos dos elementos essenciais cálcio, fósforo, ferro, cobre e zinco. Baixa ingestão de cálcio e fósforo aumenta a retenção de chumbo nos tecidos corporais, e tal retenção diminui com o aumento da ingestão de cálcio³³.

A carga corporal de chumbo se concentra, essencialmente, em dois compartimentos: nos ossos, que contém cerca de 90 a 94% do conteúdo total de chumbo de todo o corpo, apresentam meia-vida biológica de vinte anos ou mais e cuja quantidade de chumbo aumenta com a idade; no segundo compartimento, menor (sangue, tecidos moles e fração óssea de troca rápida), a meia-vida biológica é de cerca de 20 dias³². Não há evidências de que o chumbo seja essencial para humanos ou animais. A intoxicação aguda por chumbo, por ingestão ou inalação, tem como sintoma mais comum a cólica gastrointestinal. A encefalopatia aguda por chumbo é rara em adultos e mais frequente em crianças.

A anemia é um efeito sistêmico crônico comum resultante, sobretudo, dos efeitos de chumbo na síntese do heme. A encefalopatia crônica pode

resultar da absorção prolongada de chumbo, mas também pode ser um efeito residual de encefalopatia aguda. Há relatos de que crianças podem desenvolver sinais de encefalopatia crônica para concentrações de chumbo de 50 a 60 µg/dL, e alguns dados indicam a possibilidade de neuropatia discreta para concentrações no sangue ainda mais baixas³². Cólicas gastrintestinais podem ocorrer para níveis relativamente altos de exposição ao chumbo e são, em geral, acompanhadas por outros sintomas e sinais. Normalmente, efeitos renais são reversíveis, mas a exposição crônica pode causar mudanças funcionais morfológicas irreversíveis. Não há evidências conclusivas de que o chumbo possa danificar o fígado, o sistema cardiovascular ou a função reprodutiva¹⁴.

Fontes de exposição ao chumbo

O chumbo é encontrado difundido no ambiente e também em alimentos e bebidas sob a forma de chumbo metálico, íon, sais inorgânicos e compostos organometálicos. O elemento não apresenta nenhuma função essencial, mas muitos efeitos adversos, incluindo a neurotoxicidade. O chumbo não é facilmente extraído do solo para as plantas. Nestas, sua presença ocorre mais por causa da poluição ambiental, que leva à contaminação da superfície da planta¹⁴.

A via primária de exposição para a população em geral é o alimento; para grupos expostos ocupacionalmente, a inalação³². No passado, os compostos orgânicos (alquil) de chumbo utilizados como aditivos da gasolina constituíam importante fonte de chumbo¹⁴. Atualmente, fontes de exposição para crianças em alguns países são tintas que contêm chumbo, solo, poeira e brinquedos³². Em populações pouco expostas ao metal, os alimentos representam a maior fonte de exposição. Os alimentos mais importantes do ponto de vista de exposição ao chumbo são as frutas, vegetais folhosos, cereais, rins, moluscos (em particular mexilhão) e vinho (provavelmente a contaminação se dá quando há contato do suco das frutas, mosto e vinho com os equipamentos na fase de produção). Dependendo da composição da

dieta, a exposição ao chumbo pode variar de 20 a 514 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Dados de 26 países indicaram a ingestão dietética para adultos na faixa de 2 a 64 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por semana, e para bebês e crianças, de 2 a 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por semana. Outra fonte significativa de exposição, no passado, eram as latas com solda de chumbo usadas como embalagens de alimentos. Cerâmicas vitrificadas e utensílios de estocagem vitrificados também podem contribuir de forma considerável para o conteúdo desse elemento em alimentos ácidos e bebidas³⁹.

Toxicidade do chumbo³²

Os efeitos tóxicos do chumbo envolvem muitos órgãos e são consequência de uma variedade de defeitos bioquímicos. O sistema nervoso de bebês e crianças é particularmente afetado pela presença do metal. Adultos expostos ocupacional ou acidentalmente a doses excessivamente altas de chumbo exibem neuropatologia periférica e/ou nefropatia crônica. Entretanto, o efeito mais crítico ou sensível em adultos pode ser o desenvolvimento da hipertensão. Há uma associação entre a concentração de chumbo no corpo com o aumento da pressão sanguínea em adultos. Os defeitos na síntese de heme fornecem indicações bioquímicas da exposição ao chumbo na ausência de efeitos detectáveis clinicamente, mas a anemia, na ausência de outros efeitos, atribuível a tal exposição é rara.

A determinação direta de chumbo no sangue é, em geral, o indicador biológico (bioindicador) mais utilizado para avaliar os riscos de intoxicação ao metal. O teor de chumbo na urina é baixo e variável, portanto, não é um bom indicador de exposição ao metal. Vários indicadores de exposição alternativos, que não necessitam coleta por técnicas invasivas, vêm sendo propostos, tais como chumbo no cabelo, chumbo nas unhas ou chumbo em saliva. No entanto, apesar da facilidade de coleta das amostras, nenhum desses marcadores de exposição provou ser melhor que a determinação do chumbo em sangue¹.

Do ponto de vista de marcadores biológicos de efeito, um dos mais utilizados para avaliar a exposição ao chumbo é a determinação da elevação da

enzima ácido δ -aminoleiulênico na urina (Alau). Entretanto, esse marcador se apresenta alterado na maioria dos casos para concentrações de chumbo no sangue superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Como já mencionado, concentrações da ordem de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ de chumbo no sangue, ou mesmo menores, estão associadas a distúrbios neurológicos em crianças.

A encefalopatia do chumbo clinicamente patente pode ocorrer em crianças com alta exposição ao metal, provavelmente em concentrações no sangue de 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ou maiores. Os sintomas iniciais da encefalopatia do chumbo incluem letargia, vômito, irritabilidade, perda de apetite e tontura, progredindo para ataxia óbvia e nível reduzido de consciência, que pode provocar coma e morte. As crianças que se recuperam de uma encefalopatia de chumbo frequentemente têm sequelas, como retardo mental, epilepsia e neuropatia óptica, com cegueira em alguns casos. Em estudos epidemiológicos tem sido evidenciado que, para níveis baixos de exposição, o coeficiente de inteligência (QI) diminui³². A anemia decorrente da intoxicação por chumbo é resultante de dois efeitos básicos: ciclo de vida do eritrócito diminuído e prejuízo da síntese de heme. O ciclo de vida do eritrócito diminuído é provavelmente consequência da fragilidade mecânica aumentada da membrana celular. A queda na síntese de heme é provavelmente o estímulo para o aumento da atividade de δ -aminoleiulinato sintase, o primeiro passo na síntese de heme. A anemia ocorre apenas em intoxicação ao chumbo muito acentuada. Sintomas de intoxicação ao chumbo são exacerbados em dietas deficientes em ferro. Os efeitos toxicológicos do chumbo sobre o rim são de dois tipos: disfunção tubular renal reversível, que ocorre, sobretudo, em crianças com exposição aguda ao chumbo e normalmente associadas a efeitos no sistema nervoso central patente; e nefropatia intersticial crônica irreversível, caracterizada por esclerose glomerular. A nefropatia crônica é mais comum após exposição industrial prolongada. O chumbo reduz a excreção de ácido úrico. Estudos epidemiológicos indicam associação entre carga corporal elevada de chumbo e pressão sanguínea aumentada em adultos.

O chumbo é classificado como um carcinógeno de categoria 2A pela IARC¹⁸, apresentando evidência de carcinogenicidade adequada em animais, porém inadequada em humanos. A intoxicação mais acentuada ao chumbo

causa esterilidade, aborto, mortalidade e morbidade neonatal. Os efeitos gametotóxicos ocorrem em animais experimentais tanto do sexo masculino quanto do feminino, mas o potencial para tais efeitos em humanos é desconhecido.

Interação de chumbo com outros metais¹⁴

Uma diminuição da atividade da enzima desidratase-ALA, enzima dependente de zinco, ocorre em exposição ao chumbo em animais e no homem. A administração simultânea de zinco previne essa diminuição. Sabe-se que ocorrem importantes interações entre chumbo e cálcio, em particular no intestino. Em muitos experimentos, a deficiência em cálcio aumenta a absorção de chumbo. Notou-se que algumas ações neuromusculares de chumbo ocorreram em razão da interferência direta em locais que geralmente são ocupados pelo cálcio. A deficiência em ferro em animais de laboratório realça a absorção de chumbo e promove sua toxicidade, indicando que crianças e mulheres grávidas são mais suscetíveis ao chumbo dietético. O metal também pode causar anemia, mas por causa de sua interferência na síntese da hemoglobina e, em alguma extensão, da destruição intravascular dos eritrócitos. A absorção de chumbo ingerido via cadeia alimentar pode ser influenciada em grande extensão por cálcio e ferro.

Ingestão máxima tolerável

O valor de PTWI para chumbo de 25 µg/kg de peso corporal para todos os grupos de idade era recomendado pelo JECFA¹⁴. A partir de 2010, na 73ª reunião do JECFA, o valor para Pb foi reavaliado e concluiu-se que os efeitos no desenvolvimento neurológico e na pressão sanguínea sistólica proporcionavam uma dose-resposta apropriada para análise. A partir dos resultados, o Comitê concluiu que não era possível estabelecer um novo valor de PTWI para Pb que pudesse ser considerado como seguro para a saúde humana.

A Resolução RDC n. 42 de 29 de agosto de 2013⁹ estabelece os limites máximos para chumbo em várias categorias de alimentos. Dentre elas des-

tacam-se: leite fluido pronto para consumo e produtos lácteos sem adição, sem diluir nem concentrar, 0,02 mg/kg; vinho, 0,15 mg/kg; sal para consumo humano, 2,0 mg/kg; óleos e gorduras comestíveis de origem vegetal e/ou animal (incluindo margarina), 0,1 mg/kg; sucos e néctares de frutas, 0,05 mg/kg; chocolate e produtos de cacau com menos de 40% de cacau, 0,20 mg/kg e com mais de 40% de cacau, 0,40 mg/kg; caramelos, balas e similares, incluindo gomas de mascar, 0,10 mg/kg; peixes crus, congelados ou refrigerados, 0,30 mg/kg; moluscos cefalópodos, 1,0 mg/kg; e moluscos bivalvos, 1,5 mg/kg⁹.

MERCÚRIO

Mercúrio em tecidos e fluidos³³

O mercúrio é detectado em todos os tecidos humanos e as concentrações médias ficam entre 0,5 e 2,5 mg/kg em base seca ou 0,1 a 0,5 mg/kg em base úmida. As concentrações mais elevadas foram encontradas na pele, nas unhas e nos cabelos, os mais expostos a contaminações atmosféricas. Entre os órgãos internos, os rins geralmente possuem as concentrações mais elevadas. As concentrações de mercúrio no sangue de indivíduos não expostos são inferiores a 5 µg/L.

Metabolismo do mercúrio

O comportamento químico do mercúrio varia consideravelmente com a forma química, com a presença de outros elementos na dieta com os quais ele interage e, aparentemente, também com diferenças genéticas³³. Do ponto de vista toxicológico, é conveniente dividir os compostos de mercúrio em compostos inorgânicos e orgânicos. Os compostos de maior interesse toxicológico são o mercúrio elementar e os sais de mercúrio bivalente, entre os compostos inorgânicos, e os compostos fenilmercúricos e metilalquilmercúricos, entre os orgânicos. Os compostos inorgânicos são relativamente pouco absorvidos.

Os compostos orgânicos de mercúrio, formas simples de alquilmercúrio, não são apenas mais absorvidos, mas também mais retidos e mais fortemente ligados aos tecidos. O organismo animal tem uma capacidade extremamente limitada para converter formas inorgânicas e orgânicas de mercúrio em formas metálicas mais tóxicas. Essa habilidade de transformar mercúrio está confinada sobretudo à atividade de microrganismos, que podem introduzir compostos metilados de mercúrio perigosos na cadeia alimentar³³. A absorção gastrointestinal dos compostos inorgânicos a partir dos alimentos é menor que 7% nos homens, ao passo que a absorção de metilmercúrio é da ordem de 90 a 95%³⁹. Os rins são os órgãos que retêm as maiores concentrações de mercúrio após exposição a compostos inorgânicos ou ao vapor, enquanto o metilmercúrio tem grande afinidade pelo cérebro, em particular pelo córtex posterior. Os compostos metilados de mercúrio entram na cadeia alimentar pela atividade dos microrganismos, que têm habilidade de metilar o mercúrio presente em resíduos industriais^{12,39}. Como o metabolismo e as propriedades tóxicas de mercúrio inorgânico, especialmente na forma de vapor, mercúrio metálico e mercúrio orgânico, diferem de modo considerável, eles serão tratados separadamente³.

Mercúrio inorgânico (mercúrio elementar e sais de mercúrio bivalente-mercúrio metálico)

- *Absorção por inalação:* o vapor de mercúrio é eficientemente absorvido por causa da sua rápida difusão através da membrana alveolar e da capacidade dos eritrócitos em ligar e oxidar mercúrio para mercúrio metálico.
- *Absorção por ingestão:* o mercúrio metálico líquido é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal. O vapor de mercúrio é lentamente liberado da superfície do mercúrio metálico em uma taxa que está relacionada à área superficial presente. A tendência do mercúrio metálico a cobrir-se com sulfeto de mercúrio também limita a quantidade de vapor de mercúrio que pode ser liberada.

A eliminação de mercúrio após exposição a vapores de mercúrio ocorre sobretudo pela excreção de mercúrio mercúrico, que pode ocorrer pelos rins, pelas fezes e pelas glândulas mamárias, lacrimais e salivares. Quando mercúrio mercúrico é absorvido, sua maior parte é excretada na urina e nas fezes.

Mercúrio orgânico (metilmercúrio)

- *Absorção por inalação:* os vapores de metilmercúrio prontamente penetram as membranas do pulmão, e a taxa de absorção pode ser estimada em torno de 80%.
- *Absorção por ingestão:* o metilmercúrio ingerido como alimento provavelmente será ligado às proteínas no trato gastrointestinal.

O metilmercúrio absorvido no corpo está ligado aos grupos sulfidrilas das proteínas ou, em menor extensão, aos grupos sulfidrilas de aminoácidos ou peptídios, como cisteína e glutatona. Então, no plasma sanguíneo, o metilmercúrio está sobretudo ligado às proteínas do plasma e transportado pelas paredes das células por algum mecanismo desconhecido. No sangue, o metilmercúrio se acumula em grande extensão (mais que 90%) nos eritrócitos. O metilmercúrio é lentamente distribuído a partir do sangue para o organismo.

As principais vias de eliminação de metilmercúrio são fígado (pela bile) e rim (pela urina)³. A maior parte de metilmercúrio excretado pela bile é absorvida pelo intestino. Assim, a maior via de excreção de metilmercúrio é pelas fezes.

Fontes de exposição ao mercúrio

O mercúrio é um elemento amplamente encontrado na natureza por causa das atividades vulcânicas e industriais. Não possui nenhuma função vital no organismo humano³. O mercúrio circula naturalmente na biosfera,

sendo despejado na atmosfera por desgaseificação da crosta terrestre e dos oceanos. Além disso, também é despejado no meio ambiente pelas atividades humanas, como combustão de combustíveis fósseis e lançamentos industriais. Anualmente, cerca de 10 mil toneladas de mercúrio são produzidas para uso industrial, sendo uma pequena parte usada para sintetizar compostos orgânicos de mercúrio.

Na natureza, o metilmercúrio é produzido a partir de mercúrio inorgânico, como consequência de atividade microbiológica³. Mercúrio e metilmercúrio ocorrem naturalmente em todos os organismos vivos que estiveram expostos a essas espécies em vários graus, dependendo dos processos naturais físicos, químicos e biológicos. O desenvolvimento tecnológico moderno envolvendo o uso de compostos de mercúrio é responsável pela descarga de grandes quantidades do elemento no ambiente. O mercúrio presente em peixes e alimentos de origem marinha ocorre predominantemente como metilmercúrio. Em alimentos de origem vegetal, o mercúrio em geral está presente como composto inorgânico, ao passo que em carnes e laticínios suas concentrações podem incluir pequenas proporções de metilmercúrio, presumivelmente dos resíduos de alimentação à base de peixe ou de grãos tratados. Peixes e produtos marinhos constituem as principais fontes de mercúrio na dieta³⁹. A contribuição do metal inalado é desprezível quando comparada com a ingestão do alimento, exceto onde há exposição ambiental³⁹.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em sua Resolução – RDC nº 42 de 29 de agosto de 2013⁹, estabelece valores máximos para mercúrio de 0,5 mg/kg para peixes não predadores, moluscos cefalópodos, moluscos bivalvos e crustáceos, e 1 mg/kg para peixes predadores. As concentrações encontradas de mercúrio em alimentos no Brasil podem variar consideravelmente nas diferentes regiões do país. Em peixes carnívoros (tucunaré, traíra) consumidos por comunidades ribeirinhas do Pará, os valores médios chegam a 0,293 mg/kg. Deste grupo de peixes carnívoros, o barbado, o surubim e a traíra apresentaram concentrações médias no intervalo de 0,322 a 0,419 mg/kg. Já para peixes não carnívoros (pacu, mandiá) na mesma região os valores médios de mercúrio estão na ordem de 0,112 mg/kg⁴.

Na região do rio Paraná, entre os estados de Mato Grosso e Paraná, foram analisadas amostras de peixes curimba e pintado e as concentrações observadas variaram de 0,049 mg/kg a 0,294 mg/kg²⁸.

Um estudo realizado com 12 espécies de peixes mais consumidos na cidade de Manaus, com diferentes hábitos alimentares, o teor de Hg total para as espécies *in natura* variou de $0,0265 \pm 0,007$ mg/kg para Pirapitinga (herbívoro) a $2,4 \pm 0,3$ mg/kg, para a espécie Aruanã (carnívoro)¹⁹.

Um outro estudo realizado nas cidades costeiras de Cananeia e Cubatão, estado de São Paulo, com espécies de peixes mais consumidos pelas populações, os teores médios (em peso úmido) de Hg total variaram de 0,010 mg/kg para a espécie Tainha (herbívoro) a 0,348 mg/kg para a espécie Corvina (detritívoro), em Cubatão, e de 0,010 a 0,442 mg/kg em Cananeia²⁰.

Entre os alimentos marinhos, o atum é um dos que mais apresentam mercúrio. Dos alimentos marinhos consumidos nos Estados Unidos, o atum fresco apresenta em média 0,383 mg/kg de mercúrio, variando de valores não detectados a 1,3 mg/kg. Enquanto a sardinha e o salmão apresentam valores médios de 0,016 e 0,014 mg/kg, respectivamente¹.

Toxicidade de mercúrio

O composto orgânico metilmercúrio é a forma mais tóxica do elemento, e causa grande risco à saúde humana a partir da exposição do meio ambiente ou dietética. No passado, os compostos de Hg foram muito utilizados como fungicidas, mas atualmente estão proibidos³⁹. A excreção de mercúrio na urina e nas fezes varia com a forma de mercúrio, tamanho da dose e tempo após a exposição. A excreção fecal predomina inicialmente após a exposição ao mercúrio inorgânico. A excreção renal aumenta com o tempo. Cerca de 90% do metilmercúrio são excretados nas fezes após exposição aguda ou crônica e a proporção muda apenas lentamente com o tempo³⁹.

Manifestações do envenenamento com mercúrio são, sobretudo, neurológicas, como tremores, vertigem, irritabilidade e depressão, associadas com salivação, estomatite e diarreia. Em envenenamento, a partir da ingestão de sais inorgânicos de mercúrio, fígado e rins são os tecidos mais atingidos.

Quando se ingere metilmercúrio, os sintomas incluem descoordenação progressiva, perda de visão e de audição e deterioração mental. Essas manifestações foram evidentes nas vítimas de envenenamento por metilmercúrio na baía de Minamata, Japão.

Um efeito genotóxico que resulta em aberrações cromossômicas também foi demonstrado nas populações expostas ao metilmercúrio³³. Seus efeitos neurotóxicos incluem parestesia, entorpecimento e sensação de formigamento ao redor da boca, lábios e extremidades, particularmente nos dedos das mãos e dos pés; ataxia, um modo de andar cambaleante e desajeitado; dificuldade na deglutição e articulação; neurastenia, sensação generalizada de fraqueza, fadiga e incapacidade de se concentrar; perda de visão e de audição; espasticidade e tremor; e, finalmente, coma e morte³⁹.

A compreensão atual do metabolismo do mercúrio é baseada, sobretudo, nos resultados de estudos em animais experimentais^{3,37}. Todas as formas de mercúrio atravessam a placenta, atingindo o feto. A captação fetal do mercúrio elementar por ratos é 10 a 40 vezes maior que a captação após a exposição a compostos inorgânicos. As concentrações de mercúrio no feto após a exposição aos compostos alquilmercúrio são duas vezes aquelas encontradas em tecidos maternos. Apesar de o leite materno conter apenas 5% da concentração materna de mercúrio, a exposição neonatal ao mercúrio pode ser grandemente aumentada pela amamentação no peito³⁹.

Os índices bioquímicos da toxicidade de mercúrio são limitados a medidas da concentração de mercúrio em líquidos e tecidos corporais e à monitoração da sua relação com sinais clínicos³⁹. O efeito crítico em adultos é a parestesia. O retardo psicomotor é o efeito crítico na exposição pré-natal. O bebê pode parecer normal ao nascer, mas há demora de doze meses ou mais no aprendizado de andar e falar e incidência maior de ataques³⁹. A dose letal em homens é de aproximadamente 1 g de sal mercúrico. A carga de mercúrio no rim é mais bem determinada por meio de biópsia renal. Concentrações de mercúrio nos rins entre 10 e 70 mg/kg têm sido encontradas em casos de intoxicação com dano renal. Concentrações de 0,1 a 3 mg/kg de mercúrio podem ser encontradas em pessoas não expostas ao mercúrio mercúrico, exceto pela ingestão via alimentos, água e ar – casos normais³.

O pulmão é o órgão crítico em exposição acidental aguda a altas concentrações de vapor de mercúrio. Este causa bronquite erosiva e bronqueolite com pneumonite intersticial. O paciente eventualmente sucumbirá à insuficiência respiratória. Sintomas de sofrimento respiratório podem estar combinados com sinais causados pelos sintomas no sistema nervoso central (SNC), como tremores ou excitabilidade. Em exposição prolongada de níveis tóxicos de vapor de mercúrio, o SNC é o órgão crítico. Pouco se conhece a respeito da patogênese da disfunção do cérebro nesses casos. Com dose crescente, aparecem sinais que podem ser caracterizados como síndrome astênica vegetativa não específica, envolvendo sintomas como fraqueza, fadiga, anorexia, perda de peso e distúrbios das funções gastrintestinais. Essa síndrome tem sido chamada de micromercurialismo³.

Além dos efeitos vistos no SNC, casos de intoxicações graves podem revelar mudanças inflamatórias nas gengivas, com salivação de poucos a muitos litros por dia. Não há diferença significativa entre intoxicação aguda ou crônica, a partir da exposição aos compostos de metilmercúrio. Uma vez que uma dose tóxica foi absorvida pelo organismo, é retida por longo tempo, causando distúrbios e danos funcionais. Por outro lado, uma simples dose tóxica não produz sinais ou sintomas imediatos, há um período de latência de uma a várias semanas. Dois tipos clínicos de intoxicação podem ocorrer: pré e pós-natal. Esses dois casos apresentam diferentes tipos de sinais e sintomas³.

Interação do mercúrio com outros elementos

Uma importante interação ocorre entre mercúrio e selênio. Alguns estudos sugerem que o selênio presente em peixes pode diminuir a toxicidade de metilmercúrio dietético. Em alguns estudos com animais, o selênio e a vitamina E diminuíram a mortalidade após exposição a metilmercúrio, apresentando efeito protetor³⁹. Pesquisas sobre a interação de selênio com mercúrio mercúrico têm sido feitas em animais, especialmente roedores. Uma mudança na distribuição de mercúrio devida ao selênio foi verificada em suínos. Informações relativas aos efeitos de selênio em humanos são,

contudo, ausentes. O metabolismo do selênio em humanos é diferente daquele encontrado na maioria dos animais. A dependência do mineral em humanos é comparativamente menor que a dos roedores. Observações feitas em trabalhadores expostos ao vapor de mercúrio indicam, contudo, acentuada relação entre concentração de selênio e concentração de mercúrio em órgãos como cérebro, tireoide e pituitária, com razão molar de 1/11.

A Figura 36.1 abaixo, ilustra um possível mecanismo de desintoxicação mútua de selênio e mercúrio, elaborado por Gailer *et al.*²³, onde o selênio, na forma de selenito, ao ser incorporado no eritrócito, é reduzido através da glutatona e expelido para o plasma, ligando-se à albumina, proteína responsável pelo transporte sanguíneo de mercúrio. Sendo assim, o selenito não reage de forma direta com o mercúrio livre, mas com o mercúrio ligado à albumina, formando o complexo Hg-Se que, por sua vez, liga-se à selenoproteína P e também aos resíduos de histidina e cisteína presentes na proteína.

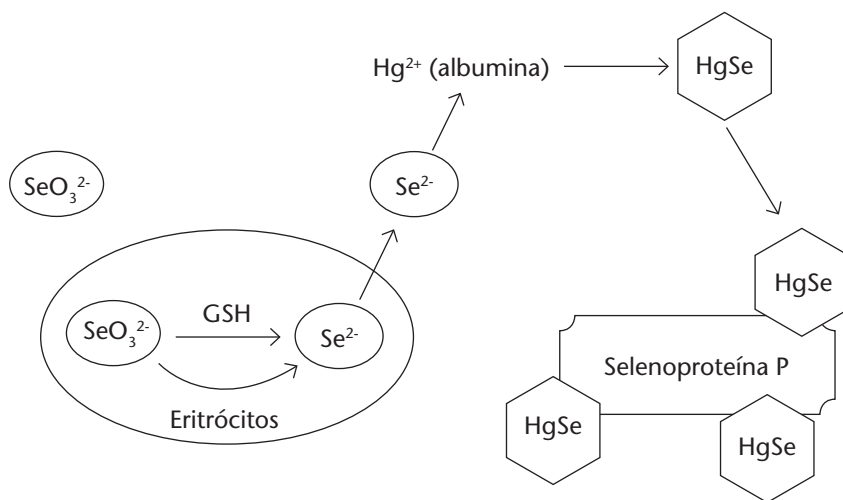


Figura 36.1. Esquema de um possível mecanismo de desintoxicação mútua de selênio e mercúrio.²³

SeO_3^{2-} e Se^{2-} = selenito; Hg^{2+} = mercúrio livre, HgSe = complexo mercúrio selênio.

Ingestões máximas toleráveis

Em 1972, o JECFA estabeleceu valores de PTWI de 5 μg de Hg/kg de peso corporal para mercúrio total e de 3,3 μg de Hg/kg de peso corporal para metilmercúrio³⁶. Em junho de 2003, o JECFA (61ª reunião) revisou os valores para metilmercúrio, que foram reduzidos para 1,6 μg Hg/kg de peso corporal¹⁷, valor esse confirmado em 2006, na 67ª reunião¹⁸. Na 72ª reunião (2010), o Comitê desconsiderou o valor anterior de PTWI de 5 μg de Hg/kg de peso corporal para mercúrio total e estabeleceu o valor de 4 μg de Hg/kg de peso corporal para mercúrio inorgânico. Esse novo valor de PTWI foi considerado aplicável à exposição dietética ao Hg total a partir de alimentos, exceto peixes e mariscos. Para exposição dietética ao Hg a partir desses alimentos, o valor previamente estabelecido de PTWI para metilmercúrio deve ser aplicado (1,6 μg Hg/kg de peso corporal). Nessa reunião o JECFA observou ausência de dados quantitativos de mercúrio inorgânico e metilmercúrio em alimentos em geral, exceto em peixes e mariscos¹⁸.

O JECFA recomenda valores máximos de 0,5 mg/kg de metilmercúrio para peixes não predadores e de 1,0 mg/kg para predadores¹⁸. Não há valores de recomendação para metilmercúrio em peixes na legislação brasileira.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em sua Resolução - RDC nº 42 de 29 de agosto de 2013⁹, estabelece valores máximos para mercúrio de 0,5 mg/kg para peixes não predadores, moluscos cefalópodos, moluscos bivalvos e crustáceos, e 1 mg/kg para peixes predadores⁹.

ARSÊNIO

Arsênio em tecidos e fluidos corporais³³

O arsênio é amplamente distribuído nos tecidos e fluidos do corpo em concentrações variáveis. Na pele, nas unhas e nos cabelos, as concentrações são mais altas em relação a outros tecidos. A determinação de arsênio no cabelo humano é de grande interesse em estudos forenses pela possibilidade

de identificar homicídios causados por esse semimetal. O cabelo contém, normalmente, pequenas quantidades de arsênio, em geral inferiores a 0,05 mg/kg, que se tornam elevadas pela ingestão excessiva do elemento.

A concentração média de arsênio no sangue foi estimada em brasileiros residentes em diferentes estados e sem histórico de exposição ao elemento químico. Os valores observados estiveram entre 0,1 e 3,2 µg/L³⁰.

Fontes de exposição ao arsênio

O elemento ocorre na natureza sob forma elementar (As^0) ou em combinação com metais ou outros metaloides, como os sais de arsenito trivalente (As^{3+}), óxidos (As_2O_3) e na forma pentavalente, arsenato (As^{5+}), como o gás arsina (AsH_3) e as formas orgânicas. Compostos inorgânicos de arsênio são tóxicos, em especial na forma trivalente (As^{3+}), ao contrário dos compostos orgânicos, considerados pouco tóxicos. Ele é amplamente distribuído geologicamente como um componente com cerca de 245 minerais diferentes³⁹. Os solos não expostos às intempéries podem conter de 0,1 a 40 mg de As/kg; a quantidade de arsênio da biomassa da Terra tem sido estimada em 30 milhões de toneladas. A produção industrial está em torno de 50 mil toneladas/ano; os usos principais são nas atividades agrícolas, como pesticidas, herbicidas, dessecativos de algodão e preservativos de madeira, e como aditivos em rações animais, bem como em produtos farmacêuticos. Todos possuem um impacto direto no meio ambiente³⁹.

O arsênio ocorre na maioria dos alimentos em teores extremamente baixos. As mais importantes fontes de exposição, dentre os alimentos, são peixes e frutos do mar, nos quais o composto orgânico arsenobetaína e alguns arsenoaçúcares são as formas predominantes. Outras fontes de exposição importantes são as carnes de aves, provavelmente relacionadas com a alimentação de peixes e cereais, em especial arroz. O arroz pode conter até 0,600 µg/kg, mesmo em regiões onde o solo não apresenta contaminações acentuadas. Em contraste com a ingestão da dieta, a água potável contaminada pode ser fonte significativa de arsênio em quase todos os níveis tóxicos

ou quase tóxicos. Em geral, a água contém arsênio na forma inorgânica, ao passo que as formas orgânicas são encontradas nos alimentos. Por essa razão é desejável relatar a forma química do elemento, embora, com frequência, os dados apresentados sejam de arsênio total³⁹.

O arsênio é introduzido no ambiente a partir de fontes naturais, como atividades vulcânicas e intemperismo de minerais, e a partir de atividades antrópicas (por exemplo, fundição, queima de carvão, uso como pesticida); a razão entre esses dois tipos de fontes tem sido estimada em 60:40. Como resultado de processos metabólicos que ocorrem naturalmente na biosfera, o arsênio pode se apresentar em um grande número de formas químicas orgânicas e inorgânicas em alimentos¹⁵. As diferentes características químicas e toxicológicas das várias espécies moleculares e estados de oxidação que ocorrem em alimentos tornam necessária a distinção entre eles, de modo a apresentar um quadro completo do conteúdo de arsênio em alimentos e os riscos reais da exposição a essas diferentes formas químicas do semimetal¹⁵.

No ambiente marinho, concentrações totais de arsênio na faixa de 0,5 a 50 mg/kg (peso úmido) são encontradas em animais e plantas, incluindo algas marinhas, peixes, mariscos e crustáceos. A alta concentração do elemento em frutos do mar é conhecida desde o início do século XX. O estudo de vias metabólicas de arsênio no ambiente marinho tem levado ao entendimento de algumas das conversões de arsênio inorgânico oceânico encontrado em águas oceânicas para concentrações significativamente maiores de formas orgânicas de arsênio presentes em frutos do mar. Em peixes de águas frescas, está presente em concentrações muito mais baixas em comparação a seus equivalentes oceânicos¹⁵.

No ambiente terrestre, o arsênio é geralmente encontrado em baixas concentrações em plantas cultivadas, as quais, de acordo com o Danish Food Monitoring Programme, variam na faixa de 0 a 0,02 mg/kg, com exceção do arroz, cuja concentração encontra-se entre 0,15 e 0,25 mg/kg, e de certas espécies de cogumelos comestíveis, que contêm arsênio na faixa de vários mg/kg provenientes do solo. As informações são escassas com relação às espécies químicas de arsênio encontradas em plantas. A concentração no gado é semelhante à das plantas. Grande exceção é encontrada nas concentrações

de arsênio em aves, as quais podem variar de 0 a 0,1 mg/kg. Nesse caso, pode originar-se do conteúdo desse elemento nas rações com peixe utilizadas na alimentação das aves ou, possivelmente, do conteúdo de arsênio nos estimulantes de crescimento empregados em alguns países. Foi observado aumento nas concentrações de arsênio em plantas (tabaco) quando o dimetilarsenato foi usado como pesticida. Concentrações em água potável (incluindo água mineral natural e engarrafada) excedendo 200 µg/L têm sido descritos. O arsênio proveniente de partículas radiativas atmosféricas tem contaminado plantas cultiváveis próximas de fontes industriais pontuais. A concentração encontrada em tais plantações depende de um número de fatores, como a forma química e biodisponibilidade do arsênio no solo, e da taxa de deposição atmosférica, não podendo então ser generalizada. Finalmente, concentrações de arsênio aumentadas têm sido observadas em plantas quando cultivadas em solo com conteúdo de arsênio naturalmente alto¹⁵.

Metabolismo do arsênio

Em organismos maiores, o arsênio inorgânico é metilado a ácido monometilarsônico (MMA) e finalmente a ácido dimetilarsínico (DMA) por um doador de metil, S-adenosilmetionina (SAM), catalizado por metiltransferase em presença de glutatona.

A absorção e a retenção de arsênio e suas vias de excreção são influenciadas pela concentração e por sua forma química quando ingerido. Nos alimentos marinhos, apresenta-se principalmente como arsenobetaína, arsenocolina e arsenoaçúcares. Essas formas são bem absorvidas e rapidamente eliminadas, sobretudo na urina. Os arsênios inorgânicos III e V são bem absorvidos no trato gastrintestinal. As taxas de absorção de arsênio metilado e de arsenobetaína também são altas, porém a retenção desta em tecidos é muito mais baixa quando estudada por meio da excreção de arsenobetaína radiomarcada. Nenhuma transformação de arsenobetaína foi observada em mamíferos, mas arsenocolina ingerida por meio de frutos do mar pode ser oxidada para arsenobetaína. A eliminação de formas

inorgânicas e orgânicas de arsênio ocorre, sobretudo, via urina. Há poucos estudos sobre o destino de arsenobetaína no corpo humano. Contudo, a questão que permanece é se arsenobetaína é estável na presença de bactérias anaeróbicas no trato gastrointestinal. No ambiente marinho, tais bactérias têm mostrado capacidade para metabolizar arsenobetaína em compostos de massas moleculares menores. Obviamente, essa possível via metabólica em humanos necessita de mais investigação. Estudos epidemiológicos mostraram efeitos na saúde de seres humanos, após uma longa exposição oral a espécies inorgânicas de arsênio, a partir de água potável de poços em áreas em que o solo é geoquimicamente rico em arsênio¹⁵.

Toxicidade do arsênio

A diferença nos efeitos tóxicos entre as duas formas inorgânicas de arsênio pode ser explicada com base nas taxas de excreção e retenção no organismo, assim como no número de enzimas afetadas. O arsenato (As^{5+}) é rapidamente excretado na urina e aparentemente não se acumula nos tecidos. Por outro lado, o arsenito (As^{3+}) não é excretado de modo rápido, acumulando-se no corpo por ligações com proteínas no fígado, no músculo, no cabelo, nas unhas, na pele e, em particular, nos leucócitos, tendo alta afinidade pelos grupos tióis. O arsenito é excretado via bile. Em termos de contaminação de alimentos, arsenato e compostos orgânicos arsenicais provavelmente têm maior importância que o arsenito, em termos de concentração e frequência de ocorrência. O arsênio inorgânico comumente encontrado nos alimentos está na forma pentavalente. Entretanto, há estudos que mostram a redução *in vivo*, de As^{5+} para As^{3+} e para as formas metiladas.

Efeitos carcinogênicos de arsênio em seres humanos são conhecidos há muitos anos e sabe-se que os compostos inorgânicos podem causar câncer de pele e de pulmão. Sintomas de envenenamento agudo de arsênio via oral, como diarreia, vômitos, queimação na boca e garganta e muitas dores no abdome, têm sido descritos. A exposição crônica a pequenas doses resulta em fraqueza, prostração e dores musculares contínuas com alguns sintomas

gastrintestinais¹⁵. As formas mais tóxicas encontradas em alimentos e água são os arsênios inorgânicos III e V. A IARC classificou o elemento como carcinogênico para humanos. O trióxido de arsênio inorgânico tem história bem conhecida como um composto tóxico com frequência utilizado em casos de homicídios.

As formas metiladas, como dimetilarsenato, contudo, apresentam baixa toxicidade aguda, ao passo que as espécies principais de arsênio encontradas em peixes e crustáceos, arsenobetaina e arsenoaçúcares, são consideradas muito menos tóxicas que as formas inorgânicas do arsênio. Em mariscos, moluscos e algas marinhas, os derivados de dimetilarsinilriboside, também conhecidos como arsenoaçúcares, são as espécies de arsênio quantitativamente dominantes. Sua possível toxicidade em humanos não é ainda conhecida em detalhes, mas pode se assemelhar à de dimetilarsinato. Em contraste à sua toxicidade, um possível papel essencial é motivo de controvérsia. Até o momento, nenhuma das formas químicas de As foi considerada essencial ao homem¹⁵.

Ingestões máximas toleráveis

A 72ª reunião do JECFA (2010) estabeleceu o valor de 2 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/dia com base na exposição dietética total estimada para arsênio inorgânico. O valor de PTWI de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal (2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/dia) foi desconsiderado. Dados de exposição dietética média a arsênio inorgânico dos EUA e vários países da Europa e Ásia variaram de 0,1 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/dia. O Comitê observou que a água potável foi o maior contribuinte para a exposição dietética ao arsênio inorgânico total e, dependendo da concentração, pode também ser uma fonte importante de arsênio em alimentos através da preparação e possivelmente irrigação de plantações, particularmente o arroz. Para certas regiões do mundo, onde as concentrações de arsênio inorgânico em água potável são elevadas (por exemplo, acima do valor máximo de 10 mg/L preconizado pela OMS), o Comitê verificou que existe a possibilidade de que efeitos adversos possam

ocorrer, como resultado da exposição ao arsênio inorgânico, a partir da água e dos alimentos¹⁸.

A Resolução – RDC nº 42 de 29 de agosto de 2013 da legislação brasileira⁹, estabelece os limites máximos para arsênio em vários alimentos, dos quais destacam-se: arroz e seus derivados exceto óleo, 0,30 mg/kg; leite fluido pronto para consumo e produtos lácteos sem adição, sem diluir nem concentrar, 0,05 mg/kg; óleos e gorduras comestíveis de origem vegetal e/ou animal, incluindo margarina, 0,1 mg/kg; sucos e néctares de frutas, 0,10 mg/kg; chocolate e produtos de cacau com menos de 40% de cacau, 0,20 mg/kg, e com mais de 40% de cacau, 0,40 mg/kg; caramelos, balas e similares incluindo gomas de mascar, 0,10 mg/kg; bebidas alcoólicas fermentadas e fermento-destilladas, exceto vinho, 0,10 mg/kg; vinho, 0,20 mg/kg; peixes crus, congelados ou refrigerados, 1,00 mg/kg; moluscos cefalópodos 1,00 mg/kg e moluscos bivalvos, 1,00 mg/kg⁹.

ALUMÍNIO

Alumínio em tecidos e fluidos corporais

Não há nenhuma evidência confirmada de que o alumínio possui alguma função essencial em animais ou em seres humanos. A concentração média de alumínio na urina foi estimada em brasileiros residentes em diferentes estados e sem históricos de exposição ao elemento químico. Os valores observados estiveram entre 0,22 e 17,5 µg/L².

Fontes de exposição ao alumínio

O alumínio é o segundo elemento mais abundante na crosta terrestre. A exposição humana ao alumínio também pode ter aumentado, já que a solubilidade e a biodisponibilidade do alumínio ambiental em plantas e vida aquática podem ter aumentado pelas chuvas ácidas e emissões industriais³⁹. Trata-se de um metal extremamente versátil, com grande variedade de usos;

por exemplo, em materiais de embalagens e de construção, pigmentos de tinta, materiais isolantes, abrasivos, cosméticos, aditivos alimentares e antiácidos. Isso resulta em ampla variação de contatos humanos com o metal e consequente impacto potencial em populações humanas³⁹. O alumínio metálico é amplamente utilizado nos materiais de embalagem de alimentos e em utensílios de cozinha. Compostos de alumínio também são empregados em larga escala na terapia médica. Alguns compostos são usados como aditivos de alimentos, como silicatos e fosfatos de alumínio, que podem alterar de modo considerável o conteúdo desse elemento nos alimentos. Desse modo, a possibilidade de exposição ao metal aumentou muito nos últimos anos, o que torna sua monitoração nos alimentos de grande importância, uma vez que ele está sendo associado com numerosas doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer³⁹. Em geral, o conteúdo de alumínio em alimentos aumenta na seguinte ordem: bebidas, alimentos de origem animal e vegetal (chá sobretudo). Consideram-se concentrações de alumínio acima de 1 mg/kg em alimentos como elevadas³⁴.

Metabolismo do alumínio

Compostos de alumínio são pouco absorvidos do solo pelas plantas, mas essa absorção pode aumentar em condições ácidas. Há interesse crescente no estudo do alumínio em diversas matrizes por causa da concentração elevada desse elemento nas plantas, a partir da lixiviação do solo, por consequência da chuva ácida.

Os fatores que influenciam a exposição ao alumínio e sua tolerância pelos seres humanos têm sido extensivamente revistos pela junta FAO/OMS do Comitê de Especialistas em Aditivos Alimentares¹⁵.

No início da década de 1980, a migração do alumínio para o alimento começou a ser considerada. Entretanto, pelos numerosos estudos realizados com o objetivo de verificar essa migração a partir de panelas e embalagens de alumínio, verificou-se que tal processo pode ser considerado desprezível, pois ocorre apenas quando se cozinha alimentos ácidos em panelas não re-

vestidas. Porém, há ainda grande interesse em estudar os níveis de alumínio em alimentos e dietas e verificar a possível relação entre a exposição desse elemento com a sua toxicidade.

Toxicidade do alumínio

A consideração principal em relação ao alumínio e à saúde é seu potencial tóxico se a exposição for excessiva³⁹. Pacientes com insuficiência renal crônica representam um grupo de risco real à exposição ao alumínio. Toxicidade sistêmica pode ocorrer em razão do acúmulo contínuo de alumínio, resultante da perda da capacidade de excretar pelos rins o elemento absorvido. Indivíduos saudáveis conseguem excretar o alumínio em excesso, mesmo em altas doses resultantes de medicamentos e/ou contaminação. O excesso de alumínio também afeta o esqueleto pela formação óssea acentuadamente reduzida, resultando em osteomalácia. Manifestação patológica adicional de toxicidade de alumínio é a anemia hipocrômica microcítica não associada à deficiência em ferro. Tais problemas têm praticamente desaparecido desde que o uso de água “deionizada” livre de alumínio para diálise tornou-se rotina. Os aspectos toxicológicos de alumínio consumido via oral são pouco conhecidos. O elemento é pouco absorvido nos intestinos; as pequenas quantidades absorvidas das dietas normais são excretadas pelos rins saudáveis, de modo que nenhum acúmulo ocorre. Para uma ingestão diária estimada de 3 a 14 mg de alumínio, a partir de dietas ocidentais típicas, verificou-se um valor médio de 86 µg/dia excretados na urina de indivíduos saudáveis³⁹.

Ingestões máximas toleráveis

O JECFA estabeleceu na 67ª reunião (2006) a ingestão semanal tolerável de 1 mg/kg de peso corporal, para todos os compostos de alumínio em alimentos, incluindo aditivos. Os valores previamente estabelecidos de PTWI e ADI (*Adequate Dietary Intake*) para compostos de alumínio foram desconsiderados. O JECFA concluiu que todos os compostos de alumí-

nio podem afetar o sistema reprodutivo e o desenvolvimento do sistema nervoso, em doses mais baixas do que aquelas usadas no estabelecimento de valores prévios de PTWI¹⁸. O comitê também verificou que o valor de PTWI apresentava grande risco de ser excedido, por alguns grupos populacionais, particularmente crianças, que consomem regularmente alimentos que incluem aditivos contendo alumínio. O JECFA também verificou que espera-se uma alta exposição dietética ao Al em lactentes que se alimentam de fórmula à base de soja¹⁸.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou duas resoluções (RDC 45/2010 e RDC 46/2010) atualizando as regras dos aditivos alimentares^{7,8}. A medida harmoniza os regulamentos técnicos no âmbito do Mercosul, eliminando obstáculos gerados por diferenças nas regulamentações vigentes. A RDC 45/2010⁷ traz a nova relação dos aditivos para uso segundo as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Um aditivo é considerado BPF quando possui Ingestão Diária Aceitável (IDA) “não especificada”. Isso significa que o uso está limitado à quantidade necessária para atender às Boas Práticas de Fabricação (BPF), ou seja, quantidade necessária para obter o efeito tecnológico necessário. Já as substâncias como alumínio e goma konjac, excluídas da lista BPF, tiveram novos limites estabelecidos na RDC 46/2010⁸. O uso máximo do alumínio, por exemplo, foi reduzido de 7 para 1 mg/kg de peso corporal, de acordo com o estabelecido pela JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)⁸.

Leite, produtos lácteos e cereais contribuem com cerca de 60% da ingestão diária de alumínio na dieta total. Ingestões médias de 3 a 14 mg/dia de alumínio foram relatadas³⁹. Não há risco conhecido para pessoas saudáveis de ingestões excessivas de alumínio pela dieta. Os riscos surgem apenas do consumo habitual de quantidades de alguns gramas de antiácidos de alumínio durante longos períodos. Os riscos aumentam, de modo acentuado, para pessoas com função renal prejudicada. A aplicação endovenosa em longo prazo sempre resulta em toxicidade grave³⁹. Segundo Müller *et al.*²⁹, gomas de mascar e chicletes têm altos níveis de alumínio: um bastão de 5 g contém cerca de 3 a 4,5 mg; antiácidos podem conter cerca de 50 mg de alumínio por comprimido; e aspirina tamponada, de 10 a 20 mg por tablete.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, F. et al. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environmental Health Perspectives*, v. 113, p. 1669-74, 2005.
2. BATISTA, B. L. et al. Reference Concentrations for Trace Elements in Urine for the Brazilian Population based on q-ICP-MS with a Simple Dilute-and-Shoot Procedure. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 20, n. 8, p. 1406-13, 2009.
3. BERLIM, M. Mercury. In: FRIBERG, L. et al. (eds.) *Handbook on the toxicology of metals*. 2.ed. Amsterdã: Elsevier, 1986, v. 1, p. 387-445.
4. BRABO, E. S. et al. Níveis de mercúrio em peixes consumidos pela comunidade indígena de Sai Cinza na Reserva Munduruku, Município de Jacareacanga, Estado do Pará, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 15, p. 325-31, 1999.
5. BRASIL. Decreto n. 55.871 de 26 de março de 1965. Estabelece ou dispõe sobre os limites máximos para os contaminantes inorgânicos em alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 09 abr 1965. Seção 1, parte 1, p. 3611.
6. BRASIL. Portaria n. 15, de 13 de março de 1990. Estabelece ou dispõe sobre limites máximos de tolerância de chumbo (Pb) em alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 15 mar 1990. Seção I, p. 5436.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 45, de 03 de novembro de 2010. Dispõe sobre aditivos alimentares autorizados para uso segundo as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Alimentos/Assuntos+de+Interesse/Legislacao/Aditivos+Alimentares+e+Coadjuvantes+de+Tecnologia>. Acessado em: 27 de março de 2015.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 46, de 03 de novembro de 2010. Dispõe sobre limites máximos para aditivos excluídos da lista de aditivos alimentares autorizados para uso segundo as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Alimentos/Assuntos+de+Interesse/Legislacao/Aditivos+Alimentares+e+Coadjuvantes+de+Tecnologia>. Acessado em: 27 de março de 2015.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 42, 29 de agosto de 2013. Aprova o Regulamento técnico sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 30 agosto 2013. Seção 1, nº 168, p.33-34.
10. CDC. Preventing Lead Poisoning in Young Children: A Statement by the Centers for Disease Control and Prevention. 4th Revision. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 1991. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/books/plpyc/contents.htm>. Acessado em: 20 set. 2010.
11. ELINDER, C. G. Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. In: FRIBERG, L. et al. (eds.) Boca Raton: CRC Press, 1985, Ch. 3.
12. ESTADOS UNIDOS. National Research Council. *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
13. FAO/WHO. Expert committee on food additives. *Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee*

- on Food Additives. Geneva: World Health Organization, 1993. (Who Technical Report Series, 837).
14. FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. *Proyecto de norma para el plomo presente em los alimentos*: 28ª Reunião do Comite del Codex sobre Aditivos Alimentares, 18-22 Mar. 1996, Manila, Filipinas. Rome, 1995 (CX/FAC 96/23).
 15. FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. *Position paper on arsenic*. 13ª Session Codex Committee on Food Additives and Contaminants, 9-13 Mar. 1998, Haia, The Netherlands, Rome, 1997 (CX/FAC 98/23).
 16. FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. *Discussion paper on Cadmium*: 31 Session Codex Committee on Food Additives and Contaminants, 22-26 Mar. 1999, Haia, The Netherlands. Rome, 1998 (CX/FAC 99/21).
 17. FAO/WHO, Codex Alimentarius Commission. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2003: Summary and conclusions of the sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 10-19 June 2003, Rome. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf>. Acessado em: 26 de março de 2015.
 18. FAO/WHO, Codex Alimentarius Commission. JOINT FAO/WHO Food Standards Programme CODEX Committee on Contaminants in Foods), Fifth Session, 21-25 March 2011, Haia, The Netherlands. (CF/5 INF/1). Disponível em: ftp://ftp.fao.org/codex/meetings/CCCF/cccf5/cf05_INF.pdf. Acessado em: 26 de março de 2015.
 19. FARIAS, L.A. et al. Cooking process evaluation on mercury content in fish. *Acta Amazônica*, v. 40, n. 4, p. 741-48, 2010.
 20. FARIAS, L.A. et al. Mercury and Methylmercury in the children hair and fish mostly consumed in Cubatão, São Paulo State, Brazil. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 73, n. 2, 2014.
 21. FRIBERG, L. et al (eds.). *Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal*. Boca Raton: CRC Press, 1986, v. 2.
 22. FRIBERG, L. et al. (ed.) *Handbook on the toxicology of metals*. 2. ed. Amsterdã: Elsevier, 1986, v. 1, p. 130-84.
 23. GAILER, J. et al. Structural basis of the antagonism between inorganic mercury and selenium in mammals. *Chemical Research Toxicology*, v.13, n. 11, p. 1135-42, 2000.
 24. GROTH, E. Ranking the contributions of commercial fish and shellfish varieties to mercury exposure in the United States: Implications for risk communication. *Environmental Research*, v. 110, p. 226-36, 2010.
 25. JUSKO, T. A. et al. Blood lead concentrations < 10 µg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental Health Perspectives*, v. 116, p. 243-8, 2008.
 26. LEAD (Evaluation of health risks to infant and children). In: World Health Organization. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Geneva, 1987. p. 223 (Who Food Additives Series, 21).
 27. MAIHARA, V.A. et al. Cadmium determination in *Lentinus edodes* mushroom species. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v. 32, n. 3, p. 553-57, 2012.
 28. MORAES, A. F. et al. Mercury in two fish species from the Parana River floodplain, Parana, Brazil. *Environmental Pollution*, v. 98, p. 123-7, 1997.
 29. MÜLLER, M. et al. Aluminium in foodstuffs. *Food Chemistry*, Barking, v. 61, n. 4, p. 419-25, 1998.

30. NUNES, J. A. et al. A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 73, p. 878-87, 2010.
31. RICE, D. C. et al. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the UA EPA. *Risk Analysis*, v. 23, p. 107-15, 2003.
32. TSUCHIYA, K. Lead. In: FRIBERG, L. et al. (eds.) *Handbook on the toxicology of metals*. 2.ed. Amsterdã, Elsevier, 1986, v. 1, p. 298-386.
33. UNDERWOOD, E. *Trace elements in human and animal nutrition*. Nova York: Academic Press, 1977, 545p.
34. VELA, M. et al. Detection of aluminium residue in fresh and stored canned beer. *Food Chemistry*, v. 63, n. 2, p. 235-9, 1998.
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cadmium. In: *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Genebra, 1989, p. 163-219. (WHO Food Additives Series, 24).
36. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Mercury*. Geneva, 1976. 131 (Environmental Health Criteria, 1).
37. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Methylmercury*. Genebra, 1990. 144 (Environmental Health Criteria, 101).
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cadmium*. Genebra, 1992. (Environmental Health Criteria, 134).
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Elementos traço na nutrição e saúde humana*. São Paulo: Roca, 1998.



BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE ALIMENTOS

*Maria Aderuza Horst
Alessandro de Carvalho Cruz
Franco Maria Lajolo*

INTRODUÇÃO

A dieta habitual fornece, além dos macro e micronutrientes essenciais, alguns compostos químicos, presentes em sua maioria em frutas e hortaliças, que exercem uma potente atividade biológica, já comprovada por vários pesquisadores. Esses compostos são chamados de compostos bioativos de alimentos (CBA) ou, algumas vezes, de fitoquímicos e podem desempenhar diversos papéis em benefício da saúde humana⁹.

O estudo desses CBA inspirou o conceito de alimentos funcionais. O termo alimento funcional originou-se no Japão em 1980, quando foi utilizado pela indústria para descrever alimentos fortificados com ingredientes específicos, inferindo-lhes certos benefícios à saúde. Compostos bioativos são constituintes extranutricionais que ocorrem tipicamente em pequenas quantidades nos alimentos e o interesse neles cresce a cada ano. Estudos epidemiológicos, que abordam principalmente uma dieta rica em alimentos de origem vegetal, apresentam resultados interessantes, sugerindo que esses alimentos são capazes de exercer influência na redução do risco do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares,

cânceres, distúrbios metabólicos, doenças neurodegenerativas e alterações inflamatórias⁴.

Uma ampla gama de CBA é evidenciada e estudada como sendo a responsável pelos efeitos benéficos de uma dieta rica em frutas e hortaliças. Esses compostos variam extensamente em estrutura química e, conseqüentemente, na função biológica. Entretanto, eles apresentam algumas características em comum: pertencem a alimentos do reino vegetal, são substâncias orgânicas e geralmente de baixo peso molecular, não são indispensáveis nem sintetizados pelo organismo humano e apresentam ação protetora na saúde humana quando presentes na dieta em quantidades significativas.

Essas substâncias exercem várias ações do ponto de vista biológico, como atividade antioxidante, modulação da expressão de enzimas de detoxificação, modulação do sistema imune, redução da agregação plaquetária, controle do metabolismo hormonal, redução da pressão sanguínea e atividade antibacteriana e antiviral⁹.

Os CBA são, em sua maioria, metabólitos secundários. Geralmente, estão relacionados com os sistemas de defesa das plantas contra a radiação ultravioleta ou agressões de insetos ou patógenos³⁸. Como existem em grande número, eles podem ser subdivididos em grupos com milhares de compostos distintos. Algumas substâncias são próprias de alguma espécie ou gênero de plantas, outras são unidas por um complicado critério de classificação. A Figura 37.1 mostra um diagrama simplificado sobre esse assunto⁹.

Um bioativo pode apresentar certa atividade biológica *in vitro* e, *in vivo*, não ser biodisponível, ou ser rapidamente metabolizado e excretado, tornando-se ineficaz. Uma abordagem completa sobre a atividade biológica dessas substâncias deve envolver o estudo da sua biodisponibilidade, englobando liberação, absorção, distribuição, metabolismo, tempo de meia-vida efetiva, mecanismos de ativação e inativação e excreção do composto em questão. Certamente, somente uma pequena parte dos compostos bioativos foi adequadamente estudada desse ponto de vista. Este estudo traz uma revisão de estudos que avaliaram a biodisponibilidade de CBA em diferentes modelos experimentais.

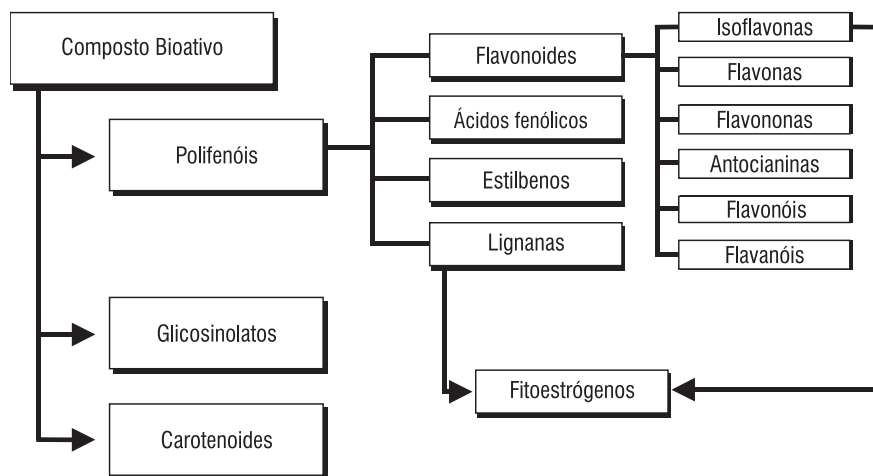


Figura 37.1. Subdivisão de compostos bioativos presentes em alimentos de origem vegetal.

MÉTODOS PARA O ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS NOS ALIMENTOS

A quantidade de compostos bioativos presente nos alimentos não reflete necessariamente a quantidade absorvida e metabolizada pelo organismo. Assim, são necessárias a identificação e utilização de biomarcadores de exposição apropriados para o melhor entendimento dos principais processos individuais de biodisponibilidade desses compostos e de seus metabólitos.

O entendimento dos fatores que levam à liberação dos compostos da matriz do alimento, à extensão da absorção e ao seu papel real no organismo são cruciais para determinação dos seus mecanismos de ação e da sua influência na promoção e manutenção da saúde humana.

Para a avaliação da biodisponibilidade dos CBA, alguns processos devem ser avaliados: a liberação, que torna um composto disponível para absorção, por liberá-lo da matriz do alimento (bioacessibilidade); a absorção, que com-

preende o movimento do composto do lúmen intestinal para a circulação sanguínea; a distribuição, processo no qual os compostos são difundidos ou transferidos do espaço intravascular para o extravascular; o metabolismo, que é a conversão ou transformação química de um composto às suas respectivas formas mais eletrofilicas e, portanto, mais suscetíveis à última etapa, que é a excreção dos compostos ou de seus metabólitos conjugados, pelas vias renal, biliar ou pulmonar. O conjunto desses processos é designado por suas iniciais: LADME²⁸.

Para o melhor entendimento desses processos e, conseqüentemente, da biodisponibilidade dos CBA, aqui eles serão apresentados em classes.

POLIFENÓIS

O termo polifenóis ou compostos fenólicos refere-se a um amplo e numeroso grupo de moléculas encontradas em hortaliças, frutas, cereais, chás, café, cacau, vinho, suco de frutas e soja. Nas plantas, eles exercem função de fotoproteção, defesa contra microrganismos e insetos, além de serem responsáveis pela pigmentação e por algumas características organolépticas dos alimentos. Os polifenóis apresentam uma estrutura química comum, derivada do benzeno, ligada a um grupo hidrofílico.

Com base em sua estrutura e na maneira pela qual os anéis polifenólicos ligam-se uns aos outros, eles são classificados em quatro famílias: flavonoides, ácidos fenólicos, lignanas e estilbenos. Os polifenóis recebem muita atenção da comunidade científica por seus numerosos efeitos biológicos, como sequestro de espécies radicalares de oxigênio e modulação da atividade de algumas enzimas específicas, bem como seu potencial como agente antibiótico, antialérgico e anti-inflamatório^{38,41,31}.

Descreve-se também que os polifenóis podem apresentar uma variedade de mecanismos de ação, independentemente de sua capacidade antioxidante direta, no sentido de reduzir o risco de doenças crônicas não transmissíveis. Assim, em processos fisiológicos, atividades pró-oxidantes atribuídas aos polifenóis são descritas com efeito oposto ao observado na ação antioxi-

dante. Atuando como antioxidantes, por exemplo, os polifenóis aumentam a sobrevivência celular; contudo, como pró-oxidantes, eles podem induzir a apoptose ou o bloqueio da proliferação celular. Outros efeitos biológicos específicos são a modulação da expressão de diferentes enzimas, dentre elas a telomerase, a ciclooxigenase e a lipoxigenase, e ainda podem interagir com vias de transdução do sinal, incluindo ativação do fator de transcrição Nrf2 e redução da ativação do NfκB^{1,7,15}.

Biodisponibilidade de polifenóis

A absorção de polifenóis é variável, pois estes apresentam uma considerável diversidade estrutural, o que influencia na sua biodisponibilidade. Ácidos fenólicos, por exemplo, são facilmente absorvidos pelo intestino. Entretanto, alguns flavonoides que apresentam alto peso molecular, como as proantocianidinas, são pouco absorvidos. É importante enfatizar que os polifenóis mais comuns na dieta humana não são os mais ativos biologicamente. Isso ocorre por razões como baixa atividade intrínseca, absorção intestinal reduzida ou rápida metabolização e excreção. Além disso, os metabólitos que são encontrados no sangue e em órgãos alvo podem diferir das formas nativas das substâncias com relação à atividade biológica³⁸.

Estimativas mais precisas sobre a biodisponibilidade de alguns compostos polifenólicos podem ser obtidas pela concentração plasmática e urinária de metabólitos após a ingestão de compostos puros ou de gêneros alimentícios sabidamente fontes do composto de interesse⁵⁴.

A estrutura química dos polifenóis determina a extensão da sua absorção intestinal e a natureza dos metabólitos circulantes no plasma. As formas agliconas (livres de açúcar) podem ser diretamente absorvidas pelo intestino delgado. Entretanto, muitos polifenóis estão presentes em alimentos na forma de ésteres e glicosídeos ou, ainda, polímeros que não podem ser absorvidos em sua forma nativa. Essas substâncias podem ser hidrolisadas por enzimas intestinais ou pela microflora colônica antes de serem absorvidas^{41,53}.

Durante o curso da absorção, os polifenóis podem ser conjugados no enterócito ou posteriormente no fígado. Esses processos de conjugação são altamente eficientes e incluem metilação, sulfatação e glucoronidação. Essas vias de conjugação são processos de destoxificação metabólica comuns a muitos xenobióticos, pois tornam os compostos mais hidrofílicos, facilitando a sua excreção via bile ou urina⁵⁷. Assim, o processo de conjugação pode reduzir a quantidade total de polifenóis plasmáticos, entretanto esse processo resulta na formação de metabólitos ativos de alguns polifenóis, promovendo sua atividade biológica (Figura 37.2)¹⁶.

Os mecanismos de conjugação são altamente eficientes e, por essa razão, as formas agliconas livres estão geralmente ausentes ou em baixas concentrações no sangue após o consumo de polifenóis em doses nutricionais. As formas circulantes são derivados conjugados e estão extensivamente ligados

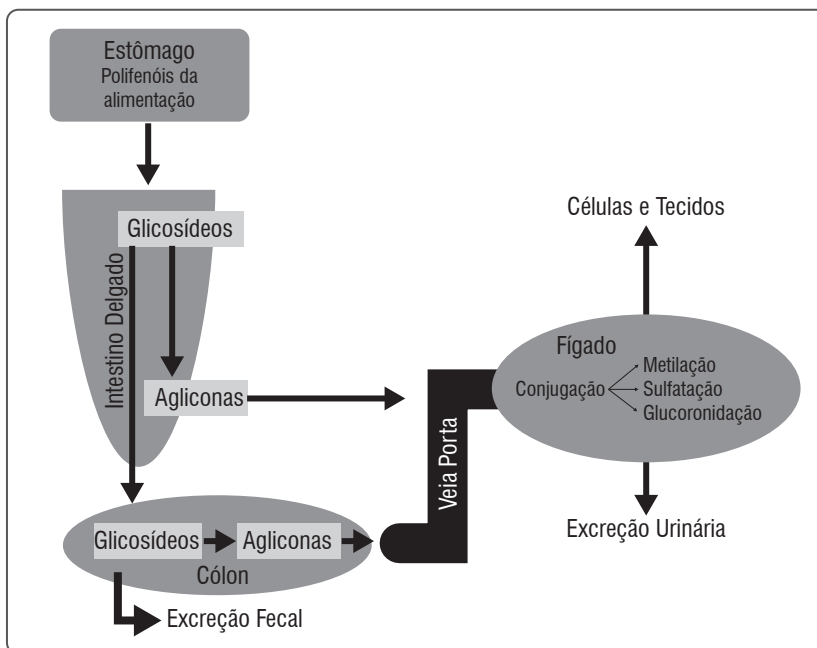


Figura 37.2. Absorção e metabolismo de polifenóis em humanos^{16,41}.

à albumina³⁸. A exceção são as catequinas presentes no chá verde; após o consumo da bebida, formas aglicona são encontradas em uma proporção significativa no plasma. Isto é coerente, pois as catequinas ocorrem nas formas não glicosiladas no chá verde, o que favorece sua alta absorção no intestino delgado⁴⁹. Após a absorção, os polifenóis conjugados podem ser excretados pela via biliar no duodeno e seguir até o cólon, onde são submetidos à ação de enzimas bacterianas, especialmente a β -glucuronidase. Depois desse processo, eles podem ser reabsorvidos. Essa recuperação êntero-hepática pode levar a uma longa permanência de alguns polifenóis no corpo³⁸.

Os efeitos da matriz do alimento, na biodisponibilidade dos polifenóis, ainda não foram examinados em muitos detalhes. Interações diretas entre polifenóis e alguns componentes de alimentos, como ligações com proteínas e polissacarídeos, podem ocorrer e, conseqüentemente, interferir na absorção. Efeitos indiretos da dieta na fisiologia intestinal (pH, fermentação intestinal, excreção biliar, tempo de trânsito intestinal, entre outros) também são fatores relevantes na absorção dos polifenóis.

Uma metodologia eficiente para avaliação da absorção e do metabolismo intestinal de polifenóis consiste em uma perfusão intestinal *in situ* no intestino delgado de ratos. A utilização dessa técnica permite a manipulação de parâmetros intestinais e biliares⁵⁷.

Ingestão nutricional de polifenóis

As principais fontes alimentares de polifenóis são as frutas, os chás, o café, o vinho tinto e a soja e seus derivados. Por uma série de razões, incluindo a diversidade estrutural, a falta de padronização entre métodos analíticos e a variação de conteúdo em determinado alimento, é extremamente difícil estimar o consumo médio diário de polifenóis. Assim, somente informações parciais são disponíveis sobre o consumo diário desta classe de CBA. Os dados disponíveis foram obtidos pela análise de várias formas agliconas presentes nos alimentos mais consumidos por humanos. Assim, supõe-se que a ingestão mínima total, em um dia, seja de 1g⁵⁴.

O conteúdo de polifenóis dos alimentos é influenciado pelos métodos de preparação culinária. O simples descascamento de frutas pode reduzir significativamente o teor de polifenóis. Um exemplo são os flavonoides da cebola: o cozimento pode acarretar redução de 75% do seu conteúdo inicial de quercetina após 15 minutos de fervura, 65% após cozimento em micro-ondas e 30% após fritura¹⁵. Essas alterações devem ser consideradas quando se estuda a ingestão de CBA; assim, estimou-se que a ingestão dietética de flavonoides pela população brasileira é de 60 a 106 mg/dia².

Absorção intestinal e metabolismo

O comportamento fisiológico dos polifenóis depende de sua absorção intestinal e suas subsequentes interações com tecidos alvo. Pouco se sabe a respeito dos mecanismos de absorção gastrointestinal dos polifenóis. Contudo, sabe-se que a maior parte destes compostos é hidrofílica o suficiente para ser absorvida por difusão passiva. Entretanto, alguns outros mecanismos de permeação podem estar envolvidos, como os que envolvem os transportadores de membrana¹⁶.

A alimentação pode fornecer ao organismo, simultaneamente, diversos polifenóis, cada um em concentrações diferentes. Contudo, de maneira interessante, não foi encontrada qualquer evidência de que a presença simultânea de ácido ferúlico, hesperitina e genisteína possa interferir na transferência de qualquer um desses polifenóis para os enterócitos quando administrados em doses fisiológicas. Esses dados sugerem que o mecanismo de transporte de polifenóis do lúmen para os enterócitos não é saturável e que não há interações competitivas entre os compostos estudados, em doses normalmente encontradas no intestino, após uma refeição completa⁵⁷.

O peso molecular do composto também pode afetar a absorção intestinal. Moléculas grandes, como as proantocianidinas, não são facilmente absorvidas no intestino delgado. Alguns estudos reforçam essa hipótese e sugerem que a absorção de proantocianidinas pela membrana do intestino é baixa⁵³. Na maioria dos estudos de biodisponibilidade de antocianinas, as

concentrações plasmáticas máximas, resultantes do consumo de alimentos ricos nesses polifenóis, variam entre médias (12% da dose ingerida) a extremamente baixas (0,05% da dose ingerida). No entanto, mesmo com a baixa capacidade de absorção, polifenóis da uva podem ter impacto positivo direto na mucosa do intestino²¹.

Uma série de fatores pode acarretar uma reduzida absorção de catequinas intactas presentes nos chás, incluindo: 1) instabilidade e insolubilidade no lúmen intestinal; 2) transporte transepitelial ineficiente; 3) rápido metabolismo e *clearance* de catequinas após a absorção. A eficiência reduzida do transporte de catequinas através do intestino é considerada uma limitação chave para sua biodisponibilidade sistêmica, e a sua baixa afinidade pelo sistema de transporte de efluxo é apontada como o fator determinante de seu transporte intestinal reduzido¹⁹. A matriz alimentar e macronutrientes também podem interferir na biodisponibilidade de polifenóis. Interações com proteínas foram observadas em um estudo no qual o leite foi adicionado ao chá preto, o que aboliu o aumento do potencial antioxidante do plasma observado quando o chá foi consumido puro. Em contrapartida, estudos subsequentes mostraram que a adição do leite tanto ao chá preto quanto ao verde não alterou a biodisponibilidade de catequinas, quercetina ou kampf-ferol em humanos³⁸. Entretanto, Lamothe *et al.*³⁴ identificaram melhora significativa na estabilidade de polifenóis na fase intestinal e aumento da atividade antioxidante em 29% (queijo) e 42% (leite) em comparação com a administração de chá verde em água. Os autores sugeriram que a interação dos polifenóis do chá verde com proteínas presentes no leite e queijo (com quantidades semelhantes de proteínas e lipídios) pode proteger estes CBA da degradação durante a digestão. A discrepância entre os diferentes estudos pode estar relacionada à falta de padronização dos métodos experimentais.

Alguns pesquisadores sugerem que o álcool presente no vinho tinto pode melhorar a absorção de polifenóis por aumentar a sua solubilidade. Em ratos, o etanol aumentou a absorção de quercetina, porém as doses alcoólicas foram altas (>30% do volume), impossíveis de serem consumidas em uma dieta normal. Já em humanos, a concentração plasmática de metabólitos de catequinas foi similar após o consumo de vinho tinto normal e de vinho tinto sem

álcool. Vinte por cento a mais de metabólitos foram excretados na urina após a ingestão de vinho tinto normal. Isso pode indicar um possível papel do etanol na excreção de polifenóis, provavelmente associado ao seu efeito diurético³⁸.

Outros dados sugerem que não há interferências relevantes dos vários componentes da dieta na biodisponibilidade de polifenóis. Estudos mostram que nenhum dos produtos de soja altera significativamente a absorção aparente de isoflavonas. Contudo, mais estudos são necessários para afirmações conclusivas, especialmente com relação à fibra alimentar, que geralmente está associada aos polifenóis na matriz do alimento, interferindo em sua bioacessibilidade.

A administração de polifenóis isolados de sua matriz alimentar de origem pode afetar intensamente a sua biodisponibilidade. Concentrações plasmáticas de quercetina glicosilada foram elevadas, quando a administração foi feita a voluntários saudáveis e em jejum, comparada a uma quantidade equivalente administrada em alimentos fonte, como cebola e maçãs, junto com uma alimentação completa. Essa informação sugere que o consumo de qualquer alimento possa limitar a absorção de polifenóis e, também, que altas concentrações plasmáticas desses compostos só podem ser atingidas pelo consumo de suplementos isolados e em momentos distantes das refeições³⁸.

Influência da glicosilação

Certas classes de polifenóis, como os flavonóis, as flavonas, as isoflavonas e antocianinas, estão presentes nos alimentos, na maioria das vezes, na forma glicosilada. O açúcar ligado é geralmente a glicose ou a ramnose, mas também pode ser galactose, arabinose, xilose ou outros açúcares. Comumente, a conjugação acontece apenas com um açúcar, mas pode haver dois ou três açúcares ligados à mesma molécula. Essa glicosilação pode influenciar nas propriedades químicas, físicas e biológicas dos polifenóis. Tipicamente, os polifenóis glicosilados são mais hidrofílicos e geralmente muito polares ou às vezes tem estrutura muito grande para penetrar rapidamente a membrana intestinal. Para que ocorra a difusão passiva pela membrana apical do intestino delgado, pode ser necessária a remoção do açúcar. Por essa razão,

especula-se que o primeiro passo do metabolismo possa ser a desglicosilação por enzimas (glicosidases). Glicosidases ativas podem estar presentes em alimentos, em células da mucosa gastrointestinal, ou podem ainda ser secretadas pela microflora colônica⁵⁴.

Experimentos com ratos tratados cirurgicamente, em que a absorção foi restrita ao estômago, mostraram que, em nível gástrico, é possível ocorrer a absorção de alguns flavonoides livres, como a quercetina e a daidzeína, mas não de seus glicosídeos. A explicação para tal fato é que formas glicosiladas provavelmente resistem à hidrólise ácida do estômago e, por isso, chegam intactas ao duodeno^{16,50}. Somente as agliconas e alguns polifenóis ligados especificamente à glicose podem ser absorvidos no intestino delgado. Contudo a absorção dos glicosídeos presentes no estômago ainda não está clara.

Polifenóis ligados a ramnoses, quando chegam intactos ao cólon, podem ser hidrolisados por ramnosidases oriundas da microflora, o que possibilita sua absorção. A mesma probabilidade é aplicada a polifenóis ligados à arabinose ou à xilose, mas esta questão ainda não foi estudada em detalhes²⁷. Em experimentos com cultura de células Caco-2 e de perfusão intestinal em ratos, as formas aglicona são geralmente mais absorvidas. No entanto, a biodisponibilidade não é elevada porque as formas agliconas puras têm solubilidade muito baixa em água. Esta baixa solubilidade pode causar taxas de dissolução lenta, o que pode retardar a absorção⁶¹.

A absorção no cólon ocorre mais lentamente e com menor intensidade se comparada ao intestino delgado. As razões, para tanto, podem ser sua pequena área de exposição e a baixa atividade dos transportadores de membrana. Consequentemente com a informação anterior, os glicosídeos ligados a ramnoses são absorvidos mais lentamente e com menor eficácia do que as formas aglicona ou ligadas à glicose. Isso foi demonstrado claramente em humanos, em que a absorção máxima de quercetina 4'-glicosídeo ocorreu entre 30 e 42 min, enquanto a absorção máxima da mesma quantidade de rutina (quercetina-3- β -rutinosídeo) ocorreu entre 6 e 9 horas após a ingestão. Assim, a biodisponibilidade da rutina é em torno de 80 a 85% menor do que a quercetina 4'-glicosídeo²⁶.

Com resultado semelhante ao do experimento citado anteriormente, a quercetina presente na cebola, que geralmente está ligada à glicose, foi absor-

vida com rapidez e eficácia elevadas, quando comparada com a quercetina presente na maçã, que contém, além de glicose, vários outros açúcares ligados a sua estrutura. O mecanismo pelo qual a conjugação com a glicose facilita a absorção da quercetina foi apenas parcialmente elucidado, mas parece estar relacionado com transportadores de hexoses, especialmente com o SGLT-1. Esse transportador encarrega-se de levar a forma glicosilada da quercetina para o interior do enterócito, onde sofrerá a ação de β -glicosidases citosólicas²².

Um outro caminho de absorção de polifenóis foi sugerido. Este envolve duas enzimas a lactase florizina hidrozilase (presente na membrana apical dos enterócitos no intestino delgado) e a β -glicosidade (presente no citosol dos enterócitos e cliva glicosídeos polares), que são glicosidases encarregadas de catalisar a hidrólise de alguns glicosídeos, como os flavonoides glicosilados. Após a hidrólise, a forma aglicona pela é absorvida por difusão passiva apical^{16,41}. Este processo foi evidenciado em flavonoides glicosilados como a quercitina e daidzeína⁵⁹. Neste sentido, polifenóis na forma aglicona, presentes em produtos fermentados de soja, podem ser absorvidos com maior eficiência que as suas respectivas formas ligadas à glicose, presentes em grãos de soja. A absorção intestinal de isoflavonas requer a hidrólise das formas glicosiladas, o que pode ocorrer por ação da microflora colônica. Entretanto, após a ingestão, as formas ligadas à glicose são hidrolisadas por β -glicosidases no intestino delgado e apresentam pico de concentração plasmática em curto período, entre 30 minutos e 2 horas. Esses resultados podem estar relacionados com as doses fornecidas e o efeito da matriz alimentar³⁰.

Com relação às isoflavonas, os pesquisadores ainda não entraram em consenso. Setchell *et al.*⁵⁶, em um estudo sobre a biodisponibilidade de isoflavonas administradas de forma isolada a humanos saudáveis, observaram que a daidzeína e a genisteína, fornecidas por via oral, apresentaram menor biodisponibilidade quando comparadas às suas respectivas formas glicosiladas⁵⁵. Entretanto, em outro estudo com humanos, a observação foi contrária, tendo a forma aglicona apresentado um maior pico de concentração plasmática, tanto em baixas quanto em altas doses e durante longos períodos após a ingestão³⁰. Para completar, o fornecimento de extrato de soja com isoflavonas glicosiladas ou agliconas não apresentou alterações

na biodisponibilidade desse polifenol em mulheres na pós-menopausa⁴⁷. A partir desses resultados, pode-se dizer que há necessidade de mais estudos para que se possa afirmar, com certeza, o efeito da glicosilação na absorção de isoflavonas em humanos.

Apesar de as evidências indicarem que a glicosilação pode influenciar a absorção e a biodisponibilidade de alguns polifenóis, ela não afeta a natureza dos metabólitos circulantes. Glicosídios intactos de quercetina, daidzeína e genisteína não foram recuperados no plasma ou na urina após a ingestão de compostos puros ou complexados na matriz de alimentos fonte. Com relação às flavanonas, somente traços de glicosídeos foram detectados na urina humana, correspondentes a 0,02% da dose administrada. Deve-se levar em conta que esse estudo administrou uma dose elevada (500 mg), o que pode ter acarretado a saturação de alguns mecanismos de transporte.

Nesse sentido, as antocianinas constituem uma exceção, pois glicosídeos intactos são as maiores formas circulantes. A explicação para isso pode ser a sua instabilidade na forma aglicona ou a possibilidade de um mecanismo específico para absorção e metabolismo de antocianinas. Passamonti *et al.*⁴⁵ propuseram que antocianinas na forma glicosilada podem ser transportadas por bile-translocases em nível gástrico, pois elas apresentam certa afinidade por esses transportadores, o que pode caracterizar um transporte específico⁴⁵.

O papel da microflora colônica

Polifenóis que não são absorvidos no intestino delgado alcançam o cólon. A microflora colônica encarrega-se de hidrolisar as formas glicosiladas a agliconas que, por sua vez, são extensivamente metabolizadas, podendo originar vários ácidos aromáticos. Os metabólitos da microflora são absorvidos e conjugados com grupamentos metil, glicina, ácido glucurônico ou sulfato⁴¹.

A clivagem e os caminhos metabólicos são bem estabelecidos em animais, nos casos em que já se sabe a importância da estrutura química do composto. Por exemplo, a presença de uma hidroxila na posição 7, 5 ou 4' protege o composto da clivagem. Em humanos, os dados são escassos e os

estudos limitados, o que significa que pode haver outros metabólitos formados ainda não descobertos³⁸.

Variações interindividuais e a influência da composição da microflora e da dieta usual na produção de metabólitos foram analisadas. Estudos mostram que as concentrações plasmática e urinária dos metabólitos produzidos pela microflora podem ser tão elevadas quanto os metabólitos teciduais, especialmente para os polifenóis do vinho que não são facilmente absorvidos. Portanto, a identificação e quantificação de metabólitos da microflora constituem um importante campo de pesquisa. Há sugestões de que alguns desses metabólitos podem desempenhar efeitos fisiológicos; por exemplo, o ácido hidroxifenilacético parece apresentar uma sugestiva inibição da agregação plaquetária. Por outro lado, dentre uma grande quantidade de ácidos aromáticos com baixo peso molecular formada pela microflora colônica, alguns podem ser usados como biomarcadores para a ingestão de polifenóis³⁹.

O nível de biotransformações sofridas por um polifenol específico é determinado por dois fatores principais. O primeiro é a estrutura química, que determina sítios passíveis de biotransformações que serão realizadas por enzimas da microbiota intestinal. O segundo fator é a composição da microbiota intestinal do indivíduo em questão. Algumas biotransformações em polifenóis podem ser realizadas por uma vasta gama de espécies microbianas intestinais (como é o caso da desglicosilação), mas outras reações mais específicas requerem a presença de determinadas espécies ou estirpes dotadas de genes que codificam enzimas precisas (como os responsáveis pela geração intestinal (S)-equol)⁴¹. Assim, alguns metabólitos de polifenóis específicos também podem servir como biomarcadores do equilíbrio da microbiota intestinal.

Transporte plasmático e distribuição nas estruturas lipídicas

A maioria dos metabólitos de polifenóis não está livre no sangue. A incubação *in vitro* da quercetina com o plasma de humanos saudáveis mos-

trou que ela é extensamente ligada às proteínas plasmáticas. Metabólitos de quercetina também apresentaram-se ligados a proteínas do plasma em ratos que consumiram dieta enriquecida com esse polifenol. A albumina é a primeira proteína responsável pela ligação, e a afinidade de polifenóis por ela varia de acordo com a estrutura química⁵⁴.

Os efeitos da sulfatação e da conjugação com o ácido glucurônico não são claros, mas provavelmente dependem da posição em que a conjugação ocorre. Ácidos hidroxicinâmicos, especialmente os ácidos ferúlico e cumárico, apresentam afinidade baixa pela albumina bovina e alta pela albumina humana. O grau de união com a albumina pode afetar a via de excreção de metabólitos e sua distribuição para células e tecidos³⁸.

A compreensão convencional é de que a concentração celular seja proporcional à de metabólitos não ligados. Contudo, variações no pH local em sítios específicos podem induzir mudanças conformacionais na albumina, o que leva à dissociação do complexo. Essas mudanças na albumina parecem ser induzidas por interações não específicas com várias membranas. Ainda não está claro se essas mudanças podem aumentar a concentração celular de ligantes da albumina, como os metabólitos de polifenóis⁵⁴.

O efeito da ligação com a albumina na atividade biológica dos polifenóis também não é claro. Uma revisão cita que a metade da quercetina ligada à albumina torna-se acessível a agentes oxidantes. Se a quercetina é também acessível a radicais livres, isso sugere que ela pode exercer atividade antioxidante mesmo quando ligada à albumina. Entretanto, as propriedades biológicas dos polifenóis não são limitadas à sua capacidade antioxidante, e sua ligação com a albumina pode ter outros efeitos ainda não elucidados⁵⁴.

Quando os polifenóis e seus metabólitos estão presentes em fases aquosas, por sua hidrofobicidade, a ligação com a albumina é favorecida. Porém, em alguns modelos de membranas lipofílicas, certos polifenóis podem penetrar na membrana em várias concentrações. A quercetina mostra uma profunda interação com a albumina, provavelmente por sua habilidade em assumir uma conformação planar. Em pH fisiológico, muitos polifenóis interagem com a cabeça polar de fosfolipídios na superfície da membrana. Um grande número de grupos hidroxil na estrutura dos polifenóis, bem como um

aumento no pH, podem levar à desprotonação de grupos hidroxil, aumentando as interações entre os polifenóis e as superfícies da membrana. Essa adsorção de polifenóis provavelmente limita o acesso de oxidantes aquosos à membrana e reduz a lesão inicial a essa superfície⁵⁴.

A LDL colesterol é uma estrutura lipofílica que, uma vez oxidada, participa do desenvolvimento da aterosclerose. Muitos estudos mostram que os polifenóis possuem a capacidade de proteger a LDL da oxidação. Entretanto, após o consumo de doses nutricionais, apenas uma pequena porção de polifenóis plasmáticos encontra-se ligada a frações de LDL¹⁵.

Concentrações plasmáticas

As concentrações de polifenóis no plasma variam muito após o seu consumo, especialmente de acordo com a natureza dos polifenóis e dos alimentos que os contêm. Eles estão presentes em concentrações que variam de 0,3 a 0,75 $\mu\text{mol/L}$, após o consumo de 80 a 100 mg do equivalente de quercetina, administrada na forma de maçã, cebola ou outros alimentos fonte³⁹.

Com relação a outros alimentos, os dados encontrados na literatura mostram que, quando a ingestão ocorreu na forma de chá verde (90-150 mg), a concentração plasmática foi de 0,1 a 0,7 $\mu\text{mol/L}$; na forma de chocolate (70-165 mg), de 0,25 a 0,7 $\mu\text{mol/L}$; ou na forma de vinho tinto (35 mg), de 0,09 $\mu\text{mol/L}$. Todos os experimentos utilizaram equivalentes de quercetina como parâmetro de conteúdo de polifenóis⁶⁴.

As antocianinas são os polifenóis que apresentam as menores concentrações plasmáticas. O pico de absorção máxima ocorre entre 30 minutos e 2 horas após o consumo e é da ordem de poucos nmols/L para uma ingestão de 110 a 200 mg de antocianinas. Isto pode ser devido a sua baixa biodisponibilidade, a menor entre os polifenóis, já que a absorção é quase restrita ao cólon e à atividade da microflora intestinal. Estudos têm mostrado que os metabólitos das antocianidinas podem modular positivamente a população das bactérias intestinais. Hassimotto²⁴ observou que a administração de cianidina, por meio de extratos de amora silvestre, a ratos, por via oral, apre-

sentou pico de concentração plasmática 15 minutos após a administração. A absorção da cianidina total correspondeu a 0,11% da dose administrada²⁴.

As isoflavonas certamente representam os flavonoides mais bem absorvidos. Apesar de existirem em sua maioria na forma glicosilada, as β -glicosidases parecem eficientes para a transformação em sua forma aglicona e posterior entrada no enterócito para serem absorvidas⁵⁶. Concentrações plasmáticas de 1,4 a 4 $\mu\text{mol/L}$ são obtidas entre 6 e 8 horas após a ingestão em adultos que consomem uma quantidade relativamente baixa de soja e produtos derivados (aproximadamente 50 mg de isoflavonas)³⁹.

A questão a ser esclarecida é se o plasma é um bom biomarcador de exposição a polifenóis, pois as concentrações plasmáticas destes compostos na forma íntacta raramente excede 1 μM . A manutenção de altas concentrações de polifenóis no plasma requer o consumo repetido de alimentos fontes em todas as refeições¹⁵.

Concentração nos tecidos

A biodisponibilidade de polifenóis e seus metabólitos em tecidos pode ser mais importante que as suas concentrações plasmáticas; porém, dados concisos sobre esse assunto são escassos.

Quando doses de polifenóis marcados radioativamente foram fornecidas a ratos ou camundongos sacrificados de 1 a 6 horas após o consumo, encontraram-se mais marcadores radioativos no sangue que nos tecidos de órgãos do sistema digestório, como estômago, intestinos e fígado. Entretanto, muitos polifenóis foram detectados por HPLC em tecidos de cérebro, células endoteliais, coração, rins, baço, pâncreas, próstata, útero, ovários, glândulas mamárias, testículos, bexiga, osso e pele desses animais³⁸.

É difícil afirmar se alguns polifenóis têm a capacidade de se depositar em órgãos específicos. Poucos estudos sobre o assunto mostram que algumas células incorporam os polifenóis por mecanismos especiais. O endotélio é um dos primeiros tecidos onde os flavonoides são depositados. De maneira interessante, ratos foram alimentados com isoflavonas na forma aglicona e,

nove semanas depois, observou-se um acúmulo desse composto na região dorso lateral da próstata.

Alguns estudos apresentam dados sobre a concentração de polifenóis em tecidos humanos. Um deles dosou fitoestrógenos em tecido de próstata. Foram encontradas concentrações significativamente baixas de genisteína e daidzeína em homens com hiperplasia prostática benigna, enquanto as concentrações de enterodiol e enterolactona foram altas no tecido prostático e no plasma. Pouco se sabe sobre a concentração tecidual dos polifenóis complexos presentes no chá preto, como as teaflavinas e as tearubiginas. Um dos poucos estudos relata a presença de teaflavina em tecido de próstata de pacientes que consumiram chá preto em período pré-prostectomia, sugerindo que os polifenóis complexos podem ser absorvidos e distribuídos a tecidos periféricos¹⁹. Em outro estudo, as concentrações em mulheres que consumiram isoflavonas foram elevadas tanto em tecido glandular mamário quanto no soro⁶⁹.

Excreção

Os metabólitos de polifenóis podem seguir dois caminhos para excreção: a via biliar e a via urinária. Em sua maioria, os metabólitos conjugados são mais facilmente eliminados pela bile. Entretanto, conjugados pequenos, como os monossulfatos, são preferencialmente excretados pela urina. Em animais de laboratório, a magnitude relativa das excreções urinária e biliar varia de um polifenol a outro³⁸.

A excreção biliar dos polifenóis em humanos pode diferir daquela dos ratos, pois estes não possuem vesícula biliar. As bactérias intestinais possuem β -glicosidases, que podem hidrolisar os metabólitos conjugados excretados na bile a agliconas livres, passíveis de reabsorção via circulação êntero-hepática⁵⁴.

O total de metabólitos excretados na urina de humanos é grosseiramente correlacionado com as concentrações máximas no plasma. Baixos valores de excreção urinária podem ser um indicativo de excreção pronunciada pela bile ou de metabolismo intenso³⁸.

O tempo exato da meia-vida dos polifenóis no plasma raramente pode ser calculado com grande precisão, mas é de, aproximadamente, 2 horas para antocianinas e 2 a 3 horas para flavonóis. Uma exceção é a epicatequina galato, que tem eliminação mais lenta. Isso decorre provavelmente de sua alta excreção biliar ou da grande complexidade com as proteínas do plasma²³. A meia-vida das isoflavonas e da quercetina é da ordem de 4 a 8 horas e 11 a 28 horas, respectivamente. Esses dados sugerem que a manutenção de altas concentrações plasmáticas de metabólitos de flavonoides pode ser obtida com consumo regular e frequente de alimentos vegetais. Por exemplo, o consumo de cebola três vezes ao dia favorece o acúmulo de quercetina no plasma. Para compostos como as catequinas, presentes nos chás, que apresentam alta absorção e meia-vida curta, a ingestão regular de pequenas quantidades pode ser mais eficiente que o consumo de uma grande quantidade em uma única tomada⁵⁴.

GLICOSINOLATOS

Glicosinolatos constituem um grupo de compostos biologicamente inativos que devem ser hidrolisados para exercer atividade biológica tanto nas plantas quanto nos seres humanos. A sua estrutura é formada de ésteres de (Z)-N-hidroxiaminossulfato ligados a uma β -D-glicopiranosose seguida de um grupo sulfato e uma cadeia lateral variável (Figura 37.3). Esse grupo de compostos bioativos é encontrado principalmente em hortaliças *brássicas*, como a couve, o repolho, o brócolis, a couve-flor e a couve-de-bruxelas.

Os glicosinolatos são compostos hidrofílicos, química e termicamente estáveis e a sua hidrólise ocorre por uma reação enzimática mediada pela enzima mirosinase (β -tioglicosidase). Essa enzima co-ocorre nas plantas que contêm glicosinolatos em compartimentos isolados, entrando em contato com estes apenas quando a planta sofre alguma injúria. Portanto, os glicosinolatos, a exemplo dos polifenóis, estão relacionados com o sistema de defesa das plantas. Os produtos que, em geral, resultam da hidrólise de glicosinolatos são os isotiocianatos (ITC), as nitrilas e os tiocianatos (Figura 37.3)²⁸.

Biodisponibilidade

A exemplo dos polifenóis, o entendimento dos fatores de conteúdo e liberação dos glicosinolatos da matriz alimentar e do grau de absorção é crucial para determinar os seus mecanismos de ação e o seu papel na manutenção da saúde. Poucos dados são disponíveis sobre a liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção de glicosinolatos e seus produtos de hidrólise em humanos. Entretanto, muitos estudos realizados *in vitro* e em animais ajudam na compreensão parcial desses mecanismos.

Estimativas de ingestão

O conteúdo de glicosinolatos em plantas é crucial para a avaliação de seus efeitos biológicos, porém é difícil ter uma estimativa desse valor. As

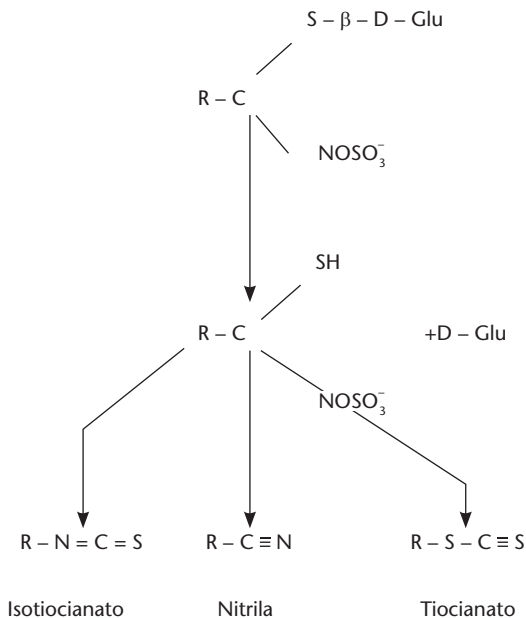


Figura 37.3. Estrutura dos glicosinolatos e seus produtos de hidrólise formados após a ação da mirosinase⁸.

concentrações variam nas plantas, qualitativa e quantitativamente, devido à intervenção de vários fatores, tais como a espécie e o cultivar da planta em questão, o tipo de tecido, a idade fisiológica e a saúde da planta, os fatores ambientais (como as práticas agronômicas, os defensivos agrícolas, as condições climáticas) e os ataques de insetos e de microrganismos¹⁰.

Além das variações citadas, o conteúdo de glicosinolatos pode ser afetado também por condições de estocagem e processamento dos alimentos. O cozimento poderia também ter repercussão por inativar a mirosinase, entretanto isso é compensado pela ação da microflora intestinal. Mesmo diante de todas essas variáveis, alguns autores assumem que o consumo de hortaliças brássicas reflete a ingestão de glicosinolatos e seus produtos de hidrólise. Host e Williamson²⁸ estimam que o consumo de hortaliças brássicas na Alemanha é de aproximadamente 54 g/dia *per capita*, e que 54% desse valor se refere ao consumo de repolho branco, couve-flor e repolho roxo²⁸. No Brasil, ainda não há uma estimativa de ingestão.

Digestão

Após o consumo de brássicas, a hidrólise de glicosinolatos, *in vivo*, pode ocorrer via ação da mirosinase presente na própria hortaliça ou por ação da microflora colônica, que também apresenta atividade de β -glicosidase. A mastigação tem um importante papel na quebra da parede celular, especialmente de plantas não processadas. Em alimentos crus ou processados, ela é o primeiro passo para a formação de produtos de hidrólise de glicosinolatos no organismo humano. A exceção são os alimentos cozidos, nos quais a mirosinase é totalmente inativada, impedindo, assim, a formação de isotiocianatos, tiocianatos e nitrilas durante a mastigação²⁸.

Estudos em suínos sugerem que aproximadamente 60% dos glicosinolatos consumidos intactos chegam dessa forma ao cólon, ocorrendo poucas alterações durante as digestões gástrica e intestinal. Contudo, sabe-se que, no cólon, ocorre hidrólise de glicosinolatos por enzimas da microflora colônica, porém a contribuição exata dessa hidrólise, quando comparada à hidrólise da mirosinase da planta, ainda não está clara⁷. Oliviero *et al.*⁴³

realizaram um experimento com 15 voluntários aparentemente saudáveis, no qual estes consumiram brócolis submetidos a cinco tipos diferentes de processamento térmico⁵⁹. Os autores concluíram que uma inativação de até 80% da atividade da mirosinase não influenciou na concentração urinária de sulforafano e iberina, isotiocinatos produzidos pela degradação de glicorafarina e glicoiberina, respectivamente.

Testes de estabilidade sob condições ácidas mostram que os glicosinolatos são relativamente estáveis em pH 2. Ocorre uma redução no conteúdo de glicosinolatos de aproximadamente 15%, no caso de simulação de digestão gástrica, e de 25 a 37%, em simulação de digestão intestinal durante 4 horas. Dependendo do radical presente em sua estrutura, os glicosinolatos são diferentemente afetados por incubações gástricas ou intestinais²⁸. A digestão da matriz alimentar, por meio ácido no estômago, e a atividade de enzimas digestivas causam a lise celular. O resultado disso é a liberação da mirosinase e dos glicosinolatos e sua subsequente hidrólise. A incubação experimental, com o conteúdo cecal de uma refeição contendo mirosinase, levou a 66% de hidrólise de glicosinolatos intactos. Entretanto, quando esse mesmo teste foi realizado em temperatura alta, a hidrólise foi de apenas 20%, provavelmente pela inativação da mirosinase²⁸.

Uma porção substancial de glicosinolatos intactos pode chegar ao cólon. A incubação de sucos de hortaliças cozidas com fezes humanas por 2 horas resultou na formação de 18% de isotiocianatos. Isso comprova que há atividade dessa β -tioglicosidase na microflora intestinal¹⁰.

Absorção

A absorção eficiente só ocorre depois que o composto está em contato com a superfície da mucosa intestinal, na forma apropriada para entrar no enterócito ou atravessar a camada do epitélio por meio das “*tight junctions*”²⁸.

Fatores fisiológicos, como expressão de transportadores de membrana, esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, pH, fluidez do sangue e da linfa e doenças, podem afetar a absorção de alguns compostos. Contudo, esses parâmetros não são considerados em estudos prévios da absorção de glicosinolatos e seus produtos de hidrólise.

A baixa recuperação de glicosinolatos intactos e/ou seus produtos de hidrólise nas fezes indica que há absorção substancial e provavelmente distribuição e metabolismo desses compostos. Estudos com animais indicam que ocorre absorção de glicosinolatos intactos e que a degradação pela microflora do cólon não é imprescindível para a absorção. Os autores ainda sugerem que glicosinolatos intactos podem ser parcialmente absorvidos sem hidrólise prévia; entretanto, o transporte depende da estrutura e cadeia lateral que o glicosinolato apresenta⁵¹. A possibilidade de transporte ativo de glicosinolatos intactos foi excluída e, ao que parece, não ocorre em nenhuma parte do trato gastrointestinal. A absorção observada ocorre por transporte passivo ou facilitado¹⁰.

Quando ocorre a hidrólise, os produtos de degradação dos glicosinolatos podem ser absorvidos também por transporte ativo. A presença de glicose na molécula pode indicar que o transporte ativo ocorre via transportadores de glicose²⁸. A baixa lipofilicidade dos glicosinolatos, junto a seu baixo peso molecular e pequeno tamanho, implica alto potencial de difusão passiva pelas membranas. Testes com dois isotiocianatos, marcados como ¹⁴C em ratos, mostram um pico de absorção sanguínea 2 horas e 10 minutos após a administração oral¹⁰.

O consumo de brotos de brócolis frescos ou de extratos encapsulados, contendo 200 µmol de sulforafano diariamente, resultou em concentrações plasmáticas e urinárias aproximadamente três vezes maiores de sulforafano nos indivíduos que consumiram o produto fresco, indicando a sua melhor biodisponibilidade quando comparado a cápsulas de extratos³. Mais trabalhos, especialmente em humanos, são necessários para que se possa chegar a uma definição conclusiva a respeito da absorção de glicosinolatos e dos possíveis mecanismos envolvidos.

Metabolismo

Os isotiocianatos são compostos altamente eletrofílicos, o que facilita reações com nitrogênio, oxigênio ou enxofre nucleofílicos. Eles reagem espon-

taneamente com grupos sulfidril presentes na molécula de glutatona (GSH). Uma dose inicial elevada de isotiocianatos resulta em uma superexpressão da enzima glutatona-S-transferase (GST), responsável pela conjugação dos isotiocianatos com a GSH, provavelmente porque essa enzima é promotora da adição do grupo tiol da GSH com o carbono central eletrofílico do isotiocianato (Figura 37.4). O produto correspondente a essa reação de adição é o ditiocarbamato (GSH-ITC). A rápida conjugação com a GSH, no interior do enterócito, ajuda a manter o gradiente e um rápido acúmulo intracelular de ditiocarbamatos²⁸.

A absorção intestinal para o enterócito é a primeira etapa do metabolismo dos glicosinolatos e seus produtos de degradação. A segunda barreira metabólica para xenobióticos, em geral, é o fígado. Esse órgão contém não só alta concentração de GSH como também a mais alta atividade de GST do organismo. Ocorre, então, uma conjugação extensiva da GSH com os isotiocianatos, tanto no fígado quanto no intestino, órgãos em que esses metabólitos se acumulam por um período limitado¹⁰.

O isotiocinato mais estudado é o sulforafano, um potente indutor de enzimas de fase II encontrado principalmente nos brócolis. Alguns autores acreditam que uma porção substancial do sulforafano, administrado e absorvido, tenha efluxo para o lúmen intestinal após a sua conjugação com a GSH no enterócito⁶⁷. Os produtos de degradação dos glicosinolatos são distribuídos pelo corpo e acumulados em diferentes tecidos. A falta de métodos apropriados para determinar baixas concentrações de isotiociana-

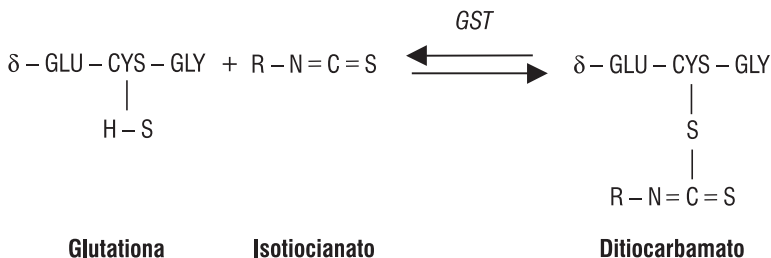


Figura 37.4. Metabolismo de ITC *in vivo*: conjugação com a GSH celular.

tos, no sangue e em tecidos, limita o entendimento sobre sua distribuição corporal e biodisponibilidade sistêmica. Os efeitos dos isotiocianatos em órgãos específicos *in vivo* são relacionados com as diferenças na concentração da GSH nos órgãos, pois a ligação com a GSH facilita a passagem pela membrana celular²⁸.

Muitas questões sobre os mecanismos de transporte e conjugação dos produtos de hidrólise de glicosinolatos ainda estão sob investigação. A Figura 37.5 esquematiza alguns mecanismos propostos.

Excreção

Ao que parece, os níveis máximos de isotiocianatos e sua eliminação da célula são dependentes da estrutura molecular individual, mas aparentemente não da sua lipofilicidade. A entrada do isotiocianato na célula e a formação do ditiocarbamato são uma forma de excreção que serve como biomarcador para avaliação de exposição do indivíduo a glicosinolatos²⁸. Uma vez absorvidos, os isotiocianatos são conjugados com a glutathione, sofrem consecutivas reações mediadas por enzimas e são excretados na urina pela via do ácido mercaptúrico como conjugados de N-acetilcisteína (NAC). A excreção de NAC foi demonstrada em ratos e em humanos e pode ser usada como um biomarcador seletivo para a formação e absorção de isotiocianatos no trato gastrointestinal⁵².

Para muitos compostos, a absorção pode ser alta e, no entanto, a biodisponibilidade pode ser limitada por um rápido e extensivo metabolismo. A excreção fecal de glicosinolatos intactos, administrados oralmente, é muito baixa, porém os seus metabólitos, como os isotiocianatos, as nitrilas e os tiocianatos orgânicos, estão presentes nas fezes. Alguns estudos sugerem que a conversão de glicosinolatos a seus produtos de hidrólise é um passo essencial para o seu metabolismo¹². Rungapamestry *et al.*⁵³, observaram que o cozimento de repolho branco antes do consumo reduz a excreção urinária de NAC⁵². Entretanto, outros estudos provaram que o cozimento não altera a biodisponibilidade de isotiocianatos se o indivíduo apresentar uma microflora intestinal saudável³.

Zhang e Callaway⁶⁹ sugeriram que o sulforafano é eliminado da célula por dois transportadores: a proteína de resistência a multidrogas 1 (MRP-1, *multidrug resistance protein 1*) e pela glicoproteína P-1 (Pgp-1) (Figura 37.5). Os pesquisadores chegaram a essa hipótese porque o aumento da expressão do MRP-1 implicou baixos níveis intracelulares de ITC⁶⁷.

Muitos autores propuseram a medida de ditiocarbamatos na urina como um biomarcador da exposição aos isotiocianatos. Entretanto, sabe-se que boa parte desses compostos é excretada na forma de ácido mercaptúrico. Os caminhos metabólicos são muitos e ainda apenas parcialmente entendidos, portanto são necessários mais estudos para avaliar a biodisponibilidade tecidual dos ditiocarbamatos para utilizá-los como biomarcadores confiáveis⁶⁴.

CAROTENOIDES

Há alguns anos, o interesse em carotenoides era resumido àqueles que possuem atividade pró e pré-vitáminica A. Atualmente, o enfoque também é direcionado para outras atividades biológicas que os carotenoides podem exercer. Existem aproximadamente seiscentos carotenoides na natureza; entretanto, apenas trinta a quarenta estão presentes na dieta, e treze compostos e oito metabólitos são encontrados em tecidos humanos, variando de acordo com as dietas individuais. Destes, α -caroteno, β -caroteno, β -criptoxantina, luteína, zeaxantina e licopeno são responsáveis por aproximadamente 90% das concentrações plasmáticas dos carotenoides.

Contudo, o plasma apresenta apenas 1% dos carotenoides do corpo. Em sua maioria, eles encontram-se armazenados em outros órgãos e tecidos. As maiores concentrações são encontradas no fígado, mas os carotenoides também podem ser depositados no tecido adiposo, cólon, pâncreas, na próstata, mácula lútea e pele⁴⁷.

Biodisponibilidade

Os carotenoides, em grande parte, são moléculas hidrofóbicas e, por isso, interagem com a parte lipofílica da célula. O cozimento pode causar algumas

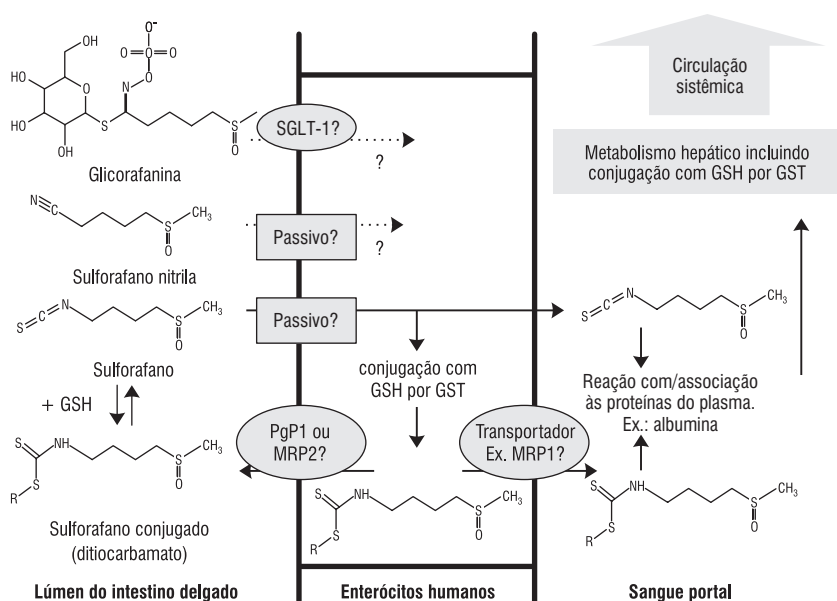


Figura 37.5. Rota sugerida para a absorção de produtos de hidrólise de glicosinolatos no intestino delgado e primeiro passo do metabolismo da glicorafanina, sulforafano e sulforafano nitrila.

GSH: glutatona; GST: glutatona-S-transferase; SGLT-1: transportador de glicose sódico-dependente; PgP1: glicoproteína P-1; MRP1: proteína de resistência a multidrogas 1; MRP 2: proteína de resistência a multidrogas 2²⁸.

perdas nos teores de carotenoides, porém aumenta sua biodisponibilidade⁵⁰. Alguns fatores que podem afetar a biodisponibilidade de carotenoides são a presença de fibras na dieta, particularmente as pectinas, a falta de lipídios e a inadequada produção de bile²⁰.

Digestão e absorção

Os carotenoides não estão livres nos alimentos, mas associados a proteínas e a uma variedade de estruturas celulares da planta, como fibras e polis-

sacarídeos. Para que ocorra a absorção, é necessário o seu desprendimento do alimento de origem³².

O processo de liberação dos carotenoides é realizado durante a cocção, a mastigação, a deglutição e também no estômago, durante a hidrólise gástrica dos lipídios e das proteínas da dieta. Porém, ainda não se sabe a extensão desse desprendimento e o estado físico-químico dos carotenoides no estômago. Como a matriz não é completamente hidrolisada, a biodisponibilidade dos carotenoides pode variar de 10 a 50%. No entanto, quando se desprendem, os carotenoides lipofílicos vão se dissolvendo em fases oleosas de gotículas lipídicas. A digestão e absorção eficiente dos lipídios da dieta e a presença de sais biliares são pré-requisitos para absorção eficaz dos carotenoides dietéticos²⁰.

O grau de maturação de frutas também parece estar relacionado com a bioacessibilidade do β -caroteno. Em um estudo com manga, observou-se que a quantidade de β -caroteno transferido para as micelas, durante digestão simulada *in vitro*, aumentou significativamente com o amadurecimento. Mudanças qualitativas e quantitativas ocorrem na pectina da polpa da manga durante a maturação, o que pode aumentar a incorporação do β -caroteno em micelas e conseqüentemente melhorar a sua absorção⁴³. Já com relação ao licopeno, a sua conformação espacial parece interferir na sua absorção. Em estudo *cross over*, onze indivíduos consumiram duas refeições contendo ambas 10 mg de licopeno extraído de suco de tomate laranja (94% na forma *cis*) ou suco de tomate vermelho (*cis* 10%). O licopeno do suco de tangerina foi oito vezes e meia mais biodisponível que o de suco de tomate vermelho, mostrando que a forma *cis*-licopeno é mais absorvida. Entretanto, os autores destacam que houve alta variabilidade interindividual¹³. Os carotenoides parecem ser absorvidos pelas células da mucosa duodenal por um mecanismo que envolve difusão passiva, similar ao do colesterol e dos triacilgliceróis. Ao que parece, o processo de absorção não envolve transportador epitelial específico¹⁷. Assim, a capacidade de absorção e metabolização do licopeno é explicada, pelo menos em parte, por uma combinação de 28 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em 16 genes envolvidos principalmente com o metabolismo de lipídios⁴. A variabilidade genética individual influencia

a biodisponibilidade e aparentemente afeta a longo prazo a concentração plasmática de licopeno, o que poderia, em última instância, modular a resposta biológica e explicar as controvérsias encontradas em estudos de quioprevenção contra o câncer. A solubilidade e a localização dos carotenoides na emulsão variam de acordo com sua polaridade. Xantofilas (grupo a que pertencem a luteína e zeaxantina) são polares, enquanto os carotenos (como o β -caroteno e licopeno) são apolares. Por este motivo, os carotenos encontram-se exclusivamente no núcleo do triacilglicerol da emulsão (região hidrofóbica), e as xantofilas distribuem-se preferencialmente na superfície da emulsão. Essa localização dos carotenos na emulsão é importante porque os componentes da superfície desprendem-se espontaneamente das gotículas de gordura e vão para a mistura de micelas de sais biliares no duodeno, enquanto os componentes associados ao núcleo da emulsão necessitam da digestão do triacilglicerol antes da transferência⁶.

Para a digestão do triacilglicerol, é necessária a presença da enzima lipase pancreática. Por isso, pacientes com insuficiência pancreática apresentam baixos níveis de carotenoides no plasma³⁵.

A solubilidade de carotenoides em mistura de micelas é limitada e varia com a concentração intraluminal dessa substância. A eficiência da absorção intestinal diminui rapidamente ante o excesso de pigmentos. O excedente é eliminado nas fezes ou depositado na pele. Canfield *et al.*⁸ estudaram a incorporação de β -carotenos na mistura de micelas no lúmen do intestino delgado. A incorporação variou entre 4 e 13%, decrescendo com o aumento da concentração de carotenoides⁸.

Secreções gástricas no duodeno podem modificar o pH e alterar a absorção dos carotenoides. Em pH menor que 4,5 a solubilização dos carotenoides sofre uma marcante queda, o que conseqüentemente reduz sua absorção²⁰.

Uma vez solubilizados nas micelas, os carotenoides ultrapassam a membrana plasmática e, no interior das células da mucosa intestinal, podem sofrer clivagem oxidativa até retinoides (vitamina A). Porém, esse processo não ocorre com todos os carotenoides, apenas com os precursores da vitamina A. No caso dos carotenoides não precursores da vitamina A, a absorção ocorre no intestino delgado e, logo após, as substâncias ligadas a quilomícrons são

absorvidas pela linfa e transportadas pelo sangue, principalmente para os tecidos ocular e adiposo, fígado, rins, pâncreas e mamas⁶⁶.

Após a absorção, os carotenoides são transportados via linfa para a circulação portal até o fígado, onde os hepatócitos incorporam a maioria dos carotenoides em lipoproteínas. Os carotenos predominam nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL). No entanto, os carotenoides mais polares, como as xantofilas, são distribuídos em partes iguais entre as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e as LDL e, em menor proporção, aproximadamente 20%, em VLDL. A distribuição dos carotenoides entre as classes de lipoproteínas parece ser determinada por características físicas individuais dos carotenoides e pela composição lipídica das lipoproteínas⁴⁴.

Concentração plasmática

Pelo fato de os carotenoides terem ligações covalentes com as lipoproteínas e aparentemente não possuírem um controle homeostático, suas concentrações no plasma dependem da ingestão. Em um contexto fisiológico, a manutenção das concentrações plasmáticas depende não só da ingestão, mas também da eficiência da absorção intestinal, de sua concentração e consequente liberação dos tecidos para o plasma e de sua taxa catabólica²⁰.

Alguns achados mostram que os homens apresentam concentrações mais elevadas de licopeno que as mulheres, cujas concentrações mais elevadas são de β e α -caroteno. Fumantes apresentam concentrações de carotenoides reduzidas em aproximadamente 30% quando comparados a não fumantes. A concentração média dos carotenoides também varia com a idade, mas não na mesma proporção entre todos os carotenoides. Geralmente, o licopeno é o carotenoide mais abundante no plasma, seguido pela luteína/zeaxantina, pelo β -caroteno, pela β -criptoxantina e pelo α -caroteno^{44,46}.

Para mais detalhes sobre carotenoides e vitamina A, recomenda-se a leitura do Capítulo 9 deste livro.

PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO E EFEITOS BIOLÓGICOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS

Mecanismos de ação são definidos como as vias bioquímicas e fisiológicas pelas quais determinados compostos interagem com os componentes celulares e teciduais para realizar um efeito biológico. Assim, compostos bioativos presentes na dieta habitual do ser humano apresentam efeitos biológicos, geralmente no sentido de promoção da saúde. Há evidências de que eles apresentam papéis na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer e as doenças cardiovasculares. Entretanto, os efeitos dos compostos bioativos na saúde dependem das quantidades consumidas e da biodisponibilidade desses compostos.

Nesse sentido, muitos mecanismos são propostos para os efeitos dos compostos bioativos no organismo humano. Um exemplo é a capacidade de alterar o metabolismo de carcinogênicos químicos por modular a expressão de genes que codificam enzimas metabolizadoras. Sabe-se que os mamíferos são dotados de um complexo sistema de defesa, e os xenobióticos, quando entram no organismo, sofrem uma série de transformações mediadas por enzimas. Existem basicamente dois tipos de enzimas de biotransformação de xenobióticos: as enzimas de fase I, que incluem as enzimas da família do citocromo P-450 dependentes de monoxigenases, geralmente responsáveis pela ativação dos compostos e, por esse motivo, chamadas de ativadoras, e as enzimas de fase II, como as glutationas, a quinona redutase e a UDP-glucuronosil transferase, dentre outras, que possuem como principal característica o poder de adição ou conjugação de cofatores endógenos, como glutatona e ácido glucurônico, formando produtos não tóxicos hidrossolúveis e, por essa razão, também são chamadas de destoxicadoras¹¹.

Muitos estudos demonstram que compostos bioativos atuam como quimioprotetores, agindo na indução de enzimas que metabolizam os carcinógenos, transformando-os em suas formas menos reativas.

Com relação a estudos de quimioprevenção, são encontrados muitos compostos com essa atividade, e estes são separados em duas classes funcio-

nais. A primeira inclui indutores monofuncionais, que modulam a expressão e a atividade de enzimas de fase II. A segunda é composta de indutores bifuncionais, que exercem influência em enzimas de ambas as fases, I e II⁶⁰.

Evidências sugerem efeitos nutrigenômicos dos CBA como a regulação da atividade de enzimas em níveis transcricionais. A indução da transcrição é mediada pelo receptor *Ah*, uma proteína celular que liga hidrocarbonetos aril, formando um complexo que age no núcleo da célula, controlando uma série de processos de biotransformação. Esse sistema é ativado por ambos os indutores, mono e bifuncionais. A ativação transcricional pode ser iniciada por um promotor, chamado elemento de resposta antioxidante (ERA), ou alternativamente pelo elemento de resposta a xenobióticos (ERX). Os ERAs são encontrados na região promotora de vários genes que expressam enzimas de fase II³⁶. A identificação do ERA foi um passo inicial para a elucidação dos mecanismos moleculares de resposta quimioprotetiva. Hoje, já existem trabalhos que explicam detalhadamente os caminhos de sinalização e expressão gênica que definem cada ação quimiopreventiva dos compostos bioativos¹¹.

Os produtos de hidrólise dos glicosinolatos podem atuar como agentes quimiopreventivos em várias etapas do processo carcinogênico. Eles podem impedir que ocorram danos no DNA por inibir a ativação do carcinógeno, bloqueando a atividade de enzimas de fase I, ou, ainda, eliminar carcinogênicos reativos por indução da atividade das enzimas de fase II. Também podem atuar inibindo a proliferação por interromper o ciclo celular ou ativar mecanismos apoptóticos e, assim, eliminar células malignas e pré-malignas⁶⁸.

Existem evidências convincentes de que certos isotiocianatos naturais, bem como alguns análogos sintéticos, são inibidores efetivos de tumores quimicamente induzidos em um ou mais órgãos de roedores, como bexiga, cólon, esôfago, mama, pâncreas e estômago. Estudos de biologia molecular mostram que a atividade quimiopreventiva dos isotiocianatos não somente inibe o desenvolvimento, como também elimina a estabilidade de células neoplásicas.

Com relação aos polifenóis, estudos experimentais recentes em animais e humanos demonstraram que o aumento na ingestão pode prevenir a formação da LDL oxidada, reduzir a tendência do sangue a formar coágulos,

manter os níveis de pressão sanguínea e elevar a capacidade antioxidante total do sangue³⁸.

Contudo, em geral, postula-se que os polifenóis também atuem diretamente como sequestradores de radicais livres, enquanto asseguram a proteção e regeneração de outros antioxidantes dietéticos. As atividades biológicas dos polifenóis foram avaliadas *in vitro* em enzimas purificadas, em cultura de células e em tecidos isolados, utilizando polifenóis na forma aglicona, ou algumas vezes, glicosilados, presentes em alimentos. O reflexo da atividade antioxidante dos polifenóis sugere que o metabolismo destes apresente um efeito considerável. Por exemplo, a hidrofobicidade dos polifenóis é intermediária entre a vitamina C, altamente hidrofílica, e a E, altamente hidrofóbica. Os polifenóis agem nas interfases hidrolipídicas e podem estar envolvidos nas vias de regeneração das vitaminas C e E³⁹.

As atividades antioxidantes e de proteção de órgãos vitais (fígado, cérebro, rins, sistema cardiovascular) são dois dos mecanismos de atuação de vários compostos bioativos, como flavonoides (isoflavonas da soja, catequinas dos chás orientais verde e preto), antocianinas (feijão, morango, amora, cereja, casca de uvas e vinho tinto), carotenoides, como o licopeno (tomate, melancia e goiaba), dentre outros. Os carotenoides são tidos como agentes potentes na redução do risco de câncer, e a luteína e zeaxantina reduzem o risco do desenvolvimento de degeneração macular relacionada à idade⁴⁰.

Compostos bioativos atuam na redução da agregação plaquetária e do risco de trombose e aterosclerose, bem como nas alterações no metabolismo do colesterol. Compostos sulfurados do alho e polifenólicos de uvas e vinhos tintos (procianidinas), do cacau, do chocolate e dos chás orientais, dentre outros, são importantes compostos relacionados a esses efeitos³⁸. Atuam também no controle das concentrações de hormônios esteroides e do metabolismo endócrino. As isoflavonas presentes na soja são uma alternativa para a terapia de reposição hormonal, tendo como efeitos benéficos a diminuição do risco de câncer, de doenças cardiovasculares e da osteoporose (inibem a atividade dos osteoclastos, células ósseas responsáveis pela reabsorção óssea)⁵⁸.

Os polifenóis apresentam atividades anti-inflamatórias. Dentre os potenciais mecanismos moleculares para essas atividades, pode-se incluir a

inibição da ativação do fator nuclear κ B (NF κ B), responsável por induzir a expressão de genes que codificam enzimas relacionadas à resposta inflamatória, como as cicloxigenases, as lipoxigenases e interleucinas⁶⁵.

Um dos efeitos mais estudados dos CBA é a sua capacidade de modular eventos epigenéticos, como a metilação do DNA, modificações pós-traducionais de histonas e, recentemente, a modulação pós-transicional por meio dos microRNA. Ao contrário do silenciamento transcricional por modificações genéticas, eventos epigenéticos não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA e são potencialmente reversíveis. A metilação aberrante do DNA pode levar a descontrole da expressão gênica e ter importantes implicações no controle da expressão de genes relacionados à carcinogênese, obesidade e diabetes tipo 2. Já a acetilação de histonas interfere no grau de compactação da cromatina, levando a transcrição ou silenciamento gênico, dependendo do resíduo de lisina acetilado ou metilado²³. Da mesma forma, microRNA podem atuar tanto como prejudiciais, quanto como promotores da homeostase metabólica. De forma interessante, CBA parecem modular tais mecanismos epigenéticos e, dessa forma, promover a saúde^{29,59}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atividade biológica dos compostos bioativos está intimamente relacionada com a sua biodisponibilidade. O conceito de biodisponibilidade integra muitas variáveis, como absorção intestinal, metabolismo pela microflora, metabolismo intestinal e hepático, natureza dos metabólitos circulantes, excreção pelas vias urinária e biliar, bem como a variabilidade genética individual. Integrar todas as informações e relacioná-las com os efeitos na saúde, possibilitando a elaboração de recomendações de consumo, são os desafios atuais.

Evidências se acumulam sobre os efeitos terapêuticos dos CBA, o que aumenta a importância do entendimento da biodisponibilidade desses compostos *in vivo*. Contudo, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas a respeito desse assunto. Esse pode constituir um campo promissor para novas pesquisas. É importante, também, ressaltar que a dieta perfaz

um papel fundamental no estilo de vida saudável, mas não é fator único. Exercícios regulares, redução do consumo de álcool e abolição do tabagismo são atitudes fundamentais para a obtenção de uma vida saudável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFMAN, L.; MILENKOVIC, D.; ROCHE H. M. Nutritional aspects of metabolic inflammation in relation to health-insights from transcriptomic biomarkers in PBMC of fatty acids and polyphenols. *Mol Nutr Food Res.* v. 58, n. 8, p. 1708-20, 2014.
2. ARABBI, P.R. et al. Flavonoids in vegetables foods commonly consumed in Brazil and estimated ingestion by the Brazilian population. *J. Agric. Food Chem.*, v. 52, n. 5, p.1124-31, 2004.
3. ATWELL, L. L.; HSU, A.; WONG, C. P.; et al. Absorption and chemopreventive targets of sulforaphane in humans following consumption of broccoli sprouts or a myrosinase-treated broccoli sprout extract. *Mol Nutr Food Res.* v. 59, n. 3, p. 424-33, 2015.
4. BAMIA, C.; LAGIOU, P.; JENAB, M.; et al. Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study. *Br J Cancer.* 112 Suppl, p. 1273-82, 2015.
5. BOREL, P.; DESMARCHELIER, C.; NOWICKI, M.; et al. Lycopene bioavailability Is associated with a combination of genetic variants. *Free Radic Biol Med.* 2015 Mar 12.
6. BOREU, P.; et al. Carotenoids in biological emulsions: solubility, surface-to-core distribution, and release from lipid droplets. *J. Lipid. Res.*, v. 37, p. 250-61, 1996.
7. CALABRISO, N.; SCODITTI, E.; MASSARO, M.; et al. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression. *Eur. J. Nutr.* 2015 Feb 28. [Epub ahead of print]
8. CANFIELD, L. M. et al. Incorporation of beta-carotene into mixed micelles. *Meth. Enzymol.*, v. 189, p.418-22, 1990.
9. CARRATU, E.; SANZINI, E. Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale. *Ann. Ist. Super Sanità*, v. 41, n. 1, p. 7-16, 2005.
10. CHEN, C.; KONG, A. N. T. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *TRENDS Pharmacol. Sci.*, v. 26, n. 6, p. 319-26.
11. CHEN, S.; ANDREASSON, E. Update on glucosinolate metabolism and transport. *Plant Physiol. Biochem.*, v. 39, p. 743-58, 2001.
12. CONAWAY, C. C. et al. Disposition of glucosinolates and sulphoraphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. *Nutr. Cancer*, v. 38, n. 2, p. 168-78, 2000.
13. COOPERSTONE, J. L.; RALSTON, R. A.; RIEDL, K. M.; et al. Enhanced bioavailability of lycopene when consumed as cis-isomers from tangerine compared to red tomato juice, a randomized, cross-over clinical trial. *Mol Nutr Food Res.* v. 59, n. 4, p. 658-69, 2015.
14. CRESPI, et al. Quercetin, but not its glycosides is absorbed from the rat stomach. *J. Agric. Food Chem.*, v. 50, p. 618-21, 2002.

15. D'ARCHIVIO, M. et al. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist super sAnItà*, v. 43, p. 348-361, 2007.
16. D'ARCHIVIO, M.; FILESI, C.; VARI, R.; et al. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int J Mol Sci.* v. 11, n. 4, p. 1321-42, 2010.
17. ERDMAN, J. W. et al. Absorption and transport of carotenoids. *Ann. NY Acad. Sci.*, v. 691, p. 76-85, 1993.
18. et al. Metabolism of anthocyanins by human gut microflora and their influence on gut bacterial growth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 15, p. 3882-90, 2012.
19. FERRUZZI, M. G. The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea. *Physiology & Behavior*, v. 100, p. 33-41, 2010
20. FURR H.C. & clark, R.M. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *J. Nutr. Biochem.*, v. 8, p. 364-77, 1997.
21. GEORGIEV, V.; ANANGA, A.; TSOLOVA, V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients.* v. 6, n. 1, p. 391-415, 2014.
22. GRAEFE, E. U. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycoside in humans. *J. Clin. Pharmacol.*, v. 41, p. 492-9, 2001.
23. GRUNSTEIN, M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature*, v. 389, n. 6649, p.349-52, 1997.
24. HASSIMOTO, N. M. A. Atividade antioxidante de alimentos vegetais. Estrutura e estudo da biodisponibilidade de antocianinas de amora silvestre (*morus sp*). São Paulo. Tese (doutorado). Universidade de São Paulo, 159p. 2005.
25. HIDALGO, M. J.; ORUNA-CONCHA, S.; KOLIDA, S.; et al. Metabolism of anthocyanins by human gut microflora and their influence on gut bacterial growth, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 15, p. 3882-3890, 2012.
26. HOE, V.H.K.H. et al. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 2220, p. 203-9, 1999.
27. HOLLMAN, P. C. et al. The sugar moiety is a major determinat of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Radic. Res.*, v. 31, p. 569-73, 1999.
28. HOLLMAN, P.C.; KATTAN, M. B. Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomed. Pharmacother.* v. 51, p. 305-10, 1997.
29. HOST, B.; WILLIAMSSON, G. A critical review of the bioavailability of glucosinolates and related compounds. *Nat. Prod. Rep.*, v. 21, p. 425-47, 2004.
30. HOWES, M. J.; SIMMONDS, M. S. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* v. 17, n. 6, p. 558-66, 2014.
31. IZUMI, T. et al. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J. Nutr.*, v. 130, p. 1695-9, 2000.
32. JOSEPH, S. V.; EDIRISINGHE, I.; Burton-Freeman, B. M. Fruit polyphenols: A review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Jan 23:0. [Epub ahead of print]
33. KHACHIK, F. et al. Isolation, structural elucidation, and partial synthesis of lutein dehydration products in extracts from human plasma. *Journal of chromatography B*, v. 670, p. 219-33, 1995.
34. KING-BATOON, A.; LESZCZYNSKA, J.M.; KLEIN, C. B. Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells. *Envir. and Mol. Mut.*, v. 49, p. 36-45, 2008.

35. LAMOTHE, S.; AZIMY, N.; BAZINET, L.; et al. Interaction of green tea polyphenols with dairy matrices in a simulated gastrointestinal environment. *Food Funct.* v. 5, n. 10, p. 2621-31, 2014.
36. LEO, M. A. et al. Carotenoids and tocopherols in various hepatobiliary conditions. *J. Hepatol.*, v. 23, p. 550-6, 1995.
37. LEONE, G. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Hematologica*, v. 87, p. 1324-37, 2002.
38. LHOSTE, E. F. et al. The activities of several detoxification enzymes are differentially induced by juices of garden cress, water cress and mustard in human HepG2 cell. *Chem. Biol. Interac.*, v. 150, p. 211-9, 2004.
39. MANACH, C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 79, p. 727-47, 2004.
40. MANACH, C. et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I Review of 97 intervention studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 81, p. 230S-42S, 2005.
41. MARES-PERLMAN, J. A. et al. The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. Symposium: Can lutein protect against chronic disease? v. 132, p. 517S-24S, 2002.
42. MARÍN, L.; MIGUÉLEZ, E. M.; VILLAR, C. J.; et al. Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties. *Biomed Res Int.* 2015;2015:905215. Epub 2015 Feb 23.
43. OLIVIERO, T.; VERKERK, R.; VERMEULEN, M.; et al. In vivo formation and bioavailability of isothiocyanates from glucosinolates in broccoli as affected by processing conditions. *Mol Nutr Food Res.* v. 58, n. 7, p. 1447-56, 2014.
44. ORNELAS-PAZ, J. J. et al. Impact of the Stage of Ripening and Dietary Fat on in Vitro Bioaccessibility of β -Carotene in 'Ataulfo' Mango. *J. Agric. Food Chem.*, v. 56, p. 1511-16, 2008.
45. PARKER, R. S. Absorption, Metabolism and transport of carotenoids. *FASEB J.*, v. 10, n. 5, p. 542-51, 1996.
46. PASSAMONTI, S. et al. The interaction of anthocyanins with bilitranslocases. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, v. 296, p. 631-6, 2002.
47. PENG, Y. M. et al. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. *Nutr. Cancer*, v. 23, p. 233-46, 1995.
48. PEREZ-GALVEZ, A.; MINGUEZ-MOSQUERA, M. I. Esterification of xanthophylls and its effect on chemical behavior and bioavailability of carotenoids in the human. *Nutr. Res.*, v. 25, p. 631-40, 2005.
49. PISKULA, M. K. et al. Daidzein and genistein but not their glucosides are absorbed from the rat stomach. *FEBS Lett.*, v. 447, p. 287-91, 1999.
50. RICHELLI, M. et al. Hidrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by betaglycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in post-menopausal women. *J. Nutr.*, v. 132, p. 2587-92, 2002.
51. RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Carotenoides y preparación de alimentos: la retención de los carotenoides provitamina A en alimentos preparados, procesados y almacenados. Campinas: USAID, 1999.
52. ROUZAND, G. et al. Influence of plant and bacterial myrosinase activity on the metabolic fate of glucosinolate in gnotobiotic rats. *Bri. J. Nutr.*, v. 90, p. 395-404, 2003.

53. RUNGAPAMESTRY, V. et al. Influence of cooking duration of cabbage and presence of colonic microbiota on the excretion of N-acetylcysteine conjugates of allyl isothiocyanate and bioactivity of phase 2 enzymes in F344 rats. *Bri. J. Nutr.*, v. 99, p. 773-81, 2008.
54. SANTOS-BUELGA, C.; SCALBERT, A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J. Sci. Food Agric.*, v. 80, p. 1094-117, 2000.
55. SCALBERT, A.; WILLIANSO, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.*, v. 130, p. 2073S-85S, 2000.
56. SETCHELL, K. D. et al. Bioavailability of pure isoflavones in health humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J. Nutr.*, v. 131, p. 1362S-75S, 2001.
57. SETCHELL, K. D. R.; BROWN, N. M.; ZIMMER-NECHEMIAS, L.; et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability, *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 76, n. 2, p. 447-453, 2002.
58. SILBERBERG, M. et al. The bioavailability of polyphenols is highly governed by capacity of the intestine and of the liver to secrete conjugated metabolites. *Eur. J. Nutr.*, v. 45, p. 88-96, 2006.
59. SOMEKAWA, Y. et al. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet. Gynecol.*, v. 97, n. 1, p. 109-15, 2001.
60. WANG, Y.; LI, Y.; LIU, X.; CHO, W.C. Genetic and epigenetic studies for determining molecular targets of natural product anticancer agents. *Curr Cancer Drug Targets*, jun. 2013; v. 13, n. 5, p. 506-18.
61. WASSERMAN, W. W.; FAHL, W. E. Funcional antioxidant responsive elements. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 94, p. 5361-66, 1997.
62. WILKINSON, A.P.; GEE, J.M.; DUPONT, M.S. et al. Hydrolysis by lactase phlorizin hydrolase is the first step in the uptake of daidzein glucosides by rat small intestine in vitro. *Xenobiotica*, mar. 2003; v. 33, n. 3, p. 255-64.
63. WILLIAMSSON, G.; MANACH, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II Review of 93 intervention studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 81, p. 243S-55S, 2005.
64. XIA, B.; ZHOU, Q.; ZHENG, Z.; YE, L.; HU, M.; LIU, Z. A novel local recycling mechanism that enhances enteric bioavailability of flavonoids and prolongs their residence time in the gut. *Mol Pharm*, nov. 2012, v. 9, n. 11, p. 3246-58. doi: 10.1021/mp300315d. Epub 2012 Oct 24.
65. YE, L.; ZHANG, Y. Total intracellular accumulation levels of dietary isothiocyanates determine their activity in elevation of cellular glutathione and induction of phase 2 detoxification enzymes. *Carcinogenesis*, v. 22, n. 12, p. 1987-92, 2001.
66. YOON, J. H.; BAEK, S. J. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yosei Med. J.*, v. 46, n. 5, p. 585-96, 2005.
67. YOUNG, A.; BRITTON, G. *Carotenoids in photosynthesis*. New York: Chapman & Hall, p. 206, 1993.
68. ZHANG, Y. Molecular mechanism of rapid cellular accumulation of anticarcinogenic isothiocyanates. *Carcinogenesis*, v. 22, n. 3, p. 425-31, 2001.

69. ZHANG, Y.; CALLWAY, E. C. High cellular accumulation of sulphoraphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate. *Biochem. J.*, v. 364, p. 301-7, 2002.
70. ZUBIK, L.; MEYDANI, M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 1459-65, 2003.

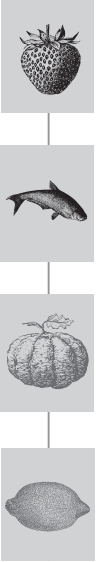


Parte

4



NUTRIENTES EM SITUAÇÕES ESPECIAIS



NUTRIÇÃO E SISTEMA IMUNE

Marcelo Macedo Rogero

INTRODUÇÃO

O sistema imune, ante a invasão de um patógeno, desencadeia respostas imunes celulares específicas e não específicas, que envolvem diferentes tipos celulares, como granulócitos, macrófagos e linfócitos. As complexas interações entre essas células são coordenadas pela liberação de citocinas e de outros mediadores. Nesse contexto, constata-se que a nutrição tem papel relevante na modulação da resposta imune e inflamatória em diferentes tipos de doenças, uma vez que nutrientes modulam sistemas de defesa celular e humoral, pela alteração da formação de mediadores inflamatórios ou pela interferência nas vias de transdução de sinais celulares. Desse modo, verifica-se que nutrientes podem apresentar ação imunomoduladora pelo aumento da resposta mediada por células, pela alteração do balanço entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, pela redução da excessiva ativação do fator de transcrição designado fator nuclear κB (NF- κB) e pela atenuação da depleção de nutrientes teciduais. Nesse contexto, destacam-se alguns nutrientes, como os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, os aminoácidos arginina e glutamina, e a vitamina D.

SISTEMA IMUNE

O sistema imune é caracterizado por sua versatilidade e tem como finalidade proteger o indivíduo contra microrganismos patogênicos e células tumorais, ao mesmo tempo que apresenta grande variedade de células e de moléculas que possuem capacidade específica de reconhecimento e de eliminação de antígenos. Essas células e moléculas atuam de modo conjunto em uma rede dinâmica, cuja complexidade assemelha-se àquela observada no sistema nervoso central¹.

Funcionalmente, uma resposta imune apresenta duas etapas relevantes: reconhecimento e resposta. O reconhecimento imune é caracterizado por sua especificidade, sendo capaz de reconhecer sutis diferenças químicas, que distinguem um microrganismo de outro. Além disso, o sistema imune tem capacidade de discriminar moléculas estranhas de proteínas e células do próprio organismo⁶.

Uma vez que um organismo estranho tenha sido reconhecido, o sistema imune recruta uma variedade de células e de moléculas para iniciar uma resposta efetora, que visa eliminar ou neutralizar o patógeno. Nesse sentido, o sistema imune é capaz de converter o evento de reconhecimento inicial em uma variedade de respostas efetoras, sendo cada uma dessas específica para cada tipo de patógeno. A posterior exposição do organismo ao mesmo patógeno induz uma resposta de memória, que é caracterizada por uma rápida reação imune que provoca a eliminação do patógeno e previne a ocorrência posterior da infecção³⁸.

As respostas imunes são elaboradas primariamente pelos leucócitos, que compreendem diferentes tipos celulares (Quadro 38.1). Os leucócitos são encontrados em diversos órgãos e tecidos linfoides, bem como na circulação sanguínea e linfática. Essas células se originam a partir de células-tronco presentes na medula óssea e, posteriormente, sofrem maturação e diferenciação em tecidos linfoides primários, como o timo e a medula óssea. Além disso, essas células interagem com outras células e agentes estranhos em tecidos linfoides secundários (linfonodos, baço, intestino)^{9,38}.

Quadro 38.1. Leucócitos presentes na circulação sanguínea⁴⁴

Células	% leucócitos circulantes	Células ($\times 10^3$)/mm³ de sangue	Funções primárias
Granulócitos:	60 – 70	3 – 5,5	Fagocitose
Neutrófilos	90% dos granulócitos	0,05 – 0,25	Fagocitose de parasitas
Eosinófilos	2,5% dos granulócitos	0,02	Produção de fator quimiotático
Basófilos	0,2% dos granulócitos		Reações alérgicas
Monócitos	10 – 15	0,15 – 0,6	Fagocitose Apresentação de antígenos Produção de citocinas Citotoxicidade
Linfócitos	20 – 25	1 – 2,5	Ativação de linfócitos Produção de citocinas Citotoxicidade Memória Reconhecimento de antígenos

Imunidade inata e adquirida

O organismo protege-se contra microrganismos por meio de diferentes mecanismos. Alguns desses mecanismos de proteção compreendem a imunidade inata ou natural. A imunidade inata apresenta quatro tipos de barreiras de defesa: anatômica, fisiológica, fagocítica e inflamatória (Quadro 38.2). Os linfócitos T e B respondem pela imunidade adquirida do organismo. As células T fazem parte da resposta imunológica celular e proliferam ativamente, quando estimuladas fisiologicamente por interleucina (IL)-2 ou por mitógenos, como a concanavalina A. Os linfócitos B são os precursores das células produtoras de anticorpos^{6,38}.

Quadro 38.2. Resumo das defesas imunes não específicas

Tipo	Mecanismo
Barreiras anatômicas Pele	Barreira mecânica que retarda a entrada de microrganismos Ambiente ácido (pH 3-5) retarda o crescimento de microrganismos Microbiota normal compete com microrganismos por nutrientes e adesão em locais específicos Muco com capacidade de reter patógenos
Barreiras fisiológicas Temperatura pH baixo Mediadores químicos	Temperatura normal do organismo inibe o crescimento de alguns patógenos Febre inibe o crescimento de alguns patógenos A acidez do estômago promove a morte da maioria dos patógenos ingeridos Lisozima cliva a parede celular de bactérias. Interferon induz um estado antiviral em células não infectadas O sistema complemento lisa microrganismos ou facilita a fagocitose (opsonização) Receptores do tipo Toll reconhecem moléculas de patógenos
Barreira fagocítica/ endocítica	Várias células internalizam (endocitose) e degradam macromoléculas de patógenos Células especializadas (monócitos, neutrófilos e macrófagos) internalizam (fagocitose), matam e digerem microrganismos
Barreiras inflamatórias	A lesão tecidual e a infecção provocam o extravasamento de água e de proteínas, a partir do vaso sanguíneo para o tecido, bem como o influxo de células do sangue para o local afetado

A imunidade inata é a mais antiga linha de defesa, sendo altamente conservada entre as diferentes espécies. Consiste principalmente em células

fagocíticas, em proteínas presentes no sangue e em células *natural killer* (NK). Dentre as estratégias presentes na resposta imune inata, destaca-se a capacidade de reconhecimento de estruturas moleculares típicas presentes em patógenos. Os mecanismos da imunidade inata são disparados rapidamente após o organismo ter sido invadido por um patógeno, sendo a fagocitose o principal mecanismo da imunidade inata. Nesse processo, o microrganismo é coberto com proteínas presentes no sangue, como proteínas do sistema complemento, que induzem a lise do patógeno ou a liberação de enzimas com ação citolítica, a partir de células *killer*^{5,7}.

A imunidade adaptativa é baseada em receptores altamente específicos para determinadas regiões (epítomos) dos patógenos. Esses receptores estão presentes em células (linfócitos T e B) ou são secretados (anticorpos produzidos por linfócitos B). Diante de um processo infeccioso, linfócitos T e B se proliferam e produzem elevado número de células-filhas idênticas (expansão clonal)¹.

Eventos fisiológicos relacionados à resposta imune

Diante da invasão de patógenos, o organismo é capaz de desencadear diversas respostas fisiológicas. Nesse sentido, destacam-se três eventos que influem na evolução do paciente e são iniciados pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α ³:

- Formação de um ambiente hostil para patógenos.
- Liberação, a partir de fontes endógenas, de nutrientes para o sistema imune.
- Fortalecimento dos sistemas de defesa e de controle contra a lesão de tecidos saudáveis.

Posteriormente à destruição do patógeno, o organismo desencadeia a ativação de sistemas inibitórios, que visam terminar a resposta imune. Os sistemas de controle incluem a secreção de citocinas anti-inflamatórias – por exemplo, IL-10 –, síntese de antagonistas de receptores (ra) de citocinas – por

exemplo, IL-1ra –, secreção de glicocorticoides e diminuição da ativação do fator de transcrição designado fator nuclear κ B (NF- κ B), pelo aumento das defesas antioxidantes^{14,42}.

Não obstante, existem situações clínicas nas quais a resposta imune pode acarretar prejuízo ao hospedeiro em uma situação de infecção: imunossupressão e hiperinflamação, lesão oxidativa, e excessiva perda de componentes teciduais. Além disso, há relação entre a perda excessiva de massa magra e o aumento de mortalidade. Pacientes com sepsis apresentam evidente desequilíbrio entre a síntese de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, o que está relacionado à falha na manutenção das defesas antioxidantes e à elevada atividade do fator de transcrição NF- κ B^{15,42,52}.

EXAMES PARA AVALIAÇÃO DA IMUNOCOMPETÊNCIA

Os biomarcadores relativos à avaliação da função imunológica podem ser classificados em três categorias: alta, média e baixa adequação (Quadro 38.3). Nesse contexto, a síntese de imunoglobulinas séricas específicas para uma vacina, a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio HTT, a concentração de IgA secretória salivar total ou específica para uma vacina e a resposta para patógenos atenuados são classificadas como marcadores de alta adequação. Entre os biomarcadores de adequação média, destacam-se a atividade citotóxica de células NK, o *burst* oxidativo de fagócitos, a proliferação de linfócitos e o modelo de síntese de citocinas a partir de células imunes ativadas. É fundamental destacar que a análise de um único biomarcador de imunocompetência não permite caracterizar a função imunológica de um indivíduo. Portanto, a combinação de parâmetros de alta e média adequação é considerada a melhor intervenção para a avaliação da imunocompetência em estudos de intervenção nutricional em humanos².

Quadro 38.3. Biomarcadores da função imunológica em humanos²

Método	Reprodutibilidade (coeficiente de variação)%	Precisão	Vantagens	Desvantagens
Contagem de células e subclasses de leucócitos	2 – 5%	Muito boa	Determinação automatizada rápida	Não fornece informações sobre a função celular
Fagocitose de neutrófilos	5 – 10%	Moderada	Ensaio simples	Não necessariamente se relaciona com a capacidade de <i>killing</i> . Apenas mede % de células ativadas
<i>Burst</i> oxidativo de neutrófilos ou monócitos	5 – 10%	Muito boa	Resultado é relacionado à capacidade de <i>killing</i>	Atividade depende da dose e do tipo de estímulo utilizado
Degranulação de neutrófilos	~10%	Boa	Excelente parâmetro de avaliação funcional	Tempo elevado de ensaio
Expressão na membrana plasmática de moléculas de classe II do complexo de histocompatibilidade principal	Não conhecida	Boa	Relacionada à atividade de apresentação de antígenos por monócitos	—
Síntese de citocinas a partir de monócitos ou linfócitos	5 – 10%	Moderada	—	Tempo elevado de ensaio
Proliferação de linfócitos	~10%	Moderada	—	Ensaio necessita de diversos dias de incubação

(continua)

Quadro 38.3. Biomarcadores da função imunológica em humanos² (continuação)

Método	Reprodutibilidade (coeficiente de variação)%	Precisão	Vantagens	Desvantagens
Síntese de anticorpos por linfócitos	10 – 20%	Moderada	—	Tempo elevado de ensaio
Atividade citolítica de células NK	5 – 10%	Boa	—	Ensaio necessita de células-alvo marcadas com ⁵¹ Cr
Proteínas do complemento séricas	2 – 5%	Muito boa	Ensaio turbidimétrico simples	—
Imunoglobulinas séricas (IgA, IgG e IgM totais)	2 – 5%	Muito boa	Ensaio turbidimétrico simples	Não fornece informação sobre a concentração de anticorpos específicos para determinado antígeno
IgA salivar	~10%	Moderada	Ensaio Elisa simples	Concentração de IgA salivar é afetada pela taxa de fluxo da saliva
Resposta de anticorpos específicos para vacinação	5 – 10%	Boa	Resultado é relacionado à imunidade humoral <i>in vivo</i>	Resposta apenas específica para o antígeno testado; teste não pode ser repetido no mesmo indivíduo
Resposta de hipersensibilidade do tipo tardia ante a injeção de antígenos na pele	Não conhecida	Moderada	Resultado é relacionado à imunidade mediada por células <i>in vivo</i>	Medidas devem ser feitas 24 – 48 horas após a injeção

(continua)

Quadro 38.3. Biomarcadores da função imunológica em humanos² (continuação)

Método	Reprodutibilidade (coeficiente de variação)%	Precisão	Vantagens	Desvantagens
Incidência de infecção por autoavaliação de sintomas relacionados a infecções do trato respiratório superior	Não conhecida	Ruim	Simple e de baixo custo Apenas necessita de questionários	Presença de outras variáveis na interpretação dos resultados

NUTRIÇÃO E IMUNOCOMPETÊNCIA

Previamente à análise dos efeitos da nutrição sobre as respostas imune e inflamatória, cabe ressaltar quais áreas relacionadas com a imunocompetência podem ser moduladas por nutrientes específicos. Nesse sentido, destacam-se três locais de ação: integridade das mucosas, função de defesa celular e inflamação local ou sistêmica. A funcionalidade da mucosa intestinal representa a primeira linha de defesa contra a translocação de patógenos, sendo considerada relevante em relação à administração inicial de nutrição enteral em pacientes gravemente enfermos. Além disso, disponibilidade suficiente de substratos adequados é considerada, atualmente, a principal ferramenta na manutenção da estrutura e da funcionalidade das mucosas. Componentes essenciais das respostas inflamatória e imune são representados pela ativação de sistemas, como de coagulação e complemento^{15,52}. Além disso, diversos mediadores estão envolvidos, incluindo citocinas, eicosanoides, fator ativador plaquetário e óxido nítrico (NO), bem como cininas e aminas vasoativas. A resposta inflamatória sistêmica pode prejudicar a microcirculação, a troca gasosa pulmonar, a permeabilidade vascular, a coagulação e a utilização de substratos e, desse modo, pode influenciar a função orgânica. Assim, conclui-se que a escolha seletiva – quantitativa e qualitativamente – de determinados

nutrientes (Quadro 38.4) que atuam como precursores de mediadores é capaz de modular as respostas inflamatória e imune³⁵.

Quadro 38.4. Exemplos de nutrientes imunomoduladores

Nutrientes	Comentário	Funções principais ou efeitos
Arginina	Síntese endógena é diminuída em indivíduos com sepse ou traumas	Precursor de poliaminas, ácidos nucleicos, aminiócidos envolvidos na síntese de tecido conectivo e óxido nítrico Secretagogo para os hormônios insulina, prolactina e GH Aumenta o número e a funcionalidade de linfócitos T Melhora o processo de cicatrização
Glutamina	Condições catabólicas estão associadas a marcante declínio das concentrações plasmática e muscular de glutamina	Precursor de glutatona, purinas, pirimidinas, nucleotídeos e aminoácidos Principal combustível metabólico para enterócitos, colonócitos e células do sistema imune Mais relevante substrato para amoniogênese renal Protege a integridade estrutural e funcional da mucosa intestinal Mantém ou aumenta as funções imunes, especialmente aquelas associadas à imunidade mediada por células
Vitamina D	Linfócitos T ativados e células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, apresentam expressão do receptor de vitamina D (VDR)	Doenças autoimunes como doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa) e esclerose múltipla são agudamente afetadas por alterações no <i>status</i> de vitamina D e na sinalização do VDR Anti-inflamatório

(continua)

Quadro 38.4. Exemplos de nutrientes imunomoduladores (*continuação*)

Nutrientes	Comentário	Funções principais ou efeitos
Nucleotídeos	Síntese <i>de novo</i> é prejudicada em estados catabólicos	Precusores de RNA e DNA. Protegem a integridade estrutural e funcional da mucosa intestinal. Mantêm ou aumentam a função imune, especialmente aquela associada à imunidade mediada por células
Ácidos graxos ômega-3	Prontamente incorporados em membranas celulares, frequentemente à custa do ácido araquidônico (ômega-6) Suscetível a peroxidação, devido ao alto grau de insaturação (portanto, é relevante manter um adequado estado nutricional relativo a antioxidantes)	Antagonizam a síntese de eicosanoides inflamatórios a partir do ácido araquidônico (ômega-6) Precusores de uma família alternativa de eicosanoides que frequentemente apresentam efeitos biológicos fracos Podem prevenir imunossupressão em algumas situações

MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE POR NUTRIENTES

Arginina

A L-arginina é um aminoácido básico em fluidos biológicos. Sua concentração é relativamente alta em frutos do mar, oleaginosas, sementes, algas, carne bovina e isolado proteico de soja. Todavia, a concentração desse aminoácido é baixa no leite da maioria dos mamíferos, incluindo bovinos, humanos e suínos. Em humanos, a ingestão diária média de arginina é de 5 gramas e a concentração plasmática de arginina é de aproximadamente

75 $\mu\text{M/L}$, sendo esse valor influenciado pelo estado nutricional. Cabe ressaltar que, em estados hipermetabólicos e em condições de aumento do *turnover* proteico, torna-se necessário o fornecimento exógeno de arginina. Tal fato caracteriza a arginina como um aminoácido condicionalmente essencial^{33,49}.

No que concerne às funções metabólicas da arginina, destacam-se as relacionadas ao metabolismo proteico, uma vez que esse aminoácido participa da síntese proteica, do metabolismo do ciclo da ureia, da síntese de óxido nítrico, de creatina e de poliaminas e da estimulação da secreção do hormônio de crescimento. A arginina também apresenta capacidade imunoes timulatória e timotrófica, além desse aminoácido ser precursor da prolina e da hidroxiprolina, que são necessárias para a síntese de tecido conectivo³³.

Metabolismo da arginina

Quantidade significativa de glutamina utilizada pelo intestino é metabolizada para citrulina, que é liberada dentro da circulação portal. A captação de citrulina pelo rim é de aproximadamente 83% da quantidade total liberada pelo intestino, sendo o rim o órgão primário responsável pela manutenção da concentração plasmática de arginina, uma vez que ele sintetiza arginina a partir da citrulina e libera esse aminoácido na circulação sanguínea^{66,68}.

A arginina é um constituinte do ciclo da ureia. Nesse ciclo, a adição de amônia para ornitina sintetiza citrulina; a adição de amônia para citrulina sintetiza arginina; e a perda desses dois grupos NH na forma de ureia, a partir da arginina, é utilizada para sintetizar a ornitina. No tecido hepático, a atividade da enzima arginase é elevada, ao mesmo tempo em que se verifica que a concentração hepática de arginina é relativamente baixa, aliada à liberação reduzida de arginina dentro do *pool* de aminoácidos circulantes. Desse modo, conclui-se que a concentração tecidual de arginina e a atividade da enzima arginase nos tecidos são inversamente relacionadas. Além disso, verifica-se que rim e músculo têm 1% do conteúdo de arginase e dez vezes o conteúdo de arginina, quando comparados ao tecido hepático^{10,66,68}.

Arginina e imunidade

Duas vias do metabolismo da arginina têm sido identificadas como críticas para as ações imunomodulatórias desse aminoácido *in vivo* (Figura 38.1). Primeiro, a via da arginase, na qual a arginina é convertida em ureia e ornitina, que gera poliaminas, pela ação da enzima ornitina descarboxilase. Essa via de síntese de poliaminas pode ser o mecanismo pelo qual linfócitos aumentam a sua mitogênese. Além disso, poliaminas parecem exercer papel-chave na divisão celular, na replicação de DNA e na regulação do ciclo celular⁶⁸.

Segundo, a arginina é o único substrato para a síntese de óxido nítrico (NO) em sistemas biológicos. A arginina atua como substrato na reação catalisada pela enzima NO sintase, resultando na formação de NO e citru-

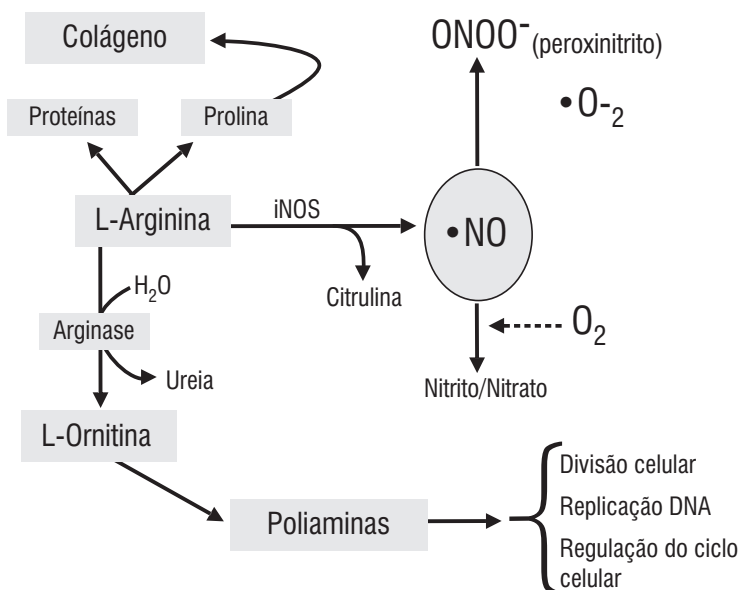


Figura 38.1. Principais vias metabólicas do aminoácido arginina em células do sistema imune²⁶.

lina. O NO é uma molécula ubíqua, com funções relevantes na manutenção do tônus vascular, no sistema da coagulação, no sistema imune e no trato digestório. Em relação ao sistema imune, verifica-se que o NO apresenta papel relevante na regulação da inflamação e da imunidade. Durante processos inflamatórios, a enzima NO sintase indutível (iNOS) – presente em macrófagos e neutrófilos – forma NO a partir da arginina, o que caracteriza esse aminoácido como um nutriente imunomodulador, enquanto a ingestão inadequada de arginina prejudica a síntese de NO por meio da reação catalisada tanto pela NOS constitutiva quanto pela iNOS em mamíferos⁶⁷.

A arginina regula a síntese de anticorpos por linfócitos B, a expressão de receptores em linfócitos T, a proliferação de linfócitos T e o desenvolvimento de linfócitos B. Além disso, ela é necessária para a defesa contra vírus, bactérias, fungos, células tumorais, protozoários e parasitas. A suplementação com arginina melhora a cicatrização e a resposta imune celular, reduz a disfunção de linfócitos T induzida por trauma e crescimento bacteriano e aumenta a fagocitose e a citotoxicidade de células NK e células *killer* ativadas por linfocinas⁴¹.

A suplementação de arginina (1 e 2%) por meio da dieta, para ratos com sepse ou tumor, promoveu o aumento do peso e do número de linfócitos do timo, a proliferação de linfócitos T, a citotoxicidade de células específicas (linfócitos T, macrófagos e células NK), a síntese de IL-2, a expressão do receptor de IL-2 e a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio⁴¹. Em relação à suplementação de arginina em humanos, os resultados são bastante contraditórios. Heyland et al.³⁵ sugerem que a suplementação de arginina aumenta a produção de NO, o que amplifica a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e, conseqüentemente, aumenta a mortalidade em pacientes com sepse.

A partir de 5 metanálises relacionadas aos resultados clínicos oriundos da suplementação de arginina, constata-se que esta intervenção nutricional promove redução de complicações infecciosas, uso de ventilação mecânica e do tempo de permanência hospitalar^{4,36,37,48,71}. De modo geral, os resultados sugerem que a maioria dos pacientes em unidade de tratamento intensivo e pacientes com cirurgias eletivas pode ser beneficiada com a suplementação

de arginina devido à redução de risco de infecções. Por outro lado, uma recomendação altamente controversa refere-se ao uso de arginina em pacientes com sepse devido ao potencial prejudicial desta intervenção nutricional em provocar aumento da concentração sanguínea de NO. Além disso, pacientes hemodinamicamente instáveis em unidade de tratamento intensivo não devem receber suplementação de arginina⁷².

Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (α -linolênico) e ômega-6 (linoleico) são considerados essenciais para o ser humano, uma vez que não são sintetizados pelo organismo e a ausência de sua ingestão acarreta sintomas clínicos adversos. No que concerne à imunomodulação mediada pelos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, destacam-se os ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA), presentes em quantidades significativas em peixes de águas frias e no óleo de peixe. Cabe ressaltar que, entre os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, aqueles obtidos a partir do óleo de peixe (EPA e DHA) são biologicamente mais potentes que o ácido α -linolênico no tocante à modulação da resposta inflamatória¹⁷.

Inflamação, DHA e EPA

Os ácidos graxos EPA e DHA atenuam a resposta inflamatória por meio de diferentes mecanismos, como a alteração da constituição de fosfolípidios presentes na membrana plasmática celular, o que influencia diretamente a síntese de mediadores inflamatórios derivados de lipídios, como as prostaglandinas (PG), os tromboxanos (TX) e os leucotrienos (LT), que, conjuntamente, são designados eicosanoides. Aliado a este fato, os ácidos graxos EPA e DHA têm a capacidade de diminuir a ativação do fator de transcrição NF- κ B, o qual promove a ativação transcricional de genes que codificam proteínas com ação pró-inflamatória, como o TNF- α e a IL-1 β ¹¹.

A suplementação com óleo de peixe provoca uma competição entre o EPA e o ácido araquidônico (ômega-6) como precursores da síntese de eicosanoides. Essa competição favorece a síntese de PG e LT das séries 3 e 5, respectivamente, em detrimento de PG e TX de série 2 e LT da série 4, que apresentam propriedades pró-inflamatórias (Figura 38.2). O ácido araquidônico é, potencialmente, pró-inflamatório, enquanto a presença de ácidos graxos poli-insaturados EPA e DHA limita esse efeito, uma vez que PG e TX de série 3 e LT de série 5 têm potencial pró-inflamatório reduzido (Figura 38.2). Cabe ressaltar que a imunomodulação exercida por AGPI

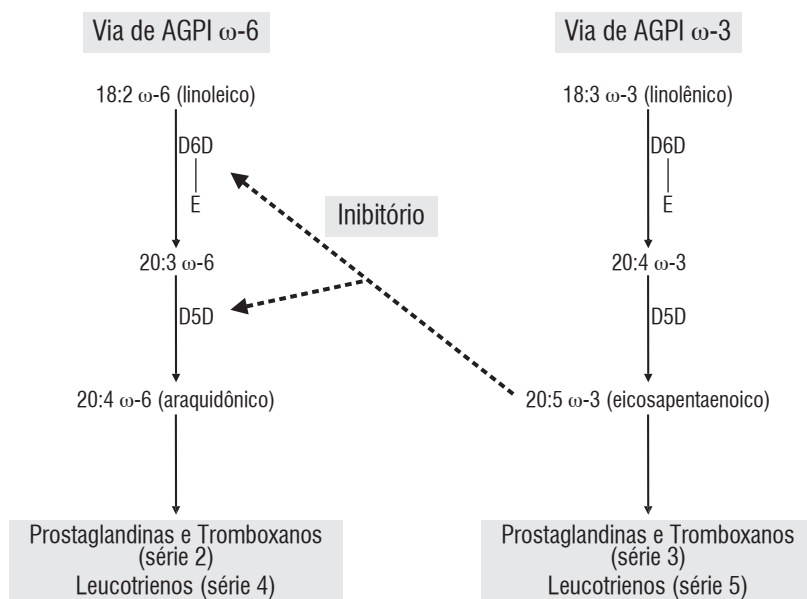


Figura 38.2. Vias metabólicas de ácidos graxos essenciais a partir de precursores ômega-6 e ômega-3. Ácido araquidônico (ômega-6) é potencialmente pró-inflamatório, enquanto a presença de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ômega-3 limita esse efeito, uma vez que prostaglandinas e tromboxanos de série 3 e leucotrienos de série 5 apresentam potencial pró-inflamatório reduzido. (D6D= Δ^6 dessaturase; D5D= Δ^5 dessaturase; E= elongase)⁴⁷.

é dependente da razão ácidos graxos poli-insaturados ômega-3:ômega-6 presentes em emulsões lipídicas. Uma razão balanceada de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3:ômega-6 de 1:2 não prejudica a resposta imune, enquanto uma quantidade elevada de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 ou de ômega-6 pode exercer efeitos imunossupressivos⁴⁷.

A proporção exata de ácido araquidônico em células do sistema imune varia de acordo com o tipo celular e a fração lipídica analisada. Os fosfolípidios de células mononucleares purificadas a partir de sangue humano (uma mistura aproximada de 70:20:10 de linfócitos T, linfócitos B e monócitos, respectivamente) contêm 6 a 10% de ácido linoleico, 1 a 2% de ácido diomo-gama-linolênico e 15 a 25% de ácido araquidônico. Por outro lado, as proporções de ácidos graxos ômega-3 são baixas: o ácido α -linolênico é raro e EPA e DHA compreendem apenas 0,1 a 0,8% e 2 a 4%, respectivamente¹².

Estudos com animais demonstram que o aumento da disponibilidade de ácidos graxos ômega-3 na dieta (p. ex., pela ingestão de óleo de peixe) resulta em diminuição da proporção de ácido araquidônico e aumento da proporção de ácidos graxos ômega-3 em fosfolípidios de células do sistema imune. Quando o óleo de peixe é fornecido na dieta humana, a proporção de EPA e DHA em células do sistema imune é significativamente aumentada. Cabe ressaltar que essa incorporação de ácidos graxos de cadeia longa ômega-3 ocorre, em grande parte, à custa de ácido araquidônico^{32,63}.

Modulação da resposta imune e inflamatória por meio da suplementação de óleo de peixe

Os benefícios potenciais da suplementação de óleo de peixe (fonte de EPA e DHA) têm sido reportados em diversos processos inflamatórios e imunológicos⁶³. Por causa do efeito imunossupressivo do óleo de peixe, verificou-se que a contínua infusão de uma emulsão lipídica baseada nesse óleo acarretou 50% de prolongamento da sobrevivência de transplante em um modelo de alo-transplante de coração de ratos. Além disso, o óleo de peixe tem demonstrado suprimir diversos marcadores da função imune, incluindo a proliferação *ex*

vivo de linfócitos, a atividade citotóxica de linfócitos T, a atividade de células NK e a produção de citocinas em animais de laboratório^{17,32}.

Os efeitos da suplementação de óleo de peixe sobre a resposta inflamatória têm sido investigados em pacientes com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras. No que concerne à artrite reumatoide – doença inflamatória com etiologia idiopática, que envolve múltiplas articulações sinoviais – constata-se que pacientes submetidos à suplementação de óleo de peixe têm redução dos sintomas e da concentração sérica da IL-1 β . Sendo assim, o óleo de peixe parece ter um efeito benéfico em artrite reumatoide estável e deve ser considerado um adjuvante terapêutico se combinado com a terapia convencional¹⁸.

Doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e colite ulcerativa, caracterizam-se por apresentar diferentes mediadores lipídicos e citocinas pró-inflamatórias que participam do desenvolvimento de lesões crônicas no intestino. Em modelos experimentais, o óleo de peixe demonstrou ser efetivo em reduzir a geração de eicosanoides, com propriedades inflamatórias, e em atenuar a lesão do órgão. Em um modelo de infusão intravenosa, a emulsão lipídica rica em ácido α -linolênico diminuiu a geração de leucotrieno B4 e reduziu a lesão macroscópica da parede do cólon^{18,28}.

Em relação ao estudo da fisiopatologia das doenças alérgicas, constata-se o papel relevante dos eicosanoides sintetizados a partir do ácido araquidônico – PGD₂, LTC₄, D₄ e E₄ –, que são sintetizados por células que atuam na asma, como mastócitos, e representam importantes mediadores da broncoconstrição asmática. Além disso, PGE₂ regula a atividade de linfócitos, promovendo alterações significativas durante o desenvolvimento do processo alérgico. Uma vez que ácidos graxos ômega-3 antagonizam os efeitos do ácido araquidônico, é sugerida a utilização de óleo de peixe no tratamento ou na redução do risco do desenvolvimento de doenças alérgicas^{13,18,28}.

Nesse contexto, têm sido realizados diversos estudos de ingestão de óleo de peixe em indivíduos asmáticos. Contudo, apesar desses estudos demonstrarem alterações induzidas pela ingestão de óleo de peixe na síntese de alguns mediadores inflamatórios, a maioria revelou impacto clínico limitado. Em contraste, alguns estudos têm demonstrado melhora clínica

significativa em certos grupos de pacientes, o que sugere que esse tipo de intervenção possa ser útil em conjunção com outras terapias baseadas em medicamentos e dieta. Cabe ressaltar que alguns pacientes asmáticos não respondem satisfatoriamente à ingestão de ácidos graxos ômega-3, em alguns casos, apresentando piora da função respiratória. Desse modo, conclui-se que existem indivíduos asmáticos que respondem positivamente à intervenção dietoterápica com óleo de peixe, enquanto outros podem ser prejudicados por tal intervenção^{16,18,28}.

Uma metanálise com 340 pacientes gravemente enfermos evidenciou redução significativa no tempo de permanência hospitalar e de ventilação mecânica em pacientes tratados com AGPI ômega 3 em comparação ao uso de uma dieta padrão²¹. Um recente estudo clínico com 106 pacientes com sepse que associou AGPI ômega 3 e antioxidantes por via enteral demonstrou significativa redução na gravidade do quadro de sepse e da falência respiratória e cardiovascular em comparação ao grupo controle, apesar da ausência de diferença significativa no tocante à mortalidade entre os grupos⁷³. O uso de AGPI ômega 3 em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo parece diminuir as taxas de mortalidade⁶⁴. Tais resultados acarretaram a recomendação pela ASPEN de inclusão de AGPI ômega 3 (com antioxidantes) em dietas enterais para pacientes com lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo^{36,46}. Todavia, a formulação, a dosagem e a duração da suplementação ainda são controversas.

Glutamina

A glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial que apresenta dois grupos amino: um grupo α -amino e um grupo amida terminal facilmente hidrolisável. Essas características ressaltam as funções da glutamina como um veículo de transporte de nitrogênio e carreadora de amônia. É o aminoácido livre mais abundante no músculo e no plasma humano, sendo também encontrado em concentrações relativamente altas em muitos outros tecidos. A concentração plasmática de glutamina constitui aproximadamente

20% do total de aminoácidos livres; após jejum de doze horas, a concentração plasmática se encontra entre 500 e 750 $\mu\text{mol/L}$, sendo esta dependente do balanço entre a liberação e a captação de glutamina pelos vários órgãos e tecidos do organismo. A glutamina está presente na composição de proteínas vegetais e animais. Por exemplo, considerando a porcentagem da proteína pelo seu número de aminoácidos, verifica-se que a glutamina representa 35,1% da gliadina presente no trigo; 24,2% da proteína do feijão; 9,6% da glicinina presente na soja; 8,9% da β -caseína presente no leite de vaca; 3,8% da ovalbumina presente no ovo de galinha; e 2,9% da actina presente no músculo esquelético^{51,60}.

A síntese endógena da glutamina ocorre, principalmente, no músculo esquelético, nos pulmões, no fígado, no cérebro e, possivelmente, no tecido adiposo, os quais contêm atividade da enzima glutamina sintetase, que catalisa a reação de síntese de glutamina a partir de amônia e glutamato, na presença de ATP (Figura 38.3). Por outro lado, tecidos que são primariamente consumidores de glutamina – células da mucosa intestinal, leucócitos e células do túbulo renal – contêm elevada atividade da enzima glutaminase, que é responsável pela hidrólise da glutamina, convertendo-a em glutamato e amônia. Sob certas condições, como na ingestão reduzida de carboidratos, o fígado pode tornar-se um sítio consumidor de glutamina (Figura 38.3)^{14,56}.

Glutamina e sistema imune

Glutamina e glicose são utilizadas por linfócitos e macrófagos para a obtenção de energia e de precursores para a biossíntese de macromoléculas. A glicose é convertida principalmente em lactato (glicólise), enquanto a glutamina segue a sua conversão para glutamato e aspartato, sofrendo oxidação parcial para CO_2 , cujo processo é denominado glutaminólise, essencial para o efetivo funcionamento dessas células do sistema imune. A glicólise fornece ribose-5-fosfato, precursora da síntese de RNA e DNA, e glicerol 3-fosfato para a síntese de fosfolípidios. A glutaminólise fornece glutamina, amônia e aspartato, que são utilizados na síntese de purinas e pirimidinas, sendo

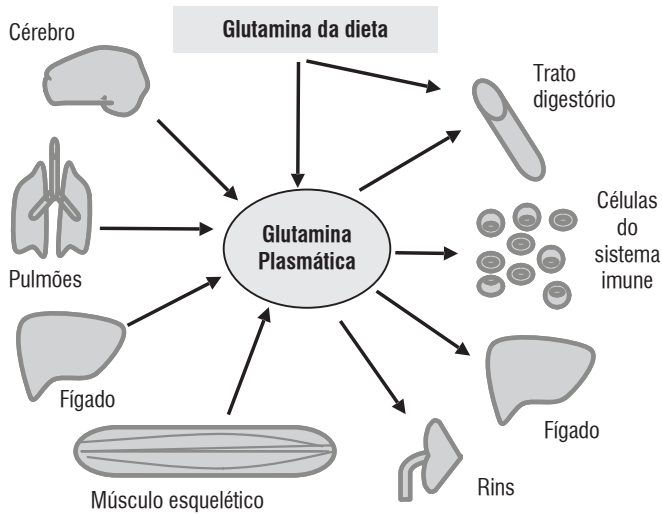


Figura 38.3. Síntese e utilização de glutamina por diversos tecidos e órgãos do organismo⁵⁶.

estes fundamentais para a formação de DNA e RNA. Cabe ressaltar que o processo de proliferação de linfócitos T e B, como também a produção de IL-2, a síntese de anticorpos e as taxas de síntese proteica dessas células, são dependentes de glutamina. Em macrófagos, a síntese e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, que são, quantitativamente, relevantes citocinas sintetizadas por macrófagos, representam um processo dependente da concentração de glutamina extracelular^{14,57,58}.

Neutrófilos aumentam o consumo de glicose durante os processos de endocitose e de geração de espécies reativas de oxigênio. Porém, a glicose não é o único metabólito energético utilizado por essas células. Estudos recentes demonstraram que neutrófilos também consomem glutamina ativamente, sendo a taxa de utilização de glutamina por neutrófilos, assim como por linfócitos e macrófagos, similar ou até mesmo superior quando comparada à glicose²³.

Linfócitos possuem alta atividade da enzima glutaminase dependente de fosfato e, sendo esta uma enzima mitocondrial, é provável que o caminho metabólico da glutamina na mitocôndria seja: glutamina → glutamato → oxoglutarato → succinil-CoA → succinato → fumarato → malato. Parte do malato poderia ser convertida para oxaloacetato, o qual poderia ser transaminado com o glutamato para produzir oxoglutarato e aspartato. O restante do malato poderia ser transportado dentro do citosol, no qual poderia sofrer o seguinte destino: conversão para oxaloacetato, que poderia ser transaminado com glutamato pela enzima aspartato aminotransferase citosólica, ou conversão para fosfoenolpiruvato, por meio da enzima carboxiquinase para a formação de piruvato e, conseqüentemente, lactato pelas enzimas piruvato quinase e lactato desidrogenase, respectivamente²².

Suplementação de glutamina

Estudos demonstram que situações hipermetabólicas e hipercatabólicas são acompanhadas por diminuição significativa da concentração plasmática e intramuscular de glutamina. Demonstrou-se que essa resposta ocorre após cirurgia, trauma, queimadura, sepse, diabetes não controlado e pancreatite. Uma redução no *pool* de glutamina livre no músculo esquelético (aproximadamente 50% do valor normal) parece representar uma característica da resposta para traumas, infecções e desnutrição. Essa resposta origina um estado de depleção de glutamina, que está associado ao aumento da suscetibilidade a infecções, sendo sugerido que isso pode se dever parcialmente à diminuição do fornecimento de glutamina para células imunocompetentes. Desse modo, tem sido proposto que a glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial durante episódios de estresse fisiológico^{40,50,57}.

A suplementação de glutamina em soluções utilizadas em nutrição parenteral ou enteral está associada a⁵¹:

- Aumento do conteúdo de DNA e de proteína da mucosa intestinal.
- Redução da translocação bacteriana após tratamento com radiação.

- Diminuição dos efeitos adversos da enterocolite induzida experimentalmente.
- Preservação da mucosa intestinal durante a nutrição parenteral.
- Aumento da hiperplasia de mucosas após ressecção intestinal.
- Aumento da imunidade do trato respiratório superior.
- Aumento da atividade citotóxica de células NK e células *killer* ativadas por linfocinas.
- Aumento da funcionalidade de linfócitos e macrófagos.
- Preservação dos estoques hepáticos e da mucosa intestinal de glutamina.

Aliado a esses efeitos, constata-se que cirurgias e traumas resultam em diminuição da massa corporal, balanço nitrogenado negativo e diferentes graus de disfunção da resposta imune, o que aumenta a suscetibilidade desses pacientes a doenças infecciosas. Estudos em modelos animais de cirurgia e trauma sustentam os benefícios imunológicos e clínicos do fornecimento de glutamina para prevenção ou tratamento de infecções. Além disso, estudos clínicos sugerem que doses farmacológicas de glutamina (20 a 40 g/dia) melhoraram a resposta imune e reduzem o período de permanência hospitalar^{50,51,69}.

Numerosos estudos clínicos avaliaram o uso de glutamina enteral e parenteral em pacientes gravemente enfermos. A partir de uma metanálise, que examinou 21 estudos envolvendo 1.564 pacientes, constatou-se que a suplementação parenteral e enteral de glutamina promoveu redução significativa da mortalidade e de complicações infecciosas²¹. O uso de glutamina enteral em pacientes gravemente queimados reduz a taxa de infecções e melhora a função intestinal. A Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) recomenda o uso de glutamina enteral em pacientes com trauma e queimados. A efetividade do uso de glutamina com nutrição parenteral nos diferentes subgrupos de pacientes gravemente enfermos ainda não está determinada; contudo, o seu uso é recomendado em pacientes com nutrição parenteral^{36,46}.

Vitamina D

A forma biologicamente ativa da vitamina D [1,25-di-hidroxitamina $D_3(1,25(OH)_2D_3)$] é bem conhecida pelos seus efeitos sobre o metabolismo ósseo e sobre a homeostase mineral no organismo. Os produtos lácteos fortificados com vitamina D, os peixes gordurosos e o óleo de fígado de peixes gordurosos são fontes alimentares desta vitamina^{43,55}.

Não obstante, a síntese na pele, sob efeito da radiação ultravioleta, atua como principal fonte de vitamina D_3 no organismo. Para tornar-se biologicamente ativa, dois passos de hidroxilação da vitamina D_3 são necessários. A primeira hidroxilação (25-hidroxilação) ocorre, principalmente, no fígado, por meio de enzimas designadas 25-hidroxilases (CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4 e CYP2J3), cuja reação resulta na formação da 25-hidroxitamina $D_3[25(OH)D_3]$, que representa a principal forma de circulação da vitamina D_3 no sangue. A segunda hidroxilação ocorre, principalmente, nas células do túbulo proximal do rim; todavia, tal reação também é observada em outros tecidos, como a pele, o osso, a cartilagem e a próstata, bem como em macrófagos. Nesse caso, $25(OH)D_3$ é hidroxilada por uma enzima designada 1α -hidroxilase (CYP27B1), cuja reação resulta na formação da $1,25(OH)_2D_3$. Por outro lado, a $1,25(OH)_2D_3$ pode ser inativada pela enzima 24-hidroxilase (CYP24A1), que é expressa em quase todos os tipos celulares do organismo, resultando na formação do composto $1,24,25(OH)_3D_3$. Cabe ainda ressaltar que a $1,25(OH)_2D_3$ induz fortemente a expressão da 24-hidroxilase e, desse modo, induz a sua própria inativação^{27,62}.

Vitamina D e sistema imune

A $1,25(OH)_2D_3$ tem efeitos imunomoduladores. Tal fato tem sido evidenciado pela observação da expressão do receptor de vitamina D (VDR) em linfócitos T ativados e em células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas. Além disso, o tratamento de linfócitos T com $1,25(OH)_2D_3$ inibe a sua ativação e proliferação, ao mesmo tempo em

que altera o perfil de expressão de citocinas dessas células, bem como reduz a síntese de interferon- γ e de IL-12 a partir de linfócitos T CD4⁺^{20,62}.

Por outro lado, a 1,25(OH)₂D₃ aumenta a produção de IL-4 diretamente, fato que contribui para o direcionamento e a ativação de uma resposta Th2. Além disso, o fator de transcrição designado GATA3, que está envolvido no desenvolvimento da resposta Th2, é *upregulated* pela 1,25(OH)₂D₃. Apesar da 1,25(OH)₂D₃ induzir uma resposta Th2, essa vitamina também induz a expressão de peptídios antimicrobianos em neutrófilos e monócitos, bem como promove o aumento da capacidade fagocítica e do *burst* oxidativo^{20,62}.

Durante a diferenciação de monócitos em macrófagos, verifica-se que essas células aumentam a capacidade de sintetizar 1,25(OH)₂D₃, o que está relacionado ao aumento da expressão da enzima 1 α -hidroxilase. Os efeitos mais pronunciados da 1,25(OH)₂D₃ sobre as células do sistema imune são observados em células dendríticas, cujo tratamento resulta em inibição da maturação e da diferenciação dessas células, ao mesmo tempo em que promove redução da expressão de moléculas coestimulatórias (CD40, CD80 e CD86). Além disso, essas células apresentam diminuição da síntese de IL-12 e aumento da síntese de IL-10, o que resulta em diminuição da ativação da resposta Th1 e concomitante aumento da resposta Th2. Cabe ressaltar que células dendríticas são capazes de sintetizar 1,25(OH)₂D₃, ao mesmo tempo em que apresentam redução da expressão do VDR durante o seu processo de maturação, o que torna essas células insensíveis à ação da 1,25(OH)₂D₃. Em relação à redução da expressão da IL-12, constata-se que esta é devida à interferência da 1,25(OH)₂D₃ sobre a via do fator de transcrição NF- κ B, uma vez que a 1,25(OH)₂D₃ influencia a ativação do NF- κ B, e à ligação desse fator de transcrição à região promotora da IL-12p40^{20,61,62}.

Em situações de infecção ou de inflamação, a expressão da enzima 24-hidroxilase em células apresentadoras de antígenos é prejudicada por interferência do STAT1a – que é induzido pelo interferon- γ –, o que resulta na manutenção de concentrações elevadas de 1,25(OH)₂D₃. Além disso, fatores inflamatórios derivados de patógenos, como o LPS, ou mediadores inflamatórios produzidos pelo sistema imune, também estimulam a atividade da enzima 1 α -hidroxilase, o que também contribui para o aumento

da produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Na vigência de um quadro inflamatório crônico, a concentração sanguínea de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pode aumentar de modo significativo. Tal fato pode acarretar um quadro de hipercalcemia com seus respectivos efeitos colaterais^{20,25,61}.

Vitamina D e doenças autoimunes

Os efeitos supracitados da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ são úteis em estudos que busquem formas de tratamento para indivíduos com doenças autoimunes. Nesse sentido, tem sido proposto que a quantidade de vitamina D no ambiente (alimentação e exposição solar) afeta o desenvolvimento e a função de linfócitos T e, conseqüentemente, modula a função imune. Evidências experimentais sugerem que doenças autoimunes, como doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa) e esclerose múltipla, são afetadas agudamente por alterações no *status* de vitamina D e na sinalização do VDR. Entre as implicações relacionadas a essas evidências, destaca-se que indivíduos geneticamente predispostos – que não mantêm concentrações adequadas de vitamina D ou que possuam polimorfismos em importantes genes relacionados ao metabolismo, catabolismo ou função da vitamina D – têm aumento da probabilidade de desenvolver doenças inflamatórias intestinais e esclerose múltipla. Contudo, mais estudos são necessários para determinar os mecanismos pelos quais a vitamina D regula as doenças autoimunes e qual a ingestão adequada de vitamina D para redução do risco e para o tratamento de indivíduos com essas doenças^{9,24,34,39}.

Nucleotídeos

Nucleotídeos são as subunidades dos ácidos nucleicos. O nucleotídeo consiste em uma base nitrogenada, um açúcar de cinco carbonos e um ou mais grupos fosfato. Em indivíduos saudáveis, a ingestão de nucleotídeos — normalmente 1 a 2 g/dia — fornece durante o processo de digestão bases

nitrogenadas e nucleosídeos (base nitrogenada associada ao açúcar), que são eficientemente absorvidos no intestino. Purinas e pirimidinas são também derivadas da síntese *de novo* ou a partir do *turnover* do RNA. Em situações de adequada ingestão proteica, a síntese *de novo* é a principal fonte de nucleotídeos e tem o aminoácido glutamina como principal doador^{47,29,31,45}.

Nucleotídeos são necessários para a síntese de DNA e RNA. Nas células em proliferação, o conteúdo de DNA e RNA deve duplicar, fato este que requer o aumento da síntese *de novo* de nucleotídeos. Cabe destacar que a proliferação de células do sistema imune e de algumas células da medula óssea é parte da resposta do sistema imune à invasão de microrganismos e em situações de trauma, grandes cirurgias e queimaduras graves. Desse modo, surge a hipótese de que a suplementação com nucleotídeos poderia ser benéfica no cuidado nutricional de pacientes gravemente enfermos. Além disso, a ausência de nucleotídeos (purinas e pirimidinas) na dieta resulta em uma seletiva perda de linfócitos T auxiliares e uma supressão da síntese de IL-2^{31,45,30,19,65}.

Além disso, postula-se que nucleotídeos possam representar fator relevante em relação à funcionalidade intestinal e do sistema imune^{62,63}. Durante estados catabólicos, contudo, a expressão das enzimas que atuam na síntese *de novo* dos ácidos nucleicos é aparentemente prejudicada. Aliado a esse fato, durante episódios de infecção após lesões ou traumas, a demanda por nucleotídeos é aumentada para facilitar a capacidade de síntese das células do sistema imune^{19,30,31,65}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2005.
2. ALBERS, R. et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br. J. Nutr.*, v. 94, p. 452-81, 2005.
3. BASTIAN, L.; WEIMANN, A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. *Br. J. Nutr.*, v. 87, p. S133-S134, 2002.
4. BEALE, R. J.; BRYG, D. J.; BIHARI, D. J. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med*, v. 27, p. 2799-2805, 1999.

5. BEUTLER, B. et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 24, p. 353-89, 2006.
6. BEUTLER, B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.*, v. 40, p. 845-59, 2004.
7. BEUTLER, B.; RIETSCHEL, E. T. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nature Rev.Immunol.*, v. 3, p. 169-76, 2003.
8. BEUTLER, E. et al. *Williams hematology*. 6. ed. London: McGraw-Hill, 2001.
9. BLANEY, G. P.; ALBERT, P. J.; PROAL, A. D. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, v. 1173, p. 384-90, 2009.
10. BÖGER, R. H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.*, v. 137, p. 1650S-5S, 2007.
11. CALDER, P. C. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 61, p. 345-58, 2002.
12. CALDER, P. C. et al. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br. J. Nutr.*, v. 87, p. S31-S48, 2002.
13. CALDER, P. C. et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.*, v. 36, p. 735-49, 2010.
14. CALDER, P. C. Fuel utilization by cells of the immune system. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 54, p. 65-82, 1995.
15. CALDER, P. C. Immunonutrition. *B.M.J.*, v. 327, p. 117-8, 2003.
16. CALDER, P. C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, v. 79, p. 101-8, 2008.
17. CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 56, p. S14-9, 2002.
18. CALDER, P. C. et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br. J. Nutr.*, v. 101, p. S1-S45, 2009.
19. CARVER, J. D. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems. *Acta Paediatr Suppl.* v. 88, n. 430, p. 83-8, 1999.
20. COHEN-LAHAV, M. et al. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing Ikap-paBalpha levels. *Nephrol. Dial. Transplant*, v. 21, p. 889-97, 2006.
21. CRITICAL CARE NUTRITION. Canadian clinical practice guidelines. Disponível em: <http://www.criticalcarenutrition.com>. Acessado em: 20 nov. 2013.
22. CURI, R. et al. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 32, p. 15-21, 1999.
23. CURI, T. C. P. et al. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. *Am. J. Physiol.*, v. 273, p. C1124-1129, 1997.
24. CUTOLO, M. et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, v. 7, p. 59-64, 2007.
25. DUSSO, A. S. et al. Gamma-interferon-induced resistance to 1,25-(OH)2D3 in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, p. 2222-32, 1997.
26. FIELD, C. J.; JOHNSON, I.; PRATT, V. C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 32, p. S377-88, 2000.
27. FRITSCHÉ, J. et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1a-hydroxylase and production of 1a, 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood*, v. 102, p. 3314-6, 2003.

28. GALLI, C.; CALDER, P. C. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 55, p. 123-39, 2009.
29. GRIMBLE, R. F. Nutritional modulation of immune function. *Proc. Nutr. Soc.* v. 60, n. 3, p. 389-97, ago. 2001.
30. GRIMBLE, G. K.; WESTWOOD, O. M. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* v. 4, n. 1, p. 57-64, jan. 2001.
31. GIL, A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. *Eur J. Clin. Nutr.* v. 56, Suppl 3, p. S1-4, ago. 2002.
32. GRIMM, H. et al. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Br. J. Nutr.*, v. 87, p. S59-S67, 2002.
33. GUOYAO, W. et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*, v. 37, p. 153-68, 2009.
34. HAYES, C. E. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 59, p. 531-5, 2000.
35. HEYLAND, D. K. et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *J.A.M.A.*, v. 286, p. 944-53, 2001.
36. HEYLAND, D. K., DHALIWAL R., DROVER JW, GRAMLICH L, DODEK P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* v. 27, p. 355-373, 2003.
37. HEYS, S. D.; WALKER, L. G.; SMITH, I.; et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann. Surg.*, v. 229, p. 467-477, 1999.
38. JANEWAY, C. A. et al. *Immunobiology*. 6. ed. London, Garland Publishing, 2005.
39. KAMEN, D.; ARANOW C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, v. 20, p. 532-7, 2008.
40. LACEY, J. M.; WILMORE, D. W. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.*, v. 48, p. 297-309, 1990.
41. LI, P. et al. Amino acids and immune function. *Br. J. Nutr.*, v. 98, p. 237-52, 2007.
42. LIOU, H. C. Regulation of the immune system by NF-kappaB and IkappaB. *J. Biochem. Molec. Biol.*, v. 35, p. 537-46, 2002.
43. LIPS, P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, v. 92, p. 4-8, 2006.
44. MACKINNON, L. T. *Advanced in exercise immunology*. Human Kinetics, 1999.
45. MALDONADO, J.; NAVARRO, J.; NARBONA, E.; et al. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Hum Dev. Suppl.* 65, p. S69-74, 2001.
46. MARTINDALE, R. G.; MCCLAVE, S. A.; VANEK, V. W.; et al. American College of Critical Care Medicine; A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med*, v. 37, p. 1757-1761, 2009.
47. MCCOWEN, K. C.; BISTRIAN, B. R. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 764-70, 2003.
48. MONTEJO, J. C.; ZARAZAGA, A.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, J.; et al. Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr.* v. 22, n. 3, p. 221-233, 2003.

49. MORRIS, S. M. Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *J. Nutr.*, v. 137, p. 1602S-9S, 2007.
50. MOSKOVITZ, B. et al. Glutamine metabolism and utilization: relevance to major problems in health care. *Pharm. Res.*, v. 30, p. 61-71, 1994.
51. NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J. Nutr.*, v. 131, p. 2515S-22S, 2001.
52. O'FLAHERTY, L.; BOUCHIER-HAYES, D. J. Immunonutrition and surgical practice. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 58, p. 831-7, 1999.
53. PONTES-ARRUDA, A.; MARTINS, L. F.; DE LIMA, S. M.; et al. Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care*, v. 15, p. R144, 2011.
54. POPOVIC, P. J.; ZEH, H. J.; OCHOA, J. B. Arginine and immunity. *J. Nutr.*, v. 137, p. 1681S-6S, 2007.
55. PRENTICE, A.; GOLDBERG, G. R.; SCHOENMAKERS, I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 88, p. 500S-6S, 2008.
56. ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. *Nutrire*, v. 25, p. 101-26, 2003.
57. ROGERO, M. M. et al. Dietary glutamine supplementation affects macrophage function, hematopoiesis and nutritional status in early weaned mice. *Clin. Nutr.*, v. 27, p. 386-97, 2008.
58. ROGERO, M. M. et al. Dietary glutamine supplementation increases the activity of peritoneal macrophages and hemopoiesis in early-weaned mice inoculated with mycobacterium bovis bacillus calmette-guerin. *J. Nutr.*, v. 138, p. 1343-8, 2008.
59. ROGERO, M. M. et al. Glutamine in vitro supplementation partly reverses impaired macrophage function resulting from early weaning in mice. *Nutrition*, v. 24, p. 589-98, 2008.
60. ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, v. 36, p. 201-12, 2000.
61. ROSENBAUM, J. T. et al. Hypothesis: sarcoidosis is a STAT1-mediated disease. *Clin. Immunol.*, v. 132, p. 174-83, 2009.
62. SADEGHI, K. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur. J. Immunol.*, v. 36, p. 361-70, 2006.
63. SANTORA, R.; KOZAR, R. A. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J. Surg. Res.*, v. 161, p. 288-94, 2010.
64. THEILLA, M.; SINGER, P.; COHEN, J.; et al. A diet enriched in eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the prevention of new pressure ulcer formation in critically ill patients with acute lung injury: a randomized, prospective, controlled study. *Clin Nutr*, v. 26, p. 752-757, 2007.
65. VAN BUREN, C. T.; RUDOLPH, F. Dietary nucleotides: a conditional requirement. *Nutrition*. v. 13, n. 5, p. 470-2, 1997.

66. WU, G. et al. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. *J. Nutr.*, v. 137, p. 1673S-80S, 2007.
67. WU, G.; MEININGER, C. J. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 22, p. 61-86, 2002.
68. WU, G.; MORRIS, S. M. JR. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, v. 336, p. 1-17, 1998.
69. YOUNG, V. R.; AJAMI, A. M. Glutamine: the emperor or his clothes? *J. Nutr.*, v. 131, p. 2449-59, 2001.
70. ZHOU, M.; MARTINDALE, R. G. Arginine in the critical care setting. *J. Nutr.*, v. 137, p. 1687S-92S, 2007.
71. WAITZBERG, D. L.; SAITO, H.; PLANK, L. D.; et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J. Surg.*, v. 30, p. 1592-1604, 2006.
72. ZALOGA, G. P.; ROBERTS, P. R.; MARIK, P. Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence. *Nutr. Clin. Pract.*, v. 18, p. 285-293, 2003.



PROTEÍNAS ALERGÊNICAS DA DIETA

Flavio Finardi Filho

Cintia G. B. Giora

Valdinéia A. O. T. Castro

INTRODUÇÃO

As alergias de origem alimentar ganharam importância no quadro geral de saúde pública em função da gravidade dos sintomas e da extensão de pacientes suscetíveis entre a população em geral. Estima-se que 1 a 2% dos adultos e 4 a 6% das crianças⁴⁶ sejam acometidos por processos alérgicos originários ou derivados de alimentos considerados comuns ao restante do grupo populacional ao qual pertencem. As manifestações clínicas apresentadas por indivíduos com hipersensibilidade vão desde as moderadas dermatites atópicas até os quadros graves de anafilaxia^{1,35,44}.

Ainda distante de um consenso, as alergias alimentares carecem de critérios objetivos para estabelecer definições, classificações e diagnósticos precisos. Qualquer manifestação clínica provocada por alimentos, seus derivados ou aditivos após ingestão, contato ou inalação é considerada reação adversa, ou seja, uma ampla denominação que engloba reações tóxicas e atóxicas (Figura 39.1). Nesse contexto, as reações tóxicas referem-se à ação de compostos químicos contaminantes ou presentes na forma *in natura* do alimento e de toxinas microbianas ou endógenas da fonte alimentar. Exemplos dessa classe são os compostos xenobióticos encontrados em alguns alimentos,

como os componentes cianogênicos da mandioca, as toxinas estafilocócica e botulínica, as proteínas inibidoras de enzimas e as lectinas. Entre as reações atóxicas estão as manifestações de intolerância e as mediadas por resposta imunológica. A intolerância a alimentos está normalmente associada: ao perfil metabólico dos pacientes, como a ausência ou ineficiência da lactase na intolerância ao leite; às propriedades farmacológicas do alimento ingerido, em produtos que contêm metilxantinas, como a cafeína e a teobromina, relacionadas às alterações de frequência cardíaca; à liberação de histamina na digestão de proteínas e às respostas idiossincráticas³⁶.

As alergias alimentares se distinguem das demais reações adversas por despertarem reações imunológicas, com manifestações clínicas rápidas, ao simples contato com a proteína alimentar, por serem mediadas por imunoglobulina E (IgE). Outras reações imunológicas, não mediadas por IgE, estabelecem-se mais lentamente, no decorrer de horas ou dias. Essas características, associadas às diversas manifestações clínicas de intensidades distintas, à falta de notificação epidemiológica, às reações cruzadas a partir de proteínas de

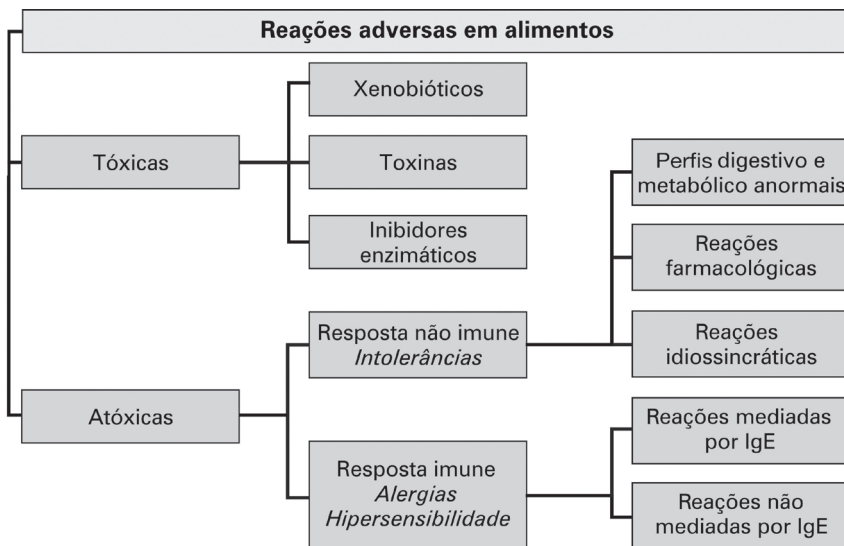


Figura 39.1. Reações adversas causadas por alimentos.

origens diversas e à privação voluntária dos alimentos sob suspeita, têm dificultado diagnósticos mais precisos em pacientes com hipersensibilidade, bem como submetido indivíduos normais a prescindirem de alimentos e nutrientes importantes em sua dieta⁴.

As alergias alimentares reais, também chamadas de tipo I, são provocadas por alérgenos contidos em alimentos ingeridos, representados quase que exclusivamente por proteínas, que sensibilizam e desencadeiam as reações mediadas por IgE. Outras proteínas, no entanto, podem provocar reações alérgicas de tipo II em indivíduos sensibilizados por outras fontes alergênicas, como pólen ou látex. Reações alérgicas não mediadas por IgE são classificadas como do tipo IV.

PREVALÊNCIA

Embora as alergias a alimentos sejam relatadas como um dos principais problemas de saúde pela maioria da população, em países ocidentalizados¹, os casos confirmados por provas cutâneas e de provocação oral são muito inferiores. Países que estabeleceram protocolos de diagnóstico e que dispõem de dados epidemiológicos consistentes relatam a existência de até 8% em crianças com menos de 3 anos de idade⁹. Um levantamento extenso sobre autopercepção de alergia e de intolerância a alimentos realizado entre a população adulta de doze países europeus e da Nova Zelândia, da Austrália e dos Estados Unidos mostrou ampla variação de relatos, com 4,6% na Espanha, 7,8% na Irlanda, 9,7% na Holanda, 10,5% na Inglaterra, 12% nos Estados Unidos, 18% na Suécia e 19,1% na Austrália⁵⁰. No entanto, a prevalência de alergias e intolerâncias alimentares na Holanda, avaliada por meio de teste duplo-cego controlado por placebo, é bem menor, atingindo 0,8% dos casos, ou seja, 12 indivíduos entre os 1.483 voluntários analisados³¹.

O Quadro 39.1 apresenta os dados de prevalência sobre as populações infantil e adulta nos Estados Unidos, realizada por autores do mesmo grupo de pesquisa em épocas distintas. Nota-se que há diferenças nas prevalências registradas, provavelmente em função da metodologia empregada e do deli-

neamento de cada estudo. Ainda assim, leite de vaca, ovos e amendoim são os três principais agentes de alergias veiculadas por alimentos em crianças americanas, enquanto, em adultos, os crustáceos respondem por metade das ocorrências de hipersensibilidade a alimentos. A alergia ao amendoim é a terceira maior causa entre as crianças americanas e tem aumentado proporcionalmente em localidades com menor mobilidade, como na ilha de Wight, na Inglaterra, onde a incidência triplicou entre a população infantil num período de 5 anos²². Ainda assim, estudos posteriores, na mesma ilha, revelaram que a incidência acumulada de hipersensibilidade a alimentos é de 5 a 6% nas crianças com até 3 anos de idade, comprovada por testes de provocação e duplo-cego controlado por placebo⁴⁶.

Quadro 39.1. Prevalência de alergias alimentares nos Estados Unidos em porcentagem da população avaliada, segundo diferentes autores

% População ²⁹				% Alergias alimentares			
Crianças		Adultos		Crianças ²⁷		Adultos ⁵	
Leite	2,5	Crustáceos	2	Ovos	57	Crustáceos	50
Ovos	1,3	Amendoim	0,6	Leite	38	Amendoim	20
Amendoim	0,8	Nozes e castanhas	0,5	Amendoim	29	Ovos	10
Nozes e castanhas	0,2	Peixes	0,4	Soja	16	Cerveja	10
Peixes	0,1	Leite	0,3	Trigo	11	Cenoura	10
Crustáceos	0,1	Ovos	0,3				
Total*	6	Total*	3,7				

* Totais referem-se à porcentagem da referida população com diagnóstico de alergia alimentar; em crianças, não foram especificados alimentos menos citados e, em adultos, podem existir reações cruzadas para alguns pacientes.

O leite de vaca é a principal causa de alergia em crianças desde o desmame até 4 anos de idade em diversos países com hábitos alimentares ocidentais. A substituição do leite materno pelo de vaca, antes de completados os seis

primeiros meses de vida, aumenta a probabilidade de reação alérgica nessa faixa etária. Levantamentos isolados realizados no Brasil mostram incidências similares às de demais países entre a população infantil. Leite e ovos são os principais agentes alergênicos nas crianças do país; no entanto, a prevalência de alergia ao amendoim é praticamente nula entre as crianças brasileiras, reforçando o entendimento de que os hábitos alimentares regionais estão relacionados com as taxas de incidência das alergias alimentares, pelo menos em menores de 5 anos.

Vale mencionar também que a falta de diagnósticos precisos tem superestimado o número de indivíduos alérgicos, como constatado em um grupo de 154 crianças selecionadas por suspeita de alergia a ovos, das quais apenas 14 (9,1%) tiveram diagnóstico confirmado por teste cutâneo e RAST²³. Em contraponto, as suspeitas de alergias por causas alimentares têm aumentado em consequência da migração de populações rurais para áreas urbanas, do acesso dessa população aos serviços médicos e das novas opções de produtos alimentícios.

Além do leite de vaca, dos ovos, do amendoim e dos peixes e crustáceos, outras fontes de proteínas, como soja, trigo e castanhas, completam o grupo dos oito principais alimentos responsáveis por quase a totalidade das causas de hipersensibilidade mediadas por imunoglobulinas.

As nozes e castanhas formam um conjunto de produtos e de moléculas alergênicas. Algumas delas são também conhecidas como proteínas transportadoras de lipídios (LTP) e estão presentes em cereais e frutos; no entanto, a associação com óleo poderá induzir a reação alérgica, como no caso de Ber e 1 de castanha do Pará²⁷, ou diminuir a reatividade com IgE tanto no caso de Ana o 2 de castanha de caju¹⁵, como com Ara h 1 e Ara h 2 do amendoim, uma leguminosa.

Casos de alergias atribuídas ao trigo estão frequentemente associados a duas manifestações: a doença celíaca, uma patologia autoimune mediada por IgA, portanto distinta das demais alergias alimentares, de alta incidência, com cerca de 1% da população²¹; e a asma do padeiro, uma alergia ocupacional mediada por IgE, adquirida por meio da mucosa nasal por inalação da farinha de trigo⁸. A soja como agente alergênico tem sido relatada entre

crianças com hipersensibilidade ao leite de vaca e que consomem extrato de soja como substituto proteico¹¹.

As alergias a pescados se concentram em peixes de águas frias, sobretudo o bacalhau, e em crustáceos e moluscos, todos de prevalência quase exclusiva em adultos, em função da baixa aceitação de peixes e frutos do mar entre a população infantil⁶.

Além desses alimentos, diversos outros, com menor incidência, também podem desencadear reações de hipersensibilidade direta ou por meio de reações cruzadas com alimentos⁴⁰. Um número variado de frutas, legumes e outros animais é frequentemente incluído entre as novas fontes de proteínas alergênicas^{17,38,43}.

REAÇÕES MEDIADAS POR IgE

Ao vencer a barreira da mucosa intestinal, as formas peptídicas não reconhecidas pelas células do epitélio induzirão a resposta imunológica. Essa proteção é a garantia de defesa a ataques por vírus, bactérias, protozoários e outros agentes biológicos que representem perigo à saúde do indivíduo. As imunoglobulinas são produzidas pelos linfócitos B para isolar e combater proteínas e peptídeos que apresentam intolerância, considerados antígenos. Os anticorpos são produzidos por imunoglobulinas A (IgA), D (IgD), E (IgE), G (IgG) e M (IgM), das quais somente a IgE participa das respostas imediatas em casos de alergia alimentar.

Muitos antígenos são inalados e ingeridos diariamente pelo organismo humano provenientes de ácaros, fungos, pólen e alimentos, recebendo o devido combate de forma discreta, geralmente sem alterar a rotina do organismo. No entanto, a produção excessiva de IgE em indivíduos sensibilizados pode levar a quadros de erupções cutâneas, alterações respiratórias e até anafilaxia.

A IgE produzida por linfócitos B possui um sítio de reconhecimento de epítomos específicos do antígeno que se ligam imediatamente a ele, mas, para ocorrer a reação de hipersensibilidade, é imprescindível a presença de ao menos dois epítomos por invasor. Cada epítomo pode ser definido

como a sequência de aminoácidos da cadeia peptídica contínua, chamados de sequenciais, ou de cadeias próximas cujos resíduos de aminoácidos se aproximam na estrutura tridimensional da proteína, chamados de epítos conformacionais (Figura 39.2). As extremidades antígeno-específicas das IgE, com formato de Y, têm afinidade pelos epítos, enquanto a base, receptor-específica, tem afinidade pelos mastócitos, tornando-os sensibilizados ao antígeno (Figura 39.3 A-C). Em nova ocorrência de exposição ao mesmo antígeno ou à proteína com sequência e estrutura semelhantes, mas reconhecida pelos mastócitos sensibilizados, ocorrerá, de imediato, uma reação imunológica mediada por IgE (Figura 39.3 D).

Nesse momento, os mastócitos liberam compostos intracelulares que instalam o processo inflamatório, através de histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicinina e fator de ativação de plaquetas. Na amplificação da

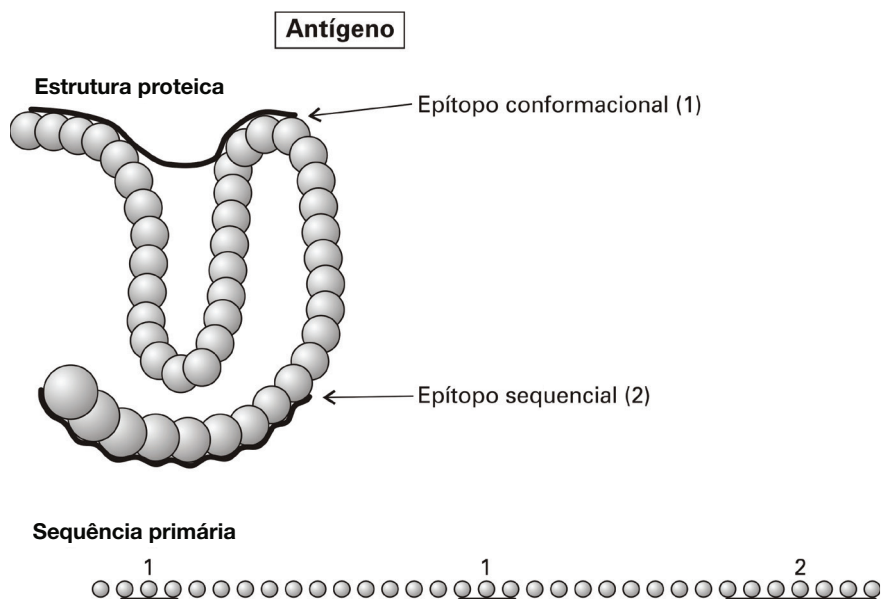


Figura 39.2. Representação de epítos de uma proteína antigênica na configuração original e na estrutura primária.

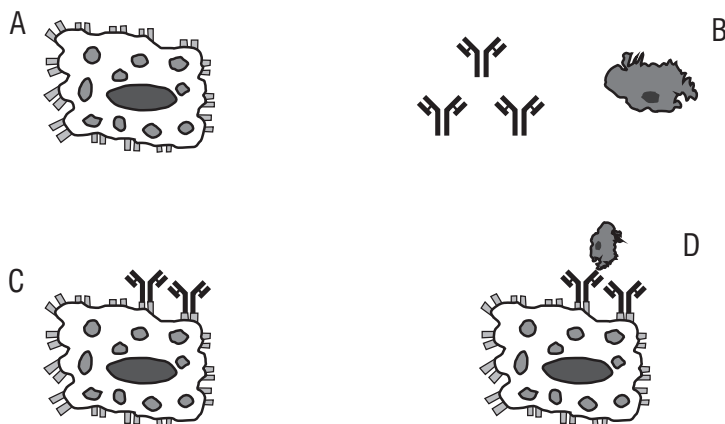


Figura 39.3. Reação de sensibilização de mastócitos. A) mastócito com receptores de IgE; B) anticorpos IgE e antígeno; C) mastócito sensibilizado; D) mastócito em reação alérgica.

resposta inflamatória, além dos mastócitos, também participam os linfócitos T na estimulação, via mediadores, dos linfócitos B para produzir mais IgE. Em paralelo, os mediadores liberados pelos linfócitos T ativam parte dos leucócitos, os eosinófilos, que contribuem para estender o processo inflamatório.

IMUNOPATOGÊNESE

As alergias alimentares de tipo I são desenvolvidas após a ingestão de proteínas simples e glicoproteínas presentes na dieta por meio da absorção de peptídeos pelo trato gastrointestinal. Além de exercer sua função digestiva, o trato gastrointestinal é também o maior órgão imunológico, com uma superfície equivalente a 250 vezes a pele do corpo, em contato direto com os alimentos e a flora digestiva. O trato gastrointestinal é, portanto, a maior barreira para impedir a absorção de componentes não reconhecidos como nutrientes, mas, ao mesmo tempo, qualquer falha na barreira natural pode torná-lo a principal porta de entrada de antígenos. Um mecanismo de tole-

rância a proteínas da dieta, fundamental para o processo digestivo normal, é desenvolvido pelos lactentes, o que permite a ingestão de cerca de 30 kg de alimento, com a absorção diária de proteínas entre 120 e 200 g, somente no primeiro ano de vida.

No processo digestivo normal, o alimento sofre o ataque de ácido clorídrico e pepsina no estômago, sais biliares, quimotripsina e tripsina no duodeno que promovem a hidrólise de proteínas a peptídeos. Estes serão novamente fragmentados pelas peptidases intestinais, fornecendo, então, oligopeptídeos e aminoácidos para serem absorvidos.

Um muco espesso, que recobre a parede intestinal, é produzido por células do epitélio e, nele, estão contidas moléculas de IgA e IgM, formando, assim, a primeira etapa das barreiras protetoras do órgão. Na sequência, as células do epitélio contêm enzimas que inativam aminas que participam do processo inflamatório, como histamina e outros compostos ativos dos alimentos.

No entanto, alguns desvios da normalidade podem ocorrer por alterações estruturais ou conformacionais nas moléculas proteicas durante a digestão e por falha neste processo, ambos associados a alterações fisiopatológicas da parede intestinal. Nessas condições, pequenos resíduos peptídicos podem vencer a barreira física da mucosa e serem absorvidos pelos enterócitos. Nesse ponto, entram em ação as barreiras representadas pelo tecido linfóide associado ao intestino, conhecido pela sigla GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), composto de forma organizada nas amídalas, no apêndice cecal, nos linfonodos mesentéricos e nas placas de Peyer, os quais estão distribuídos de modo difuso pela mucosa do trato gastrointestinal, como as células imunes da lâmina própria e os linfócitos intraepiteliais (Figura 39.4).

As placas de Peyer são formadas por folículos linfóides que têm a função de contato inicial com peptídeos antigênicos que chegam à mucosa intestinal. O contato e a recepção dos antígenos podem ser exercidos pelas células M, calciformes e cubóides, sem bordas em escova, localizadas no epitélio das placas de Peyer, que podem induzir tanto à reação quanto à tolerância imune, em função da concentração, solubilidade e características conformacionais do peptídeo antigênico. Os linfócitos T e B dos folículos linfóides são sensibilizados, amadurecidos e diferenciam-se no centro germinativo da placa

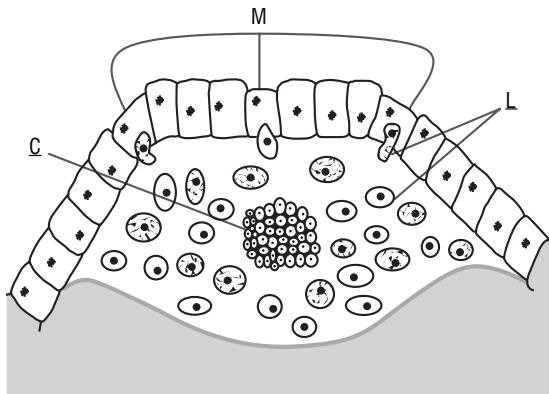


Figura 39.4. Representação de uma placa de Peyer.
M – células apresentadoras de antígenos ou células M; L – linfócitos B e T; C – folículo ou centro germinativo de células.

de Peyer. Posteriormente, os linfócitos migram através dos vasos linfáticos eferentes até atingir os linfonodos mesentéricos, os dutos torácicos e a corrente sanguínea. Desse modo, distribuem-se nos tecidos linfoides do corpo, porém permanecem em concentração elevada na lâmina própria intestinal.

SENSIBILIZAÇÃO E TOLERÂNCIA

A resposta imune ao primeiro contato com o agente alergênico pode seguir vias distintas em cada caso e em cada indivíduo. Se não houver uma reação imune, fato considerado normal e desejável, o indivíduo desenvolveu um mecanismo de tolerância, que irá beneficiá-lo nas próximas ingestões ou contato com o antígeno proteico. Uma resposta de imunidade celular envolvendo IgG pode ser desenvolvida, porém sem causar sintomas subsequentes em novos contatos com o agente antigênico. A possibilidade mais grave é o desenvolvimento da resposta imune mediada por IgE, que potencialmente causará sintomas de magnitudes diversas nos próximos contatos com a proteína antigênica.

São desconhecidas as quantidades ou concentrações necessárias para provocar uma resposta imune ao primeiro contato com o agente antigênico. Como tais respostas são absolutamente individuais, torna-se difícil estabelecer limites de concentração proteica ou de ingestão de alimento que permitirão o desenvolvimento de tolerância. Sabe-se, no entanto, que alterações fisiológicas do trato gastrointestinal, quadros de infecções intestinais e depressão do sistema imunológico podem favorecer o desenvolvimento de mecanismos de sensibilização, que, posteriormente, irão se manifestar como reações alérgicas ao alimento.

Felizmente, as alergias alimentares são menos frequentes que os casos de alergia a ácaros e asma. Os indivíduos atópicos, ou seja, com histórico familiar de hipersensibilidade, são também mais propensos a manifestações alérgicas a componentes da dieta.

Há casos de manifestações clínicas imediatas ao primeiro contato com os alérgenos alimentares, porém sempre persistirão dúvidas quanto ao mecanismo envolvido, visto que o indivíduo, sobretudo lactente, pode ter se sensibilizado *in utero*, na transferência imunológica pelo leite materno ou nos primeiros meses de vida na chamada janela de sensibilização. A introdução de outros alimentos, além do aleitamento materno nos primeiros meses de vida, aumenta o risco de a criança desenvolver reação imune mediada por IgE. Essa tendência se reverte após os 6 meses de vida – época na qual se estabelecem os mecanismos de tolerância –, com a introdução paulatina de alimentos semissólidos e leite de vaca. Considerando-se essa premissa, era de se esperar que a substituição do leite materno para neonatos poderia resultar em novos indivíduos sensibilizados, no entanto persistem controvérsias nessa questão. Outra possibilidade de ocorrência imediata de reação alérgica é a reatividade cruzada com antígenos de fontes diversas daquelas obtidas da alimentação²⁸.

REAÇÕES CRUZADAS

O reconhecimento de epítomos que contenham similaridade estrutural e/ou conformacional com proteínas de fontes distintas em relação às

que deram origem à sensibilização caracterizam as reações alérgicas cruzadas. Proteínas de espécies diferentes, dentro da mesma família de plantas ou animais, têm maior probabilidade de desenvolver reações alérgicas em indivíduos sensibilizados. Normalmente, as alergias causadas por reações cruzadas apresentam menor probabilidade de manifestações clínicas que as reações provocadas pelas fontes primárias de antígenos (Quadro 39.2).

As ferramentas da bioinformática permitem a análise *in silico* de sequências e estruturas de alérgenos semelhantes às demais proteínas depositadas em banco de dados, sendo possível agrupar as principais famílias de proteínas alergênicas e prever eventuais reações cruzadas com peptídeos de outras espécies⁷. Por meio dessa metodologia analítica, foi possível agrupar a maioria dos alérgenos alimentares de plantas em quatro famílias estruturais. Tal fato indica que proteínas homólogas, com estruturas e atividades biológicas conservadas, podem ter papel importante na determinação ou na proporção de propriedades alergênicas, conforme notado no caso do alérgeno Mal d 1 de maçã, no qual 75% de sua superfície proteica poderia ligar-se ao anticorpo anti Bet v 1, antipólen de bétula, superior, portanto, à identidade sequencial de aproximadamente 56%²⁴. O Quadro 39.2 alinha sequências de proteínas alergênicas de diferentes espécies de alimentos vegetais que possuem homologia com a proteína do látex obtido de seringueira pertencente a alérgenos da família das LTP (proteínas transportadoras de lipídios). Uma característica dessas proteínas é a estabilidade térmica das moléculas proporcionada pelas ligações intramoleculares por pontes dissulfeto (C-C). Indivíduos sensibilizados ao látex usualmente têm contato com o antígeno por inalação, por ferimentos na pele ou por exposição a procedimentos cirúrgicos. O Quadro 39.3 apresenta ainda um caso de isoalérgenos do aspargo tomado como exemplo, porém essa ocorrência é muito frequente nas demais espécies, como na proteína da maçã relacionada à alergenicidade, Mal d 1, com 24 isoformas distintas.

Quadro 39.2. Exemplos de algumas fontes primárias de alergias e possíveis reações cruzadas com alimentos com os respectivos riscos de ocorrência^{17,41}

Fonte primária	Reações cruzadas com	Risco %
Leguminosas amendoim	Outras leguminosas ervilha, lentilha, feijão	5
Nozes	Castanha-do-pará, castanha-de-caju, amêndoas	37
Peixes salmão	Outros peixes, anfíbios espadarte, rã	50
Crustáceos camarão	Outros crustáceos caranguejo, lagosta	75
Grãos trigo	Outros grãos cevada, centeio	20
Leite bovino	Carne bovina	10
Leite bovino	Leite caprino	92
Leite bovino	Leite equino	4
Pólen bétula, ambrosia	Frutas maçã, pêssego, melão (verde)	55
Frutas pêssego, melão	Outras frutas rosáceas-maçã, ameixa, cereja, pera, melancia, banana, abacate	55
Látex	Frutas	92
Frutas kiwi, banana, abacate	Látex	35
		11

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As reações alérgicas manifestam-se por meio de uma gama muito extensa de sintomas ligados às proteínas que provocaram a hipersensibilidade ao paciente, à dose ingerida, ao processamento sofrido pelo alimento, entre outros. Determinado alimento pode desencadear diferentes sintomas em

Quadro 39.3. Sequências homólogas entre alérgenos da família de proteínas transportadoras de lipídios e uma proteína do látex. Resíduos comuns de cisteína encontram-se em *itálico*

Nome	Código	Sequência
<i>Prunus persica</i> pêssego	Pru p 3	-ITCGQVSSALAPCIPYVRGGG-AVPPA- ISASTNCATVK
<i>Prunus armeniaca</i> damasco	Pru ar 3	-ITCGQVSSALAPCIGYVRGGG-AVPPA-CCNGIR
<i>Prunus domestica</i> ameixa	Pru d3	-ITCGQVSSALAPCINIVKGGG-AVPPA-CCNGIR
<i>Prunus avium</i> cereja	Pru av 3	-LTCGQVSSALAPCIGYVRSGG-AVPPA-CCNGIR
<i>Malus domestica</i> maçã	Mal d 3	-ITCGQVTSSLAPCIGYVRSGG-AVPPA-CCNGIR
<i>Asparagus officinalis</i> aspargo	Asp o 1.01 Asp o 1.02	-ITCG-ADSKSIGPCVSYVMGKG-P L -ISCGQAVSMISPCVNYARG
<i>Triticum aestivum</i> trigo	Tri a 14	-IDCGHVDSLVRPCLSYVQGGPGPSG
<i>Zea miz</i> milho	Zea m 14	AISCGGVASAIAPCISYARGQG-SGPSAGCCSGV
<i>Corylus avellana</i> avelã	Cor a 8	SLTCPQIKGNLTPCVLYLKNGG-VLPPS-CCKGV
<i>Daucus carota</i> cenoura	Dau c	VLTGQVTGALAPCLGYLRSQVNVVPLTCCN
<i>Castanea sativa</i> castanha	Cas s 3	SITCTQVSSL-MPCLTYLKSNGGSPPPGTCCQGY
<i>Vitis vinifera</i> uva	Vit v	TVTCGQVASALSPCIDYLQKDG-AVPAGSCCX
<i>Hevea brasiliensis</i> seringueira – látex	Hev b 12	ITCGQVASALLVPCLAYLKTG-PTPPATCCNGV

pacientes sensibilizados ou até na mesma pessoa em momentos e doses diferentes, pois as reações podem envolver mecanismos variados. Da mesma

forma, sintomas semelhantes podem ocorrer em pacientes distintos após ingestão de alimentos diferentes. Essas manifestações variadas dificultam sobremaneira a conclusão do diagnóstico e, em consequência, a orientação da dieta de exclusão do componente causador dos sintomas³⁵.

As manifestações clínicas mais frequentes localizam-se na pele, como angioedemas, urticárias e dermatites atópicas; no trato digestivo, como hipersensibilidade gastrointestinal; na região orofaríngea, pela síndrome de alergia oral; e no trato respiratório, por meio de asma, broncoespasmo agudo e, em nível extremo, anafilaxia. O Quadro 39.4 apresenta um resumo dos sintomas causados por alergias alimentares.

Quadro 39.4. Sintomas provocados por alergias alimentares²⁸

Quadros clínicos	Sintomas
Cutâneo	Prurido Eritema Urticária Angioedema Eczema/dermatite atópica Conjuntivite
Respiratório	Rinite Asma Edema de glote
Oral e gastrointestinal	Edema, hiperemia e prurido em lábios e boca Náuseas Vômitos Dores abdominais e cólicas Cãibras Diarreia
Cardiovascular	Anafilaxia

As manifestações cutâneas podem ocorrer por reação imediata após a ingestão ou o simples contato com determinado alimento. As urticárias, formadas por pápulas ou edema pruriginoso na pele, acompanhadas ou

não de sintomas gastrintestinais, são as alterações mais frequentes causadas por compostos alergênicos contidos em alimentos e que apresentam, além das proteínas alergênicas, alguns aditivos como corantes, conservantes e realçadores de aroma, sobretudo tartrazinas, sulfitos e glutamato de sódio³⁷.

Os sintomas causados por contato afetam pacientes sensibilizados que desenvolvem atividades normais e, principalmente, os grandes manipuladores de alimentos. Nesse caso, são conhecidas como alergias ocupacionais, que acometem trabalhadores de certas lavouras, indústrias, entrepostos, moinhos e cozinhas. Reações mediadas por IgE ao contato com pescados, ovos e farinha de trigo são relatadas com frequência entre esses trabalhadores. Dermatites de contato também são constatadas após a manipulação de condimentos, como alho, algumas variedades de pimenta e páprica. O mecanismo de sensibilização, em muitos casos, passa pela inalação do antígeno presente em altas concentrações nos ambientes de manipulação⁸. Ocorrências de asma por aeroalérgenos da soja foram relatadas em trabalhadores dos portos de Barcelona, Cartagena e Tarragona, na Espanha, no descarregamento da leguminosa³⁴.

Eczema, ou dermatite atópica, é uma patologia associada a diversos agentes e depende do estado clínico do paciente antes de sua manifestação. O diagnóstico de pacientes alérgicos é, muitas vezes, dificultado pelos altos níveis séricos de IgE, produzidos a partir de baixas doses do antígeno, que tendem a reagir de forma inespecífica em testes laboratoriais. Recomenda-se, portanto, a confirmação por meio de histórico clínico e testes de provocação oral. O eczema está associado a diversos alimentos em quadros de alergias alimentares com alta incidência, sobretudo em crianças, com cerca de 30% dos casos diagnosticados. Destes, o principal agente alergênico é o ovo, responsável por quase 2/3 dos casos²⁶. Também o trigo, o leite e a soja estão relacionados ao eczema.

Nas manifestações respiratórias, os quadros de asma, rinite e rinoconjuntivite estão pouco relacionados às alergias alimentares, que, em geral, acometem crianças e adolescentes, porém adquirem importância à medida que pacientes asmáticos apresentem também hipersensibilidade a algum componente da dieta. Nesses casos, os alimentos poderiam ser considerados

fatores desencadeantes de eczema e níveis altos de IgE, com necessidade de cuidados especiais para evitar o agravamento dos sintomas e a instalação de reação anafilática⁴.

As diversas manifestações gastrointestinais provocadas por alérgenos alimentares podem envolver reações mediadas ou não por IgE. A síndrome de alergia oral (SAO) caracteriza-se por apresentar alterações intensas nos traços faciais dos pacientes afetados. Formigamento, prurido e edema da região orofaríngea, incluindo os lábios, a boca, o palato e a língua, e hiperemia da mucosa oral são sintomas da SAO. Diversos alimentos podem desencadear tais sintomas, desde os mais conhecidos, como leite de vaca e amendoim, até os casos de frutas frescas, como maçã, pêssego e kiwi, e de vegetais, como salsa. A SAO pode ser indicadora inicial de reação anafilática, como ocorre em pacientes alérgicos ao amendoim. Em muitos casos, o mecanismo de sensibilização ocorre inicialmente pela ação de pólen de bétulas e de arbustos do gênero ambrosia, originários das regiões de clima temperado dos Estados Unidos e da Europa³⁷.

Reações não mediadas por IgE estão presentes em proctocolites, enterocolites e enteropatias induzidas por alimentos que acometem recém-nascidos e crianças. Nas proctocolites, o desenvolvimento ponderoestrutural nos primeiros meses de vida é aparentemente normal, porém as crianças apresentam níveis variados de sangramento nas fezes, causados por lesões no intestino grosso. As enterocolites levam a vômito, cólica e diarreia, podendo-se agravar para desidratação e choque por depleção de volume e secreção de fator α de necrose tumoral. Em ambas as patologias, os alimentos mais envolvidos são o leite de vaca e o extrato de soja. Nas enteropatias, a indução é causada por leite, soja, trigo e outros alimentos. Seus sintomas são diarreia, dor abdominal, vômito e baixo ganho de peso. As manifestações causadas por leite de vaca geralmente desaparecem com o crescimento, porém as determinadas pela ingestão de trigo não cessam, o que caracteriza a doença celíaca⁴⁰.

As manifestações clínicas de maior gravidade provocadas por alergias alimentares são aquelas que por diversos caminhos levam ao conjunto de sintomas conhecido como anafilaxia, a qual pode levar o paciente ao óbito

se não for atendido com urgência após o aparecimento dos primeiros sinais clínicos. O quadro de anafilaxia compreende uma sequência de edemas de laringe, faringe, língua e lábios, constrição das vias aéreas pulmonares, hipotensão arterial, edema agudo de pele e angioedema. Sintomas gastrintestinais também são relatados, como náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. A falta ou a demora de tratamento leva o paciente à hipóxia, pela obstrução das vias aéreas, associada à baixa pressão arterial, pelas irregularidades de pulso e arritmias, que produzem danos no miocárdio e colapso cardiovascular, causando a morte do paciente. No entanto, uma análise retrospectiva entre 1992 e 2012, realizada no Reino Unido, constatou que mesmo aumentando a incidência de quadros de anafilaxia por diversos agentes alergênicos, incluindo alimentos, não houve aumento do número de óbitos em pacientes hospitalizados⁴⁴.

Quadros de anafilaxia são mais frequentes e graves em indivíduos asmáticos, pois a constrição das vias aéreas pulmonares é rápida e grave, condição a qual expõe o paciente a maior perigo de óbito que os não asmáticos. O risco também está associado ao tipo de alérgeno alimentar, como amendoins, castanhas, leite, ovos e frutos do mar. Não apenas os alimentos levam indivíduos sensibilizados às reações anafiláticas, mas também alguns medicamentos, como penicilinas e escopolaminas, picadas de insetos e o látex, com suas reações cruzadas com algumas frutas, conforme exposto anteriormente.⁶

Encontram-se relatos de anafilaxia alimentar induzida por exercício físico após a ingestão. Os casos mais frequentes estão associados aos derivados de trigo, como massas alimentícias, pizza e produtos de panificação¹⁰, mas também são mencionados casos após ingestão de mariscos e salsão¹⁹. Os sintomas são de urticária generalizada e reações alérgicas graves, como hipotensão arterial e choque. A reação parece envolver, além das proteínas alergênicas, uma resposta inflamatória desregulada pelo esforço físico que desequilibraria o balanço de agentes pró e anti-inflamatórios. Um possível mecanismo fisiopatológico credita ao exercício físico a função moduladora de leucócitos previamente ativados, que estariam em condição inócua em órgãos e tecidos de reserva até serem liberados pelo aumento da circulação durante o esforço¹⁶. A principal molécula proteica do trigo, associada à aler-

gia alimentar induzida pelo esforço físico, é a ω -5 gliadina²⁵, que conta com *motivos* que se repetem ao longo da estrutura primária e configuram quatro epítomos de ligação de IgE¹⁰ (Figura 39.5). Há relatos também de participação de ácido acetilsalicílico (AAS) no aumento da absorção de gliadina pela mucosa do trato gastrointestinal, que elevaria o risco de desenvolvimento de quadros de alergia ao trigo induzido pelo esforço físico²⁹.

m k t f i i f v l l	amamniasaS	RLSSPRGKEL	HTPQEQFPQQ	QQFPQPQQFP	QQQIPQQHQI
PQQPQQFPQQ	QQFLQQQIP	<u>QQQIPQQHQI</u>	PQQPQQFPQQ	QQFPQQHQSP	QQQFPQQQFP
QQKLPQQEFP	QQQISQQPQQ	LPQQQQIPQQ	PQQFLQQQF	PQQQPPQQHQ	FPQQQLPQQQ
<u>QIPQQQQIPQ</u>	<u>QPQQIPQQQQ</u>	IPQQPQQFPQ	QQFPQQQFPQ	QQFPQQEFPQ	QQQFPQQQIA
RQPQQLPQQQ	QIPQQPQQFP	QQQQFPQQQS	<u>PQQQFPQQQ</u>	FPQQQLPQK	QFPQP <u>QQIPQ</u>
<u>QQQIPQQPQQ</u>	FPQQQFPQQQ	QFPQQQEFPQ	QQFPQQQFHQ	QQLPQQQFPQ	QQFPQQQFPQ
QQQFPQQQQL	TQQQFPRP <u>QQ</u>	<u>SPEQQ</u> QFPQQ	QFPQQPPQF	PQQQFPIYP	PQQSEEPSY
QQYPQQQPSG	SDVISISGL				

Figura 39.5. Sequência primária de ω -5 gliadina com a distribuição de quatro epítomos predominantes: QQFPQQQ (cinza), QQIPQQQ (sublinhado), QQSPQQQ (contornado) e QQSPEQQ (retângulo). Letras minúsculas indicam os aminoácidos do peptídeo sinal, e maiúsculas, os aminoácidos da proteína presentes no grão maduro de trigo.

MEDIDAS PREVENTIVAS E DE CONTROLE

O diagnóstico correto é o modo mais eficaz de identificar o agente da sensibilização primária das alergias alimentares e estabelecer medidas de restrição a componentes da dieta, como prevenção de contato e ingestão de formas similares às das proteínas antigênicas. Mas, como mencionado anteriormente, o fechamento do diagnóstico é, muitas vezes, dificultado pelos sintomas clínicos semelhantes aos de outras patologias e pelos ainda imprecisos métodos laboratoriais que detectam a imunorreatividade em soros de pacientes.

Os testes mais simples e exploratórios são realizados com diversos antígenos na pele de pacientes em regiões do braço, em adultos, e das costas, em

crianças. Em casos de dúvidas sobre os alérgenos responsáveis pela sensibilização, são recomendados testes de provocação oral e duplo-cego controlado por placebo com necessário acompanhamento médico e realizados somente em clínicas especializadas e hospitais, em função dos riscos inerentes a uma possível reação anafilática em indivíduos com hipersensibilidade. Para evitar a exposição desnecessária de pacientes durante os testes e para padronizar a metodologia de diagnóstico laboratorial, estão em curso diversas iniciativas de desenvolvimento de proteínas recombinantes, tanto antígenos como anticorpos, destinadas à pesquisa, sensibilização de animais e montagem de conjunto de reagentes⁴⁸.

Além de pesquisas na área diagnóstica, também são conduzidas linhas de investigação que contemplam novas variedades de plantas hipoalergênicas, nas quais os epítomos responsáveis pelas reações encontram-se ausentes ou modificados com a introdução ou exclusão de resíduos de aminoácidos. A obtenção dessas variedades conta com o levantamento de exemplares com baixa expressão das proteínas alergênicas e com o cruzamento de exemplares com bom rendimento comercial. Outras alternativas experimentais são as modificações genéticas realizadas a partir de irradiação e de silenciamento ou mutação do gene codificador⁴². Alimentos obtidos por recombinação genética já apresentam resultados promissores para pacientes alérgicos e também para novos processos industriais. No primeiro caso, podem ser reduzidas ou alteradas as sequências de aminoácidos que desencadeiam quadros alérgicos, como nos modelos experimentais em leite de vaca⁴² e soja⁵¹. No campo dos ensaios com processamento industrial, foi constatado que a secagem do amendoim em temperaturas brandas ($T \leq 77^\circ\text{C}$) pode diminuir a reatividade de IgE em comparação com produtos torrados¹⁴, porém o aquecimento lento, tanto de proteínas do amendoim como da soja, produz agregados de baixa digestibilidade e sem alteração nas reações com IgE⁴⁷. Outro ensaio com emprego de luz ultravioleta (UV) pulsante no processamento de extrato e pasta de amendoim mostrou-se eficiente para reduzir a alergenicidade total em relação ao controle não processado numa proporção de 1:7, por tornar insolúvel uma proteína de 63 kDa¹³.

A recomendação mais frequente de prevenção de alergias alimentares é a adoção de dietas restritivas aos produtos que apresentam em sua composição os ingredientes antigênicos, mesmo que em pequenas proporções. Essa recomendação é especialmente reforçada para indivíduos que já tiveram manifestações anafiláticas e com diagnóstico comprovado⁴⁶. Desse modo, o paciente com histórico de hipersensibilidade ao leite de vaca, por exemplo, deve conhecer suas limitações de consumo e reconhecer os produtos que o contêm na forma reativa e ter liberdade de consumi-los, quando for o caso, em alguns derivados, como queijos curados e iogurtes. Na alimentação de crianças, as dietas restritivas devem ser do conhecimento de colegas e adultos que com ela convivem, sobretudo fora de casa. Essa medida, no entanto, pode criar ansiedade e medo, bem como comprometer o desenvolvimento físico e mental da criança durante o crescimento, tanto pela restrição excessiva quanto pela carência de alguns micronutrientes⁶.

No caso de adultos, há uma preocupação constante na aquisição de produtos industrializados quanto à sua composição. Dependendo da extensão das restrições, pacientes alérgicos evitam consumir alimentos de composição desconhecida ou sem a lista de seus ingredientes. Embora seja um grupo minoritário de consumidores, os pacientes alérgicos têm direito às informações completas sobre os ingredientes de produtos industrializados, medida que dispensaria alertas do tipo “pode conter” sobre a presença de glúten e de aspartame, como vem ocorrendo. A União Europeia estabeleceu uma lista de produtos e ingredientes que devem constar na rotulagem de alimentos como medida preventiva para pacientes alérgicos (Quadro 39.5).

As medidas de controle industrial não se restringem apenas aos ingredientes, mas abrangem todas as etapas da produção de alimentos. A certificação de fornecedores, as análises de matérias-primas, o treinamento de pessoal, o monitoramento do processo, a higienização de equipamentos e os demais procedimentos que garantem a qualidade de produtos sem contaminação microbiana devem também ser seguidos para o controle de contaminantes alérgicos. A partir da Europa, os grandes grupos empresariais do setor alimentício já incorporaram as preocupações com o controle de componentes

alergênicos, no entanto, as medidas preventivas ainda não atingiram o pequeno e o médio produtor, por desconhecimento dos riscos, da identificação de pontos críticos e do monitoramento integrado que garantam a inocuidade dos produtos que os indivíduos com alergias alimentares irão consumir.

Quadro 39.5. Principais alérgenos de alimentos incluídos no anexo III da União Europeia para rotulagem de alimentos

Cereais contendo glúten (trigo, centeio, cevada, aveia, espelta e seus híbridos)
Crustáceos e produtos derivados
Ovos e produtos derivados
Pescados e produtos derivados
Amendoim e produtos derivados
Soja e produtos derivados
Leite e produtos derivados
Nozes (amêndoas, avelãs, nozes, castanha-de-caju, noz-pecã, castanha-do-pará, pistache, noz-macadâmia) e derivados
Aipo (salsão) e derivados
Mostarda e produtos derivados
Gergelim e produtos derivados
Dióxido de enxofre e sulfitos em concentrações >10 mg/kg ou 10 mg/L, expressas em SO₂

PESQUISAS RECENTES

Dados recentes de pesquisas revelam o destaque que as alergias alimentares vêm ganhando no contexto de saúde pública, investigando aspectos moleculares da interação antígeno-anticorpo e de novas estruturas peptídicas em alimentos convencionais e geneticamente modificados, passando por mecanismos que conduzem reações e chegando a processos que reduzem o risco de hipersensibilização de novos pacientes. Exemplos dessas pesquisas são relatados a seguir.

Uma nova glicoproteína foi identificada como corresponsável pela alergia a ovos². Trata-se do peptídeo precursor da vitelogenina-1 da gema

do ovo, caracterizada por reatividade *in vitro* e *in vivo*, isolamento e sequenciamento dos aminoácidos N-terminais, recebendo a denominação de Gal d 6. Paralelamente, ensaios realizados com camundongos demonstraram que é possível reduzir o risco de sensibilização oral à alergia à ovalbumina por meio do consumo elevado de carotenoides na dieta³⁹. Dietas com α e β -caroteno, contendo 20 mg/kg de ração, inibiram a queda de temperatura e o aumento de histamina sérica em mecanismo associado à anafilaxia dos animais sensibilizados à ovalbumina. Nesses camundongos, houve redução das células T nas placas de Peyer em relação aos animais controle. Novas formas de diagnóstico e tratamento poderão ser obtidas a partir de estudos em andamento com a expressão de alérgenos da clara do ovo em *Escherichia coli*¹⁸.

Investigações sobre os passos iniciais da sensibilização após a ingestão de alimento potencialmente alergênico tomaram cursos distintos, porém com resultados complementares⁴⁵. Um grupo de pesquisadores avaliou a relação de antiácidos e suplementos alimentares na suscetibilidade de camundongos a proteínas alergênicas³³. No caso, foi usado como modelo o extrato proteico de bacalhau, que contém a parvalbumina, comprovadamente alergênica. Os resultados mostraram um aumento nos níveis de anticorpos IgE e IgG (1 e 2) nos animais testes, que tiveram o pH estomacal elevado em função dos antiácidos e dos suplementos ingeridos. Para reforçar esses dados, também foram desenvolvidos testes de processamento com emprego de vinagre em ovos, carne de frango e lentilhas previamente a testes cutâneos com pacientes sensibilizados³. O meio ácido do alimento marinado reduziu a área de pápula formada em contraste com os meios não acidificados, sobretudo para a carne de frango e lentilhas. Igual tendência foi comprovada por *imunoblotting* de cada alimento contra soros dos mesmos pacientes.

Vale mencionar que diversos estudos vêm sendo realizados com microrganismos para o desenvolvimento de dietas probióticas, com ampla divulgação pela mídia de sua eficácia, tanto como tratamento preventivo quanto terapêutico para indivíduos atópicos. Os resultados compilados³², no entanto, são ainda pouco conclusivos para uma recomendação eficaz de produtos fermentados contendo probióticos na prevenção ou na diminuição dos sintomas alérgicos provocados por alimentos. A diminuição de sintomas de dermatite atópica em

crianças foi obtida após suplementação com mistura de *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus fermentum*⁴⁹.

Em outra linha de investigação, sobre plantas geneticamente modificadas, estão sob análise a hipótese de transferência de fatores alergênicos no processo de transgenia⁴³. Em nenhum caso, entre os alimentos geneticamente modificados liberados para comercialização, ficou constatado qualquer tipo de alteração dos padrões existentes nas plantas convencionais. Alimentos como milho³⁰ e soja^{12,20} não se mostraram mais reativos a soros de pacientes alérgicos, tampouco de indivíduos atópicos, reforçando a segurança e inocuidade dos produtos obtidos por recombinação genética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTMAN, D. R.; CHIARAMONTE, L. T. Public perception of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 97, p. 1247-51, 1996.
2. AMO, A. et al. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J. Agr. Food Chem.*, v. 58, p. 7453-7, 2010.
3. ARMENTIA, A. et al. Vinegar decreases allergenic response in lentil and egg food allergy. *Allergol. Immunopatol.*, v. 38, p. 74-7, 2010.
4. ATKINS, D. Food Allergy: diagnosis and management. *Prim Care Clin Office Pract.*, v. 35, p. 119-140, 2008.
5. ATKINS, F. M. et al. Evaluating of immediate adverse reactions to foods in adults. I. Correlation of demographic, laboratory and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 75, p. 348-55, 1985.
6. BALLMER-WEBER, B. K. et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 135, p. 964-971, 2015.
7. BAR-EL DADON, S.; PASCUAL, C. Y.; REIFEN, R. Food allergy and cross-reactivity-chickpea as a test case. *Food Chem.*, v. 165, p. 483-488, 2014.
8. BAUR, X., et al. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 102, p. 984-97, 1998.
9. BOCK, S. A. Perspective appraisal of complaint of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*, v. 79, p. 683-8, 1987.
10. BROCKOW, K. et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 135, p. 977-984, 2015.
11. CANDREVA, A. M. et al. Cross-reactivity between the soybean protein P34 and bovine caseins. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, v. 7, 60-68, 2015.
12. CASTRO, V. Análise comparativa de mapas protéicos de amostras de soja convencionais e tolerantes ao herbicida glifosato visando à inocuidade alimentar FCF-USP,

- 2009, 104p. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9131/tde-02022010-134832/>. Acessado em: 11 maio 2015.
13. CHUNG, S. Y. Effects of pulsed UV-light on peanut allergens in extracts and liquid peanut butter. *J. Food Sci.*, v. 73, p. C400-C404, 2008.
 14. CHUNG, S. Y. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing and roasting. *J. Agric. Food Chem.*, v. 51, p. 4273-7, 2003.
 15. CHUNG, S.-Y. et al. Treatment with oleic acid reduces IgE binding to peanut and cashew allergy. *Food Chem.*, v. 180, p. 295-300, 2015.
 16. COOPER, D. M. et al. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *J. Appl. Physiol.*, v. 103, p. 700-9, 2007.
 17. CRESPO, J. et al. Food allergy: nuts and tree nuts. *British J. Nut.*, v. 96, p. S-2, S95-S102.
 18. DHANAPALA, P. et al. Production and immunological analysis of IgE reactive recombinant egg white allergens expressed in *Escherichia coli*. *Molecular Immunol.*, v. 65, 104-112, 2015.
 19. FLODROVÁ, D.; BENKOVSKÁ, D.; LASTOVICKOVÁ, M. Study of quantitative changes of cereal allergenic proteins after food processing. *J. Sci. Food Agric.*, v. 95, p. 983-90, 2014.
 20. GIORA, C. G. B. Avaliação de equivalência substancial e potencial de alergenicidade de cultivares de soja tolerantes ao herbicida glifosato. FCF-USP. Tese (doutorado). 2009, 139p. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9131/tde-11092009-160106/>. Acessado em: 11 maio 2015.
 21. GREEN, P. H. R.; JABRI, B. Celiac disease. *Annu. Rev. Med.*, v. 57, p. 207-21, 2006.
 22. GRUNDY, J. et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 110, p. 784-9, 2002.
 23. JACOB, C. M. A et al. Egg's allergy: an experience from Brazilian Food Allergy Reference Center. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 119, Suppl., p. S124, 2007.
 24. JENKINS, J. A. et al. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: An *in silico* analysis. *J Allergy Clin Immunol.*, v. 115, p. 163-70, 2005.
 25. MATSUO, H.; KOHNO, K.; MORITA, E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of w-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J.*, v. 272, p. 4431-8, 2005.
 26. MINE, Y.; YANG, M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial and clinical perspectives. *J. Agric. Food Chem.*, v. 56, p. 4874- 900, 2008.
 27. MIROTTI, L. et al. Lipids are required for the development of Brazil nut allergy: the role of mouse and human iNKT cells. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 68, 74-83, 2013.
 28. MORALES, M. ET AL. CROSS-REACTIVITY AMONG NON-SPECIFIC LIPID-TRANSFER PROTEIN FROM FOOD AND POLLEN ALLERGENIC SOURCES. *Food Chem.*, v. 165, p. 397-402, 2014.
 29. MORITA, E.; KOHNO, K.; MATSUO, H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J. Dermatol.Sci.*, v. 47, p. 109-17, 2007.
 30. NAKAJIMA, O. et al. Confirmation of a predicted lack of IgE binding to Cry3Bb1 from genetically modified crops. *Regul. Toxicol. Pharm.*, v. 56, p. 306-11, 2010.
 31. NIESTIJL-JANSEN, J. J. et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 93, p. 446-56, 1994.

32. ÖZDEMİR, Ö. Various effects of different probiotic Strains in allergic disorders an update from laboratory and clinical data. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 160, p. 295-304, 2010.
33. PALI-SCHÖLL, I. et al. Anti-acid and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Clin. Exp. Allergy*, v. 40, p. 1091-8, 2010.
34. RODRIGO, M. J. et al. Identification and partial characterization of the soybean dust allergens involved in the Barcelona asthma epidemics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 85, p. 778-84, 1990.
35. SAMPSON, H. A. Eczema and food hypersensitivity. In: METCALFE, D. D., SAMPSON, H. A., SIMON, R. A. (eds.). *Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science, p. 193-209, 1997.
36. SAMPSON, H. A. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 103, p. 717-28, 1999.
37. SAMPSON, H. A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 113, p. 805-18, 2004.
38. SANCHEZ-MONGE, R. et al. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 103, p. 514-9, 1999.
39. SATO, Y. et al. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. *J. Agric. Food Chem.*, v. 58, p. 7180-6, 2010.
40. SICHERER, S. H. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 108, p. 881-90, 2001.
41. SICHERER, S. H. Food protein-induced enterocolitis syndrome: cases presentation and management lessons. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 115, p. 149-56, 2005.
42. TANABE, S. Analysis of food allergen structures and development of food for allergic patients. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, v. 72, p. 649-59, 2008.
43. THOMAS, K. et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins; International workshop report. *Food Chem. Toxicol.*, v. 45, p. 1116-22, 2007.
44. TURNER, P. J. et al. Increase In anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 135, p. 956-963, 2015.
45. VANDENPLAS, Y. Management of paediatric GERD. *Nature reviews. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 11, 147-157, 2014.
46. VENTER, C. et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*, v. 63, p. 354-9, 2008.
47. VON BOXTEL, E. et al. Legumin allergens from peanuts and soybeans: effects of denaturation and aggregation on allergenicity. *Mol. Nutr. Food Res.*, v. 52, p. 674-82, 2008.
48. VRTALA, S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* v. 63, p. 299-309, 2008.
49. WANG, I.-J.; WANG, J.-Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure. *Clin. Experim. Allergy*, v. 45, p. 779-787, 2015.
50. WOODS, R. K. et al. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 55, p. 298-304, 2001.
51. YUM, H. Y. et al. Genetically modified and wild soybeans: an immunologic comparison. *Allergy and Asthma Proc.*, v. 26, p. 210-6, 2005.



DISTÚRBIOS ASSOCIADOS AO GLÚTEN

*Bárbara Rita Cardoso
Juliana Xavier de Miranda Cerqueira*

INTRODUÇÃO

A introdução de cereais contendo glúten na alimentação humana data cerca de 10.000 anos atrás, no sudoeste da Ásia¹. Trigo, centeio e cevada, juntamente com o milho e o arroz, representam os cereais mais consumidos no mundo. Observa-se, entretanto, uma substituição progressiva do consumo de cereais como arroz e milho pelo de trigo, até mesmo em países do Norte da África e Ásia⁸⁶. Isto pode ser parcialmente explicado pelo fato de o trigo se adaptar às diversas condições climáticas, assim como pela ocidentalização da alimentação observada em muitos países⁴.

Com o advento da agricultura e posterior industrialização, ocorreram importantes alterações nos padrões da alimentação, seja pela difusão ampla da dieta mediterrânea, principalmente nos países europeus, permitindo a incorporação dos cereais em quantidades ainda maiores na dieta, seja pela indústria alimentícia que utiliza principalmente o trigo no processamento dos alimentos. Isto porque o glúten proveniente principalmente do trigo confere às farinhas as propriedades de coesão e viscoelasticidade necessárias para o preparo de alimentos como pães, bolos, massas, biscoitos e até mesmo de medicamentos. Nos dias atuais, o glúten provê até 50% do valor energético consumido em países desenvolvidos e em desenvolvimento⁸⁶.

Soma-se ainda o fato de que, a fim de se obter uma melhor qualidade do grão, melhorias genéticas vêm sendo incorporadas no cultivo de inúmeros cereais, incluindo o trigo. Estima-se atualmente a existência de mais de 25 mil espécies de trigo, que apresentam uma ampla gama de distintos complexos proteicos^{59,72,75}. Por exemplo, os subtipos de trigo *Triticum monococcum* e *T. dicoccum* são descritos por apresentarem as menores quantidades de glúten⁵⁹.

Não se pode negar que tais alterações representam um desafio importante para a escala evolutiva e de saúde humana, já que o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema imune apresentam limitada capacidade de reconhecer e metabolizar algumas frações proteicas específicas presentes nestes cereais, tais como a fração 33-mer do glúten, que pode ser altamente tóxica. Observa-se, por exemplo, uma eclosão substancial no número de casos de doença celíaca (DC), caracterizada por alterações imunomediadas decorrentes da exposição do glúten ao lúmen intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis^{59,86}. Diante da prevalência aumentada da DC e de outros distúrbios associados ao glúten, que incluem, além da alergia ao trigo, a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), doenças autoimunes e desordens neurológicas associadas com DC e/ou SGNC^{47,59,86} (Figura 40.1), despertou-se a atenção da comunidade científica e dos profissionais de saúde para com os possíveis riscos associados ao consumo dessa proteína sobre o estado de saúde humana.

ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO GLÚTEN

As proteínas correspondem a cerca de 10 a 15% do peso dos cereais, e suas frações podem ser classificadas de acordo com suas funções e características. O glúten, em particular, apresenta função de armazenamento^{62,82}, e caracteriza-se por um complexo proteico de glutelinas e gliadinas encontradas majoritariamente no endosperma do trigo, mas também em outros cereais tais como centeio e cevada⁵¹.

As proteínas do glúten podem também ser divididas em duas frações principais de acordo com sua solubilidade aquosa em álcool: as gliadinas solúveis e as gluteninas insolúveis. Especialmente no trigo, ambas as frações

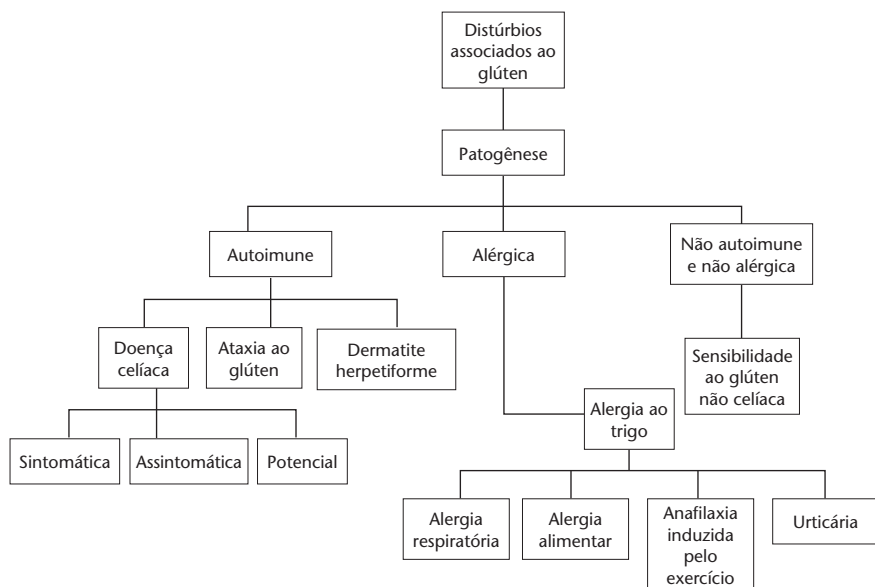


Figura 40.1. Classificação dos distúrbios associados ao glúten^{47,72}.

consistem em numerosos componentes proteicos, principalmente por glutamina e prolina, além de outros aminoácidos como glicina e fenilalanina^{62,82}.

As frações proteicas provenientes do trigo (gliadina), centeio (hordeínas) e cevada (secalina) são as que coletivamente caracterizam os principais peptídeos de glúten imunogênicos e precipitadores da DC⁶². Gliadinas, em particular, são proteínas monoméricas de alto peso molecular e podem ser classificadas de acordo com suas diferentes estruturas primárias, nomeadamente do tipo alfa/beta, gama e ômega⁹⁶. As proteínas de trigo α -gliadina, em especial, contêm três grandes peptídeos imunogênicos de DC: p31-43, que induz a resposta imune inata; o 33-mer, formado por seis cópias sobrepostas de três epítomos altamente estimulantes; e um epítomo adicional-DQ2.5-glia α 3, que coincide parcialmente com o 33-mer⁵⁹.

Estes peptídeos de glúten constituem-se por resíduos aminoacídicos de glutamina e prolina de elevado peso molecular e são altamente resistentes

à degradação por proteases gastrintestinais, já que estas não apresentam a atividade de endopeptidases específicas em grupos proli^{41,84}.

DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca (DC) pode ser definida como uma enteropatia inflamatória mediada por características autoimunes e ativada com a ingestão de glúten dietético em indivíduos geneticamente predispostos^{41,43}.

Estima-se que a prevalência da DC aumentou em quatro vezes nas últimas cinco décadas, acometendo cerca de 1 a 3% da população mundial, com maior incidência entre familiares de indivíduos celíacos e com ascendência europeia, embora estudos epidemiológicos recentes tenham identificado incidência crescente da DC até mesmo em populações de ascendência asiática^{6,10,11,46,65}.

Apesar dos consideráveis avanços no rastreamento e diagnóstico da doença, ainda é notável que muitos celíacos, predominantemente adultos, não sejam diagnosticados nem tratados. É o que caracteriza a atual epidemiologia da DC e o que se entende por “*iceberg celíaco*”. No pico do iceberg encontra-se uma pequena parcela da população celíaca sintomática, ou seja, que apresenta positividade sorológica (elevação dos seus anticorpos no sangue contra a transglutaminase tecidual), carrega pelo menos um alelo HLA-DQ2/-DQ8, e tem atrofia das vilosidades intestinais. Na porção do *iceberg* que se encontra submersa está a maior parte dos celíacos não diagnosticados. Estes podem ser classificados em assintomáticos, pois ainda que apresentem alterações clássicas da doença, por razões ainda desconhecidas não manifestam os sintomas intestinais e/ou extraintestinais, ou podem ser classificados como celíacos subclínicos ou potenciais, que são assintomáticos, sem lesão intestinal típica da doença, mas com positividade para sorologia e pelo menos um dos haplotipos HLA-DQ2/-DQ8 (Figura 40.2)^{25,47,55,84,94}.

A DC pode ocorrer em qualquer estágio de vida². Por apresentar um amplo espectro biológico, histológico e clínico, o quadro de sintomas gastrintestinais e extraintestinais da doença pode variar, principalmente entre a população pediátrica e adulta¹. Na infância, predominam as alterações

gastrointestinais associados com má absorção intestinal, como diarreia crônica, distensão abdominal, constipação e perda de peso. Em longo prazo, as complicações gastrointestinais podem promover retardo no desenvolvimento e déficit de crescimento em crianças e baixa estatura nos adolescentes³³.

Já os sintomas extraintestinais são mais frequentes na população adulta. Muitos deles decorrem da reduzida capacidade absorptiva, incluindo principalmente anemia por deficiência de ferro, osteoporose e/ou aumento do número de fraturas e/ou defeitos no esmalte dentário resultantes da absorção reduzida de vitamina D e cálcio. O monitoramento do indivíduo quanto aos biomarcadores é primordial a fim de identificar possíveis deficiências nutricionais^{32,49,63}. Outras manifestações extraintestinais incluem desde alteração da função hepática, amenorreia e infertilidade feminina até as patologias mediadas por respostas autoimunes e neurológicas^{33,37,49}, que serão discutidas em seções subsequentes deste capítulo.

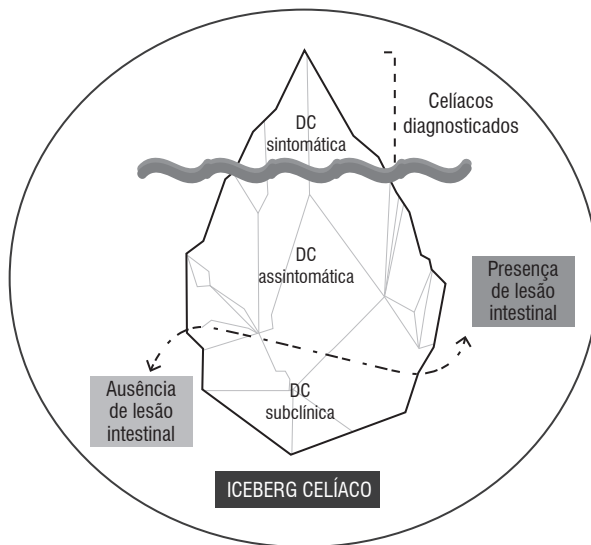


Figura 40.2. Iceberg celíaco²⁵.

Fisiopatologia

Apesar de a fisiopatologia da DC ainda não ser totalmente elucidada, reconhece-se o envolvimento do fator genético na doença. Cerca de 99,6% dos pacientes celíacos são portadores de pelo menos um dos haplótipos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 codificados pela classe de genes *Human Leukocyte Antigen* (HLA) localizados no braço curto do cromossomo 6p21.3⁷². Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição da mucosa intestinal aos peptídeos de glúten desencadeia a ativação desregulada de respostas imunoinflamatórias, em que os enterócitos perdem a função de permeabilidade seletiva ao que entra no lúmen intestinal^{55,90}.

A perda de tolerância ao glúten é mediada por duas vias principais: resposta imune inata, em que a presença de gliadina no lúmen intestinal induz a produção de interleucina-15 (IL-15) MICA pelos enterócitos, a perda da integridade da barreira intestinal por comprometimento funcional das junções celulares e zonulinas e consequente ativação e proliferação de linfócitos intraepiteliais^{41,79}; resposta imune adaptativa, em que os peptídeos resultantes da digestão parcial do glúten (por exemplo, 33-mer) que atravessam o epitélio intestinal são desaminados pela enzima transglutaminase tecidual 2 (tTG2). Neste processo a tTG2 introduz resíduos ácidos carregados negativamente na estrutura química destes peptídeos, convertendo-os em aminoácidos glutamina e/ou prolina. Estes peptídeos imunogênicos são assim capazes de se ligar aos sulcos carregados positivamente das moléculas HLA-DQ2 e/ou -DQ8, expressas principalmente em células apresentadoras de antígenos⁶⁷. Uma vez que tais genótipos propiciam uma maior preferência pela apresentação de peptídeos do glúten como antígenos no intestino delgado, exacerba-se a ativação das células T CD4+ e consequente precipitação de uma cascata inflamatória importante. Esta é mediada principalmente pela ativação da via do NF- κ B com consequente aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como interferon- γ e TNF- α , bem como aumento da migração de linfócitos intraepiteliais^{20,29,41,79}.

As células T, depois de ativadas, também estimulam a produção de anticorpos pelas células B, principalmente de imunoglobulina A (IgA)⁴³, cuja

reatividade direciona-se concomitantemente contra os epítomos do glúten, as proteínas do endomísio (EMA) e o antígeno tTG-2⁶⁷. O desenvolvimento de autoanticorpos séricos específicos mediados por IgA contra a tTG-2 representa um dos aspectos chaves que permitem à comunidade científica reconhecer a DC como sendo uma doença autoimune³⁷.

Confere-se assim um quadro histopatológico caracterizado por atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas no intestino delgado. Tais alterações comprometem não somente processos de digestão e de absorção de nutrientes e eletrólitos, mas também o transporte selecionado de macromoléculas entre o ambiente e o hospedeiro^{1,51,86}.

Ressalta-se, entretanto, que a resposta de células T restrita ao complexo de interação entre HLA-DQ2/8 e peptídeos de glúten ocorre somente em pacientes celíacos e não em indivíduos saudáveis^{67,74}. Embora cerca de 30% da população em geral carregue o gene HLA-DQ2, somente 3% desenvolverão a doença^{45,89}. Portanto, o complexo HLA é necessário, mas não suficiente, para explicar a fisiopatologia da DC. Observa-se desta forma um anseio científico em identificar outros mecanismos não-HLA que possam contribuir para explicar a variância genética subjacente à patogenia da doença^{40,89}. Recentemente, evidências dos Estudos Genômicos em Larga Escala (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) reportaram a importância da combinação dos haplótipos HLA-DQ2/-DQ8 com variações genéticas identificadas fora da região genômica onde reside o complexo HLA para explicar ~54% da variação genética da DC. A maior parte desses mecanismos não HLA está associada com a função imune, mas ainda permanece não totalmente esclarecida^{19,89}.

Há ainda hipóteses na literatura que sugerem o envolvimento de mecanismos epigenéticos^{8,20}, bem como do microbioma⁹³ no desenvolvimento da DC. Tais processos, ainda não elucidados, podem explicar o fenótipo e susceptibilidade da doença, refinando os atuais critérios de diagnóstico e tratamento.

Diagnóstico

A realização dos exames necessários para o diagnóstico da DC é recomendada àqueles que apresentam sintomas gastro ou extraintestinais e/ou

alterações bioquímicas compatíveis com má absorção – especialmente quando há algum membro na família com o diagnóstico confirmado – ou ainda aos indivíduos assintomáticos com parentes de primeiro grau acometidos com a doença. Também é recomendada a pesquisa de DC em indivíduos que apresentem alta concentração de aminotransferase sérica cuja etiologia é desconhecida e em diabéticos tipo 1 sintomáticos ou com alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de DC⁶⁵.

Aconselha-se que o diagnóstico da DC seja realizado primeiramente por marcadores celíacos típicos, em que são pesquisados no soro dos pacientes os anticorpos contra IgG e IgA, gliadina, tTG2 e EMA. Apesar de dispendiosa e dependente de quem avalia, acredita-se que a quantificação dos níveis anti-corpos contra IgA-anti-EMA apresenta especificidade aproximada de 100% DC^{23,45}. Uma vez identificada sorologia positiva, é essencial a confirmação do diagnóstico pelo padrão ouro que consiste na avaliação histopatológica de biópsia do intestino delgado mostrando classificação Marsh III, ou seja, atrofia total das vilosidades intestinais¹⁵. Recomenda-se também a genotipagem para identificação de indivíduos positivos para moléculas HLA-DQ2/-DQ8, que é auxiliar para realização do diagnóstico, mas não pode ser considerada isoladamente. Isto porque, pelas razões já aqui discutidas, apesar de apresentarem elevada positividade, estes alelos apresentam baixa especificidade para a DC⁸⁰.

Recomenda-se que o diagnóstico da DC seja realizado em período que o indivíduo esteja consumindo glúten, uma vez que a exclusão prévia da proteína da dieta pode reduzir significativamente a precisão dos resultados^{48,65}.

SENSIBILIDADE AO GLÚTEN NÃO CELÍACA

Estima-se que, comparada à DC, a SGNC acometa seis vezes mais a população global. Apesar de ser reconhecido que tanto celíacos como pacientes com SGNC respondam à retirada do glúten da alimentação, ambas constituem entidades clínicas distintas^{34,47,72}.

Enquanto na DC as lesões típicas da mucosa intestinal são mediadas pelo sistema imune inato e adaptativo, na SGNC descreve-se apenas o envolvimento da resposta imune inata^{71,72}, sem a presença de lesão intestinal e de marcadores característicos da DC (por exemplo, tTG e EMA elevados, permeabilidade da mucosa intestinal aumentada). Isto sugere que a ausência de uma resposta imune adaptativa na SGNC previne as respostas autoimunes gastrintestinais comumente observadas em pacientes celíacos^{35,48,51}. Embora aproximadamente 50% dos indivíduos com SGNC carreguem pelo menos um dos haplotipos HLA-DQ2/-DQ8, esse número não é muito diferente do apresentado pela população em geral, e por isso o teste genético para moléculas HLA não pode ser um preditor isolado da SGNC, assim como acontece na DC^{51,72}.

Atualmente não há critérios de diagnóstico estabelecidos para a SGNC. Um algoritmo diagnóstico foi desenvolvido recentemente na tentativa de melhor diferenciar a SGNC da DC³⁵. Por meio da análise de marcadores clínicos, sorológicos e de fatores de risco estabelecidos para DC, realizados sem exclusão prévia de glúten da dieta, constatou-se que indivíduos com SGNC desenvolvem os sintomas em idade precoce em que com predomínio de constipação em vez dos sintomas de má absorção, deficiências nutricionais ou história pessoal de doença autoimune ou de DC na família³⁵. Tal algoritmo vem também auxiliando a diferenciar clinicamente a SGNC de outras entidades clínicas como intolerâncias alimentares, deficiência para a enzima lactase ou intolerância a FODMAPS⁷⁴. Acrescenta-se ainda que indivíduos com SGNC apresentam parâmetros de IgE (sérico ou de pele) negativos e ausência de autoanticorpos anti-tTG^{45,51,74}.

Ou seja, as poucas evidências sugerem que um indivíduo pode ser diagnosticado com SGNC quando responde à retirada de alimentos com glúten da dieta acompanhada da remissão dos sintomas, e quando seus marcadores sorológicos e de histologia duodenal aplicados para o diagnóstico da DC são negativos e não satisfazem ao critério de alergia ao trigo mediada por imunoglobulina E (IgE)^{35,48,51,74}.

Ressalta-se, entretanto, que ainda não se sabe ao certo se os sintomas presentes na SGNC são induzidos pelas frações peptídicas derivadas do glú-

ten ou por outros constituintes presentes nos alimentos que contêm glúten, como constituintes do trigo ou carboidratos^{48,51}. Importante evidência vem sugerindo que, diferentemente do que acontece na DC ou na alergia ao trigo, inibidores nutricionais de amilase-tripsina (IAT) presentes no trigo, centeio ou cevada sejam os principais agentes dietéticos ativadores da SGNC^{9,38,48,72,74}.

ALERGIA AO TRIGO

A alergia ao trigo (AT) consiste em uma resposta imunológica mediada especialmente por reações cruzadas de IgE com sequências repetidas às diversas frações proteicas do trigo, que ativam a liberação de mediadores químicos, tais como a histamina, e que se associam com variados sintomas clínicos⁵¹. A AT pode ser classificada de acordo com a via imunológica ativada e a forma de contato com o alérgeno. Tem-se: reação clássica, em que os sintomas acometem especialmente a pele, o TGI ou trato respiratório; anafilaxia dependente de trigo induzida por exercício físico, causada especialmente pela sensibilidade à gliadina-ômega-5; asma ocupacional, também conhecida como asma do padeiro; e urticária de contato, usualmente associada aos inibidores da alfa-amilase^{50,72}.

A anafilaxia dependente de trigo induzida por exercício físico usualmente ocorre quando o indivíduo sensível realiza exercício físico dentro de 3 horas após o consumo trigo, ou quando o consumo ocorre imediatamente após a realização do exercício⁶⁰. Ainda que os mecanismos associados a esta reação não estejam bem elucidados, acredita-se o exercício desencadeie ativação das transglutaminases por gerar aumento de TNF- α , IL-6 (interleucina-6) e hormônios glicocorticoides³. Os principais sintomas são asma, urticária, angioedema, dispneia, síncope e anafilaxia⁶⁰.

A asma do padeiro é causada pela inalação da farinha de trigo, e recebe este nome por acometer 4 a 25% dos indivíduos que trabalham rotineiramente com este tipo de ingrediente. Os principais sintomas relacionados à asma ocupacional incluem rinite, coceira na pele e nos olhos, aumento de secreção lacrimal, chiado no peito, falta de ar e aumento da produção de muco nas vias aéreas^{60,61}.

O diagnóstico da AT usualmente é realizado por meio de teste cutâneo e quantificação de IgE. Entretanto, usualmente esses testes apresentam baixa especificidade em decorrência de reações cruzadas com pólen e outros grãos, e da baixa concentração do peptídeo responsável pela alergia nos *kits* utilizados como ferramenta para diagnóstico. Do mesmo modo, a identificação de IgE muitas vezes resulta em resultados falso-negativos, e por isso o teste clínico, com a introdução de trigo e percepção dos sintomas, pode ser uma alternativa plausível^{70,78}.

DERMATITE HERPETIFORME

A autoimunidade é uma característica importante da fisiopatologia da DC³⁷. Observa-se que mais de 60% dos genes associados à autoimunidade na DC são compartilhados com outras entidades clínicas mediadas (por exemplo, dermatite herpetiforme) ou definidas por respostas autoimunes (*diabetes mellitus* tipo 1, neuropatia periférica, pancreatite e tireoidite)^{87,92}

A dermatite herpetiforme (DH) é reconhecida como uma das principais manifestações extraintestinais da DC no órgão cutâneo^{69,88}. Essa enfermidade usualmente aparece por volta dos 40 anos de idade, sendo mais comum entre indivíduos de ascendência europeia⁶⁸. Embora com prevalência ainda elevada no norte da Europa (30-75/100.000), sua incidência está diminuindo, sendo relativamente baixa (1:100.000) no Reino Unido e entre caucasianos norte-americanos. Isto possivelmente se deve a um maior reconhecimento e rastreamento de pacientes celíacos subclínicos⁶⁹.

A DH pode ser definida como uma manifestação cutânea da DC imuno-mediada e precipitada pela exposição ao glúten⁴⁸. Assim como na DC, o consumo de glúten representa o fator desencadeador da DH⁶⁹. Uma vez que o paciente celíaco seja assintomático, mas com enteropatia imunologicamente ativa no intestino delgado, complexos de anticorpos IgA-TG3 agregados podem se depositar na pele, especialmente nos cotovelos, joelhos e nádegas, desencadeando as manifestações clínicas da DH^{48,69}. Estas caracterizam-se por lesões na pele urticariformes e bolhas pruriginosas usualmente acompanhadas de sensação de queimação ou coceira, que conjuntamente apresentam

aspecto herpetiforme^{16,54}. Apesar de existirem alterações na mucosa do intestino delgado, os pacientes com DH raramente apresentam manifestações intestinais como dores abdominais ou má absorção intestinal⁶⁹.

A deposição de imunoglobulina IgA na derme papilar é o biomarcador clínico chave para diagnóstico de DH, investigada em biópsia cutânea por imunofluorescência indireta. Recomenda-se também a pesquisa pelos marcadores sorológicos clássicos de diagnóstico da DC⁷², uma vez que as evidências parciais demonstram que a DH representa uma entidade clínica associada ao complexo genético HLA, com características imunológicas típicas de DC (imunidade adaptativa antiglúten e anticorpos anti-tTG)⁸⁸.

A fisiopatologia da DH ainda não está totalmente elucidada^{14,39}. Sabe-se que a transglutaminase epidérmica (TG3) é o antígeno para depósitos de IgA na pele, e a transglutaminase tecidual (TG2) é o antígeno para IgA depositada na mucosa do intestino delgado⁶⁹. Acredita-se que os anticorpos anti-TG2 apresentem reação cruzada com TG3, promovendo o acúmulo de IgA na região cutânea^{53,73,88}. Uma vez que os níveis de auto-anticorpos contra TG2 e TG3 circulantes são correlacionados um com o outro e ambos aparecem relacionados com o grau de enteropatia, sugere-se que o intestino é o local em que ocorre a resposta autoimune na DH, assim como na DC⁸⁸. Os pacientes com DC podem desenvolver DH ao longo do tempo, sendo o mais frequente indicador de baixa adesão à dieta sem glúten. Na maioria dos casos, a DH será detectada sem o diagnóstico prévio de DC, porém deve-se atentar ao fenótipo clínico, pois o risco de linfoma não Hodgkin é aumentado nestes pacientes⁶⁹.

ATAXIA AO GLÚTEN

A ataxia causada pelo glúten (ATG) é caracterizada pela presença de ataxia idiopática esporádica acompanhada de marcadores sorológicos compatíveis com a sensibilização ao glúten, embora muito comumente o indivíduo não apresente qualquer tipo de sintoma intestinal²⁶. Acredita-se que os anticorpos antigliadina façam reação cruzada com epítomos nas diversas células, incluindo as de Purkinje, localizadas no cerebelo, desencadeando então o quadro clínico. De forma análoga à DC, estudos sugerem que indivíduos com ATG apresentam

autoanticorpos antitransglutaminase 6 (TG6) – análogos à TG2 expressos no cérebro –, e tais anticorpos também têm como alvo as células de Purkinje⁵⁷.

Comumente, indivíduos com ATG apresentam atrofia cerebelar, tremor postural e neuropatia periférica, sintomas que usualmente aparecem após os 50 anos de idade. Outras características clínicas comuns são nistagmo e outras oscilações oculares típicas de disfunções cerebelares (80% dos casos) e ataxia da marcha (100% dos casos)^{30,72}.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AOS DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO GLÚTEN

Há cerca de 40 anos têm sido sugeridas potenciais associações entre DC e complicações neurológicas. É ainda difícil estimar a sua prevalência e diferenciar a sua origem entre celíacos e indivíduos com SGNC, já que o diagnóstico que diferencia as duas condições clínicas ainda não está totalmente definido³⁵. A única consideração plausível até então é que as respostas imunes mediadas por glúten podem ser a causa de inúmeras desordens neurológicas (ataxia ao glúten, epilepsia ou desordens convulsivas, neuropatia periférica, cefaleias, entre outras) e psiquiátricas (transtornos de ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios do espectro do autismo e esquizofrenia) em pacientes celíacos ou com SGNC^{27,34,72}. Ataxia ao glúten, neuropatia periférica e distúrbios do espectro do autismo representam as complicações neuropsíquicas com maior robustez e evidência de associação com DC e/ou SGNC²⁸.

DIETA LIVRE DE GLÚTEN: ATUAIS RECOMENDAÇÕES

Doença celíaca e sensibilidade ao glúten não-celíaca

Atualmente a dieta livre de glúten (DLG) representa o único tratamento para pacientes celíacos e com SGNC. A aveia usualmente encontra-se no

rol de alimentos a serem excluídos, visto que usualmente é contaminada por glúten, seja durante a colheita, o armazenamento ou o transporte^{31,64,81}. A exclusão do glúten deve ser estritamente seguida ao longo da vida e os pacientes devem ser vistos por um nutricionista já quando do diagnóstico, a fim de evitar eventuais escolhas alimentares errôneas e de manter a qualidade nutricional e organoléptica da dieta, com o intuito de se reduzir o impacto negativo da restrição alimentar na qualidade de vida^{7,13,21,44}.

A reversão do perfil imunoinflamatório da mucosa intestinal e melhora dos marcadores sorológicos e intestinais em celíacos é normalmente identificada após um ano com DLG, e deve ser mantida por toda a vida já que este é o único tratamento até então disponível⁴². A DLG, entretanto, pode ser de difícil adesão, principalmente por implicar modificações importantes de hábitos alimentares frequentemente associados a custos elevados⁷⁷.

Tem sido reconhecido que um número considerável de pacientes não celíacos mas com sintomas gastrintestinais funcionais respondem à exclusão do glúten da dieta, como é o caso dos pacientes com SGNC ou com alergia ao trigo. No entanto, o aumento da disponibilidade de alimentos livres de glúten como tratamento para celíacos e com SGNC tem levado muitos pacientes com alergia ao trigo e com sintomas gastrintestinais a restringirem o glúten em sua totalidade em vez de somente o trigo^{13,47}. O aspecto preocupante de se adotar uma DLG indiscriminadamente é que a DLG, quando não aderida pelo paciente e não combinada com um efetivo plano de reeducação alimentar pode gerar deficiências nutricionais importantes que podem estar associadas diretamente à DC, ser consequência da DLG ou o resultado da combinação dos dois fatores. Desta forma, todas as medidas de rastreamento e intervenção nutricional aplicadas para a DC são reconhecidas por beneficiarem também aqueles com SGNC. Aos pacientes com alergia ao trigo é suficiente a retirada dos alimentos com trigo, apenas^{77,83}.

É recomendado que os celíacos, tanto no diagnóstico quanto na avaliação anual, sejam rigorosamente rastreados para deficiências nutricionais, mesmo que estas sejam mais frequentes em pacientes recém-diagnosticados. Os *status* nutricionais de ferro, ácido fólico, cálcio, zinco, vitaminas D, B12 e B6 e ácidos graxos essenciais são nomeadamente, nesta ordem, os mais afetados na população celíaca^{13,42,56,77,95}.

Manifestações extraintestinais e distúrbios neurológicos

Há alguma evidência que sugere que seguir um plano dietético com restrição total de glúten propicia a melhora de sintomas gastrintestinais e sistêmicos em indivíduos com dermatite hepertiforme, *diabetes mellitus* tipo 1 e tireoidite^{13,69}.

Relativamente à DH, a retirada do glúten da alimentação é eficaz na resolução de manifestações gastrintestinais e cutâneas nesta enfermidade^{36,47,69}. Entretanto, enquanto a lesão intestinal melhora em questão de semanas, as lesões na pele podem levar meses ou anos. O prurido e a coceira são inicialmente tratados com dapsona, padrão ouro no tratamento há mais de 70 anos, e este protocolo deve ser estabelecido antes de iniciar a DLG²⁰. Evidências enfatizam a importância do rigor da DLG para que o controle das erupções cutâneas seja mantido a longo prazo: em 96% dos pacientes que foram rigorosos com a DLG a medicação não foi mais necessária. Apesar de o paciente poder escolher entre aderir a uma DLG ou controlar as erupções cutâneas com os medicamentos, destacam-se as vantagens de uma DLG estrita na gestão da DH principalmente por promover uma redução significativa ou retirada por completo da terapia medicamentosa, resolução do envolvimento gastrintestinal e melhora do bem-estar global^{13,69}.

No que diz respeito às distúrbios neurológicos frequentemente associadas a DC ou SGNC, não há uma evidência definitiva que sustente que a DLG promova a resolução dos sintomas clínicos em pacientes com distúrbios do espectro autista, por exemplo. A Academia Americana de Pediatria pronunciou-se e desencoraja o uso de uma DLG como um tratamento primário para indivíduos autistas^{5,22}. Por outro lado, uma vez que o glúten pode ser a causa de 16% a 41% dos casos idiopáticos de ataxia^{57,58}, indivíduos com ATG podem se beneficiar com a retirada desta proteína da alimentação²⁴. Entretanto, a resposta eficaz da ATG a uma DLG depende do período de duração dos sintomas antes do diagnóstico. Isto porque a perda das células de Purkinje no cerebelo é irreversível, sendo o diagnóstico e tratamento precoces as intervenções mais efetivas para sua estabilização⁶⁹.

População saudável

Não há evidências que definem a DLG como um hábito alimentar saudável²². Entretanto, nos últimos anos, a mídia veicula que a restrição parcial e/ou total do glúten da alimentação pode beneficiar não somente a população celíaca ou com outro tipo de distúrbio relacionado ao glúten, mas também a população saudável. Alguns dos benefícios alegados empiricamente incluem desde melhora do sono, melhora do perfil metabólico e nutricional, mas também a perda de peso corporal⁵².

No que diz respeito ao emagrecimento, não há evidências até a presente data que sustentem o suposto benefício de uma DLG sobre a perda de peso, tanto em indivíduos celíacos quanto em indivíduos saudáveis. Ao contrário, algumas evidências sugerem que o peso corporal em celíacos pode aumentar após intervenção com DLG. Isto pode ser parcialmente explicado pelo aumento da absorção de nutrientes associado com a recuperação da lesão vilositária intestinal após retirada total do glúten da alimentação ou pelo fato de que produtos sem glúten consumidos por estes pacientes apresentam frequentemente um valor energético superior ao dos alimentos correspondentes com glúten^{12,18,22,52,91}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe um fator genômico importante que determina se o glúten ativará ou não uma resposta imunoinflamatória intestinal, modificando a suscetibilidade para o desenvolvimento de DC e outras alterações, como a SGNC. A fisiopatologia destas entidades clínicas ainda não está totalmente esclarecida. Apesar de bem estabelecido que o glúten é o agente ativador da DC, ainda não se sabe quais são os exatos agentes ativadores da SGNC.

Reconhece-se importantemente na comunidade científica que a DLG por toda a vida representa a única estratégia atualmente efetiva para o tratamento da DC e com responsividade na SGNC. A adoção indiscriminada de uma DLG, entretanto, atingiu proporções consideráveis na população global nos

últimos cinco anos, incluindo não somente pacientes diagnosticados com DC ou casos confirmados de SGNC, mas também indivíduos saudáveis. Porém, não há evidências até então que sustentem que a DLG represente um hábito alimentar saudável. A retirada do glúten da alimentação da população saudável pode, em contrapartida, levar a repercussões indesejadas no estado de saúde, como aumento de déficits nutricionais, especialmente de micronutrientes.

Por fim, enquanto medidas de diagnóstico e de tratamento mais claras e precisas da SGNC não são identificadas e enquanto o impacto da DLG sobre a saúde humana não for totalmente elucidado, aconselha-se que a retirada do glúten da alimentação seja estritamente direcionada aos indivíduos com diagnóstico confirmado de DC ou em casos confirmados de SGNC e de outros distúrbios relacionados ao glúten, mas não para a população saudável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABADIE, V. L. M.; SOLLID, L. M.; BARREIRO, L. B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 29, p. 493-525, 2011.
2. AZIZ, I.; SANDERS, D. S. Emerging concepts: from coeliac disease to non-coeliac gluten sensitivity. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 71, n. 4, p. 576-580, 2012.
3. BENNETT, J. R. Anaphylaxis attributed to exercise: considerations for sports medicine specialists. *Phys. Sportsmed*, v. 43, n. 1, p. 1-12, 2015.
4. BROUNS, F. J. P. H.; VAN BUUL, V. J.; SHEWRY, P. R. Does wheat make us fat and sick? *Journal of Cereal Science*, v. 58, n. 2, p. 209-215, 2013.
5. BUIE, T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther.* v. 35, n. 5, p. 578-83, 2013.
6. BYASS, P., KAHN, K., IVARSSON, A. The global burden of childhood celiac disease: a neglected component of diarrhoeal mortality? *PLoS One.* v. 6, n. 7, p. e22774, 2011.
7. BYSTRÖM, I.M.; HOLLÉN, E.; FÄLTH-MAGNUSSON, K. et al. Health-related quality of life in children and adolescents with celiac disease: from the perspectives of children and parents. *Gastroenterol Res Pract.* 2012, 986475.
8. CAPUANO, M.; IAFFALDANO, L.; TINTO, N. et al. MicroRNA-449a Overexpression, Reduced NOTCH1 Signals and Scarce Goblet Cells Characterize the Small Intestine of Celiac Patients. *PLoS One.* v. 6, n. 12, p. e29094, 2011.
9. CATASSI, C.; BAI, J. C.; BONAZ, B.; et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, v. 5, n. 10, p. 3839-3853, 2013.
10. CATASSI, C.; GATTI, S.; FASANO, A. The new epidemiology of celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 59 Suppl 1, p. S7-9, 2014.

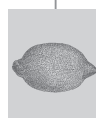
11. CATASSI, C.; KRYSZAK, D.; BHATTI, B.; et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann. Med.*, v. 42, n. 7, p. 530-538, 2010.
12. CHENG, J.; BRAR, P.S.; LLEE, A.R. et al. Body mass index in celiac disease. Beneficial effect of a gluten-free diet. *J. Clin. Gastroenterol.*, v. 44, n. 4, p. 267-271, 2010.
13. CIACCI, C.; CICLITIRA, P.; HADJIVASSILIOU, M. et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J.*, v. 3, p. 121-35, 2015.
14. CLARINDO, M. V., POSSEBON, A. T.; SOLIGO, E. M.; et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An. Bras. Dermatol.*, v. 89, n. 6, p. 865-875; quiz 876-867, 2014.
15. CORAZZA, G. R.; VILLANACCI, V. Coeliac disease. *J. Clin. Pathol.*, v. 58, n. 6, p. 573-574, 2005.
16. CUNHA, P. R.; Barraviera, S. R. C. S. Dermatoses bolhosas auto-ímmunes. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 84, n. 2, p. 14, 2009.
17. D'ANGELO, S.; MIGNONE, E.; DEANTONIO, C. Santoro and D. Sblattero. Profiling celiac disease antibody repertoire. *Clin. Immunol.*, v. 148, n. 1, p. 99-109, 2013.
18. DICKEY, W.; KEARNEY, N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 101, n. 10, p. 2356-2359, 2006.
19. DUBOIS, P.C., TRYNSKA, G., FRANKE, L., et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.*, v. 42, n. 4, p. 295-302, 2010.
20. FERNANDEZ-JIMENEZ, N.; CASTELLANOS-RUBIO, A.; PLAZA-IZURIETA, L. Coregulation and modulation of NFkB-related genes in celiac disease: uncovered aspects of gut mucosal inflammation. *Human Molecular Genetics*. v. 23, n. 5, p. 1298-1310, 2014.
21. FORD, S.; HOWARD, R.; OYEBODE, J. Psychosocial aspects of coeliac disease: A cross-sectional survey of a UK population. *Br. J. Health. Psychol.*, v. 17, p. 743-757, 2012.
22. GAESSER, G.A.; ANGADI, S.S. Gluten-free diet: imprudent dietary advice for the general population? *J. Acad. Nutr. Diet.*, v. 112, n. 9, p. 1330-3, 2012.
23. GATTI, S.; ROSSI, M.; ALFONSI, S.; et al. Beyond the Intestinal Celiac Mucosa: Diagnostic Role of Anti-TG2 Deposits, a Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*, v. 1, p. 9, 2014.
24. GHAZAL, F. A.; SINGH, S. YAGHI, S. et al. Gluten ataxia: an important treatable etiology of sporadic ataxia. *Int. J. Neurosci.*, v. 122, n. 9, p. 545-546, 2012.
25. GUANDALINI, S. Exploring the iceberg. *Winter*. v. 8, n. 4, p. 1-2, 2009.
26. HADJIVASSILIOU, M.; GRUNEWALD, B.; SHARRACK, R.; et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*, v. 126(Pt 3), p. 685-691, 2013.
27. HADJIVASSILIOU, M., SANDERS, D.S., GRÜNEWALD, R.A. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.*, v. 9, n. 3, p. 318-30, 2010.
28. HADJIVASSILIOU, M.; SANDERS, D.D.; AESCHLIMANN, D.P. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig. Dis*. v. 33, n. 2, p. 264-8.
29. HAYDEN, M.S.; GHOSH, S. NF-kB in immunobiology. *Cell Res*. v. 21, p. 223-244, 2015
30. HERNÁNDEZ-LAHOZ, C.; RODRIGO-SÁEZ, L.; VEGA-VILLAR, J.; et al. Familial gluten ataxia. *Movement Disorders*, v. 29, n. 3, p. 308-310, 2014.

31. HOGBERG, L.; LAURIN, P.; FALTH-MAGNUSSON, K.; et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*, v. 53, n. 5, p. 649-654, 2004.
32. HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; KORPONAY-SZABO, I. R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 54, n. 1, p. 136-160, 2012.
33. HUSBY, S.; MURRAY, J.A. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 11, n. 11, p. 655-663, 2014.
34. JACKSON, J.R.; EATON, W.W.; CASCELLA, N.G. et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.*, v. 83, n. 1, p. 91-102, 2012.
35. KABBANI, T.A.; VANGA, R.R.; LEFFLER, D.A. et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 109, n. 5, p. 741-6, 2014.
36. KAUKINEN, K.; COLLIN, P.; HOLM, K. et al. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.*, v. 34, n. 2, p. 163-9, 1999.
37. KAUKINEN, K.; MÄKI, M. New insights in dietary gluten-induced autoimmunity. *Nat Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 11, p. 80-82, 2014.
38. KAUKINEN, K.; TURJANMAA, K.; MAKI, M. et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, v. 35, p. 942-946, 2000.
39. KOTZE, L. M.; VECCHIA, L.A.; NISHIHARA, R.; et al. Dermatitis herpetiformis in Brazilian male celiac disease patients: A case series. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, v. 106, n. 8, p. 562-564, 2014.
40. KUMAR, V.; WIJMEGA, C.; WITHOFF, S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin. Immunopathol.*, v. 34, n. 4, p. 567-80, 2012.
41. KUPFER, S.S.; JABRI, B. Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin. N. Am.*, v. 22, p. 639-660, 2012.
42. LAKATOS, P.L.; KISS, L.S.; MIHELLER, P. Nutritional influences in selected gastrointestinal diseases. *Dig. Dis.*, v. 29, n. 2, p. 154-65, 2011.
43. LEBRETON, C.; MÉNARD, S.; ABED, J. et al. Interactions Among Secretory Immunoglobulin A, CD71, and Transglutaminase-2 Affect Permeability of Intestinal Epithelial Cells to Gliadin Peptides. *Gastroenterology*. v. 143, n. 3, p. 698-707, 2012.
44. LEE, A.R.; NG, D.L.; DIAMOND, B. et al. Living with coeliac disease: Survey results from the USA. *J. Hum. Nutr. Diet.*, v. 25, p. 233-238, 2012.
45. LEONARD, M. M.; VASAGAR, B. US perspective on gluten-related diseases. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, v. 7, p. 25-37, 2014.
46. LOHI, S.; MUSTALAHTI, K.; KAUKINEN, K.; et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 26, n. 9, p. 1217-1225, 2007.
47. LUDVIGSSON, J.F.; LEFFLER, D.A.; BAI, J.C., et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut*, v. 62, n. 1, p. 43-52, 2013.
48. LUDVIGSSON, J. F.; BAI, J. C.; BIAGI, F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, v. 63, n. 8, p. 1210-1228, 2014.

49. LUNDIN, K. E.; QIAO, S. W.; SNIR, O.; et al. Coeliac disease – from genetic and immunological studies to clinical applications. *Scand. J. Gastroenterol.*, p. 1-10, 2015.
50. MAKELA, M. J.; C. ERIKSSON, A.; KOTANIEMI-SYRJANEN, K.; et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin. Exp. Allergy.*, v. 44, n. 11, p. 1420-1430, 2014.
51. MANSUETO, P.; SEIDITA, A.; D'ALCAMO, A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 33, n. 1, p. 39-54, 2014.
52. MARCASON, W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 111, n. 11, p. 1786, nov. 2011.
53. MARIETTA, E. V.; CAMILLERI, M. J.; CASTRO, L. A.; et al. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J. Invest. Dermatol.*, v. 128, n. 2, p. 332-335, 2008.
54. MENDES, F.; HISSA-ELIAN, A.; ABREU, M. Revisão: dermatite herpetiforme. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 88, n. 4, p. 6, 2013.
55. MERESSE, B.; MALAMUT, G.; CERF-BENSUSSAN, N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. *Immunity*. v. 36, n. 6, p. 907-19, 2012.
56. MIRANDA, J.; LASA, A.; BUSTAMANTE, M.A. Nutritional differences between a gluten-free diet and a diet containing equivalent products with glúten. *Plant. Foods Hum. Nutr.*, v. 69, n. 2, p. 182-7, 2014.
57. MITOMA, H.; ADHIKARI, K.; AESCHLIMANN, D. Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias. *Cerebellum*, 2015.
58. NANRI, K.; MITOMA, H.; IHARA, M. Gluten ataxia in Japan. *Cerebellum*, v. 13, n. 5, p. 623-627, 2014.
59. OZUNA, C.V., IEHISA, J.C., GIMÉNEZ, M.J. et al. Diversification of the celiac disease α -gliadin complex in wheat: a 33-mer peptide with six overlapping epitopes, evolved following polyploidization. *Plant J.*, v. 82, n. 5, p. 794-805, 2015.
60. PASHA, I.; SAEED, F.; SULTAN, M. T.; et al. Wheat allergy & intolerance; recent updates and perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2013.
61. QUIRCE, S.; DIAZ-PERALES, A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, v. 5, n. 6, p. 348-356, 2013.
62. RALLABHANDI, P.; SHARMA, G. M.; PEREIRA, M. et al. Immunological characterization of the gluten fractions and their hydrolysates from wheat, rye and barley. *J. Agric. Food Chem.*, v. 63, n. 6, p. 1825-1832, 2015.
63. RASHID, M.; ZARKADAS, M.; ANCA, A. et al. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J. Can. Dent. Assoc.*, v. 77, n. b39, 2011.
64. RICHMAN, E. The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 71, n. 4, p. 534-537, 2012.
65. RUBIO-TAPIA, A.; HILL, I. D.; KELLY, C. P. et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 108, n. 5, p. 656-676, quiz 677, 2013.
66. RUBIO-TAPIA, A.; Kyle, R. A.; Kaplan, E. L; et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, v. 137, n. 1, p. 88-93, 2009.
67. SALENTIJN, E.M., MITEA, D.C., GORYUNOVA, S.V. et al. Celiac disease T-cell epitopes from gamma-gliadins: immunoreactivity depends on the genome of origin, transcript frequency, and flanking protein variation. *BMC Genomics*. v. 22, n. 13, p. 277, 2012.

68. SALMI, T. T.; HERVONEN, K.; KAUTIAINEN, H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br. J. Dermatol.*, v. 165, n. 2, p. 354-359, 2011.
69. SALMI, T.T., HERVONEN, K., KURPPA, K. et al. Celiac disease evolving into dermatitis herpetiformis in patients adhering to normal or gluten-free diet. *Scand. J. Gastroenterol.* v. 50, n. 4, p. 387-92, 2015.
70. SANDER, I.; RIHS, H. P.; DOEKES, G. et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015.
71. SAPONE, A.; LAMMERS, K.M.; CASOLARO, V. et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.*, v. 9, n. 9, p. 23, 2011.
72. SAPONE, A.; BAI, J. C.; CIACCI, C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.*, v. 10, p. 13, 2012.
73. SARDY, M.; KARPATI, S. MERKL, B. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J. Exp. Med.*, v. 195, n. 6, p. 747-757, 2002.
74. SCHUPPAN, D., PICKERT, G., ASHFAQ-KHAN, M., et al. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* v. 29, n. 3, p. 469-476, 2015.
75. SHEWRY, P.R., HALFORD, N.G. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J. Exp. Bot.*, v. 53, p. 947-58, 2002.
76. SCHUPPAN, D.; PICKERT, G.; ASHFAQ-KHAN, M. et al. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, v. 29, n. 3, p. 469-476, 2015.
77. SHEPHERD, S.J.; GIBSON, P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J. Hum. Nutr. Diet.*, v. 26, n. 4, p. 349-58, 2013.
78. SOARES-WEISER, K.; TAKWOINGI, Y.; PANESAR, S. S. et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, v. 69, n. 1, p. 76-86, 2014.
79. SOLLID, L.M.; JABRI, B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 13, n. 4, p. 294-302, 2013
80. SZALOWSKA-WOZNIAK, D. A.; BAK-ROMANISZYN, L.; CYWINSKA-BERNAS, A. et al. Evaluation of HLA-DQ2/DQ8 genotype in patients with celiac disease hospitalised in 2012 at the Department of Paediatrics. *Prz. Gastroenterol.*, v. 9, n. 1, p. 32-37, 2014.
81. TAPSAS, D.; FALTH-MAGNUSSON, K.; HOGBERG, L. Swedish children with celiac disease comply well with a gluten-free diet, and most include oats without reporting any adverse effects: a long-term follow-up study. *Nutr. Res.*, v. 34, n. 5, p. 436-441, 2014.
82. TATHAM, A. S.; SHEWRY, P. R. Allergens to wheat and related cereals. *Clin. Exp. Allergy*, v. 38, n. 11, p. 1712-1726, 2008.
83. THEETHIRA, T.G.; DENNIS, M.; LEFFLER, D.A. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 8, n. 2, p. 123-9, 2014.
84. TJON, J.M., VAN BERGEN, J., KONING, F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics.* v. 62, n. 10, p. 641-51, 2010.

85. TONUTTI, E.; BIZZARO, N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun. Rev.*, v. 13, n. 4-5, p. 472-476, 2014.
86. TOVOLI, F., MASI, C.; GUIDETTI, E. ; et al. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J. Clin. Cases*, v. 3, n. 3, p. 275-284, 2015.
87. TRONCONE, R.; DISCEPOLO, V. Celiac disease and autoimmunity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 59, Suppl 1, p. S9-s11, 2014.
88. TRONCONE, R.; JABRI, B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J. Intern. Med.*, v. 269, n. 6, p. 582-90, 2011.
89. TRYNKA, G.C.; WIJMEGA; VAN HEEL, D.A. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med.* v. 16, n. 11, p. 537-550, 2010.
90. TURNER, J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* v. 9, n. 11, p. 799-809, 2009.
91. VALLETTA, E., FORNARO, M., CIPOLLI, M. et al. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr*, v. 64, n. 11, p. 1371-1372, 2010.
92. VENTURA, A.; MAGAZZU, G.; GRECO, L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*, v. 117, n. 2, p. 297-303, 1999.
93. VERDU, E.F.; GALIPEAU, H.J.; JABRI, B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Gastroenterology*, v. 117, n. 2, p. 297-303, 2015.
94. WEST, J., LOGAN, R.F., HILL, P.G. et al. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.* v. 5, n. 1, p. 59-62, 2007.
95. WIERDSMA, N.J.; VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M.A.; BERKENPAS, M. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients.* v. 5, n. 10, p. 3975-92, 2013.
96. WIESER, H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* v. 24, n. 2, p. 115-9, 2007.



MINERAIS E OBESIDADE

Dilina do Nascimento Marreiro
Kyria Jayanne Climaco Cruz
Cristiane Cominetti

INTRODUÇÃO

A alimentação é fundamental para a promoção da saúde, sendo necessária a ingestão de uma dieta adequada e nutricionalmente equilibrada, possibilitando o fornecimento de nutrientes e energia para o bom funcionamento do organismo¹⁴². Por outro lado, o consumo elevado de alimentos densamente calóricos e o estilo de vida sedentário da sociedade moderna estão envolvidos no aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade^{62,188,220}.

A obesidade é um problema de saúde pública associado a diversas doenças, como *diabetes mellitus* tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose e síndrome metabólica. Dados recentes mostram que a prevalência mundial de excesso de peso aumentou entre os anos 1980 e 2013, de 28,8% para 36,9% em homens e de 29,8% para 38% em mulheres adultas¹⁶⁹. No Brasil, pesquisa realizada em 2012 pela OECD (*Organisation for Economic Co-Operation and Development*)¹⁷⁷ revelou que a proporção de obesos com idade acima de 15 anos foi de 15,6% e 16% para homens e mulheres, respectivamente.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define obesidade como doença crônica prevalente em países desenvolvidos e em desenvolvimento que está substituindo as preocupações de saúde pública mais tradicionais, como subnutrição e doenças infecciosas^{13,108,244}. De maneira simplificada, a obesidade refere-se a um excesso de gordura corporal ou adiposidade. Apesar de haver evidências de que a distribuição regional de gordura pode alterar os riscos para várias comorbidades, o índice de massa corporal (IMC) é amplamente reconhecido como um índice de peso/estatura que apresenta alta correlação com adiposidade, mas não quantifica a adiposidade corporal total ou fornece informação relativa à distribuição de gordura regional^{108,227}. A OMS recomenda uma classificação mais restrita da obesidade, na qual o sobrepeso é definido como $IMC \geq 25$ e a obesidade como $IMC \geq 30$ ²⁴⁴.

Entre as várias causas da obesidade, a influência genética é bastante estudada. Mutações recessivas em genes de ratos obesos (*ob*) e diabéticos (*db*) resultam em uma síndrome semelhante à obesidade mórbida humana. Ratos *ob/ob* e *db/db* têm fenótipos idênticos, pesam três vezes mais que ratos normais (mesmo alimentados com dieta igual) e apresentam um aumento de cinco vezes no conteúdo de gordura corporal. A clonagem do gene *ob* mostrou que ele codifica para um hormônio, a leptina, que se expressa no tecido adiposo e, em níveis menores, no epitélio gástrico e na placenta. Os níveis de leptina no plasma são altamente correlacionados com o tecido adiposo e são maiores em humanos obesos e em roedores que apresentam obesidade induzida ambiental ou geneticamente. A administração de leptina por injeção ou por infusão subcutânea constante resulta em diminuição dose-dependente do peso corporal⁸⁶.

As concentrações de leptina são reguladas por grupos de neurônios no hipotálamo. Durante a fome, os níveis de leptina caem, ativando respostas comportamentais, hormonais e metabólicas adaptativas. O ganho de peso aumenta a concentração de leptina e induz uma resposta diferente, levando a um estado de balanço de energia negativo. Ainda não se sabe se os mesmos neurônios respondem a aumento e redução dos níveis de leptina⁸⁶.

A resposta metabólica à leptina é bastante diferente da resposta à ingestão reduzida de alimentos. Enquanto a restrição alimentar causa redução

de massa magra e de tecido adiposo, a perda de peso induzida pela leptina é específica para o tecido adiposo. A leptina também previne a redução do gasto de energia, normalmente associada com diminuição da ingestão alimentar⁸⁶.

O papel da leptina na patogênese da obesidade pode ser deduzido por medidas da concentração plasmática desse hormônio. Um aumento na leptina plasmática sugere que a obesidade é o resultado da resistência a esta. Concentração baixa ou normal desta sugere diminuição na sua produção. Se a baixa regulação da resposta à leptina é variável e influenciada por fatores genéticos, esta pode prever que um subconjunto de indivíduos seria particularmente suscetível à obesidade induzida pela dieta. A resistência à leptina parece ser heterogênea e muitos fatores podem influenciar a atividade do circuito neural que regula o peso corporal. A entrada da leptina no fluido cerebrospinal pode ser limitada em vários indivíduos obesos, e a obesidade mórbida poderia ocorrer quando os níveis de leptina do plasma excedem a capacidade do sistema de transporte. Fatores que regulam diretamente o gasto de energia ou ativam a adipogênese e a lipogênese poderiam também resultar em aparente resistência à leptina⁸⁶.

A leptina também parece estar relacionada à ativação de macrófagos, produção de espécies reativas de oxigênio e do fator de necrose tumoral α (TNF- α), síntese de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), expressão da proteína quimiotática de monócitos (MCP)-1, bem como à migração e proliferação de células endoteliais. Estudos recentes têm demonstrado que a hiperleptinemia presente em indivíduos obesos pode estar associada ao estado inflamatório comumente observado na obesidade^{4,130,153}.

O aumento do tecido adiposo induz falhas no processo de armazenamento de energia e tem demonstrado alterar o perfil de adipocinas nesse tecido, iniciando uma cascata de alterações metabólicas que contribui para a disfunção do tecido adiposo e aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese de diversas alterações metabólicas, como aterogênese, dislipidemia e resistência à insulina^{74,120,208}.

Nos últimos anos, pesquisas têm sido conduzidas na perspectiva de esclarecer as desordens endócrinas, bioquímicas e nutricionais envolvidas na patogênese da obesidade. Nessa perspectiva, os minerais têm sido estu-

dados em razão da sua importância no metabolismo energético, na secreção e ação da insulina, hormônio anabólico mais importante no organismo, e também devido a evidências de má distribuição de minerais no organismo de indivíduos obesos^{61,156}.

A obesidade está associada às concentrações reduzidas de zinco, cobre, ferro e manganês em vários tecidos. Isso pôde ser verificado por meio da avaliação da concentração desses minerais em tecidos de camundongos geneticamente obesos (C57BL/6J *ob/ob*) quando comparados com seus controles não obesos (C57BL/6J, +/+ e +/-), em que se observou que a redução não reflete estado de deficiência nesses minerais¹¹⁹.

Nesse sentido, os resultados da maioria dos estudos conduzidos nessa área apontam para a existência de distúrbios na distribuição de minerais nos tecidos de animais obesos. Os camundongos geneticamente obesos (*ob/ob*) apresentam maior concentração de zinco no fígado, no intestino e no tecido adiposo quando comparados com os controles. Além disso, são observadas concentrações significativamente menores de zinco no pâncreas, nos músculos, nos ossos e na pele desses animais^{69,118}.

A partir das alterações verificadas na distribuição de minerais em tecidos de animais obesos, surgiu grande interesse em avaliar o estado nutricional relativo ao zinco, magnésio e selênio em humanos obesos, assim como em identificar prováveis alterações na distribuição desses minerais no organismo desses indivíduos.

CÁLCIO E OBESIDADE

O cálcio é o mineral mais abundante presente no organismo humano, constituindo aproximadamente 1,5 a 2% do peso corporal. Está presente quase em sua totalidade (99%) nos ossos e dentes. O restante encontra-se no sangue, fluidos extracelulares e dentro das células, onde regula funções metabólicas importantes^{72,186}.

De acordo com as DRIs (*Dietary Reference Intakes*), a recomendação para a ingestão dietética de cálcio é de 1.000 mg por dia para indivíduos

adultos¹⁰⁹. Estudos sugerem que, em todo o mundo, ainda existam grupos em risco nutricional para deficiência nesse mineral^{25,29,48,245}. No Brasil, dados demonstram 70% de inadequação no consumo de cálcio para homens e 90% para mulheres, o que pode contribuir para a manifestação de doenças crônicas não transmissíveis como osteoporose, hipertensão arterial e alguns tipos de câncer. Além disso, evidências têm apontado a obesidade como uma possível consequência da ingestão inadequada de cálcio^{8,186}.

Diversas pesquisas têm demonstrado relação entre o cálcio dietético e a perda de peso, bem como sugerem que a ingestão dietética reduzida desse mineral está associada com a presença de obesidade^{93,183,220}. A relação entre o cálcio e a massa corporal foi avaliada pela primeira vez em um estudo clínico no qual os pesquisadores realizaram uma triagem dos efeitos anti-hipertensivos da suplementação com esse mineral em obesos afro-americanos. Observou-se que o aumento da ingestão de cálcio de 400 para 1.000 mg/dia entre os participantes, durante um ano, resultou não apenas no controle dos níveis pressóricos, como também na redução média de 4,9 kg da gordura corporal²⁵².

Alguns mecanismos fisiológicos foram propostos para explicar como a ingestão de cálcio influencia no peso e na quantidade de gordura corporal:



Figura 41.1. Efeito da ingestão de cálcio e laticínios sobre a excreção de gordura fecal, oxidação de gordura, redução do apetite e da lipogênese.

- Complexação do cálcio alimentar com ácidos graxos no intestino, formando sabões insolúveis que são excretados pelas fezes, reduzindo a absorção de gordura²²⁰.
- Aumento da lipólise e termogênese¹⁸³.
- Redução do apetite e da lipogênese⁹³.

Sobre o cálcio alimentar, estudos conduzidos em humanos mostram que esse mineral, no intestino, se liga com ácidos graxos, limitando de forma sutil a sua absorção. O grau de perda fecal de gordura, após a suplementação com doses elevadas do mineral, é de aproximadamente 3%^{34,49,176}.

Boon *et al.*³⁰ administraram quatro dietas isocalóricas com diferentes concentrações de cálcio (400, 1.200 e 2.500 mg provenientes de fontes lácteas, e 1.200 mg provenientes de carbonato de cálcio) em indivíduos adultos (n = 10) de ambos os gêneros, com o objetivo de verificar se o aumento na ingestão desse mineral exerce influência na excreção fecal de gordura. Após analisarem os dados coletados, os pesquisadores observaram aumento de 56% na excreção fecal de gordura durante o período de administração da dieta que continha 2.500 mg de cálcio, quando comparada à dieta com 400 mg. Na metanálise realizada por Christensen *et al.*⁴⁹, a avaliação dos estudos com cálcio proveniente de laticínios revelou que um aumento na ingestão desse mineral de, aproximadamente, 1.200 mg/dia aumentou em 5,2 g/dia a excreção fecal de lipídios.

De acordo com Davies *et al.*⁶⁴, a excreção fecal de ácidos graxos induzida pela suplementação com cálcio pode ser responsável, em parte, pela perda de peso corporal observada em indivíduos que receberam suplementação. Entretanto, os efeitos desse mineral sobre a excreção fecal de gordura não são suficientes para explicar as diferenças de peso corporal observadas em investigações conduzidas tanto em animais quanto em humanos, particularmente aquelas em que a suplementação com cálcio foi baseada em produtos lácteos^{218,250,252}.

Um ponto importante a ser destacado refere-se ao cálcio intracelular (Ca^{2+}), que representa apenas 1% do cálcio corporal, no entanto participa de forma importante de vários processos metabólicos. A literatura tem

demonstrado que indivíduos obesos apresentam concentrações de $(Ca^{2+})_i$ elevadas, quando comparados com não obesos¹².

Sobre este aspecto, a ingestão dietética reduzida de cálcio favorece aumento das concentrações plasmáticas dos hormônios paratormônio (PTH) e da 1,25-di-hidroxivitamina D3, que agem nas células do tecido adiposo e aumentam a concentração desse mineral em seu interior. A concentração intracelular elevada de cálcio, por sua vez, promove ativação de enzimas relacionadas à lipogênese, como a ácido graxo sintase, e inibição da lipase hormônio-sensível. Assim, a ingestão reduzida de cálcio interfere na concentração desse mineral no interior dos adipócitos, favorecendo vias metabólicas envolvidas no acúmulo de ácidos graxos nessas células, o que contribui para o aumento da adiposidade^{131,183}.

Por outro lado, a suplementação com cálcio em humanos parece inibir a secreção do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina D3 em eritrócitos e plaquetas, o que contribui para redução do $(Ca^{2+})_i$. Dessa forma, o aumento na ingestão de cálcio pode estimular a lipólise e inibir a lipogênese^{12,235}.

No estudo de Rodríguez-Móran *et al.*²⁰³, 57 mulheres adultas com sobrepeso e obesidade foram distribuídas em dois grupos (dieta C e dieta V) e submetidas à intervenção com dietas hipocalóricas, sendo orientadas a evitar o consumo de alimentos com densidade energética elevada e a substituir produtos lácteos integrais por semidesnatados e desnatados. A intervenção do grupo com a dieta C foi baseada no aumento do consumo de cereais integrais e a dieta V, no aumento da ingestão de vegetais. Após seis semanas, os pesquisadores observaram que a densidade do cálcio (ingestão de cálcio/ingestão energética) e o índice de qualidade nutricional do cálcio (densidade do cálcio/densidade recomendada) aumentaram em ambos os grupos. Todas as participantes apresentaram redução no peso, IMC, circunferência da cintura e do quadril e relação cintura-quadril. No entanto, aquelas que consumiram menor número de porções de laticínios e menor teor de cálcio, independentemente da quantidade de calorias totais ingeridas, obtiveram valores superiores do IMC. Também foi verificado que as maiores reduções das medidas corporais ocorreram nas mulheres que consumiam menor quantidade de cálcio anteriormente à intervenção e que tiveram maior aumento desse consumo após as seis semanas.

O ensaio clínico de Ping-Delfos e Soares¹⁸⁷ foi realizado com oito indivíduos adultos, que passaram por dois períodos distintos de intervenção no café da manhã (com alta e baixa concentração de cálcio e vitamina D). Quatro horas após a primeira refeição, era servido um tipo de almoço (baixa concentração de cálcio e vitamina D), tendo o intervalo de duas semanas para a mudança do tipo de café da manhã. Foram observados os parâmetros: termogênese induzida pela dieta, taxa de oxidação de gordura, leptina sérica, sentimentos subjetivos de fome/saciedade e ingestão espontânea 30 horas após a intervenção. Foi constatado que, após o consumo da refeição com alto teor de cálcio, ocorreu maior oxidação de gordura pós-prandial e termogênese induzida pela dieta em duas refeições consecutivas, além de redução na ingestão espontânea nas 24 horas após o período de intervenção, quando comparado ao consumo do café da manhã pobre em cálcio e vitamina D, evidenciando o papel desse micronutriente na proteção contra a obesidade.

De forma semelhante, outros estudos também encontraram relação positiva entre a ingestão dietética de cálcio, redução da gordura corporal e de medidas antropométricas (circunferências da cintura e do quadril) e perda de peso, sendo observados resultados mais efetivos por meio do consumo de alimentos fontes desse mineral^{217,234,256}.

Sobre este aspecto, estudos têm sugerido que a suplementação com cálcio não apresenta efeitos semelhantes aos da ingestão do mineral por meio dos alimentos, pois o cálcio dietético, quando ingerido como parte de uma alimentação mista, associado a outros nutrientes como proteínas, carboidratos e lipídios, pode sofrer interferência na sua absorção. Além disso, o cálcio pode reduzir a absorção de gordura no intestino, o que é possível quando a gordura e esse mineral coexistem no intestino. Isso pode explicar, pelo menos em parte, por que o cálcio dietético pode promover a excreção de gordura de forma mais eficaz^{107,110,115}.

A participação do cálcio na regulação da temperatura corporal também tem sido apontada como mecanismo antiobesidade, pois favorece o aumento da expressão da proteína desacopladora (UCP)-2, proteína que participa da termogênese, no tecido adiposo branco. No estudo realizado por Shi *et al.*²¹⁹, foi demonstrado que a 1,25-di-hidroxivitamina D3 atua via receptor nuclear

de vitamina D em adipócitos, inibindo a expressão da UCP-2, enquanto a supressão da concentração desse hormônio em ratos, pelo uso de dietas ricas em cálcio, resulta em aumento da expressão da UCP-2 no tecido adiposo e da termogênese. Associado a isso, Zemel *et al.*²⁵², em estudo com ratos transgênicos *agouti* aP2 submetidos a dietas com diferentes concentrações de cálcio, utilizaram a temperatura corporal como índice metabólico indireto. Os autores observaram que os animais submetidos à dieta com concentração elevada de cálcio apresentavam aumento da temperatura corporal e da expressão da proteína desacopadora UCP-2.

Um estudo observacional realizado na China, em 2011, com 8.127 participantes de ambos os gêneros analisou a relação entre o consumo do cálcio proveniente da alimentação e de suplementos e as mudanças na composição corporal. Houve apenas relação significativa na população feminina, na qual o consumo desse mineral foi associado inversamente ao IMC, à circunferência da cintura, à relação cintura-quadril e à massa gorda. No entanto, o consumo de suplementos de cálcio não teve associação com alterações da composição corporal¹⁰⁷. De forma semelhante, Jacqumain *et al.*¹¹⁰ e Kamycheva, Joakimsen e Jorde¹¹⁵ encontraram associações inversas entre as variáveis de composição corporal, obesidade abdominal e ingestão de cálcio somente em mulheres.

Uma possível explicação para os efeitos benéficos observados após ingestão elevada de cálcio somente em mulheres diz respeito à ação dos hormônios sexuais femininos. Abrams *et al.*¹ e Heaney¹⁰⁶ demonstraram que aumento na concentração plasmática de estrogênio é associado com absorção intestinal elevada de cálcio, o que pode resultar em alterações metabólicas significativas nas mulheres, considerando que esse hormônio está relacionado a menores níveis de deposição adiposa central, e o cálcio parece agir produzindo formas mais ativas do estrogênio³⁵.

Sobre a redução da gordura abdominal observada em alguns estudos, evidências sugerem que o cálcio também interfere no metabolismo do cortisol. Esse hormônio promove acúmulo dessa gordura, e a ingestão dietética de cálcio parece reduzir as concentrações do cortisol por meio da inibição da expressão da 11- β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1 (11- β -HSD-1) nos adipócitos, enzima que converte cortisona em cortisol, sendo ativada

pela 1,25-di-hidroxitamina D. Assim, dietas ricas em cálcio suprimem os níveis de 1,25-di-hidroxitamina D3 reduzindo a obesidade central com essas dietas, levando à redução na produção de cortisol pelos adipócitos^{35,131}.

É oportuno mencionar que o efeito antiobesidade observado pela ingestão de cálcio pode estar relacionado com mecanismos de ação do gene *agouti*, expresso em adipócitos humanos. A proteína recombinante *agouti* estimula o influxo de cálcio numa variedade de células. Dessa forma, essa proteína induz a lipogênese por aumentar a expressão e atividade da enzima ácido graxo sintase, e diminuir a lipólise nos adipócitos, por meio de um mecanismo dependente do cálcio²⁵¹.

Estudos com modelos animais confirmam a hipótese. Camundongos transgênicos expressando *agouti* especificamente em adipócitos foram analisados durante seis semanas. Eles exibiam modelo normal de expressão de leptina, com atividade semelhante à encontrada em humanos, e apresentavam um modelo humano (adipócito específico) da expressão do *agouti*. Camundongos machos foram submetidos a uma dieta modificada com nível subótimo de cálcio (0,4%), sacarose como única fonte de carboidratos e gordura aumentada para 25% da energia. O grupo basal seguiu essa dieta sem nenhuma alteração. Um grupo de animais recebeu a dieta basal suplementada com carbonato de cálcio (CaCO_3) para aumentar o cálcio alimentar para 1,2%. Outro grupo recebeu dieta enriquecida com laticínios em quantidade média, na qual 25% da proteína foi substituída por leite em pó sem gordura, aumentando o teor de cálcio alimentar para 1,2%. Ao quarto grupo de animais foi fornecida uma dieta rica em laticínios, substituindo-se 50% da proteína por leite em pó sem gordura, o que aumentou o cálcio alimentar para 2,4%. A dieta basal, rica em gordura e sacarose, resultou em ganho de peso de 24%, que foi reduzido em 26% e 29% pelas dietas ricas em cálcio (CaCO_3) e média em laticínios, respectivamente. A dieta rica em laticínios reduziu o ganho de peso em 39%. Além disso, a dieta basal promoveu aumento de 2,6 vezes na atividade da enzima ácido graxo sintase, e esse efeito foi fortemente atenuado pelas três dietas ricas em cálcio. Ainda, a dieta basal acarretou redução de 67% na lipólise e, ao contrário, as dietas ricas em cálcio estimularam a lipólise de 3,4 a 5,2 vezes, com os melhores

efeitos verificados na dieta suplementada com laticínios. As três dietas ricas em cálcio causaram redução de 36% no tecido adiposo abdominal, perirrenal, subescapular e do epidídimo. As camadas adiposas subescapular e do epidídimo foram reduzidas em, aproximadamente, 50% pelas três dietas, ao passo que o tecido adiposo abdominal exibiu redução mais significativa com as dietas que continham quantidade média e alta de laticínios do que com a dieta suplementada com carbonato de cálcio. As análises de glicose e insulina plasmáticas demonstraram efeito diabetogênico da dieta basal rica em sacarose e gordura e baixa em cálcio, com aumento na glicemia de jejum de 98 ± 10 para 130 ± 11 mg/dL e proporção correspondente de hiperinsulinemia compensatória. Esses efeitos foram abrandados pelas dietas ricas em cálcio (CaCO_3) e média em laticínios, e prevenidos pela dieta rica em laticínios²⁵².

Segundo Zemel²⁴⁹, a alta concentração de aminoácidos de cadeia ramificada presente nos laticínios, em particular a leucina, pode ser considerada um fator importante na compartimentação da energia alimentar entre o tecido adiposo e o músculo esquelético. Ainda de acordo com esse autor, a interação entre os aminoácidos de cadeia ramificada e o cálcio pode atuar para minimizar a adiposidade e maximizar a massa magra.

Um ponto importante a ser considerado diz respeito à modulação do peso corporal e/ou gordura pelo cálcio dietético, que parece estar relacionada com o controle do apetite²³⁸. Estudo realizado em mulheres com idade entre 25 e 50 anos, durante seis meses, verificou uma atenuação no desejo de comer e fome durante a perda de peso quando as participantes consumiram leite⁹³. Major et al.¹⁴⁵ observaram que a suplementação diária com 1.200 mg de cálcio + 10 µg vitamina D por 15 dias em indivíduos com baixa ingestão habitual de cálcio (<600mg/dia) resultou em redução no desejo de ingerir lipídios.

Sobre os possíveis mecanismos envolvidos no controle do apetite pelo cálcio dietético, alguns autores atribuíram estes resultados à presença de proteínas do soro do leite e caseína, que podem aumentar a saciedade por meio da elevação na circulação de hormônios reguladores do apetite, incluindo *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e o peptídeo tirosina tirosina (PYY)^{115,195,238}.

A proliferação e diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos contribui para a hiperplasia do tecido adiposo em indivíduos obesos. Destaca-se

que a segmentação de fatores regulatórios envolvidos na diferenciação de adipócitos pode ser utilizada como um possível alvo terapêutico para o controle da obesidade¹⁰⁵. Nesse sentido, o receptor sensível ao cálcio (CaSR), receptor acoplado à proteína G transmembrana sete, tem sido alvo de estudos. Esse receptor parece regular a diferenciação celular e a homeostase do cálcio^{105,248}.

O CaSR tem sido encontrado em diversos tecidos e pode exercer efeitos específicos nos rins, ossos, trato gastrointestinal e placenta. No tecido adiposo visceral humano, o CaSR parece desempenhar papel antilipolítico e sua ativação *in vitro* pode inibir a lipólise, por meio da mediação de cálcio intracelular (Ca^{2+})³².

Nessa perspectiva, o CaSR pode aumentar as concentrações do (Ca^{2+}) i em adipócitos e, por conseguinte, elevar a expressão do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama, que é necessário para o desenvolvimento de adipócitos maduros. Dessa forma, esse receptor contribui para diferenciação acelerada de adipócitos, desempenhando papel importante no processo de diferenciação dessas células^{105,248}.

Esses e outros estudos⁶⁵ reafirmam a heterogeneidade da obesidade e também demonstram que é preciso haver cautela na avaliação dos resultados. Certamente padrões alimentares relativos a macro e a micronutrientes podem ser considerados responsáveis pela modulação das mesmas vias metabólicas que são afetadas por fatores genéticos, podendo alterar a maneira como energia e nutrientes são metabolizados. Porém, mesmo com a constatação de que diversas pesquisas demonstram que o cálcio alimentar e os produtos derivados do leite podem exercer papel importante na regulação da adiposidade, é ainda necessário que se realizem mais estudos relativos a essas interações para que se possa chegar a uma conclusão mais exata.

ZINCO E OBESIDADE

O zinco é um elemento traço essencial para a atividade de enzimas que participam do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas e da

síntese e degradação dos ácidos nucleicos. Esse mineral está relacionado com alterações no metabolismo do tecido adiposo, ação da insulina e com a inflamação crônica de baixo grau, além de apresentar papel importante na regulação do apetite^{117,122,141,231}.

Os parâmetros de avaliação do zinco em pacientes obesos ainda são bastante limitados. Até os dias atuais, os marcadores mais comumente utilizados na avaliação do *status* desse mineral, em crianças, adolescentes e adultos obesos, são cabelos, soro, plasma, eritrócitos e urina. A concentração plasmática reduzida de zinco em indivíduos obesos foi demonstrada ainda em 1978 em estudo conduzido por Atkinson¹³. A partir desse resultado, outras pesquisas foram realizadas e também verificaram concentrações reduzidas de zinco no plasma, no soro e no cabelo de pacientes^{46,76,81,134,156,184}.

Em relação às determinações de zinco nos eritrócitos e na urina, há estudos em todos os grupos populacionais, e a maioria dos resultados demonstra redução na concentração eritrocitária de zinco e excreção urinária elevada em obesos, quando comparada com os grupos controles^{151,155,156,185}.

Um aspecto importante a ser assinalado é que a concentração reduzida de zinco no plasma de indivíduos obesos é normalmente seguida de aumento após o tratamento com dieta de emagrecimento. A avaliação da concentração de zinco no plasma antes e após o tratamento com dieta hipocalórica, durante um período de 40 dias, mostrou aumento significativo das concentrações de 92 a 112 mg%. A opinião dos pesquisadores é de que a elevação plasmática não reflete o estado nutricional, mas sim a redistribuição desse nutriente nos compartimentos teciduais¹³⁹.

Nesse contexto, é importante mencionar o estudo realizado por Martino et al.¹⁵⁵ Esses pesquisadores avaliaram a concentração de zinco no soro de 40 pacientes obesos antes e após o tratamento com dieta hipocalórica (737 kcal/dia), com duração de 60 dias, e correlacionaram os valores obtidos com o IMC. Verificaram que a concentração de zinco no soro desses pacientes era significativamente mais baixa antes da referida dieta e que, após o tratamento, houve aumento dessa concentração em todos os indivíduos. A hipótese desses pesquisadores é de que, nos indivíduos obesos, a concentração de zinco possivelmente estaria elevada no tecido adiposo e, durante uma dieta

hipocalórica, a mobilização desse tecido liberaria esse mineral, resultando em aumento secundário no soro.

Aspecto importante é que o zinco encontra-se, nos tecidos, ligado à metalotioneína, cuja síntese é estimulada pelo próprio zinco e também por determinados hormônios, como os glicocorticoides¹⁵⁴. Em camundongos obesos, a concentração desses hormônios normalmente apresenta-se elevada, o que, segundo os autores, manteria níveis elevados de metalotioneína ligada ao zinco, “sequestrando” esse mineral em tecidos específicos²³.

Os relatos da literatura, de modo geral, demonstram que alguns parâmetros de adiposidade, como o IMC e as dobras cutâneas, são indicadores antropométricos que se correlacionam inversamente com a concentração de zinco no plasma, no soro e nos cabelos⁴⁵.

No Brasil, um estudo com crianças e adolescentes obesos concluiu que o estado nutricional relativo ao zinco nesses indivíduos apresentou-se alterado, com concentrações de zinco diminuídas no plasma e eritrócitos e com excreção urinária do mineral elevada¹⁵⁰.

Um trabalho realizado por dezesseis semanas com ratos C57BL/6J recém-desmamados teve como objetivo avaliar os efeitos da deficiência e da suplementação de zinco alimentar na adiposidade. Os resultados mostraram que as concentrações de zinco no tecido adiposo dos animais alimentados com dieta rica em gordura foram significativamente mais baixas em comparação com aqueles que receberam dietas pobres em gordura e sugeriu, ainda, que o zinco pode influenciar no acúmulo de ácidos graxos no tecido adiposo²³¹.

Na perspectiva de identificar as alterações na compartimentalização do zinco na obesidade, Pires *et al.*¹⁸⁹ investigaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo do mineral em mulheres obesas mórbidas. Os autores verificaram aumento do mineral nos eritrócitos após seis meses da intervenção cirúrgica. Mais investigações são necessárias para definir se as alterações nas concentrações de zinco em componentes sanguíneos de indivíduos obesos seria resultado metabólico de aumento na demanda desse mineral em outros tecidos.

Kennedy *et al.*¹¹⁸ sugeriram que as alterações crônicas na distribuição de zinco nos tecidos e no metabolismo celular em roedores obesos (e talvez

em humanos obesos) teriam efeitos adversos sobre suas funções fisiológicas. Assim, seria possível explicar o fato de a suplementação de zinco nesses indivíduos melhorar a função imune e facilitar a redução do peso em crianças obesas, além de melhorar a ação da insulina^{42,141}.

Pesquisa realizada com o banco de dados do genoma humano estimou que cerca de 10% do proteoma humano consiste em proteínas potencialmente ligadas ao zinco⁷. O crescente avanço nas investigações do genoma e proteoma humano pode ser útil para a obtenção de conhecimentos sobre a homeostase celular do zinco, contribuindo com novos marcadores para avaliação do mineral. Nesse sentido, os estudos que avaliam os aspectos moleculares da biologia celular desse oligoelemento, por meio da expressão do RNAm das proteínas transportadoras de zinco (ZnTs e Zips) e da metalotioneína, apontam essas proteínas como uma nova ferramenta para as investigações do estado nutricional relativo ao zinco⁷⁰.

No estudo de Rocha¹⁹⁸, a expressão de genes codificantes para as proteínas ZnT-1, Zip-1, Zip-3 e metalotioneína foram utilizadas como parâmetros para avaliação da compartimentalização do zinco em situações de estresse e inflamação, tais como a obesidade, quando foi verificada expressão elevada nesses pacientes.

Estudo de Noh *et al.*¹⁷³ verificou que as proteínas transportadoras ZnT-4, ZnT-5, Zip-1 e Zip-6 foram inversamente associadas com os marcadores inflamatórios TNF- α e proteína C reativa. Segundo os autores, mudanças no metabolismo do zinco em indivíduos obesos devem-se às alterações na expressão de proteínas transportadoras e parecem estar relacionadas à inflamação crônica observada na obesidade.

As pesquisas têm mostrado que o zinco dietético pode influenciar a expressão de proteínas transportadoras de zinco. No estudo realizado por Noh *et al.*¹⁷⁴ foi demonstrada associação significativa entre a ZnT-1 e a ingestão dietética de zinco. Além disso, a suplementação com zinco em mulheres obesas aumentou a expressão de ZnT-1 e ZnT-5, sugerindo que a suplementação com esse nutriente pode restaurar a expressão das proteínas transportadoras ZnT modificadas pela obesidade, tornando esse nutriente biodisponível para exercer suas funções.

A literatura, de um modo geral, mostra relação entre o estado nutricional relativo ao zinco e as concentrações séricas de leptina e insulina em pacientes obesos. Estudos têm investigado o efeito da deficiência em zinco sobre o metabolismo desses hormônios e evidenciado aumento de distúrbios metabólicos associados à obesidade⁹¹.

Alguns estudos sugerem que a baixa concentração de zinco no plasma, associada ao aumento em determinados tecidos de animais obesos, poderia estar relacionada à hiperinsulinemia e à resistência à insulina, comumente presentes nessa doença. Nesse sentido, vários trabalhos foram realizados visando avaliar a distribuição e a concentração de zinco em camundongos obesos que apresentavam hiperinsulinemia. Encontraram-se alterações na concentração de zinco no plasma, no soro e na distribuição nos tecidos, com retenção especialmente no fígado e tecido adiposo, que foram inversamente correlacionadas à gordura corporal. A distribuição de zinco nos tecidos estaria relacionada com alteração da sua função sobre a ação da insulina^{23,45}.

Paralelamente, para verificar essa hipótese, foram iniciadas várias pesquisas sobre suplementação com zinco na ação da insulina, tanto em animais quanto em humanos obesos. Os resultados indicam que a terapia com zinco promove aumento da lipogênese, sugerindo que esta poderia estar relacionada com a função do zinco sobre a ação da insulina em tecidos específicos, como o tecido adiposo⁴⁵.

É oportuno destacar o estudo realizado por Marreiro *et al.*¹⁵², que avaliou o efeito da suplementação com 30 mg de Zn/dia durante quatro semanas sobre a resistência à insulina em mulheres obesas. Ficou demonstrado que a terapia com esse mineral pode melhorar a sensibilidade à insulina. No estudo de Hashemipour *et al.*¹⁰⁴ a suplementação com 20 mg de Zn/dia também foi capaz de reduzir a glicemia de jejum, insulina e o HOMA_{IR} (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) em crianças obesas.

Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar a melhora na sensibilidade à insulina por meio da suplementação com zinco em indivíduos obesos. Esse mineral desempenha papel importante nos processos de estoque, secreção e ação da insulina. O zinco atua na estabilização de hexâmeros de insulina e no armazenamento pancreático desse hormônio, visto que pode

melhorar sua ligação às membranas do hepatócito, bem como participa da conversão de pró-insulina em insulina, por meio da enzima carboxipeptidase H e favorece a fosforilação do receptor de insulina, potencializando o transporte de glicose para o interior das células^{36,159,243}.

É oportuno destacar que na obesidade as concentrações de leptina estão aumentadas paralelamente com a deficiência de zinco. Estudo conduzido por Kim e Anh¹²² verificou associação inversa entre zinco dietético e a leptina em mulheres obesas.

Nesse sentido, Liu *et al.*¹³⁶ verificaram que a deficiência de zinco aumentou a produção de leptina e a expressão de receptores desse hormônio no fígado de camundongos submetidos a dieta rica em gordura, bem como contribuiu para a infiltração de macrófagos no tecido adiposo desses animais. Além disso, verificou-se aumento da expressão das proteínas de zinco Sl39c39a11 e Slc39a8 no tecido adiposo epididimal dos camundongos obesos com deficiência de zinco, evidenciando que a obesidade e a deficiência desse mineral alteram a expressão de suas proteínas transportadoras, contribuindo para alterações no conteúdo de zinco dos tecidos.

García *et al.*⁹⁰ observaram associação inversa entre a concentração de zinco e leptina em mulheres obesas. Segundo os autores, esses resultados podem ser explicados pelos efeitos da Zn-glicoproteína- $\alpha 2$ (ZAG) nas concentrações de leptina.

A proteína ZAG foi sugerida como um metabólito envolvido na modulação do peso corporal. No estudo de Marrades *et al.*¹⁴⁹ foram demonstrados níveis reduzidos de ZAG em tecidos subcutâneos de mulheres obesas, e, posteriormente, Gong *et al.*⁹⁵ constataram que a ZAG está negativamente correlacionada com o IMC em humanos. Mracek *et al.*¹⁶³ determinaram a expressão da ZAG em adipócitos, no fígado e no plasma de ratos obesos e compararam com o grupo controle. De acordo com os resultados, os níveis da ZAG estavam reduzidos, demonstrando que a expressão de ZAG no tecido adiposo parece ser inversamente proporcional à massa de gordura corporal. Nesse mesmo estudo, também foi verificada relação inversa entre a concentração plasmática do TNF- α e a ZAG nos animais obesos avaliados.

A ZAG parece ser influenciada pela inflamação presente na obesidade. Em indivíduos obesos, a redução na expressão de ZAG está associada a menores concentrações de adiponectina e concentrações elevadas de leptina, o que sugere que essa proteína parece ter um papel importante na patogênese dessa doença⁹⁰.

Ceperuelo-Mallafre *et al.*⁴⁰ observaram uma forte associação entre a ZAG e a expressão de adiponectina no tecido adiposo subcutâneo e visceral de indivíduos obesos. Nesse mesmo estudo também verificou-se correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de ZAG e o HOMA_{air}, demonstrando a possível relação dessa adipocina com a manifestação da resistência à insulina.

Estudo conduzido por Garrido-Sánchez *et al.*⁹² mostrou que obesos mórbidos com menor resistência à insulina apresentaram maior expressão de ZAG no tecido adiposo visceral quando comparados com aqueles com maior resistência à insulina.

Outro ponto importante a ser destacado refere-se à participação do zinco no metabolismo de lipídios no tecido adiposo. Já em 1967, Galton e Bray⁸⁹ estudaram o metabolismo de lipídios em pacientes obesos, no que diz respeito à atividade de uma enzima dependente de zinco, a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase mitocondrial no tecido adiposo, e verificaram que a atividade dessa enzima encontrava-se reduzida, com concentração de gliceraldeído-3-fosfato elevada no citoplasma, resultando no aumento da síntese de triacilgliceróis.

A gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase é uma enzima que participa na conversão do gliceraldeído-3-fosfato em piruvato. O gliceraldeído-3-fosfato é intermediário comum na oxidação de glicose e triacilgliceróis. A redução da atividade dessa enzima na deficiência em zinco leva à maior utilização desse intermediário para a produção de triacilglicerol no tecido adiposo⁵⁴.

Outro aspecto a ser mencionado é a redução da atividade da enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase em adolescentes obesos, associada a concentrações elevadas de triacilgliceróis séricos, conforme foi verificado por Collipp *et al.*⁵⁴, em 1984. Nesse mesmo trabalho foram demonstrados baixos níveis de zinco nos cabelos desses adolescentes. Segundo os autores, a deficiência

nesse mineral estaria relacionada ao aumento da síntese de triacilgliceróis (Figura 41.2).

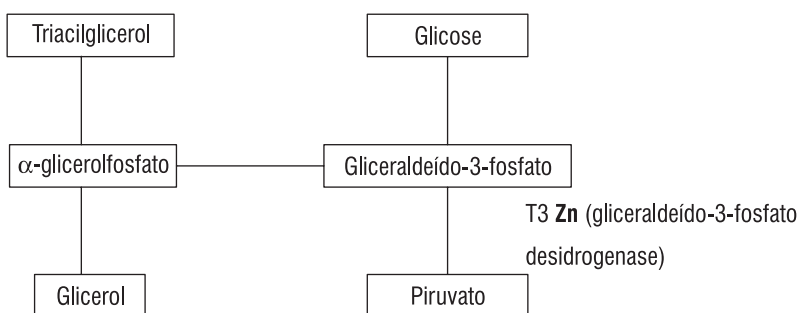


Figura 41.2. Participação da tri-iodotironina (T3) e do zinco no metabolismo de carboidratos e lipídios.⁵⁴

Nessa temática, investigações têm sido conduzidas visando esclarecer a relação existente entre o metabolismo do zinco e os hormônios tireoidianos, na tentativa de elucidar os mecanismos que envolvem a participação desse mineral no metabolismo energético.

Em 1980, Morley *et al.*¹⁶¹ mostraram que ratos deficientes em zinco apresentavam baixas concentrações de T3 e de tiroxina (T4) quando comparados com ratos alimentados com quantidades adequadas desse mineral. Outro estudo, realizado com um grupo de indivíduos submetidos à dieta com baixa concentração de zinco (5,5 mg/dia) durante 54 dias, observou redução do zinco plasmático (de 114 para 108 mg%), da taxa metabólica basal e dos níveis dos hormônios da tireoide²⁴¹.

Sobre a participação do zinco no metabolismo dos hormônios da tireoide, ressalta-se que esse nutriente é essencial para a síntese do hormônio liberador da tireotropina (TRH), pois desempenha papel importante na ligação do T3 ao seu receptor nuclear e na ligação deste último ao DNA e parece estar relacionado à síntese do hormônio estimulador da tireoide (TSH) na

hipófise anterior. O zinco também atua como fator de transcrição essencial para a expressão gênica dos hormônios tireoidianos^{16,17,31,71,85}.

Os genes das proteínas tireoglobulina e tioperoxidase possuem sítios de ligação para fatores de transcrição, dentre os quais se destacam os fatores de transcrição da tireoide tipo 1 e 2 (TTF-1 e TTF-2). O TTF-2 é uma proteína dedo de zinco que se liga ao DNA e é regulada pelo estado redox da célula⁵².

Diversas pesquisas foram realizadas para avaliar o efeito da suplementação com zinco em pacientes com alterações no metabolismo dos hormônios da tireoide e, como resultado, obtiveram melhora dessas anormalidades após as intervenções. A conversão periférica de T4 em T3 é regulada pelas iodo-tironina deiodinases tipos I e II. A primeira é uma enzima dependente de selênio, e é possível que a deiodinase tipo II seja uma proteína dependente de zinco ou necessite desse mineral como cofator no processo de desiodinação¹⁷².

Dhawan, Singh e Dani⁶⁷ verificaram que a suplementação com zinco aumentou a atividade da deiodinase tipo I e da Na⁺K⁺ATPase, sugerindo a ação desse mineral na proteção de distúrbios relacionados à glândula tireoide e na regulação dos níveis dos hormônios tireoidianos.

Fujimoto *et al.*⁸⁷ demonstraram que ratos recebendo dieta muito deficiente em zinco (1,98 ppm) apresentaram níveis séricos de T4 e T3 significativamente reduzidos, bem como conversão reduzida de T4 a T3. Além disso, também foi verificada correlação entre a conversão de T4 a T3 e a atividade da enzima álcool desidrogenase, marcador do conteúdo de zinco no fígado, em ratos do grupo controle e em ratos recebendo dieta deficiente em zinco.

Estudo conduzido por Ertek *et al.*⁷¹ mostrou correlação positiva significativa entre as concentrações séricas de zinco e T3 livre em indivíduos eutireoidianos. Os autores também encontraram correlação positiva entre as concentrações séricas de zinco e TSH em mulheres com função tireoidiana normal, bócio nodular e doença autoimune da tireoide. Por outro lado, Brandão-Neto *et al.*³¹ não verificaram efeito de uma única dose oral de zinco sobre as concentrações de TSH em homens saudáveis.

Hammouda *et al.*¹⁰², ao analisarem os efeitos do zinco sobre a disfunção tireoidiana induzida pelo cádmio, verificaram que o zinco foi capaz de proteger a glândula tireoide por diminuir a concentração do metal e manter o

peso normal da glândula, além de prevenir a redução do T4 sérico causada pelo cádmio. Pathak, Dhawan e Phatak¹⁸¹ observaram que a suplementação com zinco, após uma dieta rica em etanol, foi capaz de restaurar as concentrações T3, T4 e TSH aos valores normais, sugerindo a participação do zinco na regulação do metabolismo desses hormônios.

Khandro *et al.*¹¹⁶ verificaram que pacientes com bócio de ambos os gêneros apresentam concentrações séricas de zinco reduzidas, bem como excreção elevada do mineral na urina. Além disso, os autores encontraram correlação entre zinco sérico e níveis séricos de TSH, T3 livre e T4 livre nesses pacientes. Nesse estudo, a suplementação com 30 mg/dia de zinco durante seis meses foi capaz de aumentar as concentrações séricas de zinco e hormônios tireoidianos nos indivíduos com bócio, porém ainda em valores inferiores aos adequados.

Błazewicz *et al.*²⁶ analisaram o conteúdo de zinco na tireoide de pacientes com bócio nodular que realizaram tireoidectomia e observaram que esses pacientes possuíam conteúdo de zinco ($41.83 \pm 7.19 \mu\text{g/g}$) reduzido em relação ao grupo controle ($101.30 \pm 10.90 \mu\text{g/g}$) no tecido tireoidiano. Associado a isso, Ozata *et al.*¹⁷⁹ verificaram que a deficiência de zinco no plasma está presente em pacientes com bócio endêmico.

Sobre este aspecto, Ruz *et al.*²⁰⁶ mostraram que a deficiência de zinco promoveu alterações estruturais severas das células foliculares da glândula tireoide de ratos, incluindo a presença de sinais compatíveis com apoptose e a deficiência de zinco e de selênio favoreceu a redução da atividade da enzima glutathione peroxidase.

Por outro lado, o zinco também pode atuar como inibidor da atividade da deiodinase tipo 1 hepática^{11,47}. Na pesquisa de Chen, Lin e Lin⁴⁷ foi verificado que o zinco, em concentrações elevadas, pode ser um potente inibidor dessa enzima, pois a suplementação com o mineral reduziu a atividade da deiodinase tipo 1 em modelos animais, o que foi verificado também *in vitro*.

Outro aspecto importante sobre o tema diz respeito à contribuição das disfunções da tireoide na distribuição do zinco no organismo, o que favorece alterações nas suas concentrações séricas^{16,17}. Vale ressaltar que Pawan *et al.*¹⁸² encontraram correlação positiva entre os hormônios tireoidianos e a Zip10

no intestino e rins, contribuindo para o transporte de zinco em ratos com hipertireoidismo induzido.

Além disso, Prasad *et al.*¹⁹³ verificaram que há retenção de zinco no intestino, fígado e córtex renal e alterações no transporte do mineral em modelos animais com hipertireoidismo. Os animais com hipotireoidismo apresentaram conteúdo de zinco inferior, bem como atividade de transporte reduzida do micronutriente. Esses resultados sugerem que há alterações na distribuição do mineral em diferentes *status* da tireoide.

Pesquisa realizada por Zhong *et al.*²⁵⁵ encontrou expressão elevada das proteínas transportadoras de zinco ZnT1 a 4 e ZnT6, e menor expressão das ZnT5, 8, 9 e 10 na glândula da tireoide de ratos, sugerindo que essas proteínas estão envolvidas de diversas formas na regulação do metabolismo do zinco nessa glândula e na síntese e homeostase dos hormônios tireoidianos. Além disso, foi verificada expressão das ZnTs no eixo hipotalâmico-pituitário, o que pode indicar a participação do zinco na síntese e liberação de TRH e TSH.

Rogowicz-Frontczak *et al.*²⁰⁴ verificaram a presença de autoanticorpos da ZnT8 como biomarcadores da tireoidite autoimune e diabetes tipo 1, visto que essa proteína transportadora de zinco atua no pâncreas na síntese e cristalização da insulina, e está expressa em outros tecidos endócrinos, como a tireoide, porém, sua atuação na glândula ainda é desconhecida. Murgia *et al.*¹⁶⁷ encontraram expressão da ZnT8 nas células do epitélio cúbico da glândula tireoide de ratos. Essas células eram enriquecidas em zinco lábil, sugerindo o papel dessa proteína na compartimentalização desse mineral para as vesículas, necessário para secreção de hormônios específicos.

Sobre a metalotioneína, Ruiz-Riol *et al.*²⁰⁵ demonstraram expressão elevada dessa proteína em tecidos da glândula tireoide, com distribuição citoplasmática e irregular, em pacientes com doença de Graves quando comparados ao grupo controle e a outras doenças tireoidianas. Os autores justificam esses resultados pela infiltração de citocinas inflamatórias na glândula tireoide na doença de Graves, que pode induzir a expressão de metalotioneína, como um mecanismo imunorregulatório para defesa contra o processo inflamatório.

Destaca-se que o tecido adiposo, além de apresentar função de armazenamento de reservas energéticas em forma de triacilgliceróis, possui funções importantes como órgão endócrino, ao produzir diversos hormônios e moléculas de sinalização⁵⁰. A leptina e as citocinas interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e TNF- α secretadas pelo tecido adiposo são moléculas que apresentam função pró-inflamatória e encontram-se em concentrações elevadas em indivíduos obesos¹²².

No entanto, o tecido adiposo também secreta proteínas importantes como a metalotioneína, que desempenha papel antioxidante, protegendo os ácidos graxos do estresse oxidativo nos adipócitos e durante o transporte destes na microcirculação⁶⁸. Além de metais como o zinco, outros estímulos como a inflamação, o estresse e os glicocorticoides podem induzir a expressão gênica da metalotioneína de acordo com a região promotora do gene³². Os elementos de resposta a metais (MRE) estão envolvidos na indução da metalotioneína pelo zinco por meio do fator de transcrição 1 (MTF-1). Já os elementos de resposta a glicocorticoides (GRE), os elementos de resposta a antioxidantes (ARE) e os elementos ativados por STAT (transdutores de sinal e ativadores da transcrição) estão envolvidos na expressão gênica da metalotioneína induzida por glicocorticoides, estresse oxidativo e citocinas, respectivamente²¹³.

A relação entre a expressão gênica da metalotioneína e a obesidade tem sido investigada. No estudo realizado por Beattie *et al.*²², foi demonstrado que ratos *knockout* para os genes da metalotioneína MT-1 e MT-2 apresentam manifestações de obesidade. No entanto, o papel da metalotioneína no metabolismo energético do tecido adiposo ainda não está completamente esclarecido¹²³. A expressão gênica da metalotioneína parece estar aumentada em indivíduos obesos, além disso, essa proteína pode se expressar de maneira diferente, dependendo do tipo de tecido adiposo. Do *et al.*⁶⁸ observaram que o nível de RNAm de MT-2A no tecido adiposo subcutâneo de obesos apresentava-se significativamente maior que no grupo controle. Kim *et al.*¹²³ avaliaram a expressão gênica de MT-2 no tecido subcutâneo e visceral de indivíduos sem obesidade e verificaram maiores níveis de expressão no tecido visceral.

Embora as concentrações de cortisol circulante possam estar normais em indivíduos obesos, as taxas de secreção desse hormônio estão particularmente aumentadas em pacientes com distribuição de gordura visceral¹³⁸. Dessa maneira, a maior expressão gênica de metalotioneína no tecido adiposo visceral pode estar associada com o aumento do cortisol ativo nesse tecido¹²³.

Alguns autores têm estudado a relação entre os glicocorticoides e as citocinas na indução da metalotioneína e participação no metabolismo do zinco. Cousins e Leinart⁶⁰ verificaram, em ratos, que a administração de interleucina 1 α (IL-1 α) induzia a síntese de metalotioneína, resultando em diminuição das concentrações séricas de zinco e redistribuição do mineral entre vários tecidos, principalmente no fígado. Essa ação da IL-1 α é, em parte, controlada pelos glicocorticoides, uma vez que a IL-1 pode estimular a secreção destes. Assim, as concentrações elevadas de glicocorticoides levam a uma redução dos níveis de zinco no plasma e aumento da captação deste pelo fígado⁵⁹.

Schroeder e Cousins²¹⁵ demonstraram em cultura de hepatócitos de ratos que a IL-6 promovia um acúmulo de zinco celular e aumento na expressão de metalotioneína. Nesse estudo, a participação dos glicocorticoides (dexametazona) na ação da IL-6 aumentou a expressão de metalotioneína.

Sato *et al.*²¹² investigaram os efeitos recíprocos da IL-6, dos glicocorticoides e do zinco na síntese de metalotioneína em ratos e verificaram que o aumento da metalotioneína no fígado, induzido pela combinação desses três fatores, foi maior que o aumento produzido pela associação de IL-6 com zinco e de dexametazona com zinco. De acordo com os autores, esses dados demonstram que existe uma participação sinérgica da IL-6, dos glicocorticoides e do zinco na indução da metalotioneína, e que o aumento máximo na indução desta pela combinação da IL-6 e glicocorticoides depende de um conteúdo adequado de zinco no fígado. A IL-6 também favorece a expressão do gene codificante para a proteína transportadora de zinco Zip-14, a qual promove a captação desse mineral do compartimento extracelular para o interior da célula. Esse fato foi observado no estudo de Liuzzi *et al.*¹³⁷, quando verificou-se aumento na expressão dessa proteína na inflamação.

Nessa temática, ressalta-se que a literatura atual mostra uma relação do zinco com o metabolismo dos glicocorticoides. No estudo de Taneja *et*

*al.*²³² foi verificado que o excesso desse mineral na dieta favorece a hipercortisolemia. Paralelamente, evidências experimentais sugerem que o estresse e a inflamação reduzem a concentração de zinco no meio extracelular do hipocampo por meio da ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), o que eleva o glicocorticoide extracelular. As concentrações elevadas de glicocorticoides estimulam a síntese de metalotioneína, que por sua vez contribui para a redução das concentrações plasmáticas de zinco^{154,229}. Por outro lado, o estudo de Takeda e Tamano²³⁰ mostra que a deficiência de zinco na dieta pode ser fator contribuinte para aumento da secreção de cortisol.

Os glicocorticoides contribuem para a sinalização do zinco no cérebro, por meio da atuação da corticosterona na excitação das vesículas sinápticas de neurônios do hipocampo que contêm o zinco, promovendo a sua liberação. Assim, esse mineral pode se ligar a receptores de membrana ou entrar no neurônio pós-sináptico através de canais proteicos ou pela ação de transportadores acionando cascatas de proteínas quinases que podem induzir a expressão gênica das proteínas transportadoras de zinco, contribuindo para alterações no seu metabolismo²²⁸.

Nas últimas décadas, tem sido demonstrada a contribuição da inflamação para o aumento de espécies reativas de oxigênio em pacientes obesos. Tem sido verificada a ocorrência de danos no metabolismo de lipídios, proteínas e no DNA, com alterações na função celular nesses pacientes. A peroxidação lipídica ou proteínas oxidativas, presentes em indivíduos obesos, normalmente têm sido associadas a vários índices de adiposidade e à secreção de adipocitocinas²³⁹. O aumento do tecido adiposo acentua a expressão de TNF- α , IL-6, IL-8, leptina, inibidor do fator ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), e diminui a expressão de adiponectina²⁴⁰.

O tecido adiposo, quando em excesso, estimula a infiltração de macrófagos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-8 e o TNF- α , aumenta a respiração celular e a produção de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio, a hidroxila e o óxido nítrico. Esses radicais oxigenados, em desequilíbrio com as defesas antioxidantes do organismo, promovem o estado de estresse oxidativo, sendo este considerado um dos mecanismos envolvidos na resistência à insulina, no

diabetes tipo 2 e nas doenças cardiovasculares, o que explica a presença da inflamação em todas essas condições²³⁶.

O estresse oxidativo conduz à oxidação de biomoléculas, com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial em células e tecidos. Esse processo favorece o desenvolvimento de diversas doenças como aterosclerose, resistência à insulina, *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares, o que explica a presença da inflamação em todas essas condições^{21,236}.

Sobre os fatores contribuintes para a manifestação do estresse oxidativo presente na obesidade, destacam-se a hiperglicemia, concentrações elevadas de lipídio tecidual, aumento na produção endotelial de espécies reativas de oxigênio, atividade muscular aumentada, hiperleptinemia, defesa antioxidante insuficiente e dietas ricas em carboidratos, ácidos graxos saturados e *trans*^{84,168,214}.

As enzimas regulatórias do sistema redox, como a óxido nítrico sintase (NOS) e a NADPH oxidase (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*), apresentam expressão elevada no tecido adiposo de pacientes obesos. A NOS produz óxido nítrico^{79,165}, ao passo que a NADPH oxidase promove a transferência de elétrons através das membranas celulares, produzindo radicais superóxido^{21,191}. A participação dessas enzimas na produção de espécies reativas de oxigênio necessita da utilização da NADPH como cofator, substrato também presente em concentração elevada no tecido adiposo de indivíduos obesos^{129,180}.

Com relação a NOS, três isoformas dessa enzima são normalmente encontradas em humanos: NOS endotelial, comumente referida como eNOS; NOS induzível, iNOS; e NOS neuronal, nNOS. As isoformas endotelial e induzível parecem ter relação direta com o estresse oxidativo presente na obesidade, com sua expressão aumentada no tecido adiposo branco. Estudos mostram que a deficiência do cofator ou substrato da eNOS pode levar ao desacoplamento dessa enzima, favorecendo a produção de ânion superóxido em detrimento da produção de óxido nítrico, o que pode levar ao aumento do risco cardiovascular nesses pacientes^{148,199}.

Por outro lado, o aumento da expressão da iNOS está relacionado com a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo promovidos pelo excesso de

ácidos graxos livres. Essa enzima produz concentrações elevadas de óxido nítrico em resposta a diversos sinais inflamatórios que podem reagir com o ânion superóxido e formar peroxinitrito¹¹³.

Diversas alterações no sistema de defesa antioxidante têm sido observadas em obesos. No estudo de Codoner-Franch *et al.*⁵³, a atividade da enzima glutaciona peroxidase estava elevada, enquanto as concentrações da glutaciona redutase estavam reduzidas em crianças obesas quando comparadas com o grupo controle. De forma semelhante, Olusi¹⁷⁵ e Ozata *et al.*¹⁷⁸ também verificaram redução na atividade da superóxido dismutase e da glutaciona peroxidase em pacientes obesos. Amirkhiz *et al.*⁵ verificaram atividade reduzida das enzimas antioxidantes cobre-zinco superóxido dismutase, glutaciona peroxidase e catalase em mulheres com obesidade abdominal quando comparadas com mulheres obesas com distribuição normal de gordura.

Nesse aspecto, o zinco parece possuir importante função antioxidante em pacientes obesos, já que inibe a enzima NADPH oxidase, é cofator da enzima superóxido dismutase, regula o metabolismo da glutaciona, estimula a expressão da metalotioneína e ainda compete com o ferro e o cobre na membrana celular, diminuindo a produção de hidroxilas¹⁹¹, protegendo assim o organismo do estresse oxidativo que também pode favorecer a manifestação de resistência à insulina na obesidade^{83,207}.

Alguns estudos mostram redução na atividade de enzimas antioxidantes, por exemplo, a superóxido dismutase e a glutaciona peroxidase, bem como aumento na produção de espécies reativas de oxigênio em pacientes obesos que apresentam síndrome metabólica. Essas alterações são importantes para a ocorrência do estresse oxidativo na obesidade^{237,239}. Destaca-se que a enzima superóxido dismutase foi a primeira envolvida na destruição do ânion superóxido, podendo ser rapidamente induzida pela exposição ao estresse oxidativo, enquanto a glutaciona peroxidase reduz o peróxido de hidrogênio e a peroxidação lipídica²³⁹.

O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio em pacientes obesos que apresentam síndrome metabólica parece ser decorrente de distúrbios associados a alterações como hiperglicemia, dislipidemias e resistência

à insulina, sendo esses considerados importantes fatores contribuintes para a manifestação da peroxidação lipídica nos pacientes¹⁷⁸.

A peroxidação lipídica na obesidade também tem sido atribuída à redução do consumo de alimentos antioxidantes, baixas concentrações plasmáticas de minerais como o zinco, selênio e magnésio e a redução de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase²³⁹. A literatura tem mostrado a existência da relação entre hipozincemia, alterações no sistema de defesa antioxidante e inflamação em indivíduos saudáveis e obesos^{178,194}.

As alterações identificadas nos parâmetros bioquímicos de avaliação do zinco em indivíduos obesos, quando associadas à produção elevada de espécies reativas de oxigênio, favorecem a manifestação de lesões oxidativas decorrentes da ação dessas moléculas⁸².

É relevante destacar que a associação entre a inflamação crônica de baixo grau e a obesidade foi demonstrada a partir de estudos que identificaram expressão elevada da citocina pró-inflamatória TNF- α em pacientes obesos³⁶. Pesquisas realizadas posteriormente têm confirmado que a obesidade é um estado de inflamação crônica^{239,240} que contribui para a manifestação da resistência à insulina e da síndrome metabólica^{223,240}.

Diante da ampla atuação das citocinas pró-inflamatórias na obesidade, alguns estudos têm buscado responder aspectos relacionados a influências destas moléculas sobre o metabolismo do zinco. As concentrações séricas desse mineral apresentam relação inversa com os valores destas citocinas em diferentes compartimentos celulares¹⁹⁰. No entanto, os mecanismos envolvidos nessas alterações metabólicas ainda não estão bem esclarecidos.

No estudo de Muayed *et al.*¹⁶⁴ foram avaliadas as concentrações séricas das citocinas IL-1 β e TNF- α e a expressão de proteínas transportadoras de zinco. Os autores verificaram aumento nas concentrações dessas citocinas e redução na expressão da ZnT-8, o que parece prejudicar a homeostase do zinco e alterar a função das células β , diminuindo a capacidade de secreção da insulina. Assim, o comportamento metabólico do zinco é geralmente alterado pelo aumento nas concentrações de adipocitocinas circulantes em obesos, e a deficiência desse mineral aumenta a suscetibilidade à inflamação, participando da patogênese da obesidade²¹⁶.

Ressalta-se que a inflamação crônica presente na obesidade altera o metabolismo do zinco por meio da redistribuição desse mineral para o fígado. Nesse propósito, o mecanismo aventado para tal distúrbio parece estar relacionado ao aumento da expressão de proteínas e do *pool* do mineral ligado à metalotioneína na presença da inflamação⁷⁷.

Por outro lado, é importante chamar a atenção para a atuação do zinco como nutriente anti-inflamatório. Esse mineral parece regular a transcrição do fator nuclear kappa B (NF- κ B) por meio da proteína anti-inflamatória A20 e da via de sinalização do receptor ativado do proliferador de peroxissoma- α (PPAR- α). Estudo conduzido por Prasad *et al.*¹⁹² utilizando cultura de células mostrou que células com concentração de zinco elevada tiveram maior expressão da proteína A20, bem como redução na ativação da via de sinalização IKK- α /NF- κ B e de citocinas pró-inflamatórias.

Bao *et al.*¹⁸ verificaram que a suplementação com zinco reduziu as concentrações de IL-6, TNF- α , MCP-1, proteína C reativa, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e E-selectina e aumentou a expressão de A20 e PPAR- γ . Kim e Anh¹²² mostraram que a suplementação com 30 mg de zinco foi capaz de reduzir as concentrações de marcadores inflamatórios IL-6 e proteína C reativa em mulheres obesas. Kelishadi *et al.*¹¹⁷ verificaram que a suplementação com zinco foi capaz de reduzir em marcadores da resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação em crianças com síndrome metabólica.

MAGNÉSIO E OBESIDADE

O magnésio é um íon predominantemente intracelular que desempenha funções importantes no organismo, como a regulação do metabolismo da glicose, modulação da secreção e ação da insulina, síntese de ácidos nucleicos e proteínas, manutenção da integridade e estabilidade da membrana^{111,222}.

A literatura tem mostrado consumo inadequado de magnésio por indivíduos obesos, o que constitui um problema nutricional de grande relevância^{61,112}. Nos estudos de Agarwal *et al.*² e Cruz *et al.*⁶¹ foram verificados teores reduzidos desse nutriente na dieta ingerida por esses pacientes. Song *et al.*²²⁵

e Kim *et al.*¹²¹ demonstraram que o consumo de magnésio é inversamente proporcional ao IMC e à medida da circunferência da cintura.

O teor reduzido de magnésio observado nas dietas de indivíduos obesos pode ser explicado, principalmente, pelo consumo elevado de alimentos processados que contêm baixo teor desse mineral e pela ingestão reduzida de alimentos fontes de magnésio, como grãos integrais, vegetais verde-escuros e oleaginosas¹¹¹.

A deficiência em magnésio é um problema nutricional de relevância em âmbito mundial que parece exercer influência sobre a manifestação de distúrbios metabólicos presentes na obesidade, como a resistência à insulina, o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau^{99,162,226}. Nesse sentido, dados de diversos estudos mostram concentrações plasmáticas reduzidas de magnésio em indivíduos obesos^{75,132}.

Estudo realizado por Guerrero-Romero e Rodríguez-Morán⁹⁹ mostrou que indivíduos com peso corporal normal metabolicamente obesos apresentam concentrações séricas reduzidas de magnésio, quando comparados com obesos metabolicamente saudáveis. Além disso, a concentração do mineral foi correlacionada negativamente com a hiperglicemia, hipertrigliceridemia e o índice de resistência à insulina.

Sobre as concentrações de magnésio nos eritrócitos de indivíduos obesos, as pesquisas têm mostrado dados bastante controversos. No estudo de Laires *et al.*¹²⁷, foram verificadas concentrações eritrocitárias inferiores à normalidade. Corica *et al.*⁵⁸ e Zemva e Zemva²⁵³ observaram valores inferiores desse mineral nos eritrócitos de indivíduos obesos quando comparados com o grupo controle. No entanto, algumas pesquisas evidenciam concentrações adequadas de magnésio nesse componente sanguíneo^{57,66}.

A hipomagnesemia presente em indivíduos obesos pode contribuir para a resistência à insulina nesses pacientes. O magnésio intracelular atua como cofator essencial de várias enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos, regulando a atividade daquelas que catalisam reações de fosforilação e atuando como parte do complexo Mg^{2+} -ATP (adenosina trifosfato), necessário para a ação de enzimas que participam da glicólise^{20,44,160}. Assim, a concentração adequada de magnésio é relevante para a atividade da tirosina

quinase do receptor de insulina e, conseqüentemente, para a autofosforilação da subunidade β deste receptor e fosforilação dos seus substratos^{96,209}.

Estudos mostram que a hipomagnesemia pode alterar a interação entre a insulina e seu receptor por reduzir a afinidade deste receptor pelo hormônio ou por aumentar a microviscosidade da membrana celular, evento importante para o desenvolvimento da resistência à insulina associada à obesidade^{43,44}. Nessa perspectiva, Zhong *et al.*²⁵⁶ demonstraram que a suplementação com magnésio aumenta a afinidade do receptor de insulina nos eritrócitos e melhora a resistência à insulina em ratos diabéticos tipo 2.

A hipomagnesemia também induz a resistência à insulina, por favorecer aumento da concentração intracelular de cálcio. A abertura dos canais de cálcio tipo L é controlada por sítios de ligação do magnésio, que, ao se ligar, bloqueia o influxo de cálcio para a célula. No entanto, quando a concentração extracelular de magnésio encontra-se reduzida, ocorre comprometimento desse bloqueio e aumento da entrada de cálcio^{128,135,171}.

O cálcio intracelular inibe a ativação da fosfoerina fosfatase 1 estimulada pela insulina, reduzindo a captação e o armazenamento de glicose, bem como ativa a proteína quinase C, o que favorece a fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) no resíduo serina, impedindo sua interação com o receptor de insulina e assim prejudica a ativação das enzimas fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K) e proteína quinase B ou Akt da via de sinalização da ação da insulina^{24,158}.

Diversos estudos têm sido conduzidos visando avaliar o efeito da suplementação com magnésio sobre o controle glicêmico^{97,133,201}. Em pesquisa realizada por Guerrero-Romero e Rodríguez-Morán⁹⁸, foi demonstrado que a suplementação diária com 2,5 g de cloreto de magnésio durante 12 semanas reduz significativamente a glicemia de jejum, os níveis de insulina e o valor do índice de resistência à insulina em indivíduos com excesso de peso corporal.

Um ponto importante a ser mencionado diz respeito à existência de relação inversa entre o magnésio dietético ou sérico e biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e o TNF- α ^{162,200,225}. É importante mencionar que, dentre os fatores que favorecem a manifestação da inflamação

crônica de baixo grau na obesidade, a hipomagnesemia parece ser um fator relevante^{157,170}.

Os mecanismos envolvidos na resposta inflamatória presente em obesos que apresentam deficiência em magnésio ainda não estão claramente elucidados. No entanto, segundo a literatura, a abertura dos canais de cálcio e a ativação dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA), bem como o “priming” de células fagocíticas, induzem a entrada de cálcio na célula, liberação de neurotransmissores, como a substância P, oxidação da membrana e ativação do NF- κ B, o que favorece o processo inflamatório^{157,242}.

A resposta inflamatória é principalmente relacionada com a modificação na concentração extracelular de magnésio. A redução nos níveis desse mineral nesse compartimento induz aumento na concentração de cálcio intracelular, favorecendo a ativação de células fagocíticas e a produção de citocinas^{157,170}.

Um dos mecanismos envolvidos no aumento do cálcio intracelular diz respeito à ativação do receptor NMDA. A redução do magnésio extracelular reduz o limiar de aminoácidos como o glutamato, necessário para ativar esse receptor. A ativação do NMDA, por sua vez, permite o influxo de cálcio para célula. Na presença da obesidade, esse efeito pode ser acentuado pelos níveis de leptina que aumentam a ativação do receptor¹⁷⁰.

Na deficiência em magnésio, o comprometimento do bloqueio dos canais de cálcio tipo L também aumenta o influxo de cálcio para o meio intracelular, o que favorece a liberação das citocinas IL-6, IL-1 β e TNF- α , mediada, em parte, pela ativação da via NF- β , potencializando o processo inflamatório^{51,128,135,157,171,197}.

No estudo realizado por Chacko *et al.*⁴¹ em mulheres pós-menopausadas foi revelada associação inversa entre a ingestão de magnésio e os marcadores inflamatórios receptor 2 do fator de necrose tumoral- α , proteína C reativa e IL-6. Além disso, os autores também encontraram concentrações plasmáticas de proteína C reativa e da IL-6 elevadas em mulheres com excesso de peso e obesidade, bem como correlação negativa entre a ingestão de magnésio e as medidas da circunferência da cintura e quadril.

Evangelopoulos *et al.*⁷³ verificaram relação inversa entre as concentrações séricas de magnésio e a proteína C reativa em mulheres com excesso de peso.

Segundo Günter¹⁰⁰, a produção de substâncias inflamatórias na obesidade é aumentada em situações de deficiência em magnésio. É oportuno mencionar que a suplementação com magnésio em indivíduos pré-diabéticos hipomagnesêmicos é capaz de reduzir as concentrações de proteína C reativa²²¹.

Estudo de Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero²⁰² realizado em crianças obesas encontrou forte associação entre a hipomagnesemia e a inflamação crônica. Além disso, as crianças com deficiência em magnésio e com valores séricos elevados de proteína C reativa apresentaram concentrações aumentadas de glicose de jejum, insulina e triglicerídeos e reduzidas da fração de colesterol ligada a lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), sugerindo que a hipomagnesemia e a inflamação crônica de baixo grau são fatores de risco para distúrbios no metabolismo da glicose e para o desenvolvimento da aterosclerose.

Outro aspecto relevante nesse tema refere-se à atuação do magnésio como nutriente antioxidante. Estudos têm mostrado que a deficiência nesse mineral parece aumentar a produção de radicais livres e a sensibilidade celular ao ataque de espécies reativas de oxigênio^{16,140}. Dessa forma, a hipomagnesemia favorece a infiltração de neutrófilos e macrófagos nas células afetadas, o que potencializa a atividade da enzima NADPH oxidase, elevando a produção de radicais superóxido^{6,143,157}.

A deficiência em magnésio presente em indivíduos obesos contribui para a redução na atividade de enzimas antioxidantes, como glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase, e nas concentrações de antioxidantes celulares e teciduais, bem como para ativação de vias inflamatórias, aumento da concentração de cálcio intracelular e da lipoperoxidação induzida pelo ferro^{19,24}.

Calviello *et al.*³⁸ verificaram que ratos deficientes em magnésio apresentam concentrações reduzidas da glutatona e superóxido dismutase hepática e aumento nas concentrações de malondialdeído. Em estudo conduzido com ratos diabéticos foi observada redução nas concentrações plasmáticas e eritrocitárias de magnésio, bem como nas concentrações de vitaminas C e E no plasma e aumento do malondialdeído plasmático. Além disso, foi verificada redução na expressão das enzimas superóxido dismutase e

glutathiona S-transferase hepática, que foi corrigida após a suplementação com magnésio¹⁰³.

Estudos experimentais em ratos demonstraram que a deficiência em magnésio compromete o estado redox das células, contribuindo para o aumento da oxidação lipídica^{19,144}. O magnésio exerce efeito protetor contra a peroxidação lipídica catalisada pelo ferro^{125,210}. Kostellow e Morrill¹²⁵ conduziram um estudo em ratos deficientes em magnésio e observaram que concentrações elevadas de ferro promovem aumento da lipoperoxidação e do malondialdeído em segmentos da aorta desses animais. Além disso, os autores verificaram que aumento nas concentrações extracelulares do magnésio reduz a formação de produtos da peroxidação lipídica a níveis semelhantes aos do grupo controle.

Sobre a participação do cálcio intracelular na manifestação do estresse oxidativo em situação de hipomagnesemia, destaca-se que esse mineral contribui para a produção excessiva de ácido úrico e radical hidroxila. Este último reage com o óxido nítrico, que também está elevado na presença de deficiência em magnésio, formando peroxinitrito^{6,143,242}.

O aumento na síntese e liberação de óxido nítrico observado em indivíduos hipomagnesêmicos promove alterações no tônus da musculatura lisa arterial e na contratilidade, evidenciando a importância desse mineral na proteção contra doenças cardiovasculares associadas à obesidade²⁰².

Diversos estudos revelam correlação inversa entre as concentrações séricas de magnésio e a incidência de doenças cardiovasculares, bem como demonstram que pacientes hipertensos apresentam redução no conteúdo intracelular desse mineral^{28,101,146}. Yamori *et al.*²⁴⁶ encontraram associação inversa entre o magnésio urinário e fatores de risco cardiovascular, como excesso de peso, hipertensão arterial e hipercolesterolemia.

A literatura tem mostrado que concentrações reduzidas de magnésio estão associadas à redução do HDL-colesterol, aumento da fração de colesterol ligada a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e dos triglicerídeos, evidenciando que a deficiência em magnésio ou alterações no seu metabolismo estejam relacionados com a fisiopatologia da hipertensão arterial, arritmias e outras doenças cardiovasculares em pacientes obesos^{89,94,202}.

Considerando os aspectos bioquímicos e nutricionais presentes na fisiopatologia da obesidade, é importante destacar a relevância da atuação do magnésio como nutriente sinalizador da ação da insulina, anti-inflamatório e antioxidante por ser cofator da reação de fosforilação do receptor desse hormônio, no resíduo tirosina e antagonista natural do cálcio.

SELÊNIO E OBESIDADE

O selênio é um micronutriente essencial para o organismo, participando de várias funções celulares importantes, como a remoção de peróxidos, redução de proteínas ou lipídios oxidados e a regulação da sinalização redox envolvendo atividades catalíticas e antioxidantes^{56,126}.

A deficiência de selênio tem sido reconhecida como um fator que contribui para o agravamento de condições fisiopatológicas presentes na obesidade, incluindo doenças cardiovasculares, distúrbios neuromusculares, inflamação e estresse oxidativo¹²⁶. Nesse sentido, estudos têm mostrado que o *status* do selênio pode estar comprometido em indivíduos obesos, contribuindo para alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios, e para o aumento do estresse oxidativo e inflamação presentes nessa doença.

A relação entre o *status* de selênio e a obesidade tem sido investigada sob a perspectiva de esclarecer as alterações no comportamento metabólico desse mineral nessa doença, bem como sua influência nas desordens orgânicas encontradas em indivíduos obesos.

Dados de estudos epidemiológicos mostraram concentração de selênio sérico menor em mulheres obesas quando comparada a mulheres eutróficas¹⁰, e associação inversa entre IMC e selênio sérico em mulheres em idade reprodutiva e homens adultos¹²⁴. Em pesquisa longitudinal realizada com idosos (tempo de seguimento: 9 anos), a obesidade crônica foi apontada como um dos principais fatores de risco para o aumento do declínio das concentrações de selênio plasmático ao longo do envelhecimento⁹.

Em estudo com mulheres obesas mórbidas, foi verificado que em 43,2% destas as concentrações de selênio eritrocitário estavam abaixo dos valores

recomendados, ao passo que a deficiência de selênio no plasma foi observada em todas as participantes do estudo. Além disso, a concentração desse mineral nas unhas também apresentou valores reduzidos⁵⁵. De modo semelhante, Alasfar *et al.*³ verificaram concentrações de selênio sérico reduzidas em grupo de mulheres com obesidade mórbida quando comparado ao grupo controle (mulheres com IMC <30 kg/m²).

Resultados semelhantes têm sido encontrados no grupo etário infanto-juvenil^{14,27}. No estudo de Blazewicz *et al.*²⁷, crianças obesas apresentaram valores reduzidos de selênio sérico e urinário em comparação ao grupo controle, e observou-se ainda que maiores concentrações de selênio sérico e urinário estavam associadas à redução do risco de obesidade em 26% e 40%, respectivamente.

Embora esses resultados apontem para a existência de deficiência de selênio na obesidade, é importante mencionar que os dados dos estudos sobre o tema ainda mostram-se controversos. Yerlikaya, Toker e Aribas²⁴⁷ não observaram diferenças nas concentrações de selênio sérico entre mulheres obesas e não obesas. Da mesma forma, no estudo de Tascilar *et al.*²³³, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os valores séricos de selênio em crianças obesas e não obesas. Por outro lado, Cayir *et al.*³⁹, em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, encontraram concentração de selênio no soro superior ao do grupo controle.

Essas diferenças observadas entre os resultados de estudos que avaliaram o *status* de selênio em indivíduos obesos podem estar relacionadas ao hábito alimentar e a mudanças no teor do mineral nos alimentos em diversas regiões do mundo³⁹. Vale destacar o exemplo do Brasil, no qual um mesmo alimento pode apresentar diferentes teores de selênio dependendo do processamento e da região geográfica em que é obtido^{56,80}.

É oportuno chamar atenção para o fato de que a análise do consumo alimentar é conduzida com base em tabelas regionais de composição de alimentos, constituindo uma boa ferramenta para se avaliar a influência do selênio dietético sobre marcadores biológicos desse mineral em indivíduos obesos. O estudo de Cominetti⁵⁵, realizado no Brasil, foi o único que avaliou o consumo alimentar de mulheres obesas, constatando ingestão dietética

de selênio inferior ao recomendado em 60% das participantes, porém a ausência de grupo controle não permite inferir se a depleção de selênio observada nesse grupo estava relacionada à alimentação, à patogênese da obesidade ou a ambas.

Nessa perspectiva, o consumo alimentar destaca-se como uma das possíveis causas da deficiência de selênio na obesidade, pois a ingestão de alimentos fontes desse mineral não faz parte do hábito alimentar dos indivíduos obesos, caracterizado pela maior ingestão de alimentos fontes de carboidratos e lipídios e reduzido consumo de grãos integrais, castanhas, vísceras e pescados^{80,211}.

Outro fator que pode contribuir para a deficiência do mineral em indivíduos obesos são as alterações metabólicas características da doença, como aumento do estresse oxidativo, por meio de diversos fatores como a disfunção endotelial, hiperlipidemia e inflamação crônica de baixo grau. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio nessa doença requer uma demanda elevada de nutrientes antioxidantes, o que contribui para a redução de selênio no organismo^{56,63,78,214}.

No estudo de Maranhão *et al.*¹⁴⁷, adolescentes obesas foram suplementadas por quatro meses com castanha-do-pará e foi observado aumento significativo das concentrações séricas de selênio quando comparado ao grupo controle. Além disso, o marcador do estresse oxidativo, 8-isoprostano, apresentou valores reduzidos no grupo suplementado com castanha-do-pará.

Em outro estudo, crianças e adolescentes obesos foram suplementados com nutrientes antioxidantes (vitamina E, vitamina C e selênio) por quatro meses e tiveram melhora significativa na capacidade antioxidante, com aumento das concentrações plasmáticas de α -tocoferol (79%), ácido ascórbico (31%) e de selênio (8%). Além disso, o tratamento com antioxidantes reduziu o marcador do estresse oxidativo 8-iso-PGF2 α em mais de 30%¹⁶⁶.

Zhang e Chen²⁵⁴ investigaram a expressão e a regulação da selenoproteína P (Sepp1) em tecido adiposo de camundongos obesos e verificaram expressão reduzida de Sepp1 nos adipócitos deste tecido. Ainda neste estudo, foi verificado que, na ausência de Sepp1, houve redução da atividade da glutatona peroxidase e menor expressão de genes relacionados ao pro-

cesso de adipogênese nos adipócitos, o que parece comprometer a defesa antioxidante.

Em estudo conduzido em cultura de células de adipócitos, foi observado que o TNF α e peróxido de hidrogênio reduziam a expressão da Sepp1, e que na sua ausência houve maior expressão de citocinas inflamatórias, sugerindo que o estresse oxidativo e a inflamação presentes na obesidade comprometem o *status* de selênio no tecido adiposo²⁵⁴.

Ressalta-se que a produção elevada de citocinas, característica da inflamação crônica, inibe a expressão de selenoproteínas, como a Sepp1, responsável pelo transporte plasmático de selênio. Dessa forma, ocorre redução dos níveis séricos de selênio pela menor disponibilidade de Sepp1, o que pode levar à deficiência do mineral^{56,196}.

Considerando a complexidade da patogênese da obesidade, caracterizada pela presença de diversos distúrbios metabólicos e moleculares, bem como as funções fisiológicas importantes realizadas pelos minerais, em particular, na defesa antioxidante, ação anti-inflamatória e na melhora da sensibilidade à insulina, torna-se evidente a participação desses nutrientes em mecanismos envolvidos na fisiopatologia das desordens associadas a essa doença crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, S. A. et al. Calcium absorption, bone mass accumulation, and kinetics increase during early pubertal development in girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, p. 1805-9, 2000.
2. AGARWAL, S. et al. Comparison of Prevalence of Inadequate Nutrient Intake Based on Body Weight Status of Adults in the United States: An Analysis of NHANES 2001-2008. *J. Am. Coll. Nutr.*, v.7, p.1-9, 2015.
3. ALASFAR, F. et al. Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. *Obes. Surg.*, v. 21, p. 1710-13, 2011.
4. AL-HAMODI, Z. et al. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.*, v. 6, p. 1-8, 2014.
5. AMIRKHIZI, F. et al. Impaired enzymatic antioxidant defense in erythrocytes of women with general and abdominal obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.*, v. 8, p. e26-34, 2014.
6. AMORIM, A. G.; TIRAPÉGUI, J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. *Rev. Nutr.*, v. 21, p. 563-75, 2008.

7. ANDREINI, O. et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J. Proteome Res.*, v. 5, p. 196-201, 2006.
8. ARAÚJO, M. C. et al. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. *Rev. Saúde Pública*, v. 47, p. 177-89, 2013.
9. ARNAUD, J. et al. Factors associated with longitudinal plasma selenium decline in the elderly: the EVA study. *J. Nutr. Biochem.*, v. 18, p. 482-7, 2007.
10. ARNAUD, J. et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br. J. Nutr.*, v. 95, p. 313-20, 2006.
11. ARTHUR, J. R.; BECKETT, G. F. Thyroid function. *British. Med. Bull.*, v. 55, p. 658-68, 1999.
12. ASTRUP, A et al. Dairy beverages and energy balance. *Physiol. Behav.*, v. 100, p. 67-75, 2010.
13. ATKINSON, R. L. Guidelines for the initiation of obesity treatment. *J. Nutr. Biochem.*, v. 9, p. 546-52, 1998.
14. AZAB, S. F. et al. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital. J. Pediatr.* v. 40, p. 1-7, 2014.
15. BAE, Y. J.; CHOI, M. K. Magnesium Intake and its Relevance with antioxidant capacity in Korean Adults. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 143, p. 213-25, 2011.
16. BALTACI, A. K.; MOGULKOC, R.; BELVIRANLI, M. Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, copper and iron – their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. *Acta. Clin. Croat.*, v. 52, p. 151-6, 2013.
17. BALTACI, A. K.; MOGULKOC, R.; BELVIRANLI, M. L-thyroxine-induced hyperthyroidism affects elements and zinc in rats. *Bratisl. Lek. Listy.*, v. 114, p. 125-8, 2013.
18. BAO, B. et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 91, p. 1634-41, 2010.
19. BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L. J. Magnesium and Aging. *Curr. Pharm. Des.*, v. 16, p. 832-9, 2010.
20. BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L. J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 458, p. 40-7, 2007.
21. BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.*, v. 23, p. 629-43, 2010.
22. BEATTIE, J. H. et al. Obesity and hyperleptinemia in metallothionein (-I and -II) null mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 95, p. 358-63, 1998.
23. BEGIN-HEICK, N. et al. Zinc supplementation attenuates secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes*, v. 34, p. 179-84, 1985.
24. BELIN, R. J.; HE, K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes. Res.*, v. 20, p. 107-29, 2007.
25. BETO, J. A. The Role of Calcium in Human Aging. *Clin. Nutr. Res.*, v. 4, p. 1-8, 2015.
26. BŁAZEWICZ, A. et al. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, v. 878, p. 34-8, 2010.

27. BŁAEWICZ, A. et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 29, p.116-22, 2015.
28. BO, S.; PISU, E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 19, p. 50-6, 2008.
29. BONJOUR, J.P et al. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 32, p. 251-63, 2013.
30. BOON, N. et al. An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabolism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins. *Int. J. Obes.*, v. 125, p. 90-9, 2007.
31. BRANDÃO-NETO, J. et al. Lack of acute zinc effect on thyrotropin-releasing hormone-stimulated thyroid-stimulating hormone secretion during oral zinc tolerance test in healthy men. *Nutr. Res.*, v. 26, p. 493-6, 2006.
32. BREMNER, I.; BEATTIE, J. H. Metallothionein and the trace minerals. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 10, p. 63-83, 1990.
33. BROWN, E. M. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2⁺)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, v. 366, p. 575-80, 1993.
34. BUCHOWSKI, M. et al. Effect of Dairy and Nondairy Calcium on Fecal Fat Excretion in Lactose Digester and Maldigester Obese Adults. *Int. J. Obes.*, v. 34, p. 127-35, 2009.
35. BUSH, N. C. et al. Dietary calcium intake is associated with less gain in intra-abdominal adipose tissue over 1 year. *Obesity*, v. 18, p. 2101-4, 2010.
36. CAPDOR, J. et al. Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 27, p.137-42, 2013.
37. CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção epitelial e resistência à insulina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, p. 304-12, 2006.
38. CAVIELLO, G. et al. Mg deficiency induces mineral content changes and oxidative stress in rats. *Biochem. Biol. Int.*, v. 32, p. 903-11, 1994.
39. CAYIR, Y. et al. Antioxidant status in blood of obese children: the relation between trace elements, paraoxonase, and arylesterase values. *Biol.Trace Elem. Res.*, v. 160, p. 155-60, 2014.
40. CEPERUELO-MALLAFRÉ, V. et al. Circulating and Adipose Tissue Gene Expression of Zinc- α 2-Glycoprotein in Obesity: Its Relationship with Adipokine and Lipolytic Gene Markers in Subcutaneous and Visceral Fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 94, p. 5062-9, 2009.
41. CHACKO, S. A. et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*, v. 33, p. 304-10, 2010.
42. CHANDRA, R. K.; KUTTY, K. M. Immunocompetence in obesity. *Acta Paediatr. Scand*, v. 25, p. 25-30, 1980.
43. CHAUDHARY, D. P.; BOPARAI, R. K.; BANSAL, D. D. Effect of a low magnesium diet on *in vitro* glucose uptake in sucrose fed rats. *Magnesium Res.*, v. 20, p. 187-95, 2007.
44. CHAUDHARY, D. P.; SHARMA, R.; BANSAL, D. D. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 134, p. 119-29, 2010.
45. CHEN, M. D. et al. Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 48, p. 1307-9, 1988.

46. CHEN, M.D. Investigation of the relationships between zinc and obesity. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, v. 7, p. 628-34, 1991
47. CHEN, M. D.; LIN, P.; LIN, W. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 61, p. 89-96, 1998.
48. CHOI, Y.S.; JOUNG, H.; KIM, J. Evidence for revising calcium dietary reference intakes (DRIs) for Korean elderly. *FASEB J.*, v. 27, p.1065-28, 2013.
49. CHRISTENSEN, R. et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.*, v. 10, p. 475-86, 2009.
50. CHUDEK, J.; WIECEK, A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol. Rep.*, v. 58, , p. 81-8, 2006.
51. CIFUENTES, M. et al. Calcium sensing receptor activation elevates proinflammatory factor expression in human adipose cells and adipose tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 361, p. 24-30, 2012.
52. CIVITAREALE, D.; SAIARDI, A.; FALASCA, P. Purification and characterization of thyroid transcription factor 2. *Biochem. J.*, v. 304, p. 981-5, 1994.
53. CODONER-FRANCH, P. et al. Is obesity associated with oxidative stress in children?. *Int. J. Pediatr. Obes.*, v. 5, , p. 56-63. 2010.
54. COLLIPP, P. J. et al. New development in medical therapy of obesity: thyroid and zinc. *Pediatr. Ann.*, v. 13, p. 465-72, 1984.
55. COMINETTI, C. *Efeitos da suplementação com castanha-do-brasil (Bertholletia excelsa H.B.K.) sobre o estresse oxidativo em mulheres obesas e sua relação com o polimorfismo Pro198Leu no gene da glutationa peroxidase*. 2010. 115f. Tese (Doutorado em Nutrição Experimental). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
56. COMINETTI, C. et al. Considerations about oxidative stress, selenium and nutrigenetics. *Nutrire*, v. 36, p.131-53, 2011.
57. CORICA, F. et al. Changes in Plasma, Erythrocyte, and Platelet Magnesium Levels in Normotensive and Hypertensive Obese Subjects During Oral Glucose Tolerance Test. *Am. J. Hypertens.*, v. 12, p. 128-36, 1999.
58. CORICA, F. et al. Magnesium concentrations in plasma, erythrocytes, and platelets in hypertensive and normotensive obese patients. *Am. J. Hypertens.*, v. 10, p.1311-13, 1997.
59. COUSINS, R. J. Zinc. In: ZIEGLER, E. E.; FILER, L. J. ed. Present Knowledge in nutrition. 7.ed. Washinton, D.C.: International life sciences institute Nutrition Foundation; 1996, cap. 29, p. 293-306.
60. COUSINS, R. J.; LEINART, A. Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin 1. *FASEB J.*, v. 2, p. 2884-90, 1988.
61. CRUZ, K. J. C. et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 160, p. 305-10, 2014.
62. CUERVO, M. et al. Dietary and Health Profiles of Spanish Women in Preconception, Pregnancy and Lactation. *Nutrients*, v. 6, p. 4434-51, 2014.
63. DAMMS-MACHADO, A.; WESER, G.; BISCHOFF, S. C. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J.*, v. 11, p. 01-10, 2012.

64. DAVIES, K. M. et al. Calcium intake and body weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, p. 4635-8, 2000.
65. DE-JONGH, E. D.; BINKLEY, T. L.; SPECKER, B. L. Fat mass gain is lower in calcium-supplemented than in unsupplemented preschool children with low dietary calcium intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, p. 123-7, 2006.
66. DE LEEUW, I.; VANSANT, G.; VAN GAAL, L. Magnesium and obesity: influence of gender, glucose tolerance, and body fat distribution on circulating magnesium concentrations. *Magnes. Res.*, v. 5, p. 183-7, 1992.
67. DHAWAN, D.; SINGH, B. M.; DANI, V. Zinc sulphate following the administration of iodine-131 on the regulation of thyroid function, in rats. *Hell. J. Nucl. Med.*, v. 10, p. 167-71, 2007.
68. DO, M. S. et al. Metallothionein gene expression in human adipose tissue from lean and obese subjects. *Horm. Metab. Res.*, v. 34, p. 348-51, 2002.
69. DONALDSON, D. L. et al. Tissue zinc and copper levels in diabetic C57BL/KsJ (ob/ob) mice fed a zinc – deficient diet: lack of evidence for specific depletion of tissue zinc stores. *J. Nutr.*, v. 118, p. 1502-8, 1988.
70. EIDE, D. J. Zinc transporters and cellular trafficking of zinc. *Biochim. Biophys. Acta*, Netherlands, v. 1763, p. 711-22, 2006.
71. ERTEK, S. et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones*, v. 9, p. 263 - 8, 2010.
72. ESTEVES, E. A.; RODRIGUES, C. A. A.; PAULINO, E. J. Ingestão dietética de cálcio e adiposidade em mulheres adultas. *Rev. Nutr.*, v. 23, p. 543-52, 2010.
73. EVANGELOPOULOS, A. A. et al. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. *Nutr. Res.*, v. 28, p. 659-63, 2008.
74. EXLEY, M. A. et al. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J. Endocrinol.*, v. 223, p. R41-8, 2014.
75. FARHANGHI, M. A.; MAHBOOB, S.; OSTADRAHIMI, A. Obesity induced Magnesium deficiency can be treated by Vitamin D supplementation. *J. Pak. Med. Assoc.*, v. 59, p. 259-61, 2009.
76. FEITOSA, M. C. P. et al. Concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α e sua relação com a zincemia em mulheres obesas. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 59, p. 429-34, 2013.
77. FEITOSA, M. C. P.; LIMA, V. B. S.; MARREIRO, D. N. Participação da inflamação sobre o metabolismo de zinco na obesidade. *Nutrire*, v. 37, p. 93-104, 2012.
78. FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol. Sci.*, v.12, p.3117-32, 2011.
79. FERREIRA, A. L. A. et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. *Rev. Bras. Clin. Med.*, v. 9, p. 54-61, 2011.
80. FERREIRA, K. S. et al. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Pan. Am. J. Public Health*, v. 11, p. 172-7, 2002.
81. FERRO, F. E. D. et al. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. *Nutr. Hosp.*, v. 6, p.650-4, 2011a.
82. FERRO, F. E. D. et al. Parameters of Metabolic Syndrome and Its Relationship with Zincemia and Activities of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Obese Women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 143, p. 787–93, 2011b.

83. FOSTER, M.; SAMMAN, S. Zinc and Redox Signaling: Perturbations Associated with Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *Antioxid. Redox Signal.*, v. 13, p. 1549-73, 2010.
84. FRANÇA, B. K. et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *J. Port. Gastreterol.*, v. 20, p.199-206, 2013.
85. FREAKE, H. C. et al. Actions and interactions of thyroid hormone and zinc status in growing rats. *J. Nutr.*, v. 131, p. 1135-41, 2001.
86. FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, v. 395, p. 763-70, 1998.
87. FUJIMOTO, S. et al. Conversion of thyroxine into tri-iodothyronine in zinc deficient rat liver. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v. 5, p. 799-805. 1986.
88. GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 316, p. 129-39, 2010.
89. GALTON, J. D.; BRAY, G. A. Metabolism of α -glicerol phosphate in human adipose tissue in obesity. *J. Clin. Endocrinol.*, v. 27, p. 1573-9, 1967.
90. GARCÍA, O. P. et al. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr. Metab.*, v. 9, p. 1-9, 2012.
91. GARCIA, O. P.; LONG, K. Z.; ROSADO, J. L. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr. Rev.* v. 67, p. 559-72, 2009.
92. GARRIDO-SÁNCHEZ, L. et al. Zinc-Alpha 2-Glycoprotein Gene Expression in Adipose Tissue Is Related with Insulin Resistance and Lipolytic Genes in Morbidly Obese Patients. *Plos One*, v. 7, p. e33264, 2012.
93. GILBERT, J. A. et al. Milk supplementation facilitates appetite control in obese women during weight loss: a randomised, single-blind, placebo-controlled trial. *Brit. J. Nutr.*, v. 105, p. 133-43, 2011.
94. GOMES, F. et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 94, p. 273-9, 2010.
95. GONG, F. Y.; et al. Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue. *Inter. J. Obes.*, v. 33, p. 1023-30, 2009.
96. GUERRERO-ROMERO, F. et al. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 38, p. 389-96, 2008.
97. GUERRERO-ROMERO, F. et al. Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.*, v. 30, p. 253-8, 2004.
98. GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical Trial. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 41, p. 405-10, 2011.
99. GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *Eur. J. Intern. Med.*, v. 24, p. 639-43, 2013.
100. GÜNTER, T. Hypomagnesemia, obesity and inflammatory cytokines. *Magnes. Res.*, v. 24, p. 19-20, 2011.

101. HADJISTAVRI, L. S. et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. *Med. Sci. Monit.*, v. 16, p. 307-12, 2010.
102. HAMMOUDA, F. et al. Reversal of Cadmium-Induced Thyroid Dysfunction by Selenium, Zinc, or Their Combination in Rat. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 126, p. 194-203, 2008.
103. HANS, C. P.; CHAUDHARY, D. P.; BANSAL, D. D. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnes. Res.*, v. 16, p. 13-9, 2003.
104. HASHEMPOUR, M. et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones*, v. 8, p. 279-85, 2009.
105. HE, Y. H. et al. The calcium-sensing receptor promotes adipocyte differentiation and adipogenesis through PPAR γ pathway. *Mol. Cell. Biochem.*, v. 361, p. 321-28, 2012.
106. HEANEY, R. P. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *J. Nutr.*, v. 131, p. 1344S-8S, 2001.
107. HUANG L. et al. Dietary calcium but not elemental calcium from supplements is associated with body composition and obesity in Chinese women. *Plos One*, v. 6, p. e27703, 2011.
108. HUBBARD, V. S. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 72, p. 1067-8, 2000.
109. INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academy Press, 2011.
110. JACQMAIN, M. et al. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, p. 1448-52, 2003.
111. JAHNEN-DECHENT, W.; KETTELER, M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.*, v. 5, p. i3-i14, 2012.
112. JASTRZ-BSKA-MIERZY-SKA, M. et al. Assessment of dietary habits, nutritional status and blood biochemical parameters in patients prepared for bariatric surgery: a preliminary study. *Wideochir. Inne. Tech. Malo. Inwazyjne*, v. 7, p. 156-65, 2012.
113. JEON, M. J. et al. Mitochondrial dysfunction and activation of iNOS are responsible for the palmitate-induced decrease in adiponectin synthesis in 3T3L1 adipocytes. *Exp. Mol. Med.*, v. 44, p. 562-70, 2012.
114. JONES, K.W. et al. Effect of a dairy and calcium rich diet on weight loss and appetite during energy restriction in overweight and obese adults: a randomized trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 67, p. 371-6, 2013.
115. KAMYCHEVA E.; JOAKIMSEN, R.; JORDE, R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J. Nutr.*, v. 133, p.102-06, 2003.
116. KANDHRO, G. A. et al. Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *Clin. Nutr.*, v. 28, p. 162-168, 2009.
117. KELISHADI, R. et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab. Synd. Rel. Disord.*, v.8, p.505-10, 2010.
118. KENNEDY, M. L. et al. Influence of genetic obesity on tissue concentrations of zinc, copper, manganese and iron in mice. *J. Nutr.*, v. 116, p. 1432-41, 1986.

119. KENNEDY, M. L.; FAILLA, M. L. Zinc metabolism in genetically obese (*ob/ob*) mice. *J. Nutr.* v. 117, p. 886-93, 1987.
120. KHAN, M.; JOSEPH, F. Adipose Tissue and Adipokines: The Association with and Application of Adipokines in Obesity. *Scientifica*, v. 2014, p. 1-7, 2014.
121. KIM, D. J. et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of Diabetes. *Diabetes Care*, v. 33, p. 2604-10, 2010.
122. KIM, J.; AHN, J. Effect of Zinc Supplementation on Inflammatory Markers and Adipokines in Young Obese Women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v.157, p.101-6, 2014.
123. KIM, J. R. et al. Association of anti- obesity activity of N- acetylcysteine with metallothionein-II down- regulation. *Exp. Mol. Med.*, v. 38, n. 2, p. 162-72, 2006.
124. KIMMONS, J. E. et al. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *Med. Gen. Med.*, v. 8, p. 1-23, 2006.
125. KOSTELLOW, A. B.; MORRILL, G. A. Iron-catalyzed lipid peroxidation in aortic cells in vitro: protective effect of extracellular magnesium. *Atherosclerosis*, v.175, p. 15-22, 2004.
126. LABUNSKYY, V.M.; HATFIELD, D.L.; GLADYSHEV, V.N. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.*, v. 94, p.739-77, 2014.
127. LAIRES, M. J. et al. Magnesium, insulin resistance and body composition in healthy postmenopausal women. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 23, p. 510S-13S, 2004.
128. LATHAM, J. R. et al. Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in *ob/ob* mice. *Diabetes*, v. 58, p. 2656-65, 2009.
129. LAY, S. L. et al. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid. Med. Cell Longev.*, v. 2014, p. 1-18, 2014.
130. LEAL, V. O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. *Clin. Chim. Acta*, v. 419, p. 87-94, 2013.
131. LEO, S. L.; CARDOSO, F. S. Efeitos do consumo de cálcio na composição corporal e perda de peso em adultos. *Rev. Bras. Ciên. Saúde*, v.12, p. 69-73, 2014.
132. LECUBE, A. et al. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *Plos One*, v. 7, p. 1-7, 2012.
133. LEE, S. et al. Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normomagnesemic nondiabetic overweight Korean adults. *Nutr. Metab. Cardiovas.*, v. 19, p. 781-8, 2009.
134. LEVINE, A. S. et al. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocininduced diabetic mice. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 37, p. 382-6, 1983.
135. LIMA-LEOPOLDO, A. P. et al. Obesity induces upregulation of genes involved in myocardial Ca²⁺ handling. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 41, p. 615-20, 2008.
136. LIU, M. et al. Zinc Deficiency Augments Leptin Production and Exacerbates Macrophage Infiltration into Adipose Tissue in Mice Fed a High-Fat Diet. *J. Nutr.*, v. 143, p. 1036-45, 2013.
137. LIUZZI, J. P. et al. Zip 14 (SLC39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 103., p. 13612-7, 2006.
138. LORDELO, R. A. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito?. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 51, p. 34-41, 2007.
139. LOWY, S. L. et al. Zinc and copper nutriture in obese men receiving very low calorie diets of soy or collagen protein. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 43, p. 272-87, 1986.

140. LYN PATRICK, N.D. Fatty Liver. *Altern. Med. Rev.*, v.7, p. 16-20, 2002.
141. MACÊDO, E. M. C. et al. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. *Rev. Paul. Ped.*, v. 28, p. 329-336, 2010.
142. MACIEL, E. S. et al. Consumo alimentar, estado nutricional e nível de atividade física em comunidade universitária brasileira. *Rev. Nutr.*, v. 25, p. 707-18, 2012.
143. MAIER, J. A. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. *Clin. Sci.*, v. 122, p. 397-407, 2012.
144. MAIER, J. A. et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochem. Biophys. Acta.*, v. 24, p. 13-21, 2004.
145. MAJOR, G.C. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium specific appetite control. *Br. J. Nutr.*, v. 101, p. 659-63, 2009.
146. MAK, I. T. et al. EGFR-TKI, Erlotinib, Causes Hypomagnesemia, Oxidative Stress and Cardiac Dysfunction: Attenuation by NK-1 Receptor Blockade. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 65, p. 54-61, 2015.
147. MARANHÃO, P. A. et al. Brazil nuts intake improves lipid profile, oxidative stress and microvascular function in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Nutr. Metab.*, v. 8, p. 01-08, 2011.
148. MARCHESI, C. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling and Perivascular Adipose Oxidative Stress and Inflammation Contribute to Vascular Dysfunction in a Rodent Model of Metabolic Syndrom. *Hypertension*, v. 54, p. 1384-92, 2009.
149. MARRADES, M. P.; MARTINEZ, J. A.; MORENO-ALIAGA, M. J. ZAG, a lipid mobilizing adipokine, is downregulated in human obesity. *J. Phys. Bioch.*, v. 64, p. 61-6, 2008.
150. MARREIRO, D. N. *Estado nutricional relativo ao zinco de crianças e adolescentes obesos*. 1999. 102 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Experimental). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
151. MARREIRO, D. N. et al. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 86, p. 107-22, 2002.
152. MARREIRO, D. N. et al. Effect of Zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 113, p. 1-9, 2006.
153. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, E. et al. Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: potential role in obesity. *J. Hypertens.*, v. 32, p.1104-14, 2014.
154. MARTINHO, A.; GONÇALVES, I.; SANTOS, C. R. Glucocorticoids regulate metallothionein-1/2 expression in rat choroid plexus: effects on apoptosis. *Mol. Cell Biochem.*, v. 376, p.41-51, 2013.
155. MARTINO, G. et al. Relationship between zinc and obesity. *J. Med.*, v. 24, p. 177-83, 1993.
156. MARTINS, L. M. et al. Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women. *Nutr. Hosp.*, v. 29, p. 50-6, 2014.
157. MAZUR, A. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 458, p. 48-56, 2007.
158. MCCARTY, M. F. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance. *Med. Hypotheses*, v. 66, p. 824-31, 2006.

159. MIAO, X. et al. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front. Med.*, v. 7, n. 1, p. 31-52, 2013.
160. MOOREN, F. C. et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes. Metab.*, v. 13, p. 281-4, 2011.
161. MORLEY, J. E. et al. Zinc deficiency, chronic starvation, and hypothalamic-pituitary – thyroid function. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 33, p. 1767-70, 1980.
162. MOSLEHI, N.; VAFA, M.; RAHIMI-FOROUSHANI, A.; GOLESTAN, B. Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged overweight women. *J. Res. Med. Sci.*, v. 17, p. 607-14, 2012.
163. MRACEK, T; GAO, D; TZANAVARI, T. et al. Downregulation of zinc- α 2-glycoprotein in adipose tissue and liver of obese *ob/ob* mice and by tumour necrosis factor- α in adipocytes. *J. Endocrinol.*, v. 204, p. 165-72, 2010.
164. MUAYED, M. E. L. et al. Acute cytokine-mediated downregulation of the zinc transporter ZnT8 alters pancreatic *b*-cell function. *J. Endocrinol.*, v. 206, p. 159-69, 2010.
165. MURDOLO, G. et al. Oxidative stress and lipid peroxidation by-products at the cross-road between adipose organ dysregulation and obesity-linked insulin resistance. *Biochimie*, v. 95, p. 585-94, 2013.
166. MURER, S. B. et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J. Nutr.*, v. 144, p. 193-201, 2013.
167. MURGIA, C. et al. Diabetes-linked zinc transporter ZnT8 is a homodimeric protein expressed by distinct rodent endocrine cell types in the pancreas and other glands. *Nutr. Metab. Cardiovasc.*, v. 19, p. 431-39, 2009.
168. NEVES, C. F. Avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo e estado inflamatório em pacientes no pré e pós-operatório de cirurgia da obesidade. 2010. 94f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2010.
169. NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, v. 384, p.766-81, 2014.
170. NIELSEN, F. H. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr. Rev.*, v. 68, p. 333-40, 2010.
171. NIELSEN, F. H. et al. Moderate magnesium deprivation results in calcium retention and altered potassium and phosphorus excretion by postmenopausal women. *Magnesium Res.*, v. 20, p. 19-31, 2007.
172. NISHIYAMA, S. et al. Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 13, p. 62-7, 1994.
173. NOH, H. et al. The Alteration of Zinc Transporter Gene Expression Is Associated with Inflammatory Markers in Obese Women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 158, p. 1-8, 2014.
174. NOH, H. et al. The Changes of Zinc Transporter ZnT Gene Expression in Response to Zinc Supplementation in Obese Women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 162, p. 38-45, 2014.
175. OLUSI, S. O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in human. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 26, p. 1159-64, 2002.

176. ONAKPOYA, I.J. et al. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. *Nutr. Rev.*, v. 69, p. 335-43, 2011.
177. [OECD] ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Obesity Update. Secretaria Geral da OECD, 2014. Disponível em: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf>. Acesso em: 20/01/2015.
178. OZATA, M. et al. Increased oxidative stress and hipozincemia in male obesity. *Clin. Biochem.*, v. 85, p. 17-25, 2002.
179. OZATA, M. et al. Iodine and zinc, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 69, p. 211-16, 1999.
180. PARK, J.; CHUNG, J.; KIM, J. B. New evaluations of redox regulating system in adipose tissue of obesity. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, v. 77S, p. S11-6, 2007.
181. PATHAK, R.; DHAWAN, D.; PATHAK, A. Effect of Zinc Supplementation on the Status of Thyroid Hormones and Na, K, and Ca Levels in Blood Following Ethanol Feeding. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 140, p. 208-14, 2011.
182. PAWAN, K. et al. Upregulation of Slc39a10 gene expression in response to thyroid hormones in intestine and kidney. *Biochim. Biophys. Acta.*, v. 1769, p. 117-23, 2007.
183. PEREIRA, D. C. et al. Association between obesity and calcium: phosphorus ratio in the habitual diets of adults in a city of Northeastern Brazil: an epidemiological. *Nutr. J.*, v.12, p 12-90, 2013.
184. PERETZ, A. et al. Interest of zinc determination in leucocyte fractions for the assessment of marginal zinc status. *Clin. Chim. Acta*, v. 203, p. 35-46, 1991.
185. PERRONE, L. Zinc, cooper, and iron in obese children and adolescents. *Nutr. Res.*, v. 18, p. 183-9, 1998.
186. PETERLIK, M.; KÁLLAY, E.; CROSS, H.S. Calcium nutrition and extracellular calcium sensing: relevance for the pathogenesis of osteoporosis, cancer and cardiovascular diseases. *Nutrients*, v.5, p. 302-27, 2013.
187. PING-DELFO, W. C.; SOARES, M. Diet induced thermogenesis, fat oxidation and food intake following sequential meals: influence of calcium and vitamin D. *Clin Nutr.*, v. 30, p. 376-83, 2011.
188. PINHO, C. P. S. et al. Consumo de alimentos protetores e preditores do risco cardiovascular em adultos do estado de Pernambuco. *Rev. Nutr.*, v. 25, p. 341-51, 2012.
189. PIRES, L. V et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on zinc nutritional status. *Obesity Surgery.*, v. 17, p. 617-21, 2007.
190. PRASAD, A. S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp. Gerontol.*, v.43, p. 370-7, 2008.
191. PRASAD, A. S. et al. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biol. Med.*, v. 32, p. 1182-90, 2004.
192. PRASAD, A. S. et al. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- κ B. *Nutrition*, v.27, p. 816-23, 2011.
193. PRASAD, R. et al. Thyroid hormones modulate zinc transport activity of rat intestinal and renal brush-border membrane. *Am. J. Physiol.*, v. 276, p. E774-82, 1999.
194. PUCHAU, B.; ZULET, M. A.; HERMSDORFF, H. H.; NAVARRO-BLASCO, I.; MARTINEZ, J. A. Nail antioxidant trace elements are inversely associated with inflammatory markers in health young adults. *Biol Trace Elem Res.*, v. 133, p. 304-12, 2009.

195. QUITETE, F.T. et al. Anti-obesogenic effects of calcium prevent changes in the GLP-1 profile in adult rats primed by early weaning. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2015. [Epub ahead of print].
196. RAYMAN, M. P. Selenium and human health. *Lancet*, v. 379, p. 1256-68, 2012.
197. RAYSSIGUIER, Y. et al. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes. Res.*, v. 23, p. 73-80, 2010.
198. ROCHA, P. B. K. S. *Expressão gênica de proteínas transportadoras de zinco e metalotioneína em mulheres obesas*. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Piauí, Piauí, 2008, 73p.
199. ROCHETTE, L. et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets? *Pharmacol. Ther.*, v. 140, p. 239-57, 2013.
200. RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects. *Magnes. Res.*, v. 17, p. 189-96, 2004.
201. RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, v. 26, p. 1147-51, 2003.
202. RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Serum magnesium and C-reactive protein levels. *Arch. Dis. Child.*, v. 93, p. 676-80, 2008.
203. RODRÍGUEZ-MORÁN, E. et al. An adequate calcium intake could help achieve weight loss in overweight/obese women following hypocaloric diets. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 57, p. 95-102, 2010.
204. ROGOWICZ-FRONTCZAK, A. et al. Are zinc transporter type 8 antibodies a marker of autoimmune thyroiditis in non-obese adults with new-onset diabetes? *Eur. J. Endocrinol.*, v. 170, p. 651-8, 2014.
205. RUIZ-RIOL, M. et al. Overexpression of Metallothionein I/II: A New Feature of Thyroid Follicular Cells in Graves' Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 97, p. 446-54, 2012.
206. RUZ, M. et al. Single and Multiple Selenium-Zinc-Iodine Deficiencies Affect Rat Thyroid Metabolism and Ultrastructure. *J. Nutr.*, v. 129, p. 174-80, 1999.
207. RUZ, M. et al. Zinc as a potential adjuvant in therapy for type 2 diabetes. *Food Nutr. Bull.*, v. 34, p. 215-20, 2013.
208. SADASHIV et al. IL-6 gene expression in adipose tissue of postmenopausal women and its association with metabolic risk factors. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 399, p. 87-94, 2015.
209. SALES, C. H.; PEDROSA, L. F. C. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clin. Nutr.*, v. 25, p. 554-62, 2006.
210. SAMPAIO, F. A. et al. Influence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Nutr. Hosp.*, v. 30, p. 570-6, 2014.
211. SÁNCHEZ, C. et al. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci. Total Environ.*, v. 408, p. 1014-20, 2010.
212. SATO, M. et al. Synergistic induction of metallothionein synthesis by interleukin-6, dexamethasone and zinc in the rat. *Int. J. Immunopharmacol.*, v. 18, p. 167-72, 1996.
213. SATO, M.; KONDOH, M. Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J. Exp. Med.*, v. 196, p. 9-22, 2002.

214. SAVINI, I. et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 14, p. 10497-538, 2013.
215. SCHROEDER, J. J.; COUSINS, R. J. Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 87, p. 3137-41, 1990.
216. SCRIMGEOUR, A. G.; CONDLIN, M. L. Zinc and micronutrient combinations to combat gastrointestinal inflammation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, v. 12, p. 653-60, 2009.
217. SHAHAR, D. R et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 92, p.1017-22, 2010.
218. SHI, H. et al. 1α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J*, v. 16, p. 1808-102, 2002.
219. SHI, H. et al. 1α -25-dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB*, v. 15, p. 2751-3, 2001.
220. SILVA, P. M. C.; CABRAL JUNIOR, C. R.; VASCONCELOS, S. M. L. Ingestão do cálcio na obesidade de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde. *Rev. Nutr.*, v. 23, p. 357-67, 2010.
221. SIMENTAL-MEDIÁ, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: a clinical randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch. Med. Res.*, v. 45, p. 325-30, 2014.
222. SIMMONS, D.; JOSHI, S.; SHAW, J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, v. 87, p. 261-6, 2010.
223. SOLÁ, E. et al. Parameters of Inflammation in Morbid Obesity: Lack of Effect of Moderate Weight Loss. *Obes. Surg.*, v. 19, p. 571-6, 2009.
224. SONG, C. H. et al. Associations of serum minerals with body mass index in adult women. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 61, p. 682-5, 2007.
225. SONG, Y. et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 85, p. 1068 -74, 2007.
226. SU, N. Y. et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway is involved in mediating the anti-inflammation effects of magnesium sulfate. *J. Surg. Res.*, v. 185, p. 726-32, 2013.
227. SUM, C. F. Pharmacotherapy and surgery in the treatment of obesity: evaluating risks and benefits. *Asia Pacific. J. Clin. Nutr.*, v. 11 p. S722-S5, 2002.
228. TAKEDA, A. Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v.26, p. 80-4, 2012.
229. TAKEDA, A. et al. Synaptic Zn(2+) homeostasis and its significance. *Metallomics*, v. 5, p. 417- 23, 2013.
230. TAKEDA, A.; TAMANO, H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. *Brain Res. Rev.*, v. 62, p. 33-44, 2009.
231. TALLMAN, D. L.; TAYLOR, C. G. Effects of dietary fat and zinc on adiposity, serum leptin and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. *J. Nutr. Biochem.* v. 14, p. 17-23, 2003.

232. TANEJA, S. K. et al. Excessive zinc in diet induces leptin resistance in Wistar rat through increased uptake of nutrients at intestinal level. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 26, p. 267-72, 2012.
233. TASCILAR, M. E. et al. Trace elements in obese Turkish children. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 143, p. 188-95, 2011.
234. TORRES, M. R. S. G.; SANJULIANI, A. F. Does calcium intake affect cardiovascular risk factors and/or events? *Clinics*, v. 67, p. 839-44, 2012.
235. TORRES, M. R. S. G.; SANJULIANI, A. F. Ingestão de cálcio e fatores de risco cardiometabólico: onde estamos. *Rev. HUPE*, v.10, p. 46-53, 2011.
236. VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; DE BLOCK, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, v. 444, p. 875-80, 2006.
237. VAN GUILDER, G. P. et al. Influence of Metabolic Syndrome on Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Obese Adults. *Obesity*, v. 14, p. 2127-31, 2006.
238. VILLARROEL et al. Calcium, obesity, and the role of the calcium-sensing receptor. *Nutr. Rev.*, v. 72, p. 627-37, 2014.
239. VINCENT, H. K.; INNES, K. E.; VINCENT, K. R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes. Metab.*, v. 9, p. 813-39, 2007.
240. VOLP, A.C.P. et al. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 52, p. 537-49, 2008.
241. WADA, L.; KING, J. C. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormone and protein utilization in adult men. *J. Nutr.*, v. 116, p. 1045-53, 1986.
242. WEGLIICKI, W. B. Hypomagnesemia and Inflammation: Clinical and Basic Aspects. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 32, p. 55-71, 2012.
243. WIJSEKARA, N.; CHIMIENTI, F.; WHEELER, M. B. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes. Metabol.*, v.11, p. 202-14, 2009.
244. [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: World Health Organization, 1998.
245. WU, L. et al. Calcium requirements and metabolism in Chinese-American boys and girls. *J. Bone Miner. Res.*, v.25, p. 1842-9, 2010.
246. YAMORI, Y. et al. An inverse association between magnesium in 24-h urine and cardiovascular risk factors in middle-aged subjects in 50 Cardiac Study populations. *Hypertens. Res.*, v. 38, p. 219-25, 2014.
247. YERLIKAYA, F. H.; TOKER, A.; ARIBAS, A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *Indian J. Med. Res.*, v. 137, p. 339-45, 2013.
248. YIM, M. J. et al. Suppressive effects of amarouciaxanthin A on 3T3-L1 adipocyte differentiation through down-regulation of PPAR gamma and C/EBPalpha mRNA expression. *J. Agric. Food Chem.*, v. 59, p.1646-52, 2011.
249. ZEMEL, M. B. Mechanism of dairy modulation of adiposity. *J. Nutr.*, v. 133, p. 252S-6S, 2003.
250. ZEMEL, M. B. et al. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.*, v. 12, p. 582-90, 2004.
251. ZEMEL, M. B. et al. Agouti regulation of intracellular calcium: role in the insulin resistance of viable yellow mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 92, p. 4733-7, 1995.

252. ZEMEL, M. B. et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB*, v. 14, p. 1132-8, 2000.
253. ZEMVA, A.; ZEMVA, Z. Ventricular ectopic activity, left ventricular mass, hyperinsulinemia, and intracellular magnesium in normotensive patients with obesity. *Angiology*, v. 51, p. 101-06, 2000.
254. ZHANG, Y.; CHEN, X. Reducing selenoprotein P expression suppresses adipocyte differentiation as a result of increased preadipocyte inflammation. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 300, p. 77-85, 2011.
255. ZHONG, M. L. et al. Widespread expression of zinc transporter ZnT (SLC30) family members in mouse endocrine cells. *Histochem. Cell. Biol.*, v. 138, p. 605-16, 2012.
256. ZHONG, W. et al. Influence of magnesium supplementation on insulin receptor affinity in erythrocytes of type 2 diabetes rats. *J. Hyg. Res.*, v. 42, p. 217-20, 2013.
257. ZIEGLER, A. R.; KIRSTEN, V. R. Influências do cálcio no emagrecimento: uma revisão. *Dis. Sci*, v. 14, p. 79-91, 2013.



CIRURGIA BARIÁTRICA E BIODISPONIBILIDADE DE MICRONUTRIENTES

Maira Chiquito Alves
Arthur Belarmino Garrido Júnior
Cristiane Cominetti

INTRODUÇÃO

O aumento na prevalência da obesidade alcança índices alarmantes, configurando um problema de saúde pública e superando as preocupações com desnutrição e doenças infecciosas. A obesidade causa ou agrava muitos problemas de saúde e é fator importante na redução da longevidade. É representada por um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas. O peso corporal é determinado por uma combinação de fatores que incluem suscetibilidade genética, influências ambientais e psicológicas³¹.

A obesidade grave está entre as condições clínicas que mais matam no mundo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência da obesidade dobrou desde 1980. Em 2014, mais de 1,9 bilhão de adultos estavam acima do peso, dentre os quais 600 milhões foram considerados obesos. Na maioria dos países, o excesso de peso e a obesidade são mais responsáveis por mortes do que o baixo peso⁵⁴.

Opções no tratamento conservador da obesidade grave, como dietas hipocalóricas, modificações comportamentais e exercícios físicos, constituem o suporte principal da terapia, mas, geralmente, o resultado dessas medidas não é satisfatório, pois a maioria dos pacientes perde quantidade insuficiente

de peso ou recupera-o totalmente dentro de alguns anos. Em virtude das falhas desses métodos conservadores e dos tratamentos atuais, alguns procedimentos cirúrgicos para redução de peso podem ser utilizados, os quais têm demonstrado eficiência em alcançar redução de peso em longo prazo⁵⁰.

Esse tipo de procedimento é denominado cirurgia bariátrica (do grego *baros* = peso, *iatrein* = tratamento). Os primeiros procedimentos cirúrgicos foram realizados na década de 1950, quando médicos e pesquisadores verificaram que pacientes que tinham parte do intestino excluída apresentavam redução de peso intensa. Ao longo dos anos, as técnicas vêm sendo aperfeiçoadas na busca por uma solução duradoura e segura para os pacientes.

A cirurgia bariátrica é indicada quando métodos menos invasivos de perda de peso não demonstram resultados e o paciente apresenta alto risco de morbidade ou mortalidade relacionado à obesidade. É contraindicada em pacientes que apresentam pneumopatias graves, insuficiência renal, lesão acentuada do miocárdio, cirrose hepática, distúrbios psiquiátricos graves e dependência de álcool ou drogas^{17,40}. Normalmente, a indicação do tratamento cirúrgico baseia-se na análise de alguns aspectos clínicos dos pacientes. O Conselho Federal de Medicina, em fevereiro de 2010, alterou a Resolução CFM nº 1.766, de 13 de maio de 2005, que estabeleceu normas seguras para o tratamento da obesidade grave. As indicações gerais para a realização da cirurgia são¹⁷:

- Pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m².
- Pacientes que apresentem IMC >35 kg/m² e comorbidades que ameacem a vida, como diabetes melito, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemias, doença coronariana, osteoartrites e outras.
- Idade superior a 18 anos. Jovens entre 16 e 18 anos de idade e idosos podem ser operados, mas exigem-se precauções especiais e o custo-benefício deve ser muito bem analisado.
- Obesidade estável há cinco anos, pelo menos.
- Pelo menos dois anos de tratamento clínico prévio ineficaz.
- Ausência do uso de drogas ilícitas ou de alcoolismo.

- Ausência de quadros psicóticos ou demenciais graves ou moderados.
- Compreensão, por parte do paciente e de seus familiares, dos riscos e mudanças de hábitos inerentes a uma cirurgia de grande porte e da necessidade de acompanhamento.

A equipe deve ser capacitada para cuidar do paciente no processo pré e pós-operatório e fazer o seguimento. Ainda, a equipe deve ser composta por cirurgião, endocrinologista, nutrólogo, nutricionista, psiquiatra e psicólogo, anesthesiologista, fisioterapeuta e equipe de enfermagem. Os profissionais devem estar familiarizados com as características da população atendida e com os efeitos da cirurgia.

O objetivo da cirurgia bariátrica é induzir redução intensa e duradoura do excesso de peso corporal de pacientes gravemente obesos. Além disso, objetiva atingir o equilíbrio metabólico, regulando concentrações plasmáticas de glicose, de triacilgliceróis, de colesterol total e frações e de ácido úrico, bem como equilibrando a pressão arterial e atenuando ou resolvendo problemas osteoarticulares, psicológicos e outros relacionados à obesidade^{10,50}.

Uma metanálise que incluiu estudos clínicos randomizados e comparou as técnicas de cirurgia bariátrica com o tratamento não cirúrgico para a obesidade observou que a cirurgia promoveu maior perda de peso corporal, maiores taxas de remissão de síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2 e melhora na qualidade de vida. Além disso, os valores da circunferência da cintura, de glicemia de jejum e as concentrações de triacilgliceróis foram menores, bem como as concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) foram maiores nos indivíduos que passaram por tratamento cirúrgico. Não foram encontradas diferenças significativas entre a cirurgia bariátrica e o tratamento não cirúrgico com relação a alterações na pressão arterial e nas concentrações de colesterol total ou de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Os eventos adversos mais encontrados após a cirurgia bariátrica foram anemia ferropriva (15%) e reoperações (8%)²⁵.

Os tipos de cirurgia utilizados para tratamento da obesidade grave podem ser divididos em três categorias:

a) Cirurgias disabsortivas:

Foram as primeiras técnicas utilizadas (denominadas derivações jejunoileais). Os primeiros procedimentos cirúrgicos consistiam em criar um defeito disabsortivo intenso, por meio da exclusão de grande parte do intestino delgado. Várias adaptações da técnica inicial foram realizadas na busca por uma perda de peso adequada, mas, apesar de serem bastante eficientes, foram relacionadas a várias complicações. As complicações ocorrem pela extensa parte do intestino delgado que se torna não funcionante, promovendo alto crescimento bacteriano na parte excluída, o que pode causar complicações digestivas como diarreia, cirrose e pneumatose intestinal. Em função destas intercorrências, este tipo de cirurgia não tem mais indicação de utilização.

b) Cirurgias restritivas:

Nessa classe estão incluídas a gastroplastia vertical com bandagem (GVB) ou cirurgia de Mason (Figura 42.1), as cirurgias de banda fixa e as com banda regulável, que são realizadas para induzir perda de peso por meio de ingestão limitada. Os princípios básicos, em uma operação restritiva, incluem a construção de uma pequena bolsa, medindo, geralmente, 15 a 45 mL de volume, dentro da qual o esôfago “deságua”, e a saída da bolsa deve ser apropriadamente pequena, normalmente de 10 a 11 mm de diâmetro. A redução de peso por meio desses procedimentos depende de uma ingestão alimentar limitada e que resulte em saciedade precoce. Ela produz perda de peso semelhante à dieta hipocalórica, mas com melhor manutenção de peso após dois anos. Outro procedimento que se enquadra nesse grupo é a gastrectomia vertical, que é caracterizada pela retirada de 70 a 80% do estômago proximal ao antro. Esse procedimento é bem aceito, pois não exclui o duodeno do trânsito alimentar e, conseqüentemente, não prejudica a absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B, porém tem como desvantagem ser um método irreversível.

c) Cirurgias mistas:

Esse tipo de técnica utiliza, ao mesmo tempo, os dois mecanismos citados anteriormente e pode ser subdividido em duas outras classes:

- Mistas principalmente restritivas:

Seu princípio baseia-se na redução da capacidade gástrica associada a uma derivação gastroentérica. Um procedimento típico é a gastroplastia

com derivação em *Y de Roux* (GDYR) (Figura 42.2). Nesse procedimento, a cárdia é separada do restante do estômago e anastomosada a um segmento do jejuno proximal. Um pequeno reservatório gástrico de, aproximadamente, 10 mL de volume é criado. Esse procedimento serve para restringir a ingestão, causando pequeno grau de má absorção. Os pacientes apresentam maiores chances de deficiência proteica e de anemia do que em cirurgias restritivas.

- Mistas principalmente disabsortivas:

Dentro dessa classe, uma técnica comumente realizada é a derivação bileopancreática (DBP) ou cirurgia de Scopinaro (Figura 42.3). Nesse procedimento, uma gastrectomia distal é realizada, formando uma bolsa gástrica de 200 a 500 mL de volume. Os 250 cm distais do intestino delgado são, então, divididos em um segmento proximal e distal. O segmento distal é anastomosado ao íleo distal a 50 cm da válvula ileocecal, limitando, por meio disso, a digestão nesse curto segmento do íleo (denominado canal comum) e induzindo má absorção significativa.

Outra técnica incluída nessa classe é a derivação bileopancreática com *duodenal switch* (DBP-DS) ou cirurgia de Hess e Marceau (Figura 42.4), na qual é realizada uma gastrectomia vertical da grande curvatura do estômago com preservação do piloro e de mais ou menos 3 cm do duodeno. A anastomose jejunoileal é realizada a 100 cm da válvula ileocecal, ou seja, nessa técnica, o canal comum é maior, podendo haver melhor controle da diarreia e da desnutrição^{32,40,50}. A capacidade gástrica e o comprimento do canal comum podem ser variáveis a critério da equipe médica e das necessidades dos pacientes. Estas técnicas estão sujeitas a complicações metabólicas graves, tais como deficiência de vitamina B₁₂, de vitaminas lipossolúveis, de cálcio e de ferro.

No Brasil, a técnica mais utilizada é a GDYR, com anel de silicone (operação de Fobi-Capella), que acentua a restrição mecânica, tornando o esvaziamento gástrico mais lento e aumentando a sensação de saciedade precoce.

Podem ocorrer complicações nutricionais importantes depois desse tipo de cirurgia, como desidratação, desnutrição proteica e deficiência em vitaminas e minerais. Essas deficiências, geralmente, resultam da ingestão

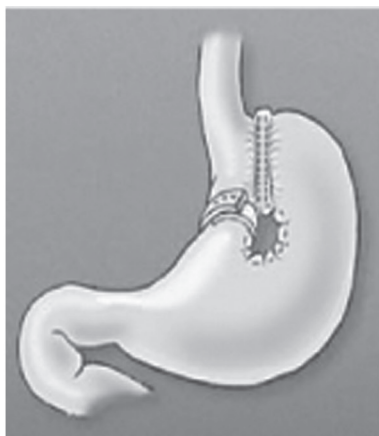


Figura 42.1. Gastroplastia vertical com bandagem (cirurgia de Mason).



Figura 42.2. Gastroplastia com derivação em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella).



Figura 42.3. Derivação bileopancreática (cirurgia de Scopinaro).



Figura 42.4. Derivação bileopancreática com *duodenal switch* (cirurgia de Hess e Marceau).

quantitativamente reduzida, das alterações na qualidade da alimentação ou da menor eficiência de absorção dos nutrientes, e a incidência depende do tipo de procedimento realizado^{14,20}.

A proteína está entre os principais nutrientes afetados pela cirurgia bariátrica. A desnutrição proteica, cujas principais características são hipalbuminemia, anemia, edema, astenia e alopecia, representa uma complicação importante após cirurgias mistas. A patogênese é multifatorial, mas é principalmente relacionada à redução da ingestão em razão da restrição mecânica, do tamanho reduzido do estômago e da disponibilidade reduzida de pepsina, renina e ácido clorídrico. Geralmente, pacientes submetidos à GDYR consomem dietas bastante restritas, justamente no período em que as necessidades proteicas estão aumentadas em decorrência da resposta catabólica à cirurgia. Nesses casos, a ingestão reduzida de proteína pode contribuir para a perda excessiva de massa magra. Outros fatores que também contribuem para o menor consumo de fontes proteicas são a intolerância alimentar, as alterações na percepção do sabor de alimentos específicos e as alterações nas escolhas alimentares^{5,36}.

Em operações de restrição gástrica, não há alterações no movimento dos nutrientes pelo trato gastrointestinal e, por isso, deficiências em vitaminas e minerais podem ser menos graves. Em procedimentos de derivações gástricas, os pacientes comumente apresentam riscos de deficiência em ferro, folato, cálcio, vitamina B₁₂ e vitamina D. Já em operações com maior componente disabsortivo, há grande porcentagem de pacientes que apresentam riscos elevados de deficiência em vitamina B₁₂, cálcio, vitaminas lipossolúveis, sódio, potássio, cloreto, fósforo, magnésio e zinco²⁰.

As deficiências em vitaminas e minerais, nos casos de cirurgias com maior componente disabsortivo, ocorrem principalmente em decorrência do desvio de segmentos do trato gastrointestinal que são imprescindíveis para o processo de absorção. Em cirurgias restritivas, as deficiências são mais relacionadas à redução da ingestão alimentar e à tendência em evitar certos alimentos que são fonte de nutrientes, por causa da intolerância. Algumas vezes, anormalidades metabólicas podem não ser diagnosticadas ou podem ser mal interpretadas.

É importante destacar que a literatura a respeito das implicações nutricionais da cirurgia bariátrica ainda é escassa. Para facilitar a compreensão, os aspectos relacionados a cada micronutriente são abordados separadamente e relacionados à técnica cirúrgica utilizada.

FERRO

A deficiência em ferro pode ocorrer principalmente em razão de três fatores importantes:

- A ingestão reduzida de alimentos que são fonte de ferro heme, principalmente em cirurgias restritivas ou após a GDYR.
- Na GDYR, o estômago fica excluído do trânsito alimentar e, na DBP, boa parte do corpo gástrico é removida. Por consequência, há menos ácido clorídrico produzido pelas células oxínticas. A secreção reduzida de ácido clorídrico prejudica a solubilização dos sais de ferro e a manutenção do ferro na forma ferrosa.
- Na GDYR e na DBP, há o desvio do duodeno e das primeiras porções do intestino delgado, que são os principais sítios de absorção do ferro (Figura 42.5).

Em maior ou menor grau, portanto, todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica estão sujeitos a desenvolver deficiência em ferro. A anemia ferropriva é mais evidente em conjunto com fontes crônicas de sangramento, como em mulheres que menstruam e em pacientes com úlceras ou com outros tipos de hemorragias.

De acordo com vários estudos, a prevalência da deficiência em ferro pode variar bastante, desde baixos até altos índices, dependendo da técnica utilizada, do tempo de pós-operatório, da adesão dos pacientes ao uso da suplementação recomendada e de dieta adequada.

Em cirurgias restritivas, como as gastroplastias com banda, estudos indicam variações na prevalência da deficiência em ferro. Kalfarentzos *et al.*²⁹

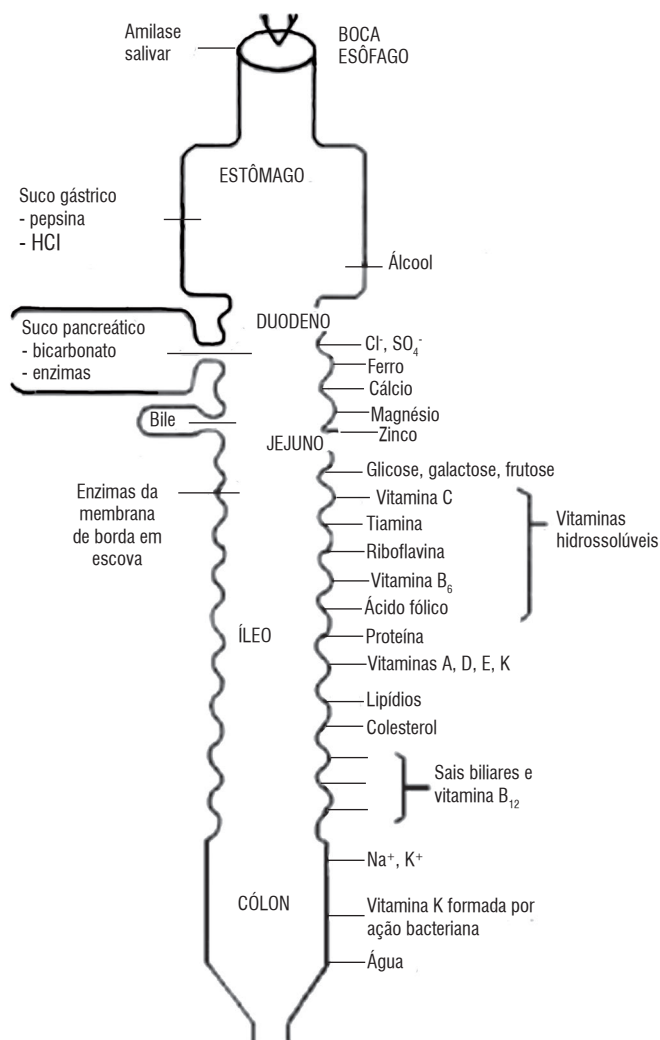


Figura 42.5. Locais de absorção de minerais, vitaminas e nutrientes no trato gastrointestinal.⁵

verificaram índice de 20% de deficiência antes da cirurgia, que aumentou para 32% após quatro anos. Cooper *et al.*¹⁸ estudaram uma pequena amostra de pacientes, cinco e doze meses após a gastroplastia vertical modificada, e não encontraram alterações significativas nas concentrações séricas de hemoglobina ou de ferritina, apesar da ingestão alimentar reduzida de ferro. Os autores atribuíram esses resultados ao bom nível de adesão à suplementação recomendada (90% aos cinco meses) e também aos altos níveis de ingestão de vitamina C após a cirurgia. Luyckx *et al.*³⁴ realizaram estudo retrospectivo para avaliar as alterações ocorridas após duas técnicas restritivas, a gastroplastia vertical com banda e a banda gástrica ajustável. Esses autores não verificaram reduções significativas nas concentrações de vitaminas e minerais, com exceção do ferro. No pré-operatório, 31% dos pacientes apresentaram valores de ferro sérico abaixo dos níveis de referência e, após seis meses da cirurgia, a prevalência de deficiência foi de 70%.

Em cirurgias mistas com maior componente restritivo, como na GDYR, a prevalência de deficiência em ferro também é variável, e ocorre principalmente em razão da exclusão do sítio de absorção do mineral.

Os estudos indicam que a prevalência de deficiência em ferro nesse tipo de cirurgia aumenta com o decorrer do tempo. Skroubis *et al.*⁴⁸ encontraram porcentagem de deficiência em ferro de 26% no período pré-operatório e, após quatro anos, essa porcentagem aumentou para aproximadamente 39%. Em relação à ferritina, no pré-operatório, a porcentagem de deficiência foi de 16%, e aumentou para 44% após quatro anos. Brolin *et al.*⁸ compararam alguns parâmetros em pacientes superobesos ($IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$) submetidos à GDYR distal com diferentes locais de anastomose (75, 150 e 50 a 75 cm da junção ileocecal). Após dois anos do pós-operatório, a prevalência de deficiência em ferro variou de 45 a 52%, e de anemia, de 35 a 74%. Já Silvestre *et al.*⁴⁷ avaliaram retrospectivamente 125 pacientes submetidos à GDYR e verificaram que apenas 10% deles apresentaram deficiência em ferro depois de dois anos. No mesmo sentido, em estudo retrospectivo realizado com 164 indivíduos submetidos à técnica GYDR, verificou-se que, após a cirurgia, 37,2% dos pacientes desenvolveram deficiência de ferro em algum momento do acompanhamento. A prevalência de deficiência de ferro aumentou consi-

deravelmente a partir de 24 meses após a cirurgia. Outro resultado do estudo foi que a deficiência de ferro evoluiu para anemia em 29% das mulheres e em 22% dos homens²⁴. Ainda em relação a técnica GYDR, estudo realizado com 431 pacientes submetidos a esse método encontrou que 27% dos pacientes no pós-operatório apresentaram anemia, a qual foi relacionada em 20% dos casos à deficiência em ferro, em 12% à deficiência em ácido fólico e em 2% à vitamina B₁₂²⁸.

Estima-se que, em cirurgias mistas, principalmente disabsortivas, a prevalência de deficiência em ferro seja maior quando comparada às outras técnicas. Entretanto, semelhante ao exposto anteriormente, os estudos também mostram resultados bastante variáveis. Dolan *et al.*²² compararam as repercussões nutricionais da DBP com as da DBP-DS. Na primeira, dos 47 pacientes avaliados após três anos, 12% apresentaram deficiência em ferro. Já entre os 36 pacientes submetidos à DBP-DS, aproximadamente 37% apresentaram a deficiência após dois anos. Marceau *et al.*³⁵ observaram melhores resultados após a derivação DBP-DS em comparação à DBP (9% × 20% de deficiência em ferro e 25% × 40% de valores reduzidos de ferritina). Skroubis *et al.*⁴⁸ também avaliaram parâmetros bioquímicos em pacientes submetidos à DBP. No pré-operatório, a prevalência de deficiência em ferro foi de 33%, aumentando para cerca de 44% depois de três anos. A porcentagem de concentrações reduzidas de ferritina também aumentou de, aproximadamente, 6% no pré-operatório para 12,5% após o mesmo período de acompanhamento. Já Rabkin *et al.*⁴³ avaliaram 589 pacientes após um, dois e três anos do pós-operatório de DBP-DS e não encontraram deficiência em ferro em nenhum desses períodos.

A deficiência em ferro e a anemia ferropriva também podem ocorrer com maior frequência em pacientes adolescentes e em mulheres no período fértil. Geralmente, suplementos de vitaminas e minerais contêm boas quantidades de ferro. Entretanto, se a deficiência em ferro persistir até mesmo naqueles pacientes com boa adesão à suplementação, recomenda-se a oferta de 300 mg de sulfato ferroso, três vezes/dia, consumidos entre as refeições e em conjunto com algum alimento que seja fonte de vitamina C. Nesses casos, é necessário também avaliar as possíveis interações entre nutrientes.

A absorção do ferro depende do estado nutricional do indivíduo em relação ao cobre, pois a ceruloplasmina (enzima dependente do cobre) tem ação de ferroxidase na membrana basolateral da célula, facilitando a ligação do ferro na transferrina. Alguns pacientes podem apresentar intolerância à suplementação oral ou esta pode não ser eficiente, podendo ser necessária a aplicação intravenosa de ferro. Exames laboratoriais devem incluir hemograma, ferro sérico, transferrina e ferritina, duas vezes/ano⁵¹.

CÁLCIO E VITAMINA D

Indivíduos com obesidade grave que se submetem à cirurgia bariátrica apresentam risco considerável de desenvolvimento de anormalidades ósseas. Destacam-se alguns fatores, entre eles, a restrição na ingestão de cálcio alimentar, o desvio do duodeno e de parte do jejuno proximal que são os principais locais de absorção do mineral, e uma possível alteração no metabolismo da vitamina D. Em alguns pacientes, após a cirurgia, também pode haver menor absorção de lactose, o que dificulta ainda mais a ingestão das fontes mais biodisponíveis de cálcio.

A alteração no metabolismo da vitamina D, principalmente em cirurgias malabsortivas, também prejudica a absorção do cálcio. Baixas concentrações séricas de cálcio estimularão a produção do hormônio da paratireoide (PTH), que, por sua vez, provocará a liberação de cálcio dos ossos para manutenção das concentrações séricas. Em médio e longo prazos, podem ocorrer perdas ósseas e até mesmo a osteoporose. É importante ressaltar que, em países tropicais, os pacientes são menos suscetíveis à deficiência em vitamina D por causa da maior exposição ao sol.

Vários estudos têm demonstrado anormalidades no metabolismo do cálcio e da vitamina D no pós-operatório de GDYR, DBP e DBP-DS. Nesses tipos de procedimento, o problema parece ser mais grave que se comparado às cirurgias restritivas. Chapin *et al.*¹³ compararam marcadores séricos e urinários do metabolismo ósseo em dois tipos de operação, a GVB e a DBP. Nos pacientes submetidos à DBP, os valores de cálcio sérico, de excreção urinária

de cálcio e de 25-hidroxivitamina D sérica foram significativamente menores em relação àqueles submetidos à GVB. Porém, as concentrações séricas de PTH e de fosfatase alcalina foram significativamente maiores, sinalizando um maior índice de *turnover* ósseo.

Ott *et al.*³⁸ avaliaram 36 mulheres após dez anos da GDYR para verificar se houve alterações bioquímicas ou evidências de doença óssea. As pacientes foram comparadas com sete mulheres que perderam peso por meio de restrição alimentar. Os valores de cálcio sérico foram reduzidos no grupo estudado, enquanto as concentrações séricas de fosfatase alcalina e de osteocalcina estavam elevadas. Valores de 25-hidroxivitamina D foram também mais baixos, e observou-se densidade mineral óssea reduzida na cabeça do fêmur das pacientes submetidas à GDYR, sugerindo o desenvolvimento de doença óssea após esse tipo de cirurgia.

Em estudo transversal realizado com 86 pacientes com obesidade grave, submetidos ao *bypass* gástrico, com um seguimento médio de quatro anos, foi encontrado hiperparatireoidismo secundário em 42,2% da amostra. O hiperparatireoidismo foi associado com concentrações mais baixas de 25-hidroxivitamina D e com concentrações elevadas de marcadores de renovação óssea².

Outro estudo avaliou a influência da GDYR na saúde óssea em curto prazo. Coates *et al.*¹⁵ compararam 25 pacientes submetidos à GDYR (após onze meses, em média) com 30 controles obesos. As concentrações séricas de PTH, de 25-hidroxivitamina D e de fosfatase alcalina, bem como as concentrações de cálcio na urina, não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Entretanto, valores de osteocalcina sérica foram 53% maiores no grupo estudado e as concentrações urinárias de N-telopeptídeo do colágeno (NTx) – um marcador de reabsorção óssea – foram 288% mais altas nesse grupo. Nesse mesmo estudo, os pesquisadores acompanharam 15 pacientes do grupo controle após serem submetidos à GDYR, analisando vários parâmetros do metabolismo ósseo após três e nove meses do pós-cirúrgico. Concentrações séricas de vitamina D e PTH permaneceram estáveis, enquanto concentrações urinárias de cálcio apresentaram redução significativa de 41% nesse mesmo período. O NTx urinário aumentou, em

média, 174% e 319% após três e nove meses, respectivamente. Os valores de osteocalcina sérica aumentaram, em média, 20% após três meses e 24% após nove meses. Avaliações de densitometria por dupla emissão de raios X (DEXA) revelaram densidade mineral óssea (g/cm^2) reduzida após nove meses na região lombar (em média, 3,3%), na cabeça do fêmur (em média, 5,1%), no fêmur total (em média, 7,8%), no trocanter (em média, 9,3%) e corporal total (em média, 1,6%). O conteúdo mineral ósseo (g), após nove meses, foi significativamente reduzido no fêmur total e no trocanter (em média, 5,6%) e corporal total (em média, 3%). Vale ressaltar que a ingestão de cálcio e de vitamina D esteve adequada ao recomendado. Esses resultados sugerem um aumento precoce no índice de reabsorção óssea, com início após três meses da GDYR, o que resulta em perda mineral óssea significativa, predominantemente no fêmur¹⁵.

Em pacientes submetidos à DBP, foram verificadas baixas concentrações de vitamina D em 57% deles um ano após a cirurgia e, após quatro anos, esse percentual aumentou para 63%. Após um ano 15% dos pacientes apresentaram deficiência em cálcio, a qual aumentou para 48% após quatro anos. Da mesma forma, a incidência de hiperparatireoidismo secundário à deficiência em cálcio aumentou de 31% após um ano para 69% após quatro anos de pós-operatório⁴⁹. Outro estudo, realizado com 355 pacientes submetidos a DBP, encontrou que a deficiência de 25-hidroxivitamina D foi a mais observada, sendo verificada em 85,7% dos pacientes após um ano da cirurgia¹⁹. Em relação à vitamina D, estudo retrospectivo realizado com 127 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica mostrou que 84% deles apresentaram deficiência de vitamina D no pré-operatório. O percentual elevado de deficiência denota a vulnerabilidade dos pacientes submetidos à cirurgia e a necessidade de avaliar o impacto deste procedimento no que se refere ao estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina D²⁶. A deficiência em cálcio e em vitamina D tende a ser mais pronunciada em indivíduos submetidos a técnicas cirúrgicas com maior componente disabsortivo com canal comum menor. Apesar de alguns autores não observarem diferenças entre DBP e DBP-DS²², o estudo de Hamoui *et al.*²⁶ revelou diferenças entre dois tipos de DBP-DS (canal comum de 75 cm e de 100 cm). Nos indivíduos

submetidos à cirurgia com canal comum mais curto, os valores de PTH foram maiores tanto no pré-operatório como em três, seis, nove e 18 meses após a cirurgia. Já a deficiência em 25-hidroxivitamina D, após 12 meses, foi menos prevalente nos pacientes com canal comum mais longo. Além disso, a porcentagem de pacientes que apresentou concentrações pré-operatórias normais de PTH e que, após a cirurgia, desenvolveu hiperparatireoidismo foi significativamente maior nas cirurgias com canal comum mais curto²⁶.

Esses estudos demonstram que a prevalência de deficiência em cálcio e em vitamina D após a cirurgia bariátrica é bastante significativa. Os pacientes devem ser incentivados a consumir fontes biodisponíveis do mineral e a fazer exposições diárias ao sol. Grupos de risco, como mulheres na pós-menopausa, devem ser monitorados constantemente. Exames de cálcio sérico, fosfatase alcalina sérica, PTH intacto sérico e excreção urinária de cálcio devem estar entre as avaliações de rotina. Naqueles pacientes com maior risco de desenvolver doenças ósseas, é indicada também a realização anual de densitometria óssea. Pacientes que desenvolverem essas deficiências podem necessitar de suplementos de cálcio, os quais devem ser fornecidos na forma de citrato de cálcio, que não depende de secreção ácida para ser metabolizado.

ZINCO, SELÊNIO E MAGNÉSIO

Alguns autores citam a alopecia como um sintoma comum e, na maioria das vezes, atribuem essa característica a um possível estado nutricional alterado em relação ao zinco. Alguns aspectos devem ser considerados:

- Os principais alimentos que são fonte de zinco são também ricos em proteínas, como ostras, carnes, mariscos, fígado, entre outros. Portanto, o consumo de fontes proteicas influenciará também a quantidade de zinco ingerida.
- A deficiência em proteínas e ácidos graxos essenciais também pode favorecer a alopecia.

- Os principais fatores que predispõem a deficiência em zinco após a cirurgia bariátrica são a ingestão alimentar reduzida e o desvio do duodeno, que é o principal local de absorção desse mineral.
- De acordo com alguns estudos, o metabolismo do zinco é alterado em pacientes obesos e diabéticos. Esses pacientes, geralmente, apresentam baixas concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco, associadas a alta excreção urinária do mineral. Esse quadro parece ser revertido após a redução de peso²¹.

Com base nessa última constatação, Cominetti *et al.*¹⁶ avaliaram o estado nutricional relativo ao zinco de pacientes submetidos à GDYR no período pré-operatório e dois meses após a cirurgia. Na primeira fase do estudo, 74% dos pacientes avaliados apresentaram valores de zinco plasmático reduzidos, 61% deles apresentaram valores reduzidos nos eritrócitos e 73% apresentaram excreção urinária elevada. Apenas dois meses após o procedimento, esses valores passaram a ser de 68%, 23% e 24% para zinco plasmático, eritrocitário e excreção urinária, respectivamente. Os resultados sugerem uma redistribuição corporal do zinco após a redução de peso, a fim de manter a homeostase do mineral, visto que a ingestão alimentar de zinco foi menor após a cirurgia. Dependendo do estado nutricional prévio dos indivíduos em relação ao zinco, a suplementação com esse mineral pode não ser necessária imediatamente após a cirurgia¹⁶. Ao contrário, Pires *et al.*⁴² não verificaram deficiência plasmática ou eritrocitária em zinco nem excreção urinária acima dos níveis considerados normais no período pré-operatório da mesma técnica cirúrgica. Entretanto, seis meses depois, as concentrações no plasma e a excreção urinária apresentaram redução significativa; já nos eritrócitos, houve aumento das concentrações do mineral⁴².

Outros estudos também indicam prevalência variável de deficiência em zinco. Vázquez *et al.*⁵² analisaram retrospectivamente 40 pacientes em relação à repercussão nutricional da DBP. Os autores verificaram que, um ano após a cirurgia, 68% dos indivíduos apresentaram deficiência em zinco e atribuíram esse resultado à esteatorreia causada por essa técnica. Slater *et al.*⁴⁹ encontraram concentrações séricas abaixo do normal após um ano de

cirurgia em 51% dos pacientes e, após quatro anos, em 50% deles. Por outro lado, no estudo de Dolan *et al.*²², apenas 10,5% dos pacientes apresentaram deficiência em zinco, em média 30 meses após a cirurgia, tanto naqueles submetidos à DBP quanto à DBP-DS. No mesmo sentido, em estudo realizado com 67 mulheres avaliadas antes, seis meses, doze meses e dezoito meses após serem submetidas ao método GDYR, verificou-se que a capacidade de absorção de zinco é acentuadamente reduzida após 6 meses da cirurgia e se mantém baixa pelo menos até 18 meses após o procedimento⁴⁶.

Estudos sobre o estado nutricional relativo ao selênio e sua relação com cirurgia bariátrica são escassos na literatura. Dolan *et al.*²² compararam dois tipos de procedimentos disabsortivos em relação ao estado nutricional dos pacientes e observaram que 14,5% deles apresentaram deficiência no mineral após, aproximadamente, 30 meses do pós-cirúrgico. Ainda, em estudo realizado com 437 pacientes submetidos a três técnicas cirúrgicas distintas (22,7% com banda gástrica, 20,1% com gastrectomia vertical e 57,3% com *bypass* gástrico), observou-se que no pré-operatório apenas 2% dos pacientes apresentavam deficiência de selênio; porém, 36 meses após a cirurgia, as taxas foram de aproximadamente 15%. Nesse estudo também foi observado aumento na prevalência de deficiência de zinco após a cirurgia³⁹. Sabe-se que em casos de alterações ou mau funcionamento do trato digestório pode ocorrer deficiência em selênio. A má absorção ou o aumento das perdas intestinais pode produzir estados de deficiência marginal em selênio, ou seja, essa deficiência é comum em pacientes com alterações gastrintestinais graves³⁷. Um estudo realizado em pacientes com colite ulcerativa, doença de Crohn e em controles saudáveis mostrou concentrações séricas significativamente menores de selênio e de selenoproteína P nos pacientes com doença de Crohn quando comparados àqueles com colite ulcerativa e com os controles⁴. Portanto, pode-se inferir que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, principalmente àquelas técnicas que utilizam mecanismos de má absorção, também apresentam riscos de deficiência em selênio. Boldery *et al.*⁶ relataram o caso de uma paciente que se submeteu a DBP e, após nove meses, apresentou cardiomiopatia decorrente, sobretudo, da deficiência em selênio. Os valores séricos do mineral eram menores que 23,7 µg/L. Essa e

outras deficiências foram corrigidas com nutrição parenteral e a função cardíaca, bem como as condições clínicas melhoraram significativamente após três semanas, evidenciando a importância do monitoramento das concentrações desse mineral após a cirurgia bariátrica.

Relatos sobre deficiência em magnésio são ainda mais escassos. Ao que parece, essa deficiência é realmente menos prevalente. No estudo realizado por Alasfar *et al.*³, o qual também avaliou o estado nutricional de mulheres com obesidade grave em relação ao magnésio, não foram verificadas diferenças significativas entre a concentração sérica de magnésio em comparação a um grupo controle de mulheres com IMC inferior ou igual a 30 kg/m². Já com relação ao *status* de magnésio após a realização de cirurgia bariátrica, Vázquez *et al.*⁵² verificaram que apenas 9% dos pacientes apresentaram hipomagnesemia um ano após DBP. Todavia, a deficiência deve ser monitorada em pacientes que apresentam muitos episódios de vômitos e naqueles que utilizam medicamentos anti-hipertensivos, principalmente diuréticos.

VITAMINA B₁, VITAMINA B₁₂ E ÁCIDO FÓLICO

A deficiência em vitamina B₁ (tiamina) pode ocorrer principalmente em razão de três fatores: ingestão alimentar reduzida, presença frequente de vômitos e má absorção. Episódios de vômitos podem ser frequentes durante os primeiros meses após a cirurgia e, geralmente, ocorrem por causa da ingestão excessiva ou de mastigação inadequada. Entretanto, episódios de vômito muito recorrentes podem sinalizar outros problemas e devem ser monitorados, principalmente se o paciente apresentar grande intolerância a alimentos sólidos²⁴. De acordo com a literatura, a incidência de deficiência em vitamina B₁ após a cirurgia bariátrica é muito baixa. Existem alguns relatos de casos de deficiência que, na maioria das vezes, são atribuídos à presença de vômitos e que respondem à suplementação intravenosa ou intramuscular com a vitamina.

Chang *et al.*¹², por meio de uma pesquisa com cirurgiões da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica, verificaram que apenas 29 pacientes, dentre 168 mil, apresentaram deficiência em tiamina. Apesar de rara, essa

deficiência deve ser monitorada cautelosamente, visto que pode provocar acidose láctica, utilização reduzida de oxigênio, redução da atividade de enzimas que participam do metabolismo dos carboidratos e encefalopatias crônicas e agudas (encefalopatia de Wernicke e síndrome de Korsakoff). Sintomas clássicos da encefalopatia de Wernicke incluem nistagmo ou oftalmoplegia e ataxia. Também pode ocorrer neuropatia periférica sensorial e motora, sobretudo em membros inferiores. Esses sintomas são rapidamente revertidos quando o paciente recebe suplementação de tiamina, exceto se apresentar vários episódios de vômito. Em pacientes que apresentam riscos, a deficiência em tiamina deve ser prevenida e, se detectada, deve ser tratada precocemente, pois a síndrome de Wernicke-Korsakoff aguda pode resultar em sequelas permanentes, em razão dos efeitos citotóxicos irreversíveis em regiões específicas do cérebro³³. Portanto, a adesão à suplementação é de extrema importância também nesses casos.

Com relação à vitamina B₁₂, a deficiência pode ocorrer em razão da menor secreção de ácido clorídrico pelo estômago, o que prejudica a digestão da vitamina ligada à proteína alimentar. Há redução importante na secreção do fator intrínseco pelas células parietais, o que interfere na absorção da vitamina. A deficiência dessa vitamina pode causar anemia megaloblástica e problemas neurológicos. Segundo dados da literatura, essa deficiência pode ser comum em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Estima-se que, após a GDYR, a prevalência média de concentrações séricas reduzidas de vitamina B₁₂ varie entre 12 e 33%, porém com poucos sintomas clínicos. Já os pacientes submetidos a cirurgias restritivas parecem apresentar os menores riscos de deficiência. Segundo Koffman *et al.*³⁰, a revisão de oito trabalhos que em conjunto avaliaram aproximadamente mil pacientes demonstrou que 25% deles (variando entre 2 e 64%) apresentaram deficiência em vitamina B₁₂. Concentrações adequadas dessa vitamina são proporcionais à adesão do paciente à suplementação recomendada. Rhode *et al.*⁴⁵ investigaram a dose de vitamina B₁₂ que seria suficiente para normalizar as concentrações séricas em pacientes com deficiência. Os pesquisadores concluíram que, pelo menos, 350 µg de vitamina B₁₂ cristalina são necessários para corrigir as concentrações séricas reduzidas em 95% dos pacientes.

A deficiência em ácido fólico tende a ser menos prevalente que a deficiência em vitamina B₁₂ e decorre da ingestão alimentar reduzida, podendo variar, em média, entre 9 e 35%. Brolin *et al.*⁸ avaliaram 85 pacientes submetidos à GDYR por um período superior a três anos. Em média, 35% dos pacientes apresentaram concentrações séricas de ácido fólico baixas. Entretanto, foi verificada taxa de adesão à suplementação de apenas 33% e a incidência de deficiência foi menor entre os pacientes que aderiram à suplementação quando comparados com os que não ingeriam os suplementos (31% × 52%, respectivamente). Segundo os autores, a não adesão à suplementação pode ser o fator mais importante no desenvolvimento e na manutenção de deficiências nutricionais após a GDYR⁸. Considera-se ainda o fato de que a secreção reduzida de ácido clorídrico possa interferir na absorção do ácido fólico. É importante também destacar que, para o ácido fólico ser efetivamente absorvido, o metiltetra-hidrofolato precisa ser dimetilado pela ação da enzima metionina sintetase, dependente de vitamina B₁₂. Portanto, a retenção do ácido fólico nos tecidos também depende do estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina B₁₂. Mulheres que pretendem engravidar após a cirurgia bariátrica devem ser monitoradas cautelosamente em relação ao ácido fólico. Elas devem receber suplementação em doses adequadas para evitar casos de defeitos na formação do tubo neural dos recém-nascidos⁵¹.

A perda de peso provocada pela cirurgia promove redução do risco de doenças cardiovasculares, entretanto há relatos de aumento nas concentrações de homocisteína plasmática total após a realização de cirurgia bariátrica. Sabe-se que concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína total são fator de risco independente para doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana e cerebrovascular. Estima-se que o risco para essas doenças se eleve a cada 5 µmol/L de aumento nas concentrações plasmáticas de homocisteína total de jejum. Concentrações deficientes de ácido fólico e de vitamina B₁₂ têm influência nas concentrações plasmáticas de homocisteína. Borson-Chazot *et al.*⁷ verificaram que, um ano após a realização de GVB em pacientes obesos graves, as concentrações plasmáticas de homocisteína total aumentaram cerca de 30% (0,9 ± 0,4 para 12,8 ± 0,6 µmol/L). Hiper-homocisteinemia (concentrações ≥ 5 µmol/L) foi observada em 6% dos pacientes no

pré-operatório e em 32% deles após um ano. A elevação das concentrações plasmáticas de homocisteína total ocorreu em, aproximadamente, 70% dos pacientes e, em cerca de 30% deles, esse aumento foi maior que 5 $\mu\text{mol/L}$. Paralelamente, as concentrações plasmáticas de ácido fólico sofreram redução de 20% no pós-cirúrgico, e as de vitamina B₁₂ não apresentaram alterações. Os pacientes com concentrações mais baixas de ácido fólico apresentaram valores mais altos de homocisteína plasmática total. Os autores concluíram que a suplementação com ácido fólico é de extrema importância para que os efeitos cardiovasculares benéficos da cirurgia não sejam minimizados pelas altas concentrações de homocisteína⁷.

VITAMINAS A, E, K

As deficiências em vitaminas lipossolúveis podem ser bastante comuns após a cirurgia bariátrica, principalmente naquelas técnicas que utilizam maior componente disabsortivo, como as DBP. Isso ocorre por causa de uma menor exposição dos alimentos às secreções bileopancreáticas necessárias à digestão dos lipídios. Nessas cirurgias, a absorção das vitaminas lipossolúveis é limitada ao canal comum, sendo a superfície de absorção e a quantidade de secreções bileopancreáticas bastante reduzidas. Teoricamente, quanto maior o comprimento do canal comum, menores serão as deficiências nessas vitaminas⁵.

A prevalência de deficiência em vitamina A parece ser expressiva. As consequências clínicas são menos evidentes, porém existem relatos de complicações oftalmológicas, como cegueira noturna. No estudo de Slater *et al.*⁴⁹, a incidência de concentrações séricas reduzidas de vitamina A em pacientes submetidos à DBP foi de 52% após um ano, e aumentou para 69% após quatro anos. Dolan *et al.*²² encontraram aproximadamente 60% de deficiência em vitamina A em pacientes submetidos à DBP e à DBP-DS após 30 meses. Já no estudo de Vázquez *et al.*⁵², dos 40 pacientes submetidos à DBP, após um ano, 39 (97,5%) apresentaram deficiência em vitamina A, e houve correlação com o grau de esteatorreia. Nesses estudos, nenhum

paciente apresentou sintomas da deficiência, o que é um fator muito importante, pois as consequências oftalmológicas da deficiência em vitamina A podem ser irreversíveis.

No estudo brasileiro de Pereira *et al.*⁴¹ verificou-se prevalência de concentrações séricas deficitárias de retinol de 14% e de betacaroteno, de 37,5% no período pré-operatório. No pós-operatório, mesmo com a utilização de suplemento contendo 5.000 UI de acetato de retinol, as porcentagens de inadequação aumentaram, respectivamente, para 50,8% e 67,8% após 30 dias e para 52,9% e 67% após 180 dias. Os autores atribuíram os resultados à redução na ingestão de alimentos fonte de vitamina A e de lipídios, bem como à má absorção. Porém, mais importante é a constatação de que o protocolo de suplementação utilizado não apresentou os resultados esperados, mesmo fornecendo o dobro da recomendação de ingestão de vitamina A.

Huerta *et al.*²⁷ verificaram deficiência grave em vitamina A em uma gestante que havia sido submetida à DBP. No segundo trimestre da gestação, ela apresentou fadiga, vertigem persistente e cegueira noturna. Esse último sintoma piorou no terceiro trimestre e as concentrações de vitamina A foram indetectáveis. Apesar disso, a paciente não utilizou a suplementação recomendada e o recém-nascido também apresentou concentrações plasmáticas de vitamina A abaixo do normal. Portanto, considerando o número cada vez maior de mulheres em idade reprodutiva que se submetem à cirurgia bariátrica, é importante que os fatores de risco a que essas mulheres estão expostas sejam estabelecidos. Considerando que a vitamina A pode ser teratogênica em altas doses, é absolutamente necessário que mulheres que engravidam após a cirurgia, principalmente após as DBP, tenham acompanhamento rígido para avaliar as deficiências nutricionais e a suplementação adequada. É oportuno também destacar que o zinco é um elemento essencial à mobilização e ao transporte da vitamina A, pois participa na síntese da proteína ligadora de retinol. Portanto, o estado nutricional relativo à vitamina A e ao zinco devem ser avaliados em conjunto.

Deficiências em vitaminas E e K, por serem lipossolúveis e dependerem da presença de sais biliares para serem absorvidas, podem ocorrer principalmente após as DBP. Poucos estudos avaliaram o estado nutricional dos indivíduos

com relação a essas duas vitaminas. Entretanto, com base nos relatos existentes, percebe-se que a prevalência de deficiência em vitamina E é baixa, em torno de 5%, mesmo após vários anos. Ainda assim, a ingestão criteriosa de suplementos não deve ser descartada. Já em relação à vitamina K, a prevalência de deficiência é muito maior, podendo ultrapassar os 60%. Alguns poucos estudos indicam que os pacientes deficientes em vitamina K não apresentaram sintomas como hemorragias ou problemas de coagulação sanguínea. Pacientes que necessitem ingerir anticoagulantes devem ser monitorados cuidadosamente em relação ao estado nutricional relativo à vitamina K. Vale ressaltar que a vitamina K é um cofator na reação enzimática que converte glutamyl em resíduos de gama-carboxiglutamyl, em proteínas dependentes dessa vitamina. A deficiência em vitamina K resulta em subcarboxilação dessas proteínas, o que pode ser um fator de risco para osteoporose e para calcificação arterial. Portanto, a vitamina K vem sendo implicada como um fator potencialmente importante no metabolismo ósseo e no risco de fraturas. Vários estudos epidemiológicos e de intervenção em humanos demonstram claramente que a vitamina K pode melhorar a saúde óssea, podendo aumentar a densidade mineral dos ossos e reduzir os níveis de fraturas^{1,53}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados positivos da cirurgia bariátrica, tanto na redução e manutenção do peso em longo prazo, como na melhora da qualidade de vida dos pacientes, são bem estabelecidos. Considera-se também que os efeitos positivos superam os possíveis riscos em curto e longo prazos. Apesar desses resultados positivos, o estabelecimento de deficiências nutricionais é indubitável, considerando todas as alterações fisiológicas impostas pela cirurgia. Porém, é de fundamental importância que a equipe multidisciplinar e, principalmente, o paciente estejam conscientes desses riscos e dispostos a manter um acompanhamento rígido por toda a vida.

Obviamente, os objetivos maiores são a perda de peso e o aumento da expectativa de vida como resultado da redução das comorbidades associadas.

Entretanto, um paciente que se submete à cirurgia deve ser instruído com relação à importância da dieta no pós-operatório, inclusive da função que os micronutrientes exercem no organismo. A suplementação de vitaminas e de minerais é obrigatória e de extrema importância, e o paciente deve entender as razões pelas quais ele precisa aderir rigorosamente a essa medida. Consideradas as diferentes técnicas cirúrgicas e as necessidades específicas de cada paciente, deve-se adotar um protocolo rígido de avaliações bioquímicas de rotina. Outro aspecto importante é a avaliação criteriosa da suplementação que será recomendada, considerando todas as interações entre nutrientes; a melhor forma de administração de cada suplemento; e a quantidade oferecida do nutriente, para que não se atinjam concentrações tóxicas.

Segundo dados da literatura, a maioria dos pacientes não apresenta sintomas de deficiências nutricionais, o que pode gerar um problema de má interpretação. Mesmo se o paciente não apresentar sinais de deficiências, estas devem ser avaliadas periodicamente, visto que algumas delas, depois de instaladas, provocam danos irreversíveis. Informações sobre os melhores métodos de avaliação do estado nutricional, as fontes alimentares mais biodisponíveis, as recomendações de ingestão e níveis tóxicos e as interações entre cada nutriente podem ser obtidas com a leitura detalhada de cada capítulo deste livro, referente a vitaminas e minerais.

Por último, há grande dificuldade em se encontrar trabalhos prospectivos, de relevância, relacionados ao estado nutricional de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. É urgente a realização de investigações relacionadas às consequências nutricionais desses procedimentos, principalmente em longo prazo, para que se possa construir um conhecimento sólido acerca dos cuidados necessários a esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, J.; PEPPING, J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, v. 62, n. 15, p. 157-81, 2005.
2. ALEXANDROU, A. Bsm1 vitamin D receptor polymorphism and calcium homeostasis following bariatric surgery. *J Invest Surg.*, v.28, n.1, p.8-17, 2015.

3. ALASFAR, F. et al. Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. *Obes Surg*, v. 21, n. 11, p. 1710-1703, 2011.
4. ANDOH, A. et al. Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease. *Nutr.*, v. 21, p. 574-9, 2005.
5. BLOOMBERG, R. D. et al. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes. Surg.*, v. 15, n. 2, p. 145-54, 2005.
6. BOLDERY, R. et al. Nutritional deficiency of selenium secondary to weight loss (bariatric) surgery associated with life-threatening cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.*, v. 16, n. 2, p. 123-6, 2007.
7. BORSON-CHAZOT, F. et al. Occurrence of hyperhomocysteinemia 1 year after gastroplasty for severe obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 84, n. 2, p. 541-5, 1999.
8. BROLIN, R. E. et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y gastric bypass? *J. Gastrointest. Surg*, v. 2, p. 436-42, 1998.
9. BROLIN, R. E. et al. Malabsortive gastric bypass in patients with superobesity. *J. Gastrointest. Surg*, v. 6, p. 195-205, 2002.
10. CABRAL, M. D. Tratamento clínico na obesidade mórbida. In: GARRIDO JR., A. B. et al. (eds.). *Cirurgia da obesidade*. São Paulo: Atheneu, 2003.
11. CAMBI, M. P. C.; MARCHESINI, J. B. Acompanhamento clínico, dieta e medicação. In: garrido Jr, A.B. et al., (eds.). *Cirurgia da obesidade*. São Paulo: Atheneu, 2003.
12. CHANG, C. G. et al. Acute post-gastric reduction surgery (APGARS) neuropathy. *Obes. Surg.*, v. 14, n. 2, p. 182-9, 2004.
13. CHAPIN, B. L. et al. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch. Surg.*, v. 131, p. 1048-52, 1996.
14. CHOBAN, P. S. et al. Bariatric surgery for morbid obesity: why, who, when, how, where, and then what? *Cleve. Clin. J. Med.*, v. 69, n. 11, p. 897-903, 2002.
15. COATES, P. S. et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v. 89, n. 3, p. 1061-5, 2004.
16. COMINETTI, C.; GARRIDO JR., A. B.; COZZOLINO, S. M. F. Zinc nutritional status of morbidly obese patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: a preliminary report. *Obes. Surg.*, v. 16, n. 4, p. 448-53, 2006.
17. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº. 1.942/10. Publicada no D.O.U. em 12 de fevereiro de 2010, seção I, p. 72. Altera a Resolução CFM nº 1.766, de 13 de maio de 2005, publicada no Diário Oficial da União em 11 de julho de 2005, Seção I, página 114, que estabelece normas seguras para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, definindo indicações, procedimentos e equipe.
18. COOPER, P. L.; BREARLEY, A. C.; BALL, M. J. Nutritional consequences of modified vertical gastroplasty in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 23, p. 382-8, 1999.
19. DAMMIS, M. A.; Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.*, v.22, n.6, p. 881-9, 2012.
20. DEITEL, M.; SHIKORA, S. A. The development of the surgical treatment of morbid obesity. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 21, n. 5, p. 365-71, 2002.
21. DI MARTINO, G. et al. Relationship between zinc and obesity. *J. Med.*, Westbury, v. 24, n. 2/3, p. 177-83, 1993.

22. DOLAN, K. et al. A clinical and nutritional comparison of biliopancreatic diversion with and without duodenal switch. *Ann. Surg.*, v. 240, p. 51-6, 2004.
23. FUJIOKA, K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care*, v. 28, p. 481-4, 2005.
24. Gesquiere, I. et. Al. Iron deficiency after Roux-en-Y gastric bypass: insufficient iron absorption from oral iron supplements. *Obes Surg.* v. 24, p. 56-61, 2014.
25. GLOY, V. L. et. al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ*, v. 347, 2013.
26. HAMOUI, N. et al. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch. Surg.*, v. 138, p. 891-7, 2003.
27. HUERTA, S. et al. Vitamin A deficiency in a newborn resulting from maternal hypovitaminosis A after biliopancreatic diversion for the treatment of morbid obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 426-9, 2002.
28. KAREFYLAKIS, C. et.al. Prevalence of Anemia and Related Deficiencies 10 Years After Gastric Bypass-a Retrospective Study. *Ober Surg, Obes Surg.*, 2014.
29. KALFARENTZOS, F. et al. Weight loss following vertical banded gastroplasty: intermediate results of a prospective study. *Obes. Surg.*, v. 11, n. 3, p. 265-70, 2001.
30. KOFFMAN, B. M. et al. Neurologic complications after surgery for obesity. *Muscle Nerve*, v. 33, p. 166-76, 2006.
31. KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. *Nature*, Basingstoke, v. 404, p. 635-43, 2000.
32. LEITE, M. A. M.; RODRIGUES, M. P. F. Procedimentos cirúrgicos: introdução histórica. In: GARRIDO JR, A. B. et al. (eds.). *Cirurgia da obesidade*. São Paulo: Atheneu, 2003.
33. LOH, Y. et al. Acute Wernicke's encephalopathy following bariatric surgery: clinical course and MRI correlation. *Obes. Surg.*, v. 14, n. 1, p. 129-32, 2004.
34. LUYCKX, F. H. et al. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab.*, v. 24, p. 355-61, 1998.
35. MARCEAU, P. et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J. Surg.*, v. 22, p. 947-54, 1998.
36. MOIZE, V. et al. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.*, v. 13, n. x, p. 23-8, 2003.
37. NAVARRO-ALARCÓN, M.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, M. C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci. Tot. Environ.*, v. 249, p. 347-71, 2000.
38. OTT, M.T. et al. Biochemical evidence of metabolic bone disease in women following roux-y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* v. 2, n. 4, p. 341-348, 1992.
39. PAPAMARGARITIS, D et al. Copper, selenium and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation. *J. Trace Elem Med Biol.*, v. 14, p. 174-176, 2014.
40. PAREJA, J. C.; PILLA, V. F. Mecanismos de funcionamento da restrição gástrica, da derivação gastrojejunal e das derivações intestinais e biliopancreáticas. In: GARRIDO JR, A. B. et al. (eds.). *Cirurgia da obesidade*. São Paulo: Atheneu, 2003.
41. PEREIRA, S. et al. Class III Obesity and its relationship with the nutritional status

- of vitamin A in pre- and postoperative gastric bypass. *Obes. Surg.*, v. 18, n. 5, 2008.
42. PIRES, L. V. et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on zinc nutritional status. *Obes. Surg.*, v. 17, n. 5, p. 617-21, 2007.
 43. RABKIN, R. A. et al. Nutritional markers following duodenal switch for morbid obesity. *Obes. Surg.*, v. 14, n. 1, p. 84-90, 2004.
 44. REINHARDT, S. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res.*, v. 164, n. 2, p. 198-202, 2010.
 45. RHODE, B. M. et al. Treatment of vitamin B12 deficiency after gastric surgery for severe obesity. *Obes. Surg.*, v. 5, n. 2, p. 154-8, 1995.
 46. RUIZ, M. et al. Zinc absorption and zinc status are reduced after roux-en-y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements. *Am J Clin Nutr.* v. 94, p.1004-11, 2011.
 47. SILVESTRE, V. et al. Morbid obesity and gastric bypass surgery: biochemical profile. *Obes. Surg.*, v. 14, n. 9, p. 1227-32, 2004.
 48. SKROUBIS, G. et al. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.*, v. 12, n. 4, p. 551-8, 2002.
 49. SLATER, G. H. et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J. Gastrointest. Surg.*, v. 8, p. 48-55, 2004.
 50. STOCKER, D. J. Management of the bariatric surgery patient. *Endocrinol. Metab Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 32, p. 437-57, 2003.
 51. UKLEJA, A.; STONE, R. L. Medical and gastroenterologic management of the postbariatric surgery patient. *J. Clin. Gastroenterol.*, v. 38, p. 312-21, 2004.
 52. VÁSQUEZ, C. et al. Repercusión nutricional de la cirugía bariátrica según técnica de Scopinaro: análisis de 40 casos. *Nutr. Hosp.*, v. 18, p. 189-93, 2003.
 53. WEBER, P. Vitamin K and bone health. *Nutrition*, v. 17, n. 10, p. 880-7, 2001.
 54. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acessado em: 20 mar. 2015.



MICRONUTRIENTES E RESISTÊNCIA À INSULINA

*Dilina do Nascimento Marreiro
Kyria Jayanne Climaco Cruz*

INTRODUÇÃO

O termo “resistência à insulina” está relacionado às ações da insulina sobre a homeostase da glicose e é definido como a resposta biológica subnormal a determinada concentração de insulina. Em obesos e em não obesos, a presença de resistência à insulina é acompanhada de alterações metabólicas e hemodinâmicas^{147,157}. A homeostase da glicose, no jejum, depende do balanço entre sua produção pelo fígado e sua utilização nos tecidos insulino-dependentes (muscular, adiposo e hepático) e insulino-independentes (cérebro e rins). Esse balanço é realizado pela regulação hormonal. Portanto, em indivíduos eutróficos, o aumento da glicose plasmática é acompanhado por elevação na secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, o que estimula o transporte, o metabolismo e o estoque de glicose pelos músculos e tecido adiposo⁸⁶. Além dos efeitos iniciais na homeostase da glicose, a insulina promove outros eventos na célula, entre eles captação de aminoácidos em todas as células; lipogênese, por meio da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, de seu efeito antilipólise e do armazenamento de triacilgliceróis; síntese de glicogênio nos músculos e no fígado; síntese proteica e expressão gênica. A insulina também eleva a captação de ácidos graxos derivados das lipoproteí-

nas circulantes, por estimular a atividade da lipase de lipoproteína no tecido adiposo, contribuindo para a redução da produção de glicose hepática⁹⁸.

ETIOLOGIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina é uma característica comum da obesidade. Muitos estudos com o objetivo de esclarecer os mecanismos envolvidos nessa relação concluíram que as alterações na sensibilidade à insulina associadas à obesidade são o resultado de anormalidades pré e pós-receptor. Entretanto, as bases bioquímicas envolvidas nessas anormalidades não estão ainda completamente definidas. Os primeiros estudos indicaram que a resistência à insulina na obesidade era atribuída à regulação quantitativa dos transportadores de glicose sensíveis à insulina e a seus receptores. Entretanto, pesquisas realizadas recentemente têm contribuído para o grande avanço no entendimento da via molecular da ação da insulina, com a observação da atividade catalítica intrínseca do receptor desse hormônio, bem como dos eventos sinalizadores. Os resultados desses estudos demonstraram que animais obesos e indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 2 apresentavam alterações pós-receptor intracelular no metabolismo da glicose, sendo consideradas o principal fator responsável pela resistência à insulina. O receptor de insulina é uma proteína que compreende duas subunidades α extracelulares, que contêm um sítio de ligação da insulina, e duas subunidades β intracelulares, ligadas à membrana que fazem a transdução do sinal da insulina à célula⁹⁹.

A ação da insulina inicia-se a partir da sua ligação à subunidade α do receptor específico na membrana, estimulando a subunidade β , que se autofosforila e implementa a capacidade tirosina quinase. A subunidade β é capaz de se autofosforilar e de fosforilar outras proteínas ou substratos sinalizadores citoplasmáticos intracelulares, entre eles os substratos 1 e 2 do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2)⁹⁸.

Após a fosforilação do IRS-1, este pode se associar à fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3-k), ativando-a. Essa ativação é necessária para a estimulação do transporte de glicose pela insulina, e é suficiente para induzir, pelo menos

parcialmente, a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a membrana plasmática. Após a fosforilação da PI3-k, essa proteína ativa outros substratos citoplasmáticos, como serinas quinases, proteínas quinase B (Akt) e C (PCK), que, uma vez fosforilados, também participam das vias de transmissão do sinal de insulina durante o transporte de glicose¹⁹⁷.

A resistência à insulina na obesidade é manifestada pela redução do transporte e do metabolismo da glicose, estimulada pela insulina nos adipócitos e músculo esquelético, bem como pelo aumento da liberação da glicose hepática. Essas alterações funcionais podem resultar, em parte, de alterações nas vias de transmissão do sinal da insulina. De acordo com Kahn e Flier⁹⁸, tanto nos músculos quanto no tecido adiposo, a ligação da insulina a seu receptor na membrana, a fosforilação e a atividade quinase desse receptor estão reduzidas em indivíduos com resistência à insulina.

Nos diversos estágios de resistência à insulina, a expressão do GLUT4 é regulada diferentemente em tecidos, como o muscular e o adiposo. Nos adipócitos de indivíduos obesos, a concentração de GLUT4 encontra-se reduzida, já no músculo esquelético essa proteína está normal. Considerando-se que os músculos são o principal local para a utilização de glicose estimulada pela insulina, as alterações na sensibilidade à insulina sistêmica não seriam explicadas pela redução da produção do GLUT4. Portanto, a redução na captação de glicose no músculo esquelético em indivíduos obesos e em diabéticos é atribuída à redução na translocação do GLUT4 das vesículas intracelulares à membrana da célula⁹⁸.

Várias pesquisas demonstraram que as alterações verificadas nas vias de transmissão do sinal de insulina ocorrem em tecidos específicos. Nos trabalhos de Goodyear *et al.*⁷³ e Kim *et al.*¹⁰⁷, foi demonstrada redução da expressão do IRS-1 no músculo esquelético de indivíduos obesos com resistência à insulina, resultando na queda da atividade da PI3-k e, conseqüentemente, na translocação intracelular do GLUT4.

Alterações na fosforilação da tirosina favorecem mudanças nos sinais dentro da célula. De acordo com Garvey⁷², a concentração das proteínas transportadoras de glicose encontra-se normal nas células musculares esqueléticas de indivíduos que apresentam resistência à insulina. Desse modo, o defeito

estaria na atividade funcional ou na translocação desses transportadores mediada pela insulina.

Alguns estudos contribuíram para um melhor entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na resistência à insulina. Essas investigações resultaram na identificação de substâncias secretadas no tecido adiposo, que exercem papel importante para a manifestação dessa síndrome. O fator de necrose tumoral α (TNF- α) e os ácidos graxos livres induzem a resistência à insulina em tecidos como o músculo e o fígado, além do tecido adiposo. O TNF- α inibe a fosforilação do IRS-1 e também altera a atividade desse receptor^{63,85}.

Os ácidos graxos livres, quando em excesso, podem reduzir a utilização da glicose por competirem como substratos para síntese de adenosina trifosfato (ATP) no músculo esquelético e no adipócito. Os mecanismos de ação dos ácidos graxos envolvem a inibição da hexoquinase, fosfofrutoquinase, do complexo piruvato desidrogenase e, conseqüentemente, o comprometimento da oxidação da glicose^{39,179,199}. Associado a isso, estudos têm mostrado que os ácidos graxos e os intermediários do metabolismo lipídico inibem a captação de glicose, por prejudicar a via de sinalização da ação da insulina, ativando a PKC, o que favorece a fosforilação no resíduo serina do IRS-1, impedindo a interação do receptor de insulina com o seu substrato e a conseqüente degradação do IRS-1^{28,209}.

Recentemente, outros fatores moleculares secretados no tecido adiposo, envolvidos na inibição da função e/ou na sinalização do receptor de insulina, foram caracterizados, entre eles a lipase de lipoproteína, a leptina, a adiponectina e a interleucina-6 (IL-6)¹⁹².

A IL-6, em particular, reduz a síntese hepática de glicogênio e a captação de glicose nos adipócitos e no músculo esquelético, por inibir a interação do receptor de insulina com IRS-1 e a translocação do transportador de glicose GLUT-4, além de estimular a degradação das proteínas do substrato do receptor de insulina. Esses efeitos podem ser mediados pelo aumento da expressão do supressor da sinalização de citocinas 3 (SOCS-3)^{109,146,165,177,191}.

Steppan *et al.*¹⁸⁶ identificaram outro hormônio, a resistina, que atua aumentando a resistência à insulina, provavelmente por diminuir a habilidade

desta em promover a captação da glicose pelos adipócitos. Por outro lado, as tiazolidinedionas, drogas que atuam aumentando o metabolismo da glicose, possuem efeito inibidor sobre a produção de insulina^{63,192} (Figura 43.1).

As tiazolidinedionas reduzem a resistência à insulina, por estimular o receptor ativado por proliferadores de peroxisomo (PPAR- γ), fator de transcrição de receptores de hormônios nucleares, que atuam induzindo a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos e promovendo o metabolismo da glicose. Os prováveis mecanismos para explicar a ação das tiazolidinedionas sobre a redução da resistência à insulina seriam por meio de seu efeito direto sobre o PPAR- γ ou da redução da liberação dos ácidos graxos livres, e da sinalização do TNF- α ⁶³.

Diferentemente dos demais fatores secretados no tecido adiposo, a adiponectina encontra-se reduzida em indivíduos obesos. Essa proteína aumenta a oxidação dos ácidos graxos livres, reduzindo os triacilgliceróis dos tecidos e, conseqüentemente, a resistência à insulina. Além disso, já foi demonstrado que a adiponectina pode inibir a resposta inflamatória

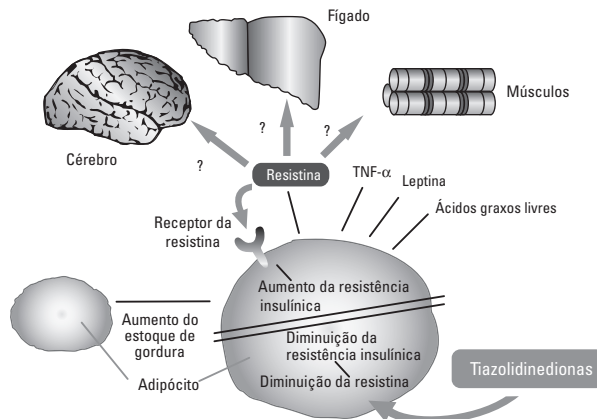


Figura 43.1. Fatores do tecido adiposo que causam redução na sensibilidade à insulina em alguns tecidos (músculo e fígado). Efeito antagônico entre a resistina e as tiazolidinedionas⁶³.

e parece estar envolvida nos mecanismos que participam da relação entre aterosclerose e obesidade²⁰⁸.

A leptina, produto do gene *ob*, é outra proteína produzida no tecido adiposo, sendo secretada na circulação e transportada à área hipotalâmica, onde se supõe atuar no mecanismo lipostático. Esse peptídeo também atua aumentando a sensibilidade à insulina¹²⁶.

A resistência à insulina é caracterizada por aumento da concentração da insulina, do cortisol e dos andrógenos na mulher, associada à concentração reduzida de hormônio do crescimento e de estrógenos. O cortisol na presença da insulina favorece aumento dos depósitos de gordura na região abdominal. Por outro lado, hormônios que atuam estimulando a mobilização de gordura, como o do crescimento, encontram-se deficientes. Dessa forma, essas alterações hormonais promovem a centralização da gordura do corpo nos depósitos viscerais (Figura 43.2)¹⁹.

Nesse contexto, é oportuno destacar algumas características específicas da localização do tecido adiposo. A gordura localizada na região intra-abdominal é altamente lipolítica, o que favorece a liberação de ácidos graxos livres que alteram a utilização de glicose em alguns tecidos, em especial nos músculos. Desse modo, esse tipo de distribuição de gordura está associado

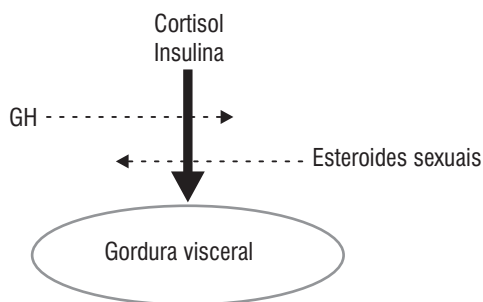


Figura 43.2. Secreção elevada do cortisol e da insulina em combinação com concentrações baixas dos hormônios do crescimento e dos esteroides, promovendo o acúmulo de gordura visceral¹⁹.

à hiperinsulinemia e à resistência à insulina. Além disso, a densidade do receptor de insulina parece ser menor nos depósitos de gordura visceral em comparação com outros depósitos, o que já é explicado pelo efeito reduzido da insulina nesses tecidos, sendo, portanto, compensado pelo aumento da concentração e da secreção desse hormônio, característica da resistência insulínica¹⁰⁸.

Outra característica importante da gordura visceral em humanos é a presença do receptor β 3-adrenérgico, podendo ser esse o mecanismo que explicaria a alta sensibilidade lipolítica desse tecido¹⁰⁸.

Além do aumento dos depósitos de gordura nos tecidos viscerais, as alterações hormonais observadas na resistência à insulina também favorecem aumento da liberação dos ácidos graxos livres, indutores potentes da resistência insulínica. O cortisol exerce esse efeito tanto por aumentar a expressão da lipase de lipoproteína quanto por inibir a reesterificação dos ácidos graxos, promovendo sua liberação do tecido adiposo. Dessa forma, as alterações hormonais participam da etiologia da resistência à insulina, tanto diretamente, pelo acúmulo de gordura visceral, quanto indiretamente, por induzir a mobilização dos ácidos graxos^{19,155} (Figura 43.3).

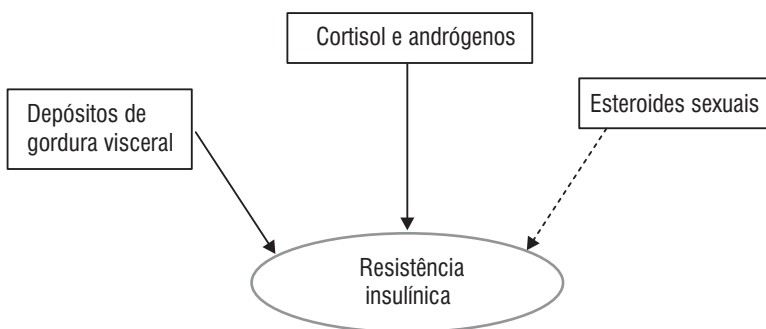


Figura 43.3. Secreção elevada do cortisol e dos andrógenos na mulher em combinação com concentração baixa dos hormônios esteroides e elevada de ácidos graxos liberados de depósitos de gordura visceral induzem a resistência à insulina¹⁹.

Espécies reativas de oxigênio, em concentrações micromolares, desempenham papel fisiológico na via de sinalização desse hormônio. Após a insulina se ligar ao seu receptor, ocorre aumento na produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que inibe a atividade da enzima tirosina fosfatase, estimulando a fosforilação em tirosina do receptor de insulina e de seus substratos^{153,178}.

No entanto, em situações de estresse oxidativo, a ação da insulina é prejudicada, pois ocorre ativação de vias inflamatórias, como a via do fator nuclear- κ B (NF- κ B), promovendo a síntese de citocinas pró-inflamatórias, que estimulam a fosforilação em serina do receptor desse hormônio e de seus substratos, favorecendo a manifestação da resistência à insulina^{153,205}.

Diversos estudos também mostram que indivíduos resistentes à insulina apresentam disfunção mitocondrial^{33,207}, ou seja, redução na oxidação mitocondrial de substratos, incluindo lipídios e carboidratos, o que resulta em prejuízo na fosforilação oxidativa. A redução na oxidação de ácidos graxos promove acúmulo de lipídios na mitocôndria, como diacilgliceróis e ceramidas, que atuam inibindo o receptor de insulina e a proteína Akt, respectivamente^{46,136}.

A disfunção mitocondrial prejudica a transferência de elétrons para a cadeia transportadora de elétrons, o que favorece a ligação dessas partículas ao oxigênio, resultando conseqüentemente na formação do ânion superóxido, que, em excesso, pode promover apoptose das células β do pâncreas^{21,46,136}.

A etiologia molecular da resistência à insulina é multifatorial, envolvendo diversos mecanismos complexos, que vão desde alterações pré e pós-receptor de insulina, o que favorece defeitos na fosforilação e na função de proteínas intracelulares importantes para a ação desse hormônio, comprometendo a cascata de sinalização da ação da insulina.

MINERAIS E RESISTÊNCIA À INSULINA

Zinco

Zinco e insulina

A participação do zinco na cristalização da insulina foi evidenciada por Scott em 1934¹⁷². Estudos que relacionam esse mineral com a obesidade

sugerem que as alterações encontradas em sua distribuição tecidual estejam associadas com distúrbios na atividade da insulina, sobretudo no que diz respeito à secreção pancreática e à ação desse hormônio nos tecidos^{10,71,128,206}.

A insulina possui estreita relação estrutural e funcional com o zinco. Embora o complexo zinco-insulina não pareça ser necessário para a ação desse hormônio, está estabelecido que muitas interações ocorrem entre o zinco e o metabolismo da insulina. A remoção do zinco altera a estrutura desse hormônio, podendo reduzir sua ação em tecidos periféricos¹¹⁵.

A propriedade da insulina de se complexar com o zinco foi demonstrada inicialmente *in vitro* por Maske e Germany¹³⁰, explicando a influência desse mineral na solubilidade e no armazenamento desse hormônio nos grânulos das células β do pâncreas. Posteriormente, foi demonstrado, em camundongos obesos, que o zinco aumenta a proporção de ligação da insulina a seus receptores. Por outro lado, também já foi verificado que ratos deficientes em zinco apresentam redução na habilidade do pâncreas de secretar insulina em resposta à glicose e na ação da insulina nos tecidos^{8,149,150}.

O papel do zinco na homeostase da glicose começou a ser investigado ainda na década de 1960, quando Boutist *et al.*²³ observaram redução na tolerância à glicose, sem alteração na produção de insulina, em ratos deficientes em zinco em resposta à infusão de glicose. A deficiência em zinco poderia inibir os eventos intracelulares pós-receptores de insulina, o que resultaria em redução na tolerância à glicose, bem como em diminuição na secreção de insulina, tendo em vista que o aumento da glicose leva à maior resposta à insulina.

Um dos principais mecanismos propostos para esclarecer o efeito da deficiência em zinco sobre o metabolismo periférico da glicose diz respeito ao papel desse mineral na translocação de transportadores no interior das células ou por alteração na estrutura do transportador de glicose^{56,202}. O zinco estimula a fosforilação da subunidade β do receptor de insulina e promove ativação da via PI3-k/Akt, potencializando o transporte de glicose para o interior das células^{27,95,133}.

O zinco tem efeito estimulatório da lipogênese em adipócitos de ratos similar à ação da insulina, e esse efeito é somado quando os dois são incubados. A partir desses dados, tem sido bastante discutido se a importância

do zinco na interação zinco/adipócito deve-se a seu efeito sobre o aumento da capacidade de ligação da insulina a seus receptores⁴⁵.

Os estudos realizados *in vivo* para avaliar o efeito do zinco sobre o metabolismo da glicose mostraram que a terapia com esse mineral poderia melhorar a sensibilidade à insulina, e a sua redução poderia contribuir para a patogênese de alguns estados de resistência à insulina. Segundo os autores, mais investigações seriam necessárias para definir o efeito da depleção intracelular de elementos com propriedades insulinomiméticas na redução da sensibilidade à insulina, normalmente presente no *diabetes mellitus* tipo 2, na obesidade e na hipertensão arterial¹⁶².

O zinco pode modular a transcrição do gene do receptor de insulina por meio das proteínas dedos de zinco, que contêm três dedos de zinco necessários para sua ligação. Os sítios de ligação dessas proteínas são necessários para ativar a expressão do gene codificante para o receptor de insulina²⁴. A proteína dedo de zinco 407 regula a captação da glicose estimulada pela insulina por aumentar os níveis do RNA mensageiro *Glut4* e estimular sua transcrição, favorecendo aumento na concentração do transportador de glicose GLUT4 em adipócitos de camundongos²⁴.

A avaliação da concentração de zinco no plasma durante o teste oral de tolerância à glicose em indivíduos obesos tem demonstrado que esses pacientes apresentam redução na concentração desse mineral no plasma, inversamente correlacionada à glicemia e à insulina plasmática. A concentração desse mineral no plasma não é alterada com a hiperglicemia induzida pela administração de glicose, sugerindo que não há mobilização de zinco dos tecidos pela hiperglicemia, ou seja, a redução da concentração desse mineral no plasma não reflete alteração metabólica em curto prazo³⁷.

No estudo de Marreiro *et al.*¹²⁷ foi avaliado o estado nutricional relativo ao zinco de crianças e adolescentes obesos e comparados a um grupo controle. As concentrações de zinco no plasma e eritrócitos foram significativamente menores para o grupo obeso e a excreção de zinco na urina foi maior para esse grupo.

Posteriormente, Marreiro *et al.*¹²⁸ identificaram concentrações plasmáticas elevadas de insulina associadas às baixas concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco em crianças e adolescentes obesos.

Nesse sentido, Islam *et al.*⁹³ verificaram concentrações séricas reduzidas de zinco em pacientes com pré-diabetes e diabetes, sendo associadas significativamente com resistência à insulina e prejuízo na função das células β -pancreáticas.

Na perspectiva de esclarecer a relação entre o zinco e a síndrome metabólica em pacientes obesos, Marreiro *et al.*¹²⁹ avaliaram o efeito da suplementação com 30 mg de zinco durante quatro semanas sobre a resistência à insulina e as concentrações séricas de leptina. Após a suplementação, os autores verificaram redução nos valores de leptina e do índice de resistência à insulina HOMA_{IR} (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) nas pacientes avaliadas.

Alkaladi *et al.*³ conduziram um estudo em ratos diabéticos para avaliar a atividade antidiabética de nanopartículas de óxido de zinco. Os autores verificaram que a suplementação com 10 mg/kg de nanopartículas de zinco foi capaz de reduzir a glicose plasmática, estimular a atividade da enzima glicoquinase e a expressão dos genes codificantes para insulina, para o receptor desse hormônio e para o transportador de glicose independente de insulina GLUT2.

A suplementação com zinco em crianças com síndrome metabólica reduz as concentrações plasmáticas da lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, leptina, malondialdeído, proteína C reativa, glicose e insulina de jejum, evidenciando a importância desse mineral no controle metabólico desses pacientes¹⁰³.

Vashum *et al.*¹⁹³ demonstraram a atuação do zinco na redução da hiperglicemia crônica presente no *diabetes mellitus* tipo 2. De forma semelhante, Ahn *et al.*¹ evidenciaram correlação negativa entre a concentração sérica de zinco e o índice de resistência à insulina em indivíduos não diabéticos, independentemente de idade, perfil lipídico e presença de obesidade e hipertensão.

Os resultados de várias pesquisas também demonstram a importância da proteção dos grupos tiol na transdução do sinal da insulina, da qual o zinco participa, exercendo, portanto, efeito benéfico sobre a sensibilidade desse hormônio. A importância do zinco na proteção dos grupos tiol abre perspectivas para o uso desse mineral nos pacientes diabéticos e em estágios pré-diabéticos^{44,61,141}.

Outra hipótese levantada por vários pesquisadores é de que o efeito da deficiência em zinco sobre o metabolismo periférico da glicose estaria relacionado ao papel desse nutriente como antioxidante biológico. O aumento da peroxidação lipídica, comum em indivíduos diabéticos, seria atribuído à redução da atividade da superóxido dismutase, dependente de zinco, o que favoreceria o aparecimento de alterações na fluidez da membrana e na ação da insulina sobre o transporte de glicose⁶⁰.

É oportuno mencionar que as vias de transdução do sinal celular são influenciadas pelo estado de zinco e redox da célula. O diabetes tem sido associado com alteração na utilização do zinco e aumento do estresse oxidativo. Em humanos, mutações nos genes MT-1A (metalotioneína 1A) e ZnT8, ambos envolvidos na manutenção da homeostase do zinco, têm sido associados com o desenvolvimento dessa doença. Alterações nas concentrações de zinco intracelular podem aumentar o estresse oxidativo nas doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus*⁶⁷.

Apesar das interações estabelecidas entre zinco e resposta ao estresse celular, dados de estudos que investigam os potenciais benefícios da suplementação com zinco na prevenção e tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo crônico em humanos são escassos e inconsistentes. Nos estudos de Anderson *et al.*⁷ e Roussel *et al.*¹⁶³ foi avaliado o efeito da suplementação com zinco em pacientes diabéticos do tipo 2 (30 mg/dia durante seis meses), sendo verificada redução da concentração plasmática de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico).

Por outro lado, Seet *et al.*¹⁷³ avaliaram o efeito da ingestão de 240 mg de zinco/dia em pacientes diabéticos tipo 2 normozincêmicos e observaram que a suplementação com esse nutriente não alterou a concentração de marcadores do estresse oxidativo e da função vascular, sugerindo que doses elevadas de zinco não trazem efeitos benéficos para diabéticos que não apresentam hipozincemia.

Sobre a participação do zinco na secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, é oportuno mencionar que o processamento desse hormônio inicia-se nos ribossomos dessas células, onde são sintetizadas moléculas de pré-pró-insulina, que consistem de duas cadeias polipeptídicas A e B liga-

das por um peptídeo C, além de um peptídeo sinalizador na terminação N-terminal. A pré-pró-insulina é secretada no lúmen do retículo endoplasmático rugoso, onde o peptídeo sinalizador é clivado, formando pró-insulina. Esta, por sua vez, é transportada ao complexo de Golgi, sendo convertida em insulina por meio da clivagem do peptídeo C e empacotada em grânulos secretórios. No interior desses grânulos, esse hormônio é inicialmente armazenado sob a forma de monômeros ou dímeros. Na presença de zinco, a insulina sofre um processo de maturação e se agrega com dois íons de zinco para formar o complexo hexamérico zinco₂-insulina₆. Após um sinal estimulatório, como concentrações elevadas de glicose, ocorre a exocitose dos grânulos secretórios de insulina (Figura 43.4)^{40,118,144}.

Após a exocitose dos grânulos secretórios de insulina, ocorre dissociação do complexo insulina-zinco e liberação dos monômeros de insulina, forma biologicamente ativa desse hormônio. Os íons de zinco secretados pelas células β do pâncreas podem atuar como moduladores autócrinos nessas células, ativando canais de potássio dependente de ATP (K_{ATP}) e inibindo canais de cálcio sensíveis à voltagem, o que impede a secreção de insulina como mecanismo de *feedback* negativo. O zinco também atua como modulador parácrino nas células α -pancreáticas inibindo a secreção de glucagon por meio da ativação de canais K_{ATP} nessas células^{40,118,180}.

A literatura tem evidenciado a importância de proteínas transportadoras de zinco na secreção e ação da insulina (Figura 43.5). Sobre este aspecto, é importante mencionar que os membros da família SLC39A ou Zip aumentam a concentração citoplasmática de zinco por meio do influxo desse mineral do espaço extracelular ou do efluxo de vesículas intracelulares, enquanto os transportadores da família SLC30A ou ZnT exercem efeito contrário, reduzindo o zinco intracitoplasmático¹⁰⁰.

A proteína transportadora Zip-10 é expressa na membrana plasmática das células α e β -pancreáticas e, sob condições de deficiência de zinco, é translocada para membrana de vesículas intracelulares, onde promove efluxo do mineral dessas vesículas para o citoplasma dessas células^{78,79,119}.

O transportador de zinco Zip-7 está envolvido no controle glicêmico em células musculares de camundongos, pois a inibição da sua expressão

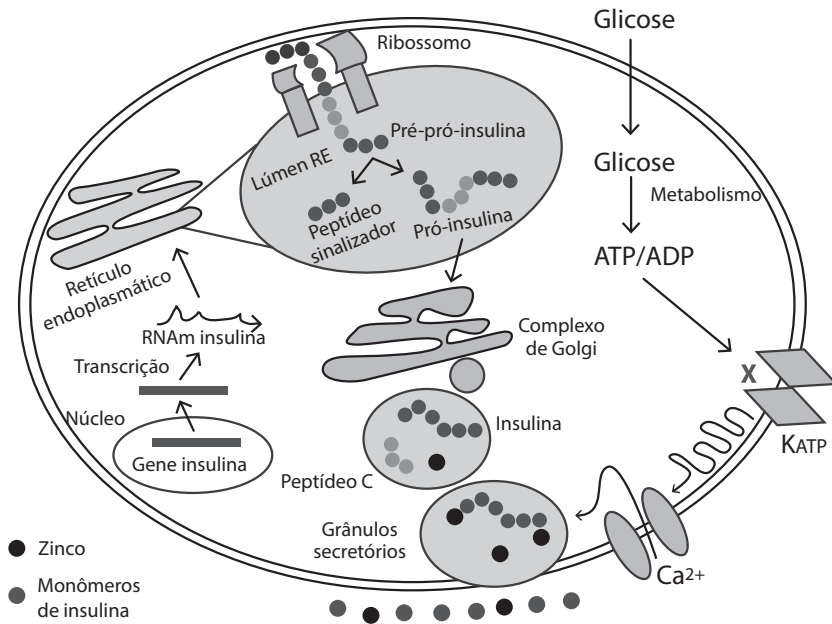


Figura 43.4. Biossíntese e secreção da insulina nas células β -pancreáticas. No núcleo das células β do pâncreas, ocorre a expressão do gene insulina que codifica para a pré-pró-insulina, precursor desse hormônio. Nos ribossomos dessas células são traduzidas as moléculas de pré-pró-insulina, que consistem de duas cadeias polipeptídicas A e B ligadas por um peptídeo C, além de um peptídeo sinalizador na terminação N-terminal. A pré-pró-insulina é secretada no lúmen do retículo endoplasmático rugoso, onde o peptídeo sinalizador é clivado, formando pró-insulina. Esta, por sua vez, é transportada ao complexo de Golgi, sendo convertida em insulina por meio da clivagem do peptídeo C e empacotada em grânulos secretórios. Na presença de zinco, a insulina sofre um processo de maturação e se agrega com dois íons de zinco para formar o complexo hexamérico zinco₂-insulina₆. Após um sinal estimulatório, como concentrações elevadas de glicose, ocorre a exocitose dos grânulos secretórios de insulina^{40,118}.

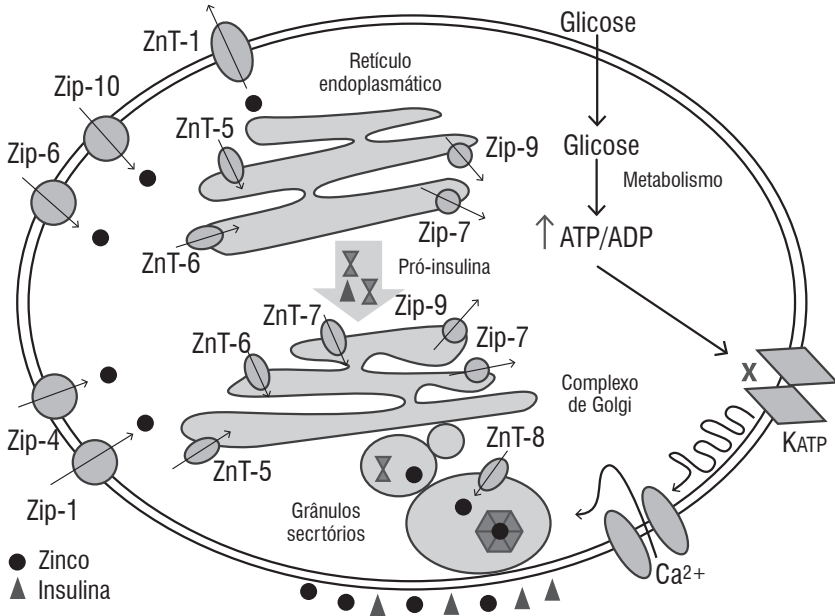


Figura 43.5. Participação das proteínas transportadoras de zinco na secreção da insulina pelas células β -pancreáticas. Íons zinco são captados pelas células β -pancreáticas por meio dos transportadores da família Zip e são transportados para fora da célula por ação das proteínas ZnT, principalmente ZnT-1. Moléculas de pró-insulina são sintetizadas no retículo endoplasmático, sendo transportadas em vesículas ao complexo de Golgi. As proteínas ZnT-5, 6 e 7 transportam zinco do citoplasma para o complexo de Golgi, que é liberado em vesículas secretórias junto com moléculas de insulina. A proteína ZnT-8 transporta zinco do citoplasma para os grânulos secretórios, onde dímeros de insulina interagem com dois íons de zinco para formar hexâmeros zinco₂-insulina₆. Concentrações elevadas de glicose estimulam o metabolismo mitocondrial, aumentando a razão ATP/ADP. O aumento nessa razão ocasiona o fechamento dos canais de potássio dependente de ATP (K_{ATP}), promovendo a despolarização da membrana, o que estimula os canais de cálcio sensíveis à voltagem. O aumento na concentração intracelular de cálcio favorece a exocitose dos grânulos secretórios de insulina^{41,118}.

compromete a fosforilação da proteína Akt e a síntese de glicogênio nessas células¹³⁸.

A proteína Zip-14 localiza-se na membrana plasmática de adipócitos e hepatócitos, onde atua transportando o mineral do plasma para o citoplasma dessas células. A expressão dessa proteína é aumentada em situação de inflamação, favorecendo o “sequestro” de zinco para os tecidos hepático e adiposo^{9,62,123}. Além disso, esse transportador de zinco influencia a homeostase glicêmica, pois a deleção do gene Zip-14 (Zip-14^{-/-}) favorece aumento na fosforilação do receptor de insulina e das enzimas fosfatidilinositol 3-quinase e Akt, bem como melhora o transporte de glicose, reduz a glicemia de jejum, ativa a lipogênese, inibe a lipólise e aumenta a concentração de insulina sérica e da glicose hepática⁹.

Sobre a participação das proteínas ZnT no metabolismo da insulina e homeostase da glicose, é oportuno chamar atenção para a atuação da Znt-8, que transporta zinco do citoplasma das células β -pancreáticas para os grânulos secretórios de insulina, favorecendo a formação dos hexâmeros de insulina-zinco, essenciais para a secreção desse hormônio. Estudos mostram que polimorfismos de nucleotídeo único no gene SLC30A8 são associados com risco elevado de *diabetes mellitus* tipo 2^{50,68}.

A deleção do gene ZnT-8 (ZnT-8^{-/-}) em camundongos contribui para a manifestação da intolerância à glicose nesses animais, reduz a concentração de zinco nas células β -pancreáticas e o número de grânulos secretórios de insulina, bem como favorece a formação de grânulos atípicos, aumenta os níveis de pré-insulina e reduz a primeira fase de secreção da insulina, demonstrando que essa proteína é necessária no processamento, armazenamento e secreção da insulina, bem como no metabolismo da glicose²⁰³.

Sob condições de deficiência de zinco, ocorre redução na expressão do gene codificante para ZnT-8 nas ilhotas pancreáticas de humanos e na secreção de insulina estimulada pela glicose. O aumento na expressão dessa proteína restaura a secreção desse hormônio¹¹⁴.

A proteína ZnT-6 atua transportando o zinco citoplasmático para o complexo de Golgi e outros compartimentos vesiculares. Essa proteína parece estar envolvida no metabolismo da pró-insulina e secreção da insulina. No

entanto, o mecanismo de ação da Znt-6 nesse processo ainda é desconhecido^{40,100}. Fukunaka *et al.*⁷⁰ demonstraram que a ZnT-6 forma heterodímeros com ZnT-5 em grânulos secretórios para o transporte de zinco, evidenciando a importância dessas proteínas transportadoras em processos secretórios, a exemplo da secreção da insulina.

Outra proteína importante para a homeostase glicêmica é o transportador de zinco ZnT-7, responsável pelo transporte desse mineral do citoplasma para o complexo de Golgi das células β -pancreáticas. A superexpressão de ZnT-7 nessas células promove aumento na expressão do RNAm da insulina por modular a atividade do fator de transcrição 1 metal responsivo (Mtf-1), bem como estimula a síntese e secreção desse hormônio⁹⁰.

A proteína ZnT-7 também atua nos tecidos periféricos, estimulando a via de sinalização da ação da insulina. Esse transportador de zinco é expresso em células musculares de camundongos. A deleção do gene ZnT-7 (ZnT-7^{-/-}) favorece redução da expressão do RNAm do receptor de insulina, do IRS-2 e da proteína Akt. Por outro lado, a superexpressão de ZnT-7 aumenta a expressão do RNAm do IRS-2, a fosforilação desse substrato e da proteína Akt, bem como estimula a captação da glicose nas células musculares⁸⁹.

O transportador de zinco ZnT-3 também é expresso nas células β -pancreáticas. Sob condições de hiperglicemia e deficiência desse mineral, ocorre aumento na sua expressão. A deleção do gene ZnT-3 (ZnT-3^{-/-}) favorece redução da expressão do gene codificante para insulina, comprometimento na secreção desse hormônio e aumento na glicemia de jejum. No entanto, os mecanismos envolvidos na ação do transportador ZnT-3 ainda são desconhecidos¹⁸¹.

Zinco e glicocorticoides

A literatura mostra a interação entre zinco e glicocorticoides nas alterações do metabolismo da glicose^{36,143,188}. No estudo de Telford e Fraker¹⁸⁹, foi demonstrado que o zinco inibe a ligação dos glicocorticoides a seus receptores e que há uma região de ligação do zinco no receptor desses hormônios.

Outro fato interessante é que animais deficientes em zinco apresentam concentrações elevadas de glicocorticoides e função da insulina reduzida. Associado a isso, concentrações elevadas de glicocorticoides causariam redução dos níveis de zinco no plasma e aumento da captação desse mineral pelo fígado¹⁴³. Portanto, a deficiência em zinco na dieta pode ser fator contribuinte para aumentar a secreção de cortisol, o que favorece alterações no metabolismo da glicose^{36,188}.

Os mecanismos envolvidos na participação do zinco na resistência à insulina estão resumidos na Figura 43.6.

Cromo

O cromo é um mineral-traço essencial envolvido no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, mais especificamente na captação de glicose e aminoácidos pelas células. Esse mineral age potencializando a ação da insulina e é, portanto, fundamental para a manutenção da função desse hormônio^{51,88,102,212}.

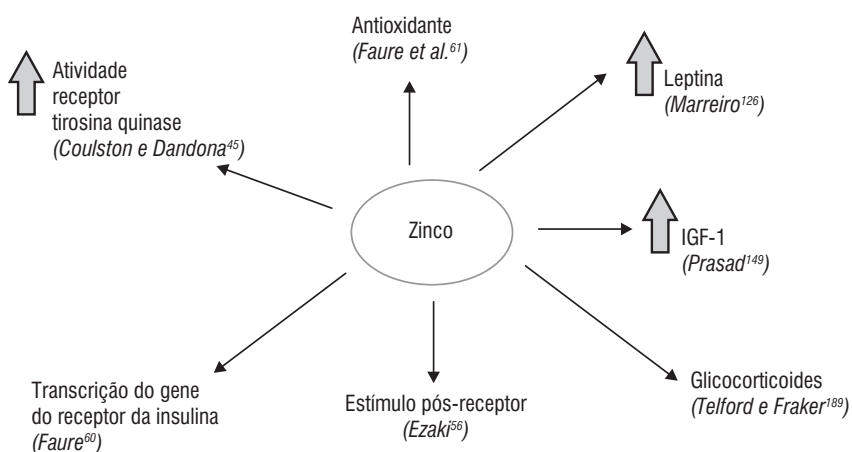


Figura 43.6. Zinco e resistência à insulina – mecanismos envolvidos.

O mecanismo pelo qual o cromo potencializa a ação da insulina ainda não está totalmente esclarecido na literatura, mas esse mineral pode aumentar a fluidez da membrana celular, facilitar a ligação da insulina a seu receptor e a ação desta. Uma das grandes contribuições para esse enigma foi a descoberta da estrutura e da função da forma biologicamente ativa do cromo, um oligopeptídeo inicialmente denominado substância ligadora do cromo de baixo peso molecular (LMWCr) e, posteriormente, cromodulina, em nível molecular. A cromodulina, além de ligar a insulina a seu receptor, também estimula a atividade quinase do receptor desse hormônio¹⁹⁶.

Nesse sentido, destacam-se alguns aspectos relevantes sobre os possíveis mecanismos propostos para justificar como a cromodulina estimula o receptor de insulina. A forma inativa do receptor de insulina é convertida à forma ativa ao ligar-se à insulina. Posteriormente, a entrada do cromo na célula dependente de insulina resulta na holocromodulina. Finalmente, a holocromodulina liga-se ao receptor de insulina e estimula sua atividade. Quando ocorre redução da concentração sanguínea de insulina, a holocromodulina pode ser liberada da célula e reduzir seu efeito. Ressalta-se que o grau de ativação do receptor de insulina depende de quantos íons de cromo estão ligados a holocromodulina, que pode variar de zero a quatro (Figura 43.7)^{88,110}.

O aumento da concentração de glicose sanguínea induzida pela dieta estimula a secreção de insulina, que, por sua vez, favorece maior liberação de cromo. O cromo em excesso no sangue não pode ser reabsorvido pelos rins, logo, é excretado na urina. É comum observar níveis de cromo elevados na urina após grande ingestão de carboidratos, principalmente carboidratos simples¹⁰².

O cromo também parece exercer ações pós-receptor de insulina, a exemplo do aumento da atividade de enzimas da cascata de sinalização da ação desse hormônio, como a Akt, PI3-k e proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), estímulo da fosforilação do IRS-1 e regulação da translocação do GLUT4^{52,83,88}.

No estudo de Racek *et al.*¹⁵¹ foi avaliado o efeito da suplementação com cromo em diabéticos tipo 2 durante dois períodos de intervenção (100 µg/

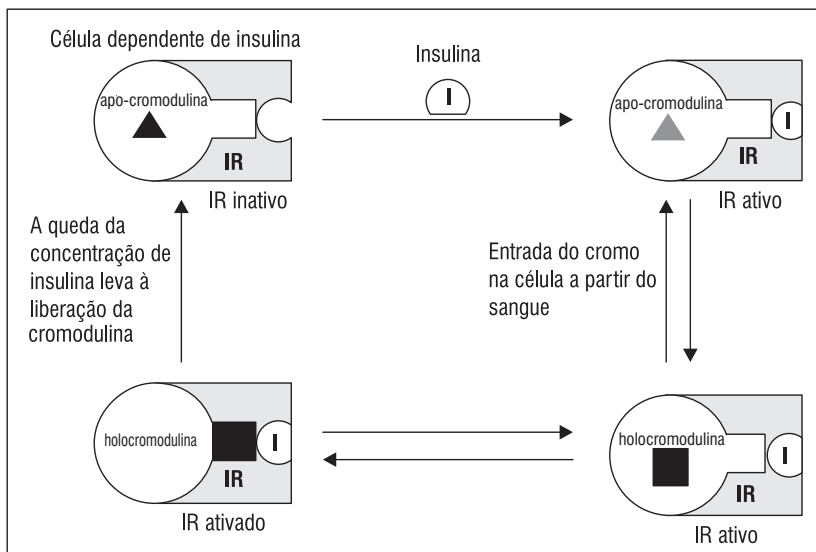


Figura 43.7. Mecanismo proposto para estimulação da atividade do receptor de insulina pela cromodulina em resposta à insulina. Inicialmente, a forma inativa do receptor de insulina é convertida à forma ativa por ligar-se à insulina (I). Posteriormente, a entrada do cromo na célula dependente de insulina resulta na holocromodulina. Finalmente, a holocromodulina liga-se ao receptor de insulina e estimula sua atividade. Quando ocorre redução da concentração sanguínea de insulina, a holocromodulina pode ser liberada da célula e reduzir seu efeito⁵¹.

dia durante duas semanas e 200 µg/dia durante seis semanas). Os autores verificaram que o mineral foi capaz de reduzir os valores da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada nesses pacientes. Assim, os pesquisadores sugeriram que o cromo pode ser um mineral de interesse clínico para o tratamento do *diabetes mellitus* por diminuir a resistência à insulina e a intolerância à glicose.

Associado a isso, dados obtidos na pesquisa conduzida por Kim e Song¹⁰⁵ revelam correlação inversa entre a concentração de cromo no cabelo e o índice de resistência à insulina em indivíduos com obesidade visceral, sugerindo que

o *status* desse mineral pode exercer papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina nesses pacientes.

Por outro lado, é importante mencionar que, nas metanálises conduzidas por Landman *et al.*¹¹⁰ e Bailey¹¹, os autores não encontraram evidências que justifiquem a suplementação com cromo em pacientes diabéticos tipo 2, pois este mineral parece não ser efetivo na melhora do controle glicêmico em populações em que a deficiência nesse mineral é improvável.

Vale ressaltar que o cromo também tem papel importante no metabolismo lipídico. Esse mineral parece estar relacionado ao aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e à redução do colesterol total e das frações de colesterol ligadas a lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL-colesterol e VLDL-colesterol) em indivíduos com valores inicialmente elevados^{116,174}. Assim, o cromo modifica o conteúdo da bicamada lipídica, aumentando a fluidez da membrana plasmática, o que favorece a captação de glicose pelas células¹¹⁶.

Sharma *et al.*¹⁷⁴ verificaram que a suplementação com 42 µg de cromo/dia, durante três meses, em pacientes diabéticos tipo 2, reduziu significativamente os níveis de glicose de jejum e hemoglobina glicada, contribuindo para o controle glicêmico. Além disso, o cromo foi capaz de melhorar as frações lipídicas, reduzindo os níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL.

Deve-se chamar atenção para a atuação do cromo sobre as citocinas como as interleucinas 1, 2, 6, interferon (IFN) e TNF- α ¹¹⁶. Sobre esse aspecto, o estudo realizado por Chen *et al.*³⁸ mostrou que a suplementação com esse nutriente reduz significativamente os níveis de IL-6 e melhora a sensibilidade à insulina em pacientes diabéticos tipo 2.

Um aspecto importante a ser considerado é a participação do cromo como substância antioxidante celular na homeostase da glicose. Já foi evidenciado que o aumento da formação de TBARS, medida indireta da peroxidação lipídica, está associado às alterações no metabolismo da insulina, e, nesse sentido, a suplementação com 400 µg/dia de cromo em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 levou à redução de produtos de peroxidação lipídica⁷.

Portanto, o cromo é um micronutriente de interesse na patogênese da resistência à insulina, por sua atuação direta no metabolismo desse hormônio,

bem como no perfil lipídico, inflamação e estresse oxidativo. Destaca-se que mais estudos devem ser realizados na perspectiva de verificar a eficácia da suplementação com esse mineral na melhora dessas desordens metabólicas.

Magnésio

O aspecto iônico da resistência à insulina é tema que vem despertando interesse de grande número de pesquisadores, e o magnésio em particular é um dos elementos mais estudados. Esse mineral é o segundo mais abundante cátion intracelular no organismo e está presente em mais de trezentas enzimas, participando de várias reações bioquímicas, especialmente no metabolismo da ATP^{55,168,198}.

Nas últimas décadas, várias pesquisas foram realizadas tanto em animais quanto em humanos visando avaliar a participação do magnésio na patogênese da resistência à insulina. Os resultados dos primeiros estudos demonstraram que a deficiência em magnésio na dieta correlaciona-se com a redução da ação da insulina^{91,170}. Além disso, também foi verificado que a redução da concentração intracelular de magnésio demonstrada em estágios de resistência à insulina, como na hipertensão arterial, obesidade e no *diabetes mellitus* tipo 2, poderia contribuir para a supressão do metabolismo da glicose e da ação da insulina^{120,167}.

A hipótese de que o magnésio atua como um modulador da ação e da sensibilidade da insulina tem favorecido o interesse crescente entre os pesquisadores para a realização de estudos sobre esse tema, com alguns mecanismos já bem definidos.

O magnésio intracelular atua como cofator essencial de várias enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos, regulando a atividade daquelas que catalisam reações de fosforilação e atuando como parte do complexo Mg^{2+} -ATP, necessário para a ação de enzimas que participam da glicólise^{13,35,137}. Assim, a concentração adequada de magnésio é relevante para a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina e, conseqüentemente, para a autofosforilação da subunidade β deste receptor e fosforilação dos seus substratos.

Na deficiência em magnésio, ocorrem alterações na atividade da tirosina quinase do receptor de insulina, fato esse relacionado ao desenvolvimento da resistência à insulina pós-receptor e à redução na utilização de glicose^{74,166}.

Estudos mostram que a hipomagnesemia pode alterar a interação da insulina com seu receptor por reduzir a afinidade deste receptor pelo hormônio ou por aumentar a microviscosidade da membrana celular, evento importante para o desenvolvimento da resistência à insulina^{34,35}. Nessa perspectiva, Zhong *et al.*²¹³ demonstraram que a suplementação com magnésio aumenta a afinidade do receptor de insulina nos eritrócitos e melhora a resistência à insulina em ratos diabéticos tipo 2.

A hipomagnesemia também induz a resistência à insulina, por favorecer aumento da concentração intracelular de cálcio. A abertura dos canais de cálcio tipo L é controlada por sítios de ligação do magnésio, que, ao se ligar, bloqueia o influxo de cálcio para a célula. No entanto, quando a concentração extracelular de magnésio encontra-se reduzida, ocorre comprometimento desse bloqueio e aumento da entrada de cálcio (Figura 43.8)^{111,121,142}.

O cálcio liga-se ao seu receptor (CaSR), expresso no tecido adiposo, ativando-o. Este, por sua vez, aumenta a liberação das citocinas IL-6, interleucina 1 β (IL-1 β) e TNF- α , mediada, em parte, pela ativação da via NF- κ B, potencializando o processo inflamatório e, conseqüentemente, a resistência à insulina⁴³. Além disso, o cálcio inibe a ativação da fosfoserina fosfatase 1, reduzindo a captação e o armazenamento de glicose, bem como ativa a proteína quinase C, o que favorece a fosforilação em serina do IRS-1, impedindo sua interação com o receptor de insulina e assim prejudica a ativação das enzimas PI3-k e Akt da via de sinalização da insulina (Figura 43.8)^{18,131}.

Nessa perspectiva, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas visando avaliar as concentrações iônicas de magnésio no soro e a sua relação com os componentes da síndrome metabólica e o risco de desenvolvimento do *diabetes mellitus*^{47,77,167}.

Em estudo realizado por Srinivasan *et al.*¹⁸³, foi demonstrado que a presença de hipomagnesemia em pacientes diabéticos tipo 2 é diretamente associada à hipertrigliceridemia e concentrações plasmáticas elevadas de hemoglobina glicada.

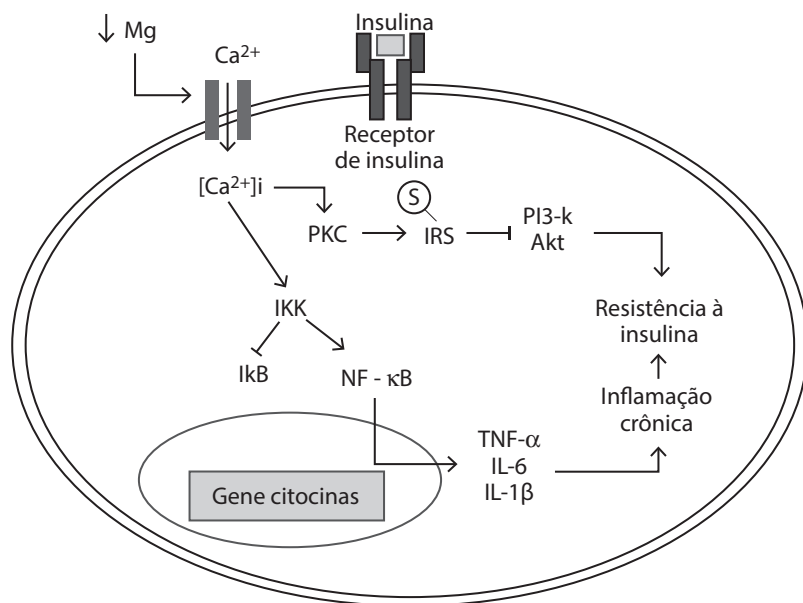


Figura 43.8. Influência da hipomagnesemia na manifestação de resistência à insulina. A abertura dos canais de cálcio tipo L é controlada por sítios de ligação do magnésio, que, ao se ligar, bloqueia o influxo de cálcio para a célula. No entanto, sob condições de hipomagnesemia, ocorre comprometimento desse bloqueio e aumento da entrada de cálcio. O cálcio ativa a quinase do inibidor do fator nuclear- κ B (IKK), enzima que fosforila e inativa o inibidor do fator nuclear- κ B (I κ B), favorecendo ativação da via NF- κ B e aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e interleucina 1 β (IL-1 β), potencializando o processo inflamatório e, conseqüentemente, a resistência à insulina. O cálcio também ativa a proteína quinase C (PKC), o que favorece a fosforilação em serina do substrato 1 do receptor de insulina (IRS), impedindo sua interação com o receptor de insulina e assim prejudica a ativação das enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-k) e proteína quinase B (Akt) da via de sinalização da ação da insulina^{18,43,111,131,142}.

Sales *et al.*¹⁶⁷ verificaram que indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 2 consomem dietas com baixo teor de magnésio e possuem concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias reduzidas desse mineral; 77% dos participantes apresentaram valores de um ou mais dos parâmetros do *status* do magnésio abaixo do ponto de corte. Além disso, observaram correlação negativa significativa entre a glicemia de jejum e o magnésio dietético, plasmático e urinário.

Guerrero-Romero e Rodriguez-Morán⁷⁷ investigaram a relação entre o magnésio sérico e componentes da síndrome metabólica e observaram associação positiva entre a hipomagnesemia e o fenótipo de indivíduos com peso normal metabolicamente obesos, caracterizados pela presença de hiperglicemia de jejum, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e/ou hipertensão. Nesse contexto, Cruz *et al.*⁴⁷ verificaram correlação negativa significativa entre o magnésio eritrocitário e glicemia de jejum, insulina plasmática de jejum e o índice HOMA_{IR} em mulheres obesas, sugerindo que esse mineral pode influenciar o controle glicêmico nessas pacientes.

O diagnóstico da deficiência em magnésio na obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica deveria ser realizado por meio da determinação desse mineral no compartimento intracelular. Entretanto, a análise intracelular é complexa, devendo ser reservada apenas para pesquisa. Uma vez que é um método específico, apesar de pouco sensível, tem sido sugerida a determinação do magnésio plasmático em pacientes com *diabetes mellitus*¹⁶¹ ao menos duas vezes ao ano. A medida da magneemia em indivíduos com síndrome metabólica deve ser avaliada.

Um aspecto importante a ser mencionado é a relação existente entre a ingestão alimentar de magnésio e o risco de manifestação de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. No estudo realizado por Hata *et al.*⁸², 1.999 indivíduos sem diabetes com idade entre 40 e 79 anos foram acompanhados durante uma média de 15,6 anos. Durante esse período, 417 sujeitos desenvolveram *diabetes mellitus* tipo 2, tendo a incidência dessa doença sido significativamente menor entre aqueles com maiores quartis de ingestão de magnésio.

De forma semelhante, pesquisa conduzida em 2.582 indivíduos saudáveis com 26 a 81 anos mostrou que o risco de desenvolver diabetes tipo 2 é 32%

menor entre os participantes que possuem ingestão maior de magnésio. Associado a isso, foi demonstrado que o teor dietético elevado desse mineral reduz em 37% o risco da incidência de complicações metabólicas, a exemplo da glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina ou hiperinsulinemia⁸⁷.

Cahill *et al.*²⁵ avaliaram 2.295 indivíduos, sendo 547 com peso adequado, 600 com sobrepeso e 781 com obesidade, e observaram que os participantes com ingestão dietética elevada de magnésio apresentaram concentração plasmática diminuída de insulina e valores reduzidos HOMA_{IR} e HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment* β), sendo esse efeito benéfico mais evidente entre os indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Um estudo de metanálise demonstrou a existência de associação inversa entre a ingestão dietética de magnésio e o risco de síndrome metabólica, sendo estimada uma redução de 12% do risco de manifestação dessa doença com aumento no consumo desse mineral em 150 mg/dia, o que corresponde a 2 amêndoas torradas secas, uma xícara de espinafre cozido, 1,5 xícara de feijão, duas xícaras de arroz integral cozido ou cinco bananas por dia⁹⁷.

Wang *et al.*²⁰⁰ verificaram que indivíduos não diabéticos com síndrome metabólica ingerem quantidades inadequadas de magnésio. O aumento do consumo desse mineral até atingir os valores recomendados pela RDA (*Recommended Dietary Allowance*) tem efeito protetor contra a resistência à insulina presente nesses pacientes.

Assim, diversos estudos têm sido conduzidos visando avaliar o efeito da suplementação com magnésio sobre o controle glicêmico^{75,80,112,161}. Em pesquisa realizada por Guerrero-Romero e Rodríguez-Morán⁷⁶, foi demonstrado que a suplementação diária com 2,5 g de cloreto de magnésio, durante 12 semanas, reduz significativamente a glicemia de jejum, os níveis de insulina e o valor do índice de resistência à insulina em indivíduos com excesso de peso corporal. Mooren *et al.*¹³⁷ também verificaram que a suplementação com magnésio melhora a resistência à insulina em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Mais recentemente, Solati *et al.*¹⁸² investigaram o efeito da suplementação com magnésio sobre o controle metabólico, perfil lipídico e pressão arterial

em pacientes diabéticos tipo 2. Os autores observaram que administração diária de 300 mg de magnésio elementar durante três meses reduz a glicose plasmática de jejum, glicose pós-prandial, pressão arterial sistólica e diastólica, concentração plasmática de LDL-colesterol e colesterol não HDL, além da concentração hepática da enzima alanina aminotransferase (ALT).

Em outro estudo realizado com indivíduos com peso normal metabolicamente obesos e hipomagnesêmicos, Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero¹⁶⁰ demonstraram que a suplementação diária com 30 mL de cloreto de magnésio (382 mg de magnésio) foi capaz de reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica, índice HOMA_{ir}, glicemia de jejum e concentração sérica de triglicérides, mostrando o efeito benéfico desse mineral na melhora do perfil metabólico e da pressão arterial dos participantes.

Outro ponto importante é a ação do magnésio sobre a secreção de insulina. A proteína quinase C, uma vez ativada por esse mineral, estimula a exocitose de grânulos secretórios de insulina e ativa a adenilato ciclase, promovendo aumento do conteúdo intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), responsável por ativar a proteína quinase A, enzima importante no processo de secreção de insulina pelas células β -pancreáticas (Figura 43.9)^{76,166}.

Ainda sobre a secreção de insulina, o magnésio aumenta a concentração de cálcio nas células β -pancreáticas, necessário nesse processo. O magnésio contribui para o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, com consequente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, o que desencadeia o processo excitatório de insulina. Além disso, a proteína fosfatase dependente de magnésio, localizada nas células β -pancreáticas, desfosforila e ativa a acetil-coenzima A carboxilase, favorecendo a formação de malonil-coenzima A. Esse substrato inibe a carnitina palmitoil transferase 1, responsável pelo transporte de acetil-CoA de cadeia longa (LC-CoA) para a mitocôndria, promovendo acúmulo de LC-CoA no citoplasma e, conseqüentemente, a liberação de cálcio do retículo endoplasmático (Figura 43.9)^{76,159}.

Nessa perspectiva, Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero¹⁵⁹ avaliaram a relação entre hipomagnesemia e secreção de insulina em indivíduos não

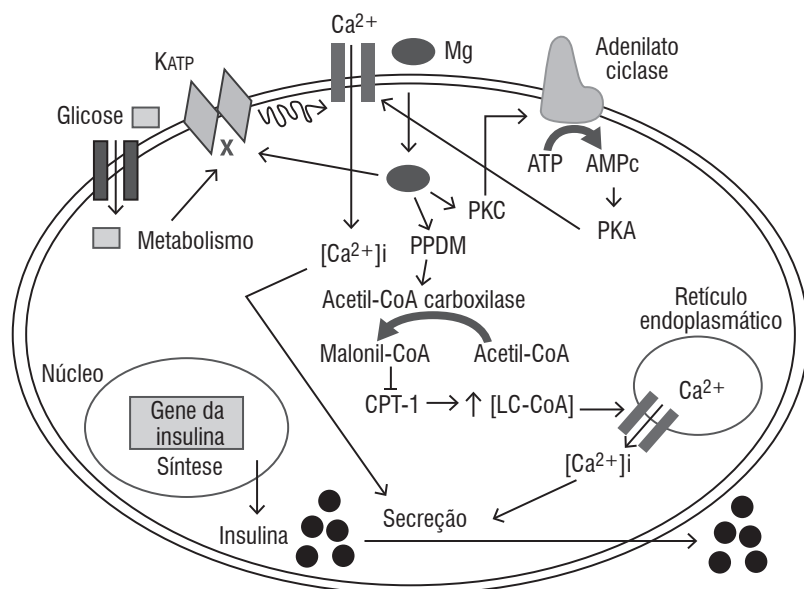


Figura 43.9. Participação do magnésio na secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. O magnésio ativa a proteína quinase C (PKC), que estimula a adenilato ciclase, promovendo aumento do conteúdo intracelular de AMPc, responsável por ativar a proteína quinase A (PKA), enzima que estimula a secreção de insulina por meio da fosforilação do canal de cálcio sensível à voltagem, permitindo a entrada do íon na célula. O magnésio contribui ainda para o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, com conseqüente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, o que desencadeia o processo excitatório de insulina. Além disso, a proteína fosfatase dependente de magnésio (PPDM), localizada nas células β -pancreáticas, desfosforila e ativa a acetil-coenzima A carboxilase, favorecendo a formação de malonil-coenzima A. Esse substrato inibe a carnitina palmitoil transferase 1 (CPT-1), responsável pelo transporte de acetil-CoA de cadeia longa (LC-CoA) para a mitocôndria, promovendo acúmulo de LC-CoA no citoplasma e, conseqüentemente, a liberação de cálcio do retículo endoplasmático^{76,166}.

diabéticos. Os autores verificaram aumento das concentrações plasmáticas de glicose e insulina e do índice de resistência à insulina nos indivíduos com deficiência de magnésio, quando comparados com os normomagnesêmicos. A hipomagnesemia promoveu ainda redução da primeira e segunda fase de secreção da insulina.

A American Diabetes Association (ADA) recomenda a determinação do magnésio nos pacientes com maior risco de hipomagnesemia e o seu tratamento, quando detectada a deficiência do íon⁶. Questiona-se, todavia, se a reposição de magnésio não teria benefício mesmo naqueles pacientes com níveis séricos normais. Mais trabalhos, entretanto, são necessários para avaliar a relação custo-benefício da determinação e da reposição de magnésio nesses pacientes. Por outro lado, se comprovada a deficiência nesse nutriente na síndrome metabólica, a hipótese da reposição desse íon na prevenção do *diabetes mellitus* tipo 2 deve ser avaliada.

Selênio

O selênio é um elemento traço essencial para o organismo, pois possui funções fisiológicas importantes, sendo conhecido principalmente por suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, essencial para síntese e função de selenoproteínas. Esse mineral participa ainda do metabolismo de hormônios tireoidianos, da imunidade celular e do controle metabólico⁵⁹.

A literatura tem demonstrado repercussões metabólicas e fisiopatológicas importantes manifestadas em decorrência da deficiência de selênio em indivíduos obesos, a exemplo da resistência à insulina. No estudo de Kim e Song¹⁰⁵, realizado com adultos coreanos obesos, foi revelada associação inversa entre as concentrações de selênio presente no cabelo e o índice de resistência à insulina. Pesquisa conduzida por Alizadeh *et al.*² mostrou que a suplementação com 200 µg de selênio por dia, durante seis semanas, foi capaz de reduzir as concentrações séricas de insulina em jejum e o índice de resistência à insulina.

Nesse sentido, o selênio parece exercer seus efeitos sobre a sensibilidade à insulina por sua ação antidiabética como nutriente insulinomimético e antioxidante¹⁵⁶. As evidências de estudos *in vitro* e *in vivo* apontam para uma influência direta do selênio e de selenoproteínas sobre a função das células β pancreáticas, nas quais a selenoproteína P (Sepp1) e a isoenzima deiodinase iodotironina 3 (DIO3) encontram-se em concentrações elevadas^{132,184}.

Alguns mecanismos têm sido propostos na perspectiva de elucidar a atuação antidiabética do selênio. Na pesquisa conduzida por Barakat, Moustafa e Bikhasi¹², os autores demonstraram que o selênio parece atuar na expressão do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon nas células β , favorecendo a ação desse peptídeo no estímulo da expressão gênica da pró-insulina em resposta a ingestão de carboidratos e na regulação da fosforilação de substratos da cascata de sinalização de insulina.

Campbell *et al.*²⁶ verificaram que o selênio participa do metabolismo da insulina nas células β pancreáticas por meio da sua capacidade de regular a expressão gênica do fator promotor da insulina 1, além de aumentar a expressão do RNAm da insulina em células isoladas da linhagem Min6 de ratos. Assim, o mineral promoveu aumento no conteúdo e secreção de insulina nessas células.

É oportuno mencionar que as células β pancreáticas são conhecidas por sua proteção antioxidante reduzida, representada por pequena expressão das principais enzimas antioxidantes, provavelmente devido ao papel importante desempenhado pelas concentrações fisiológicas de espécies reativas do oxigênio na sinalização da síntese e secreção de insulina. Nesse sentido, pesquisas têm demonstrado pequena expressão da selenoproteína glutathiona peroxidase e expressão superior da Sepp1 nessas células, sugerindo a participação direta do selênio na proteção antioxidante do pâncreas^{113,185}.

Estudo de Steinbrenner *et al.*¹⁸⁵ demonstrou que a Sepp1 parece fornecer proteção antioxidante adicional às ilhotas de Langerhans, contribuindo como doadora de selênio para a função de outras selenoproteínas antioxidantes, como a glutathiona peroxidase, e também na proteção de membranas contra o dano oxidativo, sendo localizada também nas células secretoras de glucagon. Entretanto, concentrações elevadas de glicose (11-22 mM) parecem

desregular a expressão da *Sepp1* nas células β , o que pode contribuir para a redução da função antioxidante e disfunção endócrina.

Deve-se chamar atenção para a atuação do selênio como nutriente insulino-mimético, pois o mineral altera o transporte de glicose e a translocação de GLUT4 e, semelhantemente à insulina, regula positivamente a expressão das enzimas lipogênicas ácido graxo sintase e glicose-6-fosfato desidrogenase^{94,125}.

Iuzuka *et al.*⁹⁴ avaliaram o efeito do selênio sobre a resistência à insulina em ratos e verificaram melhora da sensibilidade à ação desse hormônio, além do aumento de sua responsividade. Os autores atribuem tal resultado à atuação direta do selenito de sódio em tecidos-avlos para a ação da insulina, o que contribui para a redução da resistência à ação desse hormônio. Além disso, o selênio, em concentrações elevadas (cerca de 1 mM), teve mais efeito que a insulina na incorporação da glicose, o que parece ser devido às suas ações combinadas sobre o receptor da insulina e também sobre os defeitos de sinalização desta pós-receptor.

Estudo conduzido por Kim *et al.*¹⁰⁶ mostrou participação do selênio no metabolismo da glicose em ratos geneticamente obesos (OLETF). A administração intraperitoneal de selenito de sódio durante 2 semanas melhorou a tolerância à glicose, reduziu a insulinemia e as concentrações de lipídios e lipoproteínas séricas. Além disso, foram observados redução do peso corporal, da gordura abdominal e do tamanho dos adipócitos.

Por outro lado, doses elevadas de selênio favorecem a expressão elevada das selenoproteínas antioxidantes, o que parece prejudicar a cascata de sinalização da insulina intracelular. Essa ação é mediada pela remoção do peróxido de hidrogênio intracelular, composto que, em concentrações fisiológicas, atua regulando a atividade de enzimas importantes na regulação da sinalização da insulina, e cuja redução causa alterações na sensibilidade da célula à ação desse hormônio²¹⁵.

Nesse sentido, Wang *et al.*²⁰¹ verificaram que doses elevadas de selênio estão associadas ao aumento da resistência à insulina pois favorecem a lipólise no tecido adiposo e o influxo de ácidos graxos livres no fígado, por estimular a fosforilação da lipase hormônio sensível. Essa ação do selênio contribui para a síntese de espécies reativas do oxigênio, metabólitos gerados

na β -oxidação, e que promovem alterações na sinalização da insulina. Além disso, nesse estudo também foi verificado o efeito do selênio sobre a atividade de enzimas importantes para a sinalização da insulina. Esse micronutriente foi capaz de inibir a atuação da Akt.

A literatura atual mostra os mecanismos moleculares complexos envolvidos na gênese da resistência à insulina, bem como evidencia as ações importantes dos minerais nesse processo, destacando-se sua atuação na base molecular, defesa antioxidante e como nutriente anti-inflamatório.

VITAMINAS E RESISTÊNCIA À INSULINA

Nas últimas décadas, verifica-se grande interesse pela participação de radicais livres e substâncias antioxidantes na patogênese da resistência à insulina. Esse distúrbio metabólico induz o aumento da produção intracelular de radicais livres responsáveis pela deterioração da ação da insulina. Além disso, sugere-se que a hiperglicemia é o principal fator contribuinte para a geração do estresse oxidativo, caracterizado pelo aumento das espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica e pelo aumento da atividade dos radicais livres¹⁵³.

O estresse oxidativo pode reduzir a concentração de substâncias antioxidantes em indivíduos com intolerância à glicose. Ford *et al.*⁶⁵ avaliaram as concentrações séricas de carotenos (β -caroteno, criptoxantina, luteína/zeaxantina e licopeno) em indivíduos que apresentavam resistência à insulina e verificaram concentrações reduzidas de β -caroteno, licopeno e criptoxantina quando comparados com o grupo controle.

Alguns dos mais importantes antioxidantes biológicos encontrados no plasma são as vitaminas A, C e E, o ácido úrico e os grupos sulfidril (SH) de origem proteica. No entanto, a importância desses antioxidantes *in vivo*, bem como a contribuição de cada um na capacidade antioxidante total, ainda não estão totalmente definidas²⁹. Em parte, isso pode ser atribuído ao fato de que a maioria dos experimentos é simples, considerando apenas a concentração plasmática de um ou mais antioxidantes conhecidos.

A vitamina A contribui para a sensibilidade à insulina por meio da sua ação importante como nutriente antioxidante. A ligação do retinol a radicais peroxil impede a propagação do processo de peroxidação lipídica nas células e a formação de hidroperóxidos. Nesse sentido, a suplementação com 60 mg/dia de β -caroteno durante 3 semanas foi eficiente na redução da oxidação do LDL-colesterol em pacientes diabéticos tipo 2⁴⁸.

Estudo recente evidenciou correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de carotenoides e o índice de resistência à insulina⁵. Em outras pesquisas tem sido demonstrada correlação positiva entre adiponectina e pró-vitamina A, porém o mecanismo pelo qual essa vitamina influencia as concentrações dessa adipocina ainda não está esclarecido^{5,64}.

Entretanto, apesar dos benefícios apontados na literatura, é relevante mencionar que alguns carotenoides, como o β -caroteno, podem apresentar propriedades pró-oxidantes em condições específicas, o que reforça a necessidade de estudos que esclareçam o mecanismo de ação da vitamina A e sua importância na saúde humana³⁰.

Sobre a atuação da vitamina C na proteção contra a resistência à insulina, destaca-se seu potente efeito como antioxidante natural. Essa vitamina interage com espécies reativas de oxigênio, sendo oxidada a hidroascorbato. O ascorbato também pode agir como pró-oxidante, e, na presença de metais de transição livres (por exemplo, ferro e cobre), pode gerar o radical hidroxila, que, por sua vez, pode iniciar a peroxidação lipídica, o que favorece a manifestação da resistência à insulina³⁰.

O estado nutricional do indivíduo relativo à vitamina C depende da interação entre a ingestão dessa vitamina, concentração plasmática de insulina e da glicemia de jejum^{58,175}. A insulina promove a captação celular ativa de vitamina C, ao passo que, em situação de hiperglicemia, ocorre comprometimento da sua reabsorção. As funções do ácido ascórbico como inibidor da aldose redutase e como antioxidante hidrossolúvel nos fluidos corporais são potencialmente importantes como adjuntos no controle glicêmico^{49,190}.

Em 1998, Ceriello *et al.*³² demonstraram que o aumento agudo da glicemia é capaz de produzir estresse oxidativo, reduzindo as concentrações plasmáticas de várias substâncias antioxidantes, entre elas a vitamina C.

Entretanto, estudo feito por Ceriello *et al.*³¹ mostrou que a infusão de 30 mg/min de vitamina C em situação de hipoglicemia aguda em pacientes diabéticos tipo 1 foi capaz de reduzir a geração de espécies reativas de oxigênio e inflamação.

Na pesquisa de Hoffman, Dye e Bauer⁸⁴, a infusão de ácido ascórbico foi capaz de reduzir danos à função endotelial causados pela hiperglicemia em adolescentes diabéticos tipo 1. Segundo os autores, esse benefício deve-se, sobretudo, ao papel da vitamina C na remoção dos radicais livres, que se constituem na provável causa do dano endotelial induzido pela hiperglicemia.

Estudos recentes têm mostrado que a vitamina C melhora a resistência à insulina, pois favorece ativação de intermediários da sinalização da ação desse hormônio, como a Akt, no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. Além disso, essa vitamina está associada a um menor risco de obesidade e atua como antioxidante, combatendo o estresse oxidativo por meio da remoção de espécies reativas de oxigênio^{71,145,152,204}.

Embora o papel sensibilizador da ação da insulina pelos antioxidantes, em especial a vitamina C, seja reconhecido, o mecanismo pelo qual esses compostos reduzem a resistência a esse hormônio ainda não está totalmente esclarecido. Acredita-se que os antioxidantes possam atuar inibindo a fosforilação em serina do IRS-1, bem como a ativação da via da JNK (c-jun-N-terminal quinase), envolvida na progressão da resistência à insulina¹⁹⁵.

Pesquisa conduzida por Vicent *et al.*¹⁹⁴ mostrou que a suplementação com vitamina C, E e β -caroteno por oito semanas reduziu os níveis de hidroperóxidos lipídicos e moléculas de adesão endotelial, bem como o índice de resistência à insulina. Os autores atribuem tais resultados à redução do estresse oxidativo promovida pelos antioxidantes.

Sobre a vitamina E, destaca-se que esta é um dos mais importantes e potentes antioxidantes presentes nos sistemas biológicos, tendo função relevante na proteção das membranas celulares. Essa vitamina suprime e reage com o oxigênio singlete e sequestra radicais superóxido e hidroxila, podendo até mesmo bloquear a peroxidação lipídica. No entanto, sua principal ação antioxidante nas membranas biológicas deve-se ao fato de atuar interrompendo

a fase de propagação da lipoperoxidação, doando um átomo de hidrogênio para os radicais peroxil e alcóxil derivados da peroxidação lipídica^{14,152,157}.

Nos últimos anos, diversas investigações têm demonstrado que a vitamina E melhora o sistema de defesa antioxidante nos indivíduos com resistência à insulina, e, dessa forma, exerce efeito benéfico no transporte da glicose e na sensibilidade à insulina. Em 2013, Rafighi *et al.*¹⁵² observaram melhora da ação da insulina, aumento da atividade das enzimas superóxido dismutase e glutatona peroxidase e no quadro hipertensivo após a suplementação com 300 UI/dia de vitamina E durante três meses em pacientes com diabetes tipo 2.

A vitamina E acentua os níveis da glutatona reduzida, enzima que possui propriedade antioxidante e também pode estar envolvida com a homeostase da glicose. Em estudo realizado para avaliar o efeito da suplementação com vitamina E na resistência à insulina, foi observado aumento tanto nos níveis de glutatona quanto na concentração plasmática de magnésio. Os autores concluíram que essas substâncias podem mediar o efeito da vitamina E sobre a ação da insulina¹⁴. Entretanto, são necessários mais estudos para esclarecer a contribuição e os mecanismos que envolvem essas substâncias no metabolismo dos carboidratos.

É oportuno ressaltar que, na resistência à insulina, ocorre alteração no conteúdo e na atividade das enzimas antioxidantes. Por outro lado, também já foram demonstradas concentrações plasmáticas elevadas de produtos de peroxidação lipídica. Facchini *et al.*⁵⁷ observaram concentrações plasmáticas elevadas de hidroperóxidos lipídicos associadas a concentrações reduzidas de carotenoides e tocoferóis em indivíduos com resistência à insulina.

Com relação à vitamina D, nas últimas décadas, alguns estudos têm identificado outras funções para essa vitamina, além de seu papel já bem estabelecido sobre o metabolismo mineral ósseo. A literatura atual mostra a relação entre a vitamina D e o metabolismo da insulina, bem como seu possível papel fisiopatológico em alterações do metabolismo da glicose. Os resultados da maioria das pesquisas desenvolvidas nessa área demonstraram uma correlação inversa entre os níveis circulantes de glicose, concentração de 25-hidroxivitamina D e a resistência à insulina em indivíduos saudáveis^{42,104}.

Pesquisas realizadas em humanos sugerem que a deficiência em vitamina D esteja associada à redução da sensibilidade à insulina e ao aumento do risco de desenvolver síndrome metabólica e *diabetes mellitus* tipo 2^{4,20,22,66,69,92,122}. A deficiência em vitamina D ainda no início da gravidez está relacionada com o aumento do risco para o desenvolvimento do *diabetes mellitus* gestacional. Esse fato sugere que a deficiência nessa vitamina pode contribuir para o surgimento dos diferentes tipos de diabetes²¹¹.

As pesquisas conduzidas tanto em crianças quanto em adultos mostram que a suplementação com vitamina D reduz o risco do aparecimento de *diabetes mellitus* tipo 1 e 2. Além disso, a suplementação com essa vitamina reduz as concentrações de ácidos graxos livres em diabéticos, o que reforça a hipótese de que a hipovitaminose D pode ser um fator patogênico para a síndrome metabólica^{124,134}. As propriedades imunossupressoras da vitamina D também parecem explicar a redução do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 1 após a suplementação com essa vitamina ainda na infância.

As intervenções com vitamina D no metabolismo da glicose parecem depender do estado nutricional dessa vitamina, metabolismo da glicose e outros fatores, como etnia, obesidade, comorbidade e fatores genéticos. Em geral, populações com concentrações adequadas de vitamina D quando suplementadas com essa vitamina não apresentam seus efeitos sobre o metabolismo da glicose. Já em populações que possuem estado de deficiência, a suplementação parece exercer efeitos benéficos na melhora da síntese e da secreção de insulina, além de melhora da tolerância à glicose, o que contribui para um menor risco para o desenvolvimento da resistência à insulina e do *diabetes mellitus*^{15,169}.

Alguns mecanismos foram propostos visando esclarecer a ação da vitamina D sobre o metabolismo da insulina, os quais incluem o efeito dessa vitamina na secreção pancreática de insulina e na sensibilidade à ação desse hormônio. A vitamina D atua diretamente sobre a secreção pancreática de insulina por meio da ligação da sua forma ativa ao receptor nuclear da vitamina D (VDR), que é encontrado em vários tecidos, incluindo as células β -pancreáticas. Nessas células, a vitamina D aumenta a transcrição do gene codificante para insulina e a síntese desse hormônio (Figura 43.10)^{81,135,210}.

A contribuição da vitamina D no metabolismo da glicose também envolve modificações extra e intracelulares de cálcio nas células β -pancreáticas. A secreção de insulina é um processo cálcio dependente mediado pela 1,25-dihidroxitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$] e pelo paratormônio. Em situação de deficiência de 25-hidroxitamina D e consequente aumento de paratormônio, pode ocorrer redução na capacidade secretora dessas células. Além disso, essa deficiência pode dificultar a capacidade das células β na conversão da pró-insulina em insulina¹⁶⁹. A literatura mostra relação inversa entre o estado nutricional relativo à vitamina D, cálcio e resistência à insulina^{148,187}.

Ressalta-se que a ação indireta da vitamina D sobre a secreção de insulina favorece aumento da concentração intracelular de cálcio nas células β -pancreáticas. Associado a isso, essa vitamina estimula a síntese de calbindina, proteína ligadora de cálcio que atua como moduladora da liberação de insulina por meio da regulação do cálcio intracelular (Figura 43.10)¹³⁵.

A superexpressão da calbindina em células β -pancreáticas de ratos promove aumento na expressão do RNAm da insulina e no conteúdo desse hormônio nessas células, bem como favorece a liberação de insulina dos grânulos secretórios¹⁵⁸.

A vitamina D melhora a sensibilidade à insulina por meio da sua ligação ao VDR localizado na região promotora do gene codificante para o receptor de insulina, o que estimula a expressão desse receptor. Associado a isso, essa vitamina ativa o receptor delta ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR- δ), envolvido na regulação do metabolismo de ácidos graxos no músculo esquelético e no tecido adiposo (Figura 43.11)^{81,135}.

Paralelamente, a vitamina D atua de forma indireta estimulando a sensibilidade da insulina, via concentração intracelular de cálcio, pois alterações nas concentrações desse mineral podem levar à resistência periférica à insulina a partir da redução da transdução de sinal na atividade do GLUT4. Essa vitamina também promove a sobrevivência das células por meio da inativação do NF- κ B, potencializador da inflamação crônica de baixo grau (Figura 43.11)^{81,135}.

Alguns estudos demonstraram que a $1,25(OH)_2D_3$ inibe a expressão gênica da renina, o que contribui para a redução dos níveis de angiotensina

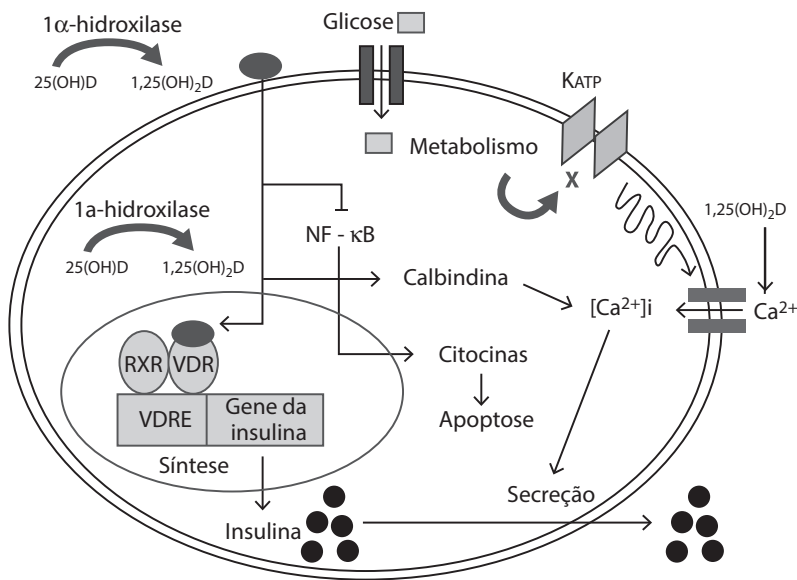


Figura 43.10. Participação da vitamina D na secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. A vitamina D atua diretamente sobre a secreção pancreática de insulina por meio da ligação da sua forma ativa ao receptor nuclear da vitamina D (VDR), que é encontrado em vários tecidos, incluindo as células β -pancreáticas. Nessas células, a vitamina D aumenta a transcrição do gene insulina e a síntese desse hormônio. A ação indireta da vitamina D sobre a secreção de insulina envolve aumento da concentração intracelular de cálcio nas células β -pancreáticas. Essa vitamina também estimula a síntese de calbindina, proteína ligadora de cálcio que atua como moduladora da liberação de insulina por meio da regulação do cálcio intracelular. A vitamina D pode promover ainda a sobrevivência das células β -pancreáticas por meio da inativação do NF- κ B¹³⁵.

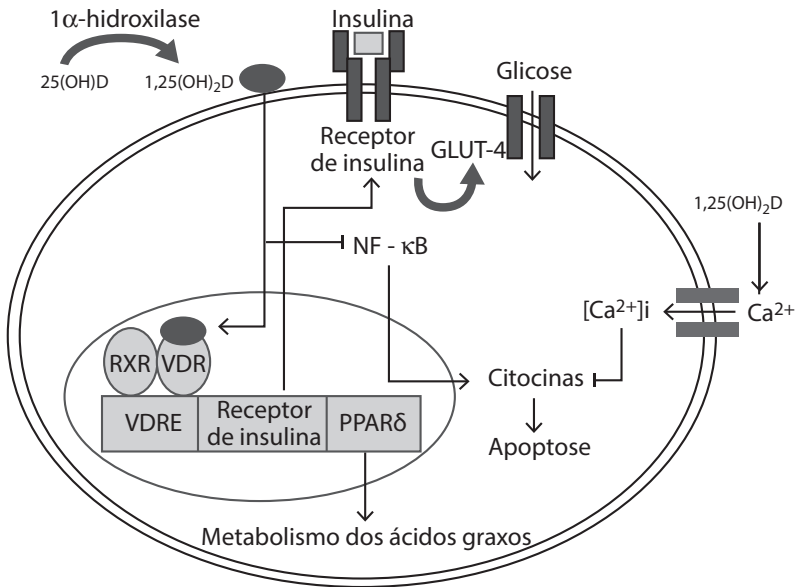


Figura 43.11. Ação da vitamina D na melhora da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos. A vitamina D se liga ao VDR localizado na região promotora do gene codificante para o receptor de insulina, o que estimula a expressão desse receptor. Essa vitamina também ativa o receptor delta ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR- δ), envolvido na regulação do metabolismo de ácidos graxos no músculo esquelético e no tecido adiposo. Paralelamente, a vitamina D regula a concentração intracelular de cálcio e promove a sobrevivência das células por meio da inativação do NF- κ B¹³⁵.

II e, conseqüentemente, da pressão arterial (Figura 43.12). Por outro lado, em situações de hipovitaminose D, ocorre aumento da produção de renina e da angiotensina II, o que contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina. Embora os mecanismos moleculares envolvidos na relação existente entre a angiotensina II e a patogênese da resistência à insulina ainda não estejam completamente esclarecidos, algumas evidências mostram que a ação dessa vitamina é mediada por vários processos que ocorrem na cascata de

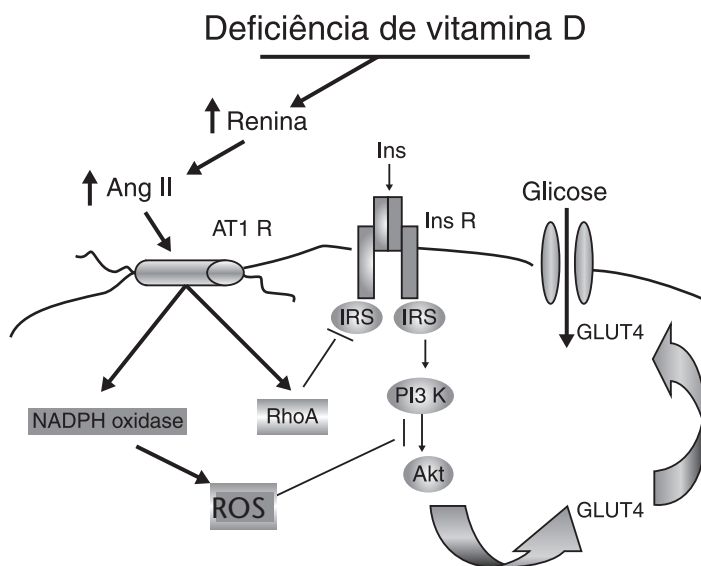


Figura 43.12. Associação entre a deficiência em vitamina D, o sistema angiotensina e a resistência à insulina: a deficiência em vitamina D leva ao aumento da síntese de renina e de angiotensina II. Esta última acentua a produção de espécies reativas de oxigênio e ativa proteínas de baixo peso molecular, por exemplo, a Rho, a qual inibe a fosforilação do IRS, enquanto as ROS inibem a associação da enzima PI3-k com a proteína B quinase (Akt), interrompendo a translocação do transportador de glicose (GLUT4) e, conseqüentemente, a entrada de glicose na célula¹⁵⁴.

sinalização de insulina, incluindo o receptor de insulina, o IRS-1 e a enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-K)^{117,154,176}.

A suplementação com vitamina D em indivíduos com pré-diabetes melhora a resistência à insulina e a inflamação sistêmica presente nesses pacientes, reduzindo o risco para manifestação do diabetes tipo 2⁵³. Nesse sentido, em um estudo recente, Baziar *et al.*¹⁷ suplementaram pacientes diabéticos tipo 2 com uma dose terapêutica de vitamina D (50.000 UI/semana) durante oito semanas para avaliar o efeito dessa vitamina sobre as concentrações séricas de glicose, insulina e o índice HOMA_{air} e observaram redução significativa nesses parâmetros após a intervenção.

Por outro lado, a literatura ainda mostra dados contraditórios sobre o tema. No estudo de Barendolts *et al.*¹⁶ foi avaliado o efeito da suplementação com 400 UI de vitamina D3 por dia durante 12 meses sobre o controle glicêmico em indivíduos com pré-diabetes e hipovitaminose D e não foram verificadas alterações nos parâmetros metabólicos como a hemoglobina glicada, glicose e insulina de jejum. A vitamina D não foi capaz de prevenir o desenvolvimento de *diabetes mellitus* nesses pacientes.

No estudo realizado por Javed *et al.*⁹⁶ foi avaliado o efeito de doses diferentes da suplementação com vitamina D (400 UI e 2000 UI/dia) durante 12 semanas sobre a ação da insulina e função das células β -pancreáticas em adolescentes obesos. Os autores não observaram efeito da ação dessa vitamina sobre os parâmetros avaliados, independentemente da dose ingerida.

Em outra pesquisa semelhante, Nader *et al.*¹³⁹ avaliaram o efeito da suplementação com 2000 UI/dia de vitamina D durante 12 semanas sobre marcadores do perfil lipídico, da resistência à insulina e da inflamação em adolescentes obesos. Nesse estudo também não foram evidenciadas alterações nas concentrações plasmáticas de glicose e insulina de jejum, nos valores do índice de resistência à insulina e nas concentrações séricas das frações lipídicas e da proteína C reativa.

Portanto, trabalhos clínicos são necessários para determinar se o tratamento com vitamina D em indivíduos que apresentam deficiência nessa vitamina é capaz de prevenir ou tratar o *diabetes mellitus*.

Quadro 43.1. Efeito da suplementação com vitamina D em pacientes diabéticos tipo 2

Autor/ano	Intervenção	Resultados
Zhou <i>et al.</i> ²¹⁴	0,50 µg/dia de vitamina D3 durante 12 semanas (n=82) e grupo controle (n=82)	Vitamina D3 reduziu a concentração plasmática de hemoglobina glicada, glicose e insulina de jejum e os valores do índice HOMA _{ir} .
Nasri <i>et al.</i> ¹⁴⁰	50.000 UI/semana de vitamina D3 durante 12 semanas (n=30) ou placebo (n=30)	Vitamina D3 reduziu a concentração plasmática de hemoglobina glicada.
Elkassaby <i>et al.</i> ⁵⁴	6.000 UI/dia de vitamina D3 durante 6 meses (n=26) ou placebo (n=24)	Vitamina D3 reduziu a glicemia de jejum e pós-prandial, mas não alterou a secreção de insulina e a concentração de hemoglobina glicada.
Kampmann <i>et al.</i> ¹⁰¹	280 µg/dia por 2 semanas e 140 µg/dia por 10 semanas de vitamina D3 (n=8) ou placebo (n=8)	Vitamina D3 aumentou a secreção de insulina, mas não alterou os marcadores da resistência à insulina, inflamação, pressão arterial e perfil lipídico.
Ryu <i>et al.</i> ¹⁶⁴	2.000 UI/dia de vitamina D3 + 200 mg/dia de cálcio durante 24 semanas (n=32) ou placebo - 200 mg/dia de cálcio (n=30)	Suplementação não melhorou a resistência à insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHN, B. et al. Serum zinc concentration is inversely associated with insulin resistance but not related with metabolic syndrome in nondiabetic korean adults. *Biol. Trace. Elem. Res.*, v. 160, p. 169-75, 2014.
2. ALIZADEH, M. et al. Effect of L-arginine and selenium added to a hypocaloric diet enriched with legumes on cardiovascular disease risk factors in women with central obesity: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 60, p. 157-68, 2012.

3. ALKALADI, A.; ABDELAZIM, A. M.; AFIFI, M. Antidiabetic activity of zinc oxide and silver nanoparticles on streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 15, p. 2015-23, 2014.
4. ALVAREZ, J. A. et al. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. *Nutr. Metab.*, v. 28, n. 7, p. 1-7, 2010.
5. AMARA, N. B. et al. Independent positive association of plasma β -carotene concentrations with adiponectin among non-diabetic obese subjects. *Eur. J. Nutr.*, v. 54, p.447-54, 2015.
6. [ADA] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Magnesium supplementation in the treatment of diabetes. *Diabetes Care*, v. 15, p. 1065-7, 1992.
7. ANDERSON, R. A. et al. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 20, p. 212-8, 2001.
8. ARQUILLA, E. R. et al. Effects of zinc ion on the conformation of antigenic determinants. *Biochem. J.*, v. 175, p. 289-97, 1978.
9. AYDEMIR, T. B. et al. Zinc transporter zip14 functions in hepatic zinc, iron and glucose homeostasis during the innate immune response (endotoxemia). *Plos One*, v. 7, p. e48679, 2012.
10. AZAB, S. F. A. et al. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital. J. Pediatr.*, v. 40, p. 1-7, 2014.
11. BAILEY, C. H. Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 157, p.1-8, 2014.
12. BARAKAT, G. M.; MOUSTAFA, M. E.; BIKHAZI, A. B. Effects of selenium and exendin-4 on Glucagon-Like Peptide-1 Receptor, IRS-1, and Raf-1 in the liver of diabetic rats. *Biochem. Genet.*, v. 50, p. 922-35, 2012.
13. BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L. J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 458, p. 40-7, 2007.
14. BARBAGALLO, M. et al. Effects of vitamin E and Glutathione on glucose metabolism role of magnesium. *Hypertension*, v. 34, p. 1002-6, 1999.
15. BARENGOLTS, E. Vitamin D role and use for prediabetes. *Endocrine Practice*, v. 16, p. 476-85, 2010.
16. BARENGOLTS, E. et al. Effect of high-dose vitamin D repletion on glycemic control in african american men with prediabetes and hypovitaminosis D. *Endocr. Pract.*, v. 25, 2015. [Epub ahead of print].
17. BAZIAR, N. et al. Effect of therapeutic dose of vitamin D on serum adiponectin and glycemia in vitamin D-insufficient or deficient type 2 diabetic patients. *Iran. Red. Crescent. Med. J.*, v. 16, p. e21458, 2014.
18. BELIN, R. J.; HE, K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes. Res.*, v. 20, p. 107-29, 2007.
19. BJÖRNTORP, P. Etiology of the metabolic syndrome. In: BRAY, G. A. et al. (eds.). *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998. p. 573-600.
20. BORISSOVA, A. M. et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin Pract.*, v. 57, p. 258-61, 2003.

21. BOUDINA, S.; GRAHAM, T. E. Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue. *Exp. Physiol.*, v. 99, p. 1168-78, 2014.
22. BOURLON, P.M. et al. The synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25-dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of langerhans of rats. *J. Endocrinol.*, v. 162, p. 101-9, 1999.
23. BOUTIST, L. et al. Insulin biosynthesis, storage and secretion: pancreatic islet cells and islet cells. *Lakartidningen*, v. 65, p. 3603-7, 1968. In: CHAUSMER, A. B. Zinc, insulin and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 17, p. 109-15, 1998.
24. BUCHNER, D. A. et al. Zinc finger protein 407 (ZFP407) regulates insulin-stimulated glucose uptake and glucose transporter 4 (*Glut4*) mRNA. *J. Biol. Chem.*, v. 290, p. 6376-86, 2015.
25. CAHILL, F. et al. High dietary magnesium intake is associated with low insulin resistance in the Newfoundland population. *Plos One*, v. 8, p. e58278, 2013.
26. CAMPBELL, S. C. et al. Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function. *FEBS Letters*, v. 582, p. 2333-7, 2008.
27. CAPDOR, J. et al. Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, v. 27, p. 137-42, 2013.
28. CAPURSO, C.; CAPURSO, A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vasc. Pharmacol.*, v. 57, p. 91-7, 2012.
29. CASTRO, M. S. et al. Concentrações dietéticas de vitaminas antioxidantes (A, C e E) e relação com marcador do estresse oxidativo em diabéticos tipo 2. *Nutr. Pauta*, v. 22, p. 22-7, 2014.
30. CATANIA, A. S.; BARROS, C. R.; FERREIRA, S. R. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 53, p. 550-9, 2009.
31. CERIELLO, A. et al. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 4104-8, 2013.
32. CERIELLO, A. et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 28, p. 329-33, 1998.
33. CHATTOPADHYAY, M. et al. Enhanced ROS production and oxidative damage in subcutaneous white adipose tissue mitochondria in obese and type 2 diabetes subjects. *Mol. Cell. Biochem.*, v. 399, p. 95-103, 2015.
34. CHAUDHARY, D. P.; BOPARAI, R. K.; BANSAL, D. D. Effect of a low magnesium diet on *in vitro* glucose uptake in sucrose fed rats. *Magnesium Res.*, v. 20, p. 187-95, 2007.
35. CHAUDHARY, D. P.; SHARMA, R.; BANSAL, D. D. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 134, p. 119-29, 2010.
36. CHEN, D. et al. A novel zinc finger protein interacts with receptor-interacting protein (RIP) and inhibits tumor necrosis factor (TNF)- and IL1-induced NF-kappa B activation. *J. Biol. Chem.*, v. 277, p. 15985-91, 2002.
37. CHEN, M. D. et al. Zinc status in plasma of obese individuals during glucose administration. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 60, p. 123-9, 1997.

38. CHEN, Y. L. et al. The effect of chromium on inflammatory markers, 1st and 2nd phase insulin secretion in type 2 diabetes. *Eur. J. Nutr.*, v. 53, p.127-33, 2014.
39. CHIARELLI, F.; MARCOVECCHIO, M. L. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 59, p. S67-74, 2008.
40. CHIMIENTI, F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. *Nutr. Res. Rev.*, v. 26, p. 1-11, 2013.
41. CHIMIENTI, F.; FAVIER, A.; SEVE, M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biomaterials*, v. 18, p. 313-17, 2005.
42. CHUNG, S. J. et al. Inverse relationship between vitamin D status and insulin resistance and the risk of impaired fasting glucose in Korean children and adolescents: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Public Health Nutr.*, v. 17, p. 795-802, 2014.
43. CIFUENTES, M. et al. Calcium sensing receptor activation elevates proinflammatory factor expression in human adipose cells and adipose tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 361, p. 24-30, 2012.
44. CORDES, C. M. et al. Redox regulation of insulin degradation by insulin-degrading enzyme. *Plos One*, v. 6, p. e18138, 2011.
45. COULSTON, L.; DANDONA, P. Insulin-like effects of zinc on adipocytes. *Diabetes*, v. 29, p. 665-7, 1980.
46. CRESCENZO, R. et al. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. *Front. Physiol.*, v. 5, p. 512, 2015.
47. CRUZ, K. J. C. et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 160, p. 305-10, 2014.
48. CUERDA, C. C. et al. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. *Nutr. Hosp.*, v. 26, p. 68-78, 2011.
49. DAKSHALE, G. N.; CHAUDHARI, H. V.; SHRIVASTAVA, M. Supplementation of vitamin c reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *Adv. Pharmacol. Sci.*, v. 2011, p. 1-5, 2011.
50. DAVIDSON, H. W.; WENZLAU, J. M.; O'BRIEN, R. M. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. *Trends. Endocrinol. Metab.*, v. 25, p. 415-24, 2014.
51. DAVIS, C. M.; VINCENT, J. B. Chromium in carbohydrate and lipid metabolism. *J. Biol. Inorg. Chem.*, v. 2, p. 675-9, 1997.
52. DOERNER, P. G. et al. Chromium chloride increases insulin-stimulated glucose uptake in the perfused rat hindlimb. *Acta. Physiol. (Oxf)*, v. 212, p. 205-13, 2014.
53. DUTTA, D. et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: An open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, v. 103, p. e18-23, 2014.
54. ELKASSABY, S. et al. A randomised controlled trial of high dose vitamin D in recent on set type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, v. 106, p. 576-82, 2014.
55. EVANGELOPOULOS, A. A. et al. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. *Nutr. Res.*, v. 28, p. 659-63, 2008.
56. EZAKI, O. IIB group metal ions (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) stimulate glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.*, v. 264, p. 16118-22, 1989.

57. FACCHINI, F. S. et al. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am. J. Clin Nutr.*, v. 72, p. 776-9, 2000.
58. FADUPIN, G. T.; AKPOGHOR, A. U.; OKUNADE, K. A. A comparative study of serum ascorbic acid level in people with and without type 2 diabetes in Ibadan, Nigeria. *Afr. J. Med. Med. Sci.*, v. 36, p. 335-59, 2007.
59. FAIRWEATHER-TAIT, S. J. et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid. Redox Signaling*, v. 14, p. 1337- 83, 2011.
60. FAURE, P. et al. Zinc and insulin sensitivity. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 32, p. 305-10, 1992.
61. FAURE, P. et al. Evidence for the role of zinc in insulin protection against free radical attack: molecular and functional aspects. *Biophys. Acta*, v. 1209, p. 260-4, 1994.
62. FEITOSA, M. C. P.; LIMA, V. B. S.; MARREIRO, D. N. Participation of inflammation on zinc metabolism in obesity. *Nutrire*, v. 37, p.93-104, 2012.
63. FLIER, J. S. The missing link with obesity? *Nature*, v. 409, p. 292-3, 2001.
64. FOLCHETTI, L. D. et al. Association of fruits and vegetables consumption and related vitamins with inflammatory and oxidative stress markers in prediabetic individuals. *Diabetol. Metab. Syndr.*, v. 6, p. 1-8, 2014.
65. FORD, E. S. et al. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Am. J. Epidemiol.*, v. 149, p. 168-76, 1999.
66. FORD, E. S. et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, v. 28, p. 1228-30, 2005.
67. FOSTER, M.; SAMMAN, S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxid. Redox. Signal.*, v.15, p. 1549-73, 2010.
68. FOSTER, M. M. et al. Zinc transporter gene expression and glycemic control in post-menopausal women with Type 2 diabetes mellitus. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, v. 28, p. 448-52, 2014.
69. FOROUHI, N. G. et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. The medical research council ely prospective study 1990-2000. *Diabetes*, v. 57, p. 2619-25, 2008.
70. FUKUNAKA, A. et al. Demonstration and characterization of the heterodimerization of ZnT5 and ZnT6 in the early secretory pathway. *J. Biol. Chem.*, v. 284, p. 30798-806, 2009.
71. GARCÍA, O. P. et al. Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in mexican school-aged children. *Nutrients*, v. 5, p. 5012-30, 2013.
72. GARVEY, W. T. Glucose transport and NIDDM. *Diabetes Care*, v. 15, p. 396-417, 1992.
73. GOODYEAR, L. J. et al. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J. Clin. Invest.*, v. 95, p. 2195-204, 1995.
74. GUERRERO-ROMERO, F. et al. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 38, p. 389-96, 2008.
75. GUERRERO-ROMERO, F. et al. Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.*, v. 30, p. 253-8, 2004.

76. GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical Trial. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 41, p. 405-10, 2011.
77. GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *Eur. J. Int. Med.*, v. 24, p. 639-43, 2013.
78. GYULKHANDANYAN, A. V. et al. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn²⁺ in pancreatic alpha-cells. *J. Biol. Chem.*, v. 283, p. 10184-97, 2008.
79. GYULKHANDANYAN, A. V. et al. The Zn²⁺- transporting pathways in pancreatic beta-cells: a role for the L-type voltage-gated Ca²⁺ channel. *J. Biol. Chem.*, v. 281, p. 9361-72, 2006.
80. HADJISTAVRI, L. S. et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. *Med. Sci. Monit.*, v. 16, p. 307-312, 2010.
81. HARINARAYAN, C. V. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones*, v. 13, p. 163-81, 2014.
82. HATA, A. et al. Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet. Med.*, v. 30, p. 1487-94, 2013.
83. HOFFMAN, N. J. et al. Chromium enhances insulin responsiveness via AMPK. *J. Nutr. Biochem.*, v. 25, p. 565-72, 2014.
84. HOFFMAN, R. P.; DYE, A. S.; BAUER, J. A. Ascorbic acid blocks hyperglycemic impairment of endothelial function in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*, v. 13, p. 607-10, 2012.
85. HOTAMISLIGIL, G. S. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, v. 245, p. 621-5, 1999.
86. HOTAMISLIGIL, G. S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int. J. Obes.*, v. 24, p. 23S-7S, 2000.
87. HRUBY, A. et al. Higher magnesium intake is associated with lower fasting glucose and insulin, with no evidence of interaction with select genetic loci, in a meta-analysis of 15 CHARGE consortium studies. *J. Nutr.*, v. 143, p. 345-53, 2014.
88. HUA, Y. et al. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.*, v. 23, p. 313-9, 2012.
89. HUANG, L. et al. Znt7-null Mice Are More Susceptible to Diet-induced Glucose Intolerance and Insulin Resistance. *J. Biol. Chem.*, v. 287, p. 33883-96, 2012.
90. HUANG, L.; YAN, M.; KIRSCHKEA, C. P. Over-expression of ZnT7 increases insulin synthesis and secretion in pancreatic β -cells by promoting insulin gene transcription. *Exp. Cell. Res.*, v. 316, p. 2630-43, 2010.
91. HUMPHRIES, S. et al. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black americans. *Am. J. Hypertens*, v. 12, p. 747-56, 1999.
92. INOMATA, S. et al. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner.*, v. 1, p. 187-192, 1986.
93. ISLAM, M. R. et al. Is serum zinc level associated with prediabetes and diabetes?: a cross-sectional study from Bangladesh. *Plos One*, v. 8, p. e61776, 2013.

94. IUZUKA, Y. et al. Significant Improvement of Insulin Resistance of GK Rats by Treatment with Sodium Selenate. *Biol. Trace. Elem. Res.*, v. 138, p. 265-71, 2010.
95. JANSEN, J. et al. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc. *J. Nutr. Biochem.*, v. 23, p.1458-66, 2012.
96. JAVED, A. et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J. Nutr.*, v. 145, p. 284-90, 2015.
97. JU, S. Y. et al. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. *Nutrients*, v. 6, p. 6005-19, 2014.
98. KAHN, B. B.; FLIER, J. S. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, v. 106, p. 473-81, 2000.
99. KAHN, S. E. et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet b-cell function as explanations for metabolic diversity. *J. Nutr.*, v. 131, p. 354S-60S, 2001.
100. KAMBE, T.; HASHIMOTO, A.; FUJIMOTO, S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, v. 71, p. 3281-95, 2014.
101. KAMPMANN, U. et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism*, v. 63, p. 1115-24, 2014.
102. KARAGUN, B. S. et al. Chromium levels in healthy and newly diagnosed type 1 diabetic children. *Pediatr. Int.*, v. 54, p. 780-5, 2012.
103. KELISHADI, R. et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, v.8, p.505-10, 2010.
104. KELISHADI, R. et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J. Pediatr.*, v. 90, p. 28-34, 2014.
105. KIM, H.; SONG, S. Concentrations of chromium, selenium, and copper in the hair of viscerally obese adults are associated with insulin resistance. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 158, p. 152-7, 2014.
106. KIM, J. E. et al. Selenium significantly inhibits adipocyte hypertrophy and abdominal fat accumulation in OLETF rats via induction of fatty acid β -oxidation. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 150, p. 360-70, 2012.
107. KIM, Y. B. et al. Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, v. 104, p. 733-41, 1999.
108. KOPELMAN, P. G. The effects of weight loss treatments on upper and lower body fat. *Int. J. Obes.*, v. 21, p. 619-25, 1997.
109. KWON, H.; PESSIN, J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front. Endocrinol.*, v. 4, p. 1-13, 2013.
110. LANDMAN, G. W. D. et al. Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: current evidence and future perspectives. *World J. Diabetes*, v. 5, p. 160-4, 2014.
111. LATHAM, J. R. et al. Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in *ob/ob* mice. *Diabetes*, v. 58, p. 2656-65, 2009.

112. LEE, S. et al. Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normomagnesemic nondiabetic overweight Korean adults. *Nutr. Metab. Cardiovas.*, v. 19, p. 781-8, 2009.
113. LEI, X. G.; VATAMANIUK, M. Z. Two tales of antioxidant enzymes on β cells and diabetes. *Antioxid. Redox Signaling*, v. 14, p. 489-503, 2011.
114. LEFEBVRE, B. et al. Regulation and functional effects of ZNT8 in human pancreatic islets. *J. Endocrinol.*, v. 214, p. 225-32, 2012.
115. LEVINE, A. S. et al. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocin-induced diabetic mice. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 37, p. 382-6, 1983.
116. LEWICKI, S. et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.*, v. 21, p. 331-5, 2014.
117. LI, Y. C. et al. T₁,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.*, v. 110, p. 229-38, 2002.
118. LI, Y. V. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. *Endocrine*, v. 45, p. 178-89, 2014.
119. LICHTEN, L. A. et al. MTF-1-mediated repression of the zinc transporter Zip10 is alleviated by zinc restriction. *Plos One*, v. 6, p. e21526, 2011.
120. LIMA, M. L. et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome - Evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, v. 83, p. 257- 62, 2009.
121. LIMA-LEOPOLDO, A. P. et al. Obesity induces upregulation of genes involved in myocardial Ca²⁺ handling. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 41, p. 615-20, 2008.
122. LIU, E.; et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J. Nutr.*, v. 139, n. 2, p. 329-34, 2009.
123. LIUZZI, J. P. et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Pnas*, v. 102, p. 6843-8, 2005.
124. MACKAWY, A. M. H.; BADAWI, M. E. H. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. *Meta Gene*, v. 2, p. 540-56, 2014.
125. MAO, J.; TENG, W. The Relationship between Selenoprotein P and Glucose Metabolism in Experimental Studies. *Nutrients*, v. 5, p.1937-48, 2013.
126. MARREIRO, D. N. *Efeito da suplementação com zinco na resistência a insulina em mulheres obesas*. São Paulo, 2002. 109 f. Tese (Doutorado em Nutrição Experimental). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
127. MARREIRO, D. N. et al. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 86, p. 107-22, 2002.
128. MARREIRO, D. N. et al. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 100, p. 137-49, 2004.
129. MARREIRO, D. N. et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 112, p. 109-18, 2006.
130. MASKE, H.; GERMANY, M. Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans. *Diabetes*, v. 6, p. 335-41, 1957.
131. MCCARTY, M. F. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance. *Med. Hypotheses*, v. 66, p. 824-31, 2006.

132. MEDINA, M.C. et al. The thyroid hormone-inactivating type III deiodinase is expressed in mouse and human beta-cells and its targeted inactivation impairs insulin secretion. *Endocrinology*, v. 152, p. 3717-27, 2011.
133. MIAO, X. et al. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front. Med.*, v. 7, p. 31-52, 2013.
134. MIÑAMBRES, I. et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocr. Res.*, v. 23, p. 1-6, 2014.
135. MITRI, J.; PITTAS, A. G. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, v. 43, p. 205-32, 2014.
136. MONTGOMERY, M. K.; TURNER, N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: and update. *Endocr. Connect.*, v. 4, p. R1-15, 2015.
137. MOOREN, F. C. et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes. Metab.*, v. 13, p. 281-4, 2011.
138. MYERS, S. A. et al. The zinc transporter, *slc39a7* (*Zip7*) is implicated in glycaemic control in skeletal muscle cells. *Plos One*, v. 8, p. e79316, 2013.
139. NADER, N. S. et al. Effect of vitamin D 3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm. Res. Paediatr.*, v. 82, p. 107-12, 2014.
140. NASRI, H. et al. Efficacy of supplementary vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized double blind clinical trial. *J. Ren. Inj. Prev.*, v. 3, p. 31-4, 2014.
141. NEANT-FERY, M. et al. Molecular basis for the thiol sensitivity of insulin-degrading enzyme. *Pnas*, v. 105, 9582-87, 2008.
142. NIELSEN, F. H. et al. Moderate magnesium deprivation results in calcium retention and altered potassium and phosphorus excretion by postmenopausal women. *Magnesium Res.*, v. 20, p. 19-31, 2007.
143. NOBILI, F. et al. Treatment of rats with dexamethasone or thyroxine reverses zinc deficiency-induced intestinal damage. *J. Nutr.*, v. 127, p. 1807-13, 1997.
144. NYGAARD, S. B. et al. Effects of zinc supplementation and zinc chelation on in vitro β -cell function in INS-1E cells. *BMC. Res. Notes.*, v. 7, p. 1-12, 2014.
145. O'NEIL, C. E. et al. 100% orange juice consumption is associated with better diet quality, improved nutrient adequacy, decreased risk for obesity, and improved biomarkers of health in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Nutr. J.*, v. 12, p. 107, 2012.
146. OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 11, p. 85-97, 2011.
147. PEREIRA, M. A. et al. Dairy consumption, obesity, and insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *Jama*, v. 287, p. 2081-9, 2002.
148. PITTAS, A. G. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, v. 92, n. 6, p. 2017-29, 2007.
149. PRASAD, A. S. Zinc: the biology and therapeutics of an ion. *Ann. Intern. Med.*, v. 125, n. 2, p. 142-4, 1996.
150. QUARTEMAN, J. et al. The reduction of and sensitivity to insulin in Zn-deficient -rats. *BBRC* v. 25, p. 354-8, 1966. Apud CHAUSMER, A. B. Zinc, insulin and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 17, p. 109-15, 1998.

151. RACEK, J. et al. Effect of chromium-enriched yeast on fasting plasma glucose, glycated haemoglobin and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 155, p. 1-4, 2013.
152. RAFIGHI, Z. et al. Association of dietary vitamin C and e intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Glob. J. Health Sci.*, v.5, p. 183-7, 2013.
153. RAINS, J. L.; JAIN, S. K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free. Radical. Bio. Med.*, v. 50, p. 567-75, 2011.
154. RAMMOS, G.; TSEKE, P.; ZIAKKA, S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int. Urol. Nephrol.*, v. 40, p. 419-26, 2008.
155. RANDLE, P. et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, v.1, p. 785-9, 1963.
156. RAYMAN, M. P.; STRANGES, S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? *Free Radic. Biol. Med.*, v. 65, p. 1557-64, 2013.
157. REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v. 37, p. 1595-607, 1988.
158. REDDY, D. et al. Transfection and overexpression of the calcium binding protein calbindin-D28k results in a stimulatory effect on insulin synthesis in a rat b cell line (RIN 1046-38). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 94, p. 1961-6, 1997.
159. RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, v. 27, p. 590-6, 2011.
160. RODRIGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch. Med. Res.*, v. 45, p. 388-93, 2014.
161. RODRIGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, v. 26, p. 1147-51, 2003.
162. ROSSETTI, L. et al. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action. *Diabetes*, v. 39, p. 1243-50, 1990.
163. ROUSSEL, A. N. et al. Antioxidant effects of zinc supplementation in tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Col. Nutr.*, v. 22, p. 316-21, 2003.
164. RYU, O. H. et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Korean J. Intern. Med.*, v. 29, p. 620-9, 2014.
165. SABIO, G. et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science*, v. 322, p. 1539-43, 2008.
166. SALES, C. H.; PEDROSA, L. F. C. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. *Clin. Nutr.*, v. 25, p. 554-62, 2006.
167. SALES, C. H. et al. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin. Nutr.*, v. 30, p. 359-64, 2011.
168. SARIS, N. E. et al. Magnesium. an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta*, v. 294, p. 1-26, 2000.
169. SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTIN, L. A. Vitamina D e doenças endócrino-metabólicas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 53, n. 5, p. 625-33, 2009.

170. SCHULZE, M. B. et al. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, v. 167, p. 956-65, 2007.
171. SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*, v. 404, p. 661-71, 2000.
172. SCOTT, D. A. Crystalline insulin. *Biochem. J.*, v. 28, p. 1592-8, 1934.
173. SEET, R. C. S. et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis*, v. 219, p. 231-9, 2011.
174. SHARMA, S. et al. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J. Trace Elem. Med. Bio.*, v. 25, p. 149-53, 2011.
175. SHIM, J. E. et al. Vitamin C nutriture in newly diagnosed diabetes. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 56, p. 217-21, 2010.
176. SHIUCHI, T. et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension*, v. 43, p. 1003-10, 2004.
177. SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology*, v. 132, p. 2169-80, 2007.
178. SIES, H. Role of metabolic H₂O₂ generation: Redox signaling and oxidative stress. *J. Biol. Chem.*, v. 289, p. 8735-41, 2014.
179. SILVEIRA, L. R. et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, v. 55, p. 303-13, 2011.
180. SLEPCHENKO, K. G.; JAMES, C. B.; LI, Y. V. Inhibitory effect of zinc on glucose-stimulated zinc/insulin secretion in an insulin-secreting β -cell line. *Exp. Physiol.*, v. 98, p. 1301-11, 2013.
181. SMIDT, K. et al. SLC30A3 responds to glucose- and zinc variations in β - cells and is critical for insulin production and in vivo glucose-metabolism during β -cell stress. *Plos One*, v. 4, p. e5684, 2009.
182. SOLATI, M. et al. Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients. *Med. J. Islam. Repub. Iran.*, v. 28, p.1-8, 2014.
183. SRINIVASAN, A. R. et al. Status of serum magnesium in type 2 diabetes mellitus with particular reference to serum triacylglycerol levels. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, v. 6, p. 187-9, 2012.
184. STEINBRENNER, H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Radical Biol. Med.*, v. 65, p. 1538-47, 2013.
185. STEINBRENNER, H. et al. Localization and regulation of pancreatic selenoprotein P. *J. Mol. Endocrinol.*, v. 50, p. 31-42, 2013.
186. STEPPAN, C. M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, v. 409, p. 307-12, 2001.
187. TAI, K. et al. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*, v. 24, p. 279-85, 2008.
188. TAKEDA, A.; TAMANO, H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. *Brain Res. Rev.*, v. 62, p. 33-44, 2009.
189. TELFORD, W. G.; FRAKER, P. J. Zinc reversibly inhibits steroid binding to murine glucocorticoid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 238, p. 86-9, 1997.

190. TIKARE, S. N. et al. Effect of antioxidants l-ascorbic acid and alpha-tocopherol supplementation in nickel exposed hyperglycemic rats. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, v. 19, p. 89-101, 2008.
191. TORRES-LEAL, F. L. et al. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell. Biochem. Funct.*, v. 28, p. 623-31, 2010.
192. TRAYHURN, P.; BEATTIE, J. H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 60, p. 329-39, 2001.
193. VASHUM, K. P. et al. Is serum zinc associated with pancreatic beta cell function and insulin sensitivity in pre-diabetic and normal individuals? findings from the hunter community study. *Plos One*, v. 9, p. e83944, 2014.
194. VICENT, H. K. et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules and oxidative stress in normal weight and overweight young adults. *Metabolism*, v. 58, p. 254-62, 2009.
195. VINAYAGAMOORTHY, R.; BOBBY, Z.; SRIDHAR, M. G. Antioxidants preserve redox balance and inhibit c-Jun-N-terminal kinase pathway while improving insulin signaling in fat-fed rats: evidence for the role of oxidative stress on IRS-1 serine phosphorylation and insulin resistance. *J. Endocrinol.*, v. 19, p. 287-96, 2008.
196. VINCENT, J. B. Mechanisms of chromium action: low -molecular-weight chromium-binding substance. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 18, p. 6-12, 1999.
197. VIRKAMAKI, A. et al. Protein-protein interaction in insuli signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, v. 108, p. 931-43, 1999.
198. VOLPE, S. L. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv. Nutr.*, v. 4, p. 378S-83S, 2013.
199. WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr. Rev.*, v. 21, p. 697-738, 2000.
200. WANG, J. et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients*, v. 5, p. 3910-9, 2013.
201. WANG, X. et al. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol. Lett.*, v. 224, p.16-23, 2014.
202. WHEELER, T. J.; HINCKLE, P. C. The glucose transporter of mammalian oills. *Annu. Rev. Physiol.*, v. 47, p. 503-17, 1985. Apud FAURE, P. et al. Zinc and insulin sensitivity. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 32, p. 305-10, 1992.
203. WIJESEKARA, N. et al. Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia*, v. 53, p. 1656-68, 2010.
204. WILLIAMS, D. B. et al. Dietary supplementation with vitamin E and C attenuates dexamethasone-induced glucose intolerance in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, v. 302, p. 49-58, 2012.
205. YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front. Medic.*, v. 7, p. 14-24, 2013.
206. YERLIKAYA, F. H.; TOKER, A.; ARIBAS, A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *Indian. J. Med. Res.*, v. 137, p. 339-45, 2013.
207. YIN, X. et al. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 99, p. E209-16, 2014.
208. YOKOTA, T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, v. 96, p. 1723-32, 2000.

209. ZECCHIN, H. G.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Mecanismos moleculares de resistência à insulina na Síndrome Metabólica. *Rev. SOCESP*, v. 14, p. 574-89, 2004.
210. ZEITZ, U. et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *Faseb J.*, v. 17, p. 509-11, 2003.
211. ZHANG, C. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *Plos One*, v. 3, p. 1-6, 2008.
212. ZHANG, Q. et al. miR-375 and miR-30d in the effect of chromium-containing chinese medicine moderating glucose metabolism. *J. Diabetes Res.*, v. 2014, p.1-6, 2014.
213. ZHONG, W. et al. Influence of magnesium supplementation on insulin receptor affinity in erythrocytes of type 2 diabetes rats. *J. Hyg. Res.*, v. 42, p. 217-20, 2013.
214. ZHOU, J. et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua yi xue za zhi*, v. 94, p. 3407-10, 2014.
215. ZHOU, J.; HUANG, K.; LEI, X. G. Selenium and diabetes - Evidence from animal studies. *Free Radical Biol. Med.* v. 65, p. 1548-56, 2013.



MINERAIS E *DIABETES MELLITUS*

Liliane Viana Pires

Lúcia de Fátima Campos Pedrosa

Luciane Luca de Alencar

Maritsa Carla de Bortoli

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A American Diabetes Association (ADA) define *diabetes mellitus* como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia. Diversos processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento de diabetes, entre os quais, destruição autoimune das células b do pâncreas com consequente deficiência de insulina e anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina.⁵ A classificação etiológica do *diabetes mellitus* abrange os seguintes tipos: diabetes tipo 1 (dependente de insulina), que se caracteriza pela destruição das células pancreáticas; tipo 2 (não dependente de insulina), que pode variar em função da resistência à insulina por deficiência relativa ou por defeito de secreção com resistência à insulina; *diabetes mellitus* gestacional; e outros tipos específicos relacionados com defeitos genéticos da função das células ou com a ação da insulina, doença do pâncreas exócrino, endocrinopatias, infecções, indução química ou via drogas e associação com outras síndromes genéticas. A hiperglicemia crônica no diabetes está

relacionada com disfunção e falência de vários órgãos, sobretudo rins, nervos, olhos e vasos sanguíneos. As complicações agudas mais frequentes são a hipoglicemia e a cetoacidose. A longo prazo, ou dependendo do controle metabólico dos pacientes, surgem complicações graves como retinopatia com perda potencial de visão, nefropatia conduzindo à falência renal, neuropatias com riscos de amputações, doenças cardiovasculares e disfunção sexual. No curso do diabetes, muitos processos patogênicos estão envolvidos por causa da destruição autoimune das células do pâncreas, com a consequente deficiência em insulina, ou provenientes de anormalidades que resultam na resistência da ação da insulina⁵.

O estresse oxidativo está diretamente associado com o desenvolvimento e progressão do diabetes e suas complicações. Essa condição é geralmente acompanhada pelo aumento da produção de espécies reativas e pelo comprometimento da defesa antioxidante. O aparecimento das complicações do diabetes está associado com a ativação de algumas vias, que incluem: ativação de fatores de transcrição, produção intracelular dos precursores dos produtos de glicação avançada (AGEs) e ativação da proteína quinase C (PKC)^{89,21}.

Com a ação deficiente da insulina nos tecidos periféricos surgem as anormalidades no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios. Assim, a monitoração nutricional do diabetes, até recentemente, concentrou sua atenção na ingestão de energia e macronutrientes, com recomendações cautelosas quanto aos minerais zinco, cromo, magnésio e cálcio e as vitaminas antioxidantes⁶.

O tratamento convencional do diabetes consiste em aplicações diárias de insulina (principalmente para os pacientes do tipo 1) e/ou no uso de diversas substâncias sintéticas (para pacientes com diabetes tipos 1 ou 2), além de controle alimentar e do incentivo à prática de atividade física.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento de novos equipamentos e metodologias para avaliação de minerais e vitaminas em tecidos e fluidos biológicos, tornou-se evidente a importância dos micronutrientes para a melhoria do controle metabólico desses pacientes, incentivando-se, assim, as pesquisas clínicas relacionadas com esse tema. A inter-relação entre diabetes e

algumas vitaminas e minerais é caracterizada por alto grau de reciprocidade. A hiperglicemia crônica sem controle pode causar alterações significativas no estado nutricional dos indivíduos em relação a esses micronutrientes e, por outro lado, alguns distúrbios de micronutrientes podem diretamente afetar a homeostase da glicose^{11,13,19,23,66,109,163}.

ZINCO

Estudos que relacionam a participação do mineral zinco no diabetes são vastos na literatura. O primeiro estudo que sugeriu essa relação foi em 1938, quando os pesquisadores Scott e Fisher verificaram por meio da autopsia de pâncreas de cadáveres de pessoas com diabetes que a concentração de zinco era 50% menor do que o encontrado em pessoas sem diabetes^{127,133}.

Na sequência, outros estudos que avaliaram o estado nutricional de pacientes com diabetes em relação ao zinco têm mostrado aumento da excreção desse mineral na urina. Quando avaliado no plasma, é observado que a concentração de zinco se encontra reduzido nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, indicando piora do *status* de zinco nessa população. No entanto, nos pacientes com diabetes tipo 1, alguns estudos mostram elevação do zinco no plasma, provavelmente como resultado da destruição de células β do pâncreas, as quais liberam o zinco para a corrente sanguínea^{60,127,172}.

Associado a esses aspectos, estuda-se ainda a relação entre zinco e diabetes por causa de aspectos variados que englobam desde a constituição e formação da insulina^{9,23,40} até a etiopatogenia do diabetes tipo 1. Além disso, a baixa ingestão de zinco nessa população pode comprometer ainda mais o *status* desse mineral no organismo.

Muitos dados da literatura sugerem que o metabolismo anormal do zinco participa da patogênese do diabetes e de algumas de suas complicações. A insulina é estocada nas células do pâncreas na forma de cristal hexamérico, contendo um número variável de moléculas de zinco^{92,133}, como descrito a seguir.

A doença diabetes como explicada anteriormente é complexa e engloba resistência à ação da insulina juntamente com a redução da secreção de

insulina⁵. O zinco é encontrado em altas concentrações no pâncreas, especialmente nas ilhotas pancreáticas. Isso tem repercussão na conversão da pró-insulina em insulina. O mecanismo de síntese do hormônio ocorre da seguinte maneira (Figura 44.1)⁸¹:

1. As células β pancreáticas sintetizam a pré-pró-insulina inativa no ribossomo. Essa molécula consiste de duas cadeias polipeptídicas (A e B) ligadas pelo peptídeo C, e peptídeo sinal ligado à sua extremidade N-terminal. No retículo endoplasmático, a pré-pró-insulina é traduzida e secretada para o lúmen do retículo endoplasmático rugoso, onde ocorre a clivagem dessa molécula e assim é formada a pró-insulina (precursor direto da insulina).
2. A pró-insulina é transportada para o complexo de Golgi, sendo clivada pela ação da enzimas proteolíticas convertases 1/3 e 2, gerando o peptídeo C e a insulina; estas moléculas são empacotadas em grânulos secretórios para serem liberadas conjuntamente. Ressalta-se que o meio ácido é uma condição favorável para a cristalização da insulina no grânulo.
3. Inicialmente a insulina é armazenada na forma de monômeros, em seguida, forma dímeros, acumulando-se em maiores concentrações nos grânulos secretórios. Na presença de íons de zinco, que são transportados para dentro dos grânulos, a insulina é submetida a processo de maturação em que ocorre maior agregação da insulina formando complexos de hexâmeros ligados ao zinco.
4. Quando ocorre a exocitose da insulina das células β , o zinco é secretado juntamente com a insulina para o espaço extracelular, e devido ao pH do sangue, as moléculas de zinco são separadas dos hexâmeros de insulina.

Devido à participação do zinco no processo de cristalização e na sinalização da insulina é que os estudos o relacionam ao metabolismo da glicose. Em revisão, Jansen et al. (2009)⁶⁹ mostraram estudos que evidenciaram a participação do zinco na sensibilidade à insulina por induzir a cascata de

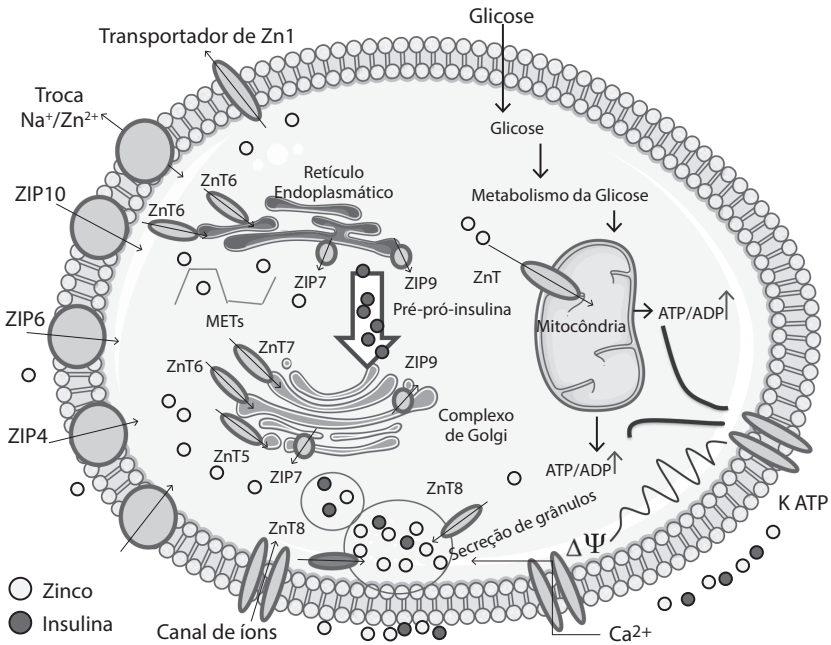


Figura 44.1. Mecanismo da homeostase de zinco e exocitose de insulina nas células β pancreáticas. O Zn^{2+} entra para o citosol da célula pelos transportadores ZIP. Os canais de íons também participam desse processo. O Zn^{2+} é transportado para fora da célula pelos ZnTs, principalmente o ZnT1. Dependendo do gradiente do Na^+ , os canais de troca Na^+/Ca^{2+} ou Na^+/Zn^{2+} , podem mover o Zn^{2+} para dentro ou fora da célula β . O Zn^{2+} , que se encontra no citoplasma, é tamponado pela ligação com proteínas celulares, metalotioneínas ou redistribuído entre as organelas, tais como aparelho de Golgi e retículo endoplasmático via transportadores. Geralmente, Zn^{2+} é transportado na direção inversa, de organelas para o citosol, por transportadores da família ZIPs, e do citosol para organelas pelos ZnTs. A direção em que Zn^{2+} é transportado é indicada pelas setas. O Zn^{2+} possivelmente atravessa a membrana externa das mitocôndrias por meio de proteínas ainda não elucidadas. A secreção de insulina pelas células β é desencadeada pela entrada de glicose. As concentrações elevadas de glicose estimulam o metabolismo mitocondrial, aumentando a proporção de ATP para ADP, inibindo os canais ATP sensível (K ATP), provocando a despolarização da membrana e abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e, conseqüente passagem, de Ca^{2+} para o citosol, que por sua vez, provoca a coexocitose da insulina e Zn^{2+} . Por fim, a presença de alta concentração de monômero de insulina e Zn^{2+} livre no interstício pode regular a secreção de insulina/ Zn^{2+} via estímulo pela glicose, pela interação com os canais de K ATP e canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem ou outra proteína da membrana⁸¹.

reações do PI3K/Akt, a qual atua na sinalização desse hormônio e consequente entrada da glicose na célula. A partir desse entendimento, alterações na homeostase de zinco como a hiperzincúria e reduzidas concentrações do mineral no soro/plasma têm sido observadas em pacientes com diabetes quando comparadas a indivíduos sem a doença, as quais estão associadas com diminuição da sensibilidade à insulina e piora na utilização da glicose.

Além da função estrutural, o zinco também se relaciona com a modulação da ação da insulina. Foi demonstrado *in vitro* que a insulina possui a propriedade de se complexar com o zinco, o que pode explicar a influência dele na solubilidade e na estocagem desse hormônio nos grânulos das células do pâncreas^{55,126}.

Em adipócitos de ratos, foi verificado o efeito da presença de zinco aumentando a ligação da insulina na membrana de hepatócitos, potencializando, dessa forma, o efeito lipogênico da insulina²⁷.

Alguns autores discutem que os mecanismos propostos para os efeitos da ligação dos íons de zinco com a insulina em adipócitos envolvem a habilidade do mineral para regular peróxidos de hidrogênio, ou um efeito iônico não diretamente relacionado, mas complementar com a ação de íons de vanádio⁵⁴. Respostas benéficas, como a diminuição de glicose plasmática em jejum e a atenuação de hiperinsulinemia, foram observadas após a suplementação com zinco em camundongos geneticamente obesos¹⁰.

Em ilhotas pancreáticas de coelhos com diabetes induzida, constatou-se que o surgimento do *diabetes mellitus* foi seguido por decréscimo no conteúdo de zinco nas células secretoras de insulina à medida que a doença se agravava⁵².

Nos últimos anos, muitos estudos evoluíram para uma compreensão mais aprofundada sobre o papel do zinco nas células β e α . Essa evolução se deve à identificação de mutações no gene ZNT8, as quais constituem fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, como descrito primeiramente por Sladek et al.¹⁴² e confirmado por vários outros autores, conforme mostrado na metanálise de Jing et al.⁷⁰.

Ao caracterizar o ZNT8 como um transportador de zinco localizado principalmente nas células beta, Chimienti et al.²⁵ permitiram que vários

mecanismos pudessem ser descritos para explicar a relação entre mutações no gene desse transportador e o risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2. A superexpressão do gene que codifica para o ZNT8 causa aumento no teor de zinco nas células beta e promove a secreção de insulina estimulada pela glicose em cultura de células, mas, por outro lado, também protege a célula dos mecanismos de apoptose relacionados à depleção de zinco. No entanto, não ocorre a indução dos efeitos tóxicos causados pelo aumento do nível de zinco intracelular²⁵. A expressão de ZNT8 é diminuída pela IL-1 β , que é conhecida por afetar a função das células beta no diabetes tipo 2. Dessa maneira, a exposição a citosinas parece influenciar na produção das proteínas transportadoras de zinco, sugerindo uma interação entre os fluxos de zinco e de substâncias tóxicas na célula beta³⁷.

Experimentos delineados para investigar os efeitos do zinco na tolerância à glicose sugerem alguma consequência da deficiência do mineral na resistência periférica à insulina. Em um estudo com animais que consumiram dieta deficiente no mineral, foi constatado que a tolerância à curva da glicose diminuiu, embora houvesse níveis normais de insulina e de glucagon sanguíneo¹⁰⁸.

Embora poucos, os estudos clássicos em humanos registraram que a deficiência em zinco tem relação com a intolerância à glicose¹⁷. Em função desses achados, surgiram especulações sobre os efeitos da suplementação com esse mineral. Nenhuma alteração foi observada nos níveis de glicose, nem de insulina plasmática em um estudo clínico realizado no Brasil, com indivíduos saudáveis suplementados com zinco¹⁴. Da mesma forma, analisando-se a cinética do zinco em pacientes com diabetes tipo 1 e controles submetidos a doses farmacológicas intravenosas de zinco (25 mg), não houve diferenças nos valores de zinco e glicose no soro, porém foi observado decréscimo no cortisol^{15,16}.

O modelo de diabetes experimental, induzido com aloxana ou estreptozotocina, foi o ponto de partida para as investigações do zinco em relação às alterações teciduais, às enzimas do sistema antioxidante, à excreção urinária e aos mecanismos de absorção. Em um dos primeiros experimentos com ratos diabéticos, observou-se, 24 horas após a administração intravenosa

de Zn, redução desse marcador no pâncreas⁷⁵, como também aumento da concentração de Zn nos rins⁸⁷.

A excreção urinária de zinco em cachorros pancreatomizados foi oito vezes maior após três dias da intervenção cirúrgica. Coelho desenvolveram hiperzincúria transiente nas primeiras 24 horas após a indução do diabetes, tornando-se permanente depois de 2 a 3 dias¹⁵⁶.

Outros mecanismos de perda de zinco têm sido descritos na gênese do diabetes, além do aumento na excreção urinária de zinco, por exemplo, há aumento na secreção intestinal de zinco. Fisiologicamente, esse mineral também é perdido pelo suor¹¹⁴. Também tem sido observado aumento da perda de zinco pelo pâncreas, conforme verificado em ratos com reduzida expressão dos genes que codificam para metalotioneínas I e II. Essas proteínas possuem um papel importante para homeostase de zinco¹⁶⁵.

A presença do diabetes parece causar transtorno na redistribuição tecidual de zinco, desorganizando os compartimentos biológicos envolvidos no controle homeostático. Isso pode ser sugerido com base em experimento com ratos, os quais, após dez dias de administração do agente diabetogênico, apresentaram aumento nos teores de zinco hepático (29%), renal (15%) e plasmático (20%). Além disso, foram registradas concentrações elevadas do mineral ligado à metalotioneína nos rins e no fígado. O tratamento diário com insulina fez a concentração de zinco nos tecidos retornar ao normal⁴².

Há dados preocupantes no que diz respeito a um possível efeito tóxico em decorrência do acúmulo de concentrações elevadas de zinco nos rins e no fígado, concomitantemente com o aumento de metalotioneína. Tal fato foi observado em períodos crônicos, nos quais essas concentrações aumentaram linearmente, atingindo, no final do experimento, valores 23 vezes maiores que os basais⁴¹. A absorção intestinal do mineral parece não ser diminuída com o diabetes, sendo mais plausível sugerir adaptação fisiológica à doença. Em ratos diabéticos, foi demonstrado que a absorção aparente de zinco aumentou três vezes mais que nos controles, havendo também indícios de hiperplasia do trato gastrintestinal²⁸.

Sabe-se que os tecidos oculares possuem considerável teor de zinco e que alterações morfológicas de retina já foram comprovadas em ratos submetidos

à deficiência grave do mineral. Na retina e na coróide de camundongos diabéticos, foi observado decréscimo significativo nas concentrações de zinco^{80,168}.

A avaliação nutricional relativa ao mineral em pacientes com diabetes tipos 1 e 2 é realizada pelas medidas desse elemento no plasma, no soro e na urina e, em menor proporção, em eritrócitos, leucócitos, plaquetas e células do sistema imunológico. A hiperzincúria pode ser considerada a alteração mais marcante, já sendo definida por alguns autores “um estado de diabetes”⁶².

As concentrações de zinco no soro e no plasma de pacientes diabéticos apresentam comportamento variado, podendo estar altas, baixas ou não diferentes de indivíduos saudáveis^{19,20,73,112,162}.

Muitas dessas discrepâncias são atribuídas às diferenças nos protocolos experimentais em relação à seleção de pacientes, ao tempo de doença e ao controle metabólico, entre outros fatores. Também sabe-se que o valor plasmático de zinco como único parâmetro de avaliação não é recomendado, pelos vários fatores que podem influenciar essa medida, como as variações circadianas que propiciam oscilações em até 40% das concentrações plasmáticas do mineral em um período de 24 horas⁷⁴.

Especulações sobre o agravamento do estado nutricional relativo ao zinco em pacientes com *diabetes mellitus* são fundamentadas para estudos que mostram correlação negativa entre a concentração do mineral no soro e tempo de duração da doença^{97,111}.

Baixas concentrações de zinco em linfócitos, granulócitos e plaquetas também foram verificadas em pacientes diabéticos^{105,125,167}. A timulina, um hormônio importante para a maturação e a diferenciação de linfócitos T, é considerada um biomarcador da atividade biológica do zinco, e, em situação de concentrações limítrofes desse elemento em tecidos humanos, esse hormônio apresenta-se com atividade reduzida¹¹⁵. Esse aspecto é de grande importância, uma vez que os pacientes diabéticos geralmente apresentam alterações imunológicas. Em trabalho que avaliou 15 jovens com diabetes tipo 1, foram verificados baixos valores de zinco no plasma e redução da timulina ativa desses pacientes⁹⁹.

Em pacientes com diabetes tipos 1 e 2, a hiperzincúria frequentemente é correlacionada com a glicosúria e com o controle metabólico^{19,62,75,111}.

Deve-se estar atento a esses achados sobre o estado nutricional relativo ao zinco e o tipo de diabetes. O diabetes tipo 2 geralmente está associado a uma redução na concentração de zinco no plasma/soro, enquanto no diabetes tipo 1 essa concentração encontra-se mais elevada^{2,19,79,129,172}. A explicação para esses níveis elevados de zinco, observados em estudos com modelos animais de diabetes tipo 1, deve-se à destruição das células pancreáticas por substâncias diabetogênicas, como a aloxana ou estreptozotocina (STZ), causando a liberação do zinco armazenado em tais células⁶⁰. A interpretação dos elevados níveis plasmáticos de zinco em pessoas com diabetes, apesar da hiperzincúria, não é tão simples, uma vez que as concentrações plasmáticas de zinco podem ser dependentes do tempo de doença. Esse aumento de zinco no plasma é observado no início da diabetes tipo 1, quando ocorre a destruição das células beta, e essa concentração de zinco vai diminuindo quando a hiperzincúria supera a liberação de zinco pelas células beta. Essa hipótese é reforçada pela constatação de uma correlação negativa entre a duração do diabetes tipo 1 e a concentração de zinco no plasma/soro^{19,112}.

Em estudo realizado no estado de São Paulo, em uma colônia de férias com crianças diabéticas, foi possível, com nove dias de assistência clínica, nutricional e educativa, reverter significativamente os altos valores de excreção urinária de zinco¹⁰⁸. Como os valores plasmáticos do mineral nesses pacientes, em geral, apresentam-se normais diante de um quadro de hiperzincúria crônica, alguns autores especulam que a condição de diabetes poderia gerar um mecanismo de hiperabsorção intestinal compensatória para o mineral⁹⁷. Entretanto, isso foi contestado ao se avaliar a absorção de Zn em indivíduos com diabetes tipo 1 bem controlados (HbA1c = 7,8%)⁷⁵. Houve indícios de tendência de menor absorção nesses indivíduos, a qual foi expressa por 30,6% contra 42,6% dos controles, e hiperzincúria duas vezes maior em relação aos controles⁷³.

Os questionamentos de uma depleção intracelular crônica de zinco em pacientes com *diabetes mellitus*, independentemente do controle metabólico da doença, somam-se a outros que alertam para a vigilância do estado nutricional relativo a esse mineral nesses pacientes.

No contexto das variações genéticas, diversas pesquisas têm avançado para a compreensão da atividade biológica do zinco. Associado a isso, tem se

buscado esse entendimento em estudos envolvendo pacientes com doenças crônicas não transmissíveis, como a diabetes *mellitus*.

Variações genéticas nos genes que codificam para as enzimas antioxidantes SOD, CAT e GPX podem prejudicar a regulação da sua atividade e assim alterar a remoção das EROs, aumentando o risco de desenvolvimento das complicações diabéticas⁴⁸.

Nesse sentido, a avaliação e regulação *redox* de eventos metabólicos, como na diabetes, se tornaram paradigmas para desvendar a participação das enzimas antioxidantes, como a SOD, nesse sistema. Embora a reação catalisadora pareça ser a mesma para todas as isoformas de SOD (dismutação do radical superóxido em peróxido de hidrogênio), estas diferem pela especificidade ao substrato e pela localização.

A presença de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) nos genes que codificam as superóxidos dismutases pode influenciar no sistema de defesa antioxidante do organismo humano. Alguns polimorfismos foram identificados no gene da SOD1 (localizado no cromossomo 21, região 21q22.11), porém o mais estudado na diabetes *mellitus* é o SNP A35C (rs2234694). Neste SNP há uma substituição da adenina por uma citosina na posição 35⁴⁷. As informações referentes a esse polimorfismo são escassas. No entanto, tem-se buscado o entendimento da consequência funcional da presença desse SNP, conforme observado por Flekac *et al.*⁴⁷ e Ghattas e Abo-Elmatty⁵⁰. Esses autores mostraram que a presença do SNP A35C resultou na redução da atividade da SOD1 em pacientes com DM2 quando comparados aos controles. Em outro estudo realizado em pacientes com nefropatia diabética, observou-se associação entre a presença do SNP A35C e o avanço do estágio da doença¹⁰⁶.

Suplementação com zinco

Os efeitos benéficos da suplementação com zinco, em curto e longo prazo, para pacientes com diabetes, ainda permanecem divergentes. As hipóteses alternam-se por razões que consideram a glicação das proteínas e as perdas endógenas de zinco como processos suscetíveis à intervenção dietética de zinco. Por outro lado, o grande alvo também tem sido a expectativa quanto

à melhora no controle metabólico do diabetes, bem como no retardo ou na atenuação das complicações da doença^{129,134}. Limitações na interpretação desses estudos são caracterizadas principalmente pela dificuldade de se estabelecer parâmetros fidedignos para estimativa dos estoques e da cinética do zinco corpóreo^{15,16,49,102}. Mesmo utilizando-se de metodologia com marcação isotópica do mineral, resultados obtidos em pacientes com diabetes tipo 2 não esclareceram as trocas de zinco nos sítios permutáveis¹²⁰.

O tratamento com zinco poderia ser útil para melhorar o sistema imunológico dos pacientes, visando ao aumento no percentual das células CD4 e nas concentrações de timulina circulante^{72,99}, bem como para melhora do estado antioxidante em pacientes com complicações associadas⁴⁴.

Em geral, os estudos verificaram poucas alterações quanto aos valores plasmáticos do mineral, sendo esses resultados associados à absorção e aos mecanismos de excreção urinária¹¹⁰. É notável a escassez de dados que refiram o efeito da suplementação com zinco considerando a reserva intracelular, como o eritrócito. Percebe-se heterogeneidade nas quantidades de suplementos administradas, algumas delas consideradas tóxicas³⁰, se, atualmente, interpretadas dentro dos limites máximos estabelecidos pela National Academy of Sciences⁶⁵.

Recentemente, um trabalho realizado com vinte crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, na cidade de Natal (RN), evidenciou que a suplementação com zinco quelado, em doses controladas, de acordo com a idade dos participantes, favoreceu o aumento dos níveis eritrocitários do mineral na maioria dos pacientes, e, por outro lado, diminuiu as concentrações plasmáticas altas observadas antes da suplementação. O uso da suplementação não corrigiu a alta zincúria. Quanto às variáveis do controle metabólico, foi constatado um aumento discreto, porém significativo, das concentrações de hemoglobina glicada após o suplemento^{113,116}.

Em outro estudo com adultos que ingeriram 50 mg de zinco durante 28 dias, também foi registrado aumento de hemoglobina glicada³⁰. Convém ressaltar que, nos protocolos experimentais definidos com suplementação de zinco, é importante atentar para o fato de que o suplemento não deve prejudicar ou interferir no metabolismo da glicose ou no tratamento primário desses pacientes. Contextualizando os diferentes enfoques dessa questão,

acredita-se que experimentos que resultem na normalização da hiperzinúria desses pacientes poderiam ser o indicativo de concomitante correção de distúrbios de zinco em diferentes sítios metabólicos.

Outro aspecto importante a ser considerado refere-se ao papel do zinco na prevenção do *diabetes mellitus*. Em animais experimentais, foi constatado que o zinco pode ser efetivo na prevenção do início do *diabetes mellitus*, por proteger as células pancreáticas contra a destruição¹⁵⁸. A redução da glicemia e a elevação dos teores de zinco no pâncreas também foram observadas em camundongos suplementados com o mineral¹³⁸.

Estudos de suplementação com zinco realizados em humanos mostraram que esta foi menos favorável em pacientes com diabetes tipo 1^{29,135} que naqueles com diabetes tipo 2. Os efeitos dessa suplementação foram os seguintes: diminuição no índice de resistência à insulina, redução da concentração de insulina⁹¹ e de hemoglobina glicada⁴. Porém, há a necessidade de considerar os fatores de risco e controlar os parâmetros glicêmicos e de zinco, quando é utilizada a suplementação com esse elemento.

Além dos parâmetros glicêmicos, as complicações do diabetes também podem ser influenciadas pelo zinco. Esse micronutriente melhorou as alterações oxidativas na retina de ratos com diabetes tipo 1 na fase inicial da doença¹⁰⁰, bem como reduziu o estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 1 com retinopatia⁴⁴. Estudos com humanos e animais têm evidenciado que o zinco possui um efeito protetor sobre a cardiomiopatia, provavelmente por indução de metalotioneínas. Essa suposição se deve ao efeito cardioprotetor observado em camundongos com superexpressão de metalotioneínas no músculo cardíaco, uma vez que esse efeito pode ser mediado pela capacidade antioxidante das metalotioneínas^{82,144,164}. Em relação à neuropatia diabética, os efeitos positivos da suplementação com zinco estão associados à melhora da velocidade de condução nervosa⁵⁷.

Enfim, a suplementação com zinco pode apresentar efeitos benéficos em diferentes situações de doenças em crianças, adultos ou idosos. Nos pacientes com diabetes, em especial, constata-se efeitos diversificados e controversos. Os resultados dessas pesquisas podem favorecer programas que envolvam

suplementação com zinco como conduta nutricional na prevenção da deficiência nesse mineral em populações de risco.

COBRE

O papel do cobre na homeostase da glicose tem sido pouco investigado, no entanto, alguns estudos com modelos animais e humanos sugerem que a diminuição da tolerância à glicose pode ser secundária à deficiência em cobre^{45,76}.

O aumento do pico glicêmico e da resistência à insulina, observados em ratos deficientes no mineral, submetidos a sobrecarga oral de glicose¹²¹, foram atenuados em outro experimento que introduziu a suplementação de cobre, demonstrando também que este teve um efeito somatório ao da insulina quanto à incorporação de glicose no adipócito⁴⁶.

As principais alterações de cobre identificadas nos estudos com animais diabéticos referem-se ao acúmulo tecidual do mineral, por meio da ligação cobre-metalotioneína, sobretudo nos rins e no fígado, e às alterações na síntese de colágeno e elastina^{41,60,161}.

Especulações foram feitas porque o aumento da concentração de cobre nos rins dos ratos diabéticos poderia levar à formação de compostos de alto peso molecular e, conseqüentemente, desencadear alterações renais⁴¹.

Estudos realizados com humanos têm demonstrado que pacientes com diabetes, independente do controle glicêmico, apresentam concentrações de cobre no plasma elevadas, sendo ainda maior naqueles com diabetes tipo 1^{1, 132,171,173}.

Alterações no metabolismo do cobre têm sido propostas como um importante contribuinte para a progressão das complicações cardiovasculares relacionadas ao diabetes, inclusive a cardiomiopatia diabética. Elevados níveis de cobre sérico são encontrados em pacientes com diabetes, e os níveis mais elevados são encontrados em pacientes com complicações microvasculares e hipertensão⁸⁸.

Corroborando com esse estudo, pesquisadores verificaram que pacientes com diabetes que apresentavam complicações como retinopatia, hipertensão

ou complicações vasculares tinham concentrações de cobre plasmáticas ainda maiores. Esse aumento foi 50% maior nos pacientes que apresentavam as três complicações associadas. Somando-se a isso, aumento na atividade da ceruloplasmina foi observado nos pacientes com diabetes quando comparados a indivíduos sem a doença¹⁶².

A hiperglicemia pode prejudicar a ligação entre o cobre e as proteínas ceruloplasmina e albumina (as principais proteínas carreadoras de cobre no plasma), resultando em aumento dos níveis de cobre na matriz extracelular^{7,68}. As proteínas glicadas também podem ter uma maior afinidade pelo cobre^{36,35}. Assim, a abundância de cobre na matriz extracelular é considerada um fator para ativar o sistema de oxidorredução, levando ao aumento na produção de espécies reativas e, conseqüentemente, elevando o estresse oxidativo e a fibrose¹⁶⁹. Por outro lado, não se pode desconsiderar a participação do cobre na estrutura da enzima superóxido dismutase (CuSOD), cuja ação é dismutar o ânion superóxido, transformando-o em peróxido de hidrogênio, o qual será posteriormente transformado em água por ação de outras enzimas antioxidantes (Glutathione peroxidase e catalase)^{160,171}.

Considerando a participação da hiperglicemia na glicação de proteínas, algumas associações já foram feitas envolvendo o cobre, como a correlação positiva entre a concentração de cobre circulante e o percentual de hemoglobina glicada (HbA1c)^{79,85,113}. Nesse sentido, pesquisadores têm discutido sobre a influência da glicação proteica na concentração plasmática de cobre, pois o mau controle metabólico de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 foi associado a maiores concentrações de cobre plasmático, bem como ao aumento da atividade da CuSOD^{85,113}.

As alterações do sistema antioxidante no diabetes já se tornaram condição conhecida^{95,150,161}; somado a isso, distúrbios funcionais de cobre podem agravar a situação, sobretudo se sua função como componente estrutural da enzima antioxidante Cu-Zn superóxido dismutase (Cu-Zn SOD) estiver em risco^{51,116}.

A indução experimental do diabetes em ratos provocou, no tecido cardíaco, aumento de catalase, glutathione-S-transferase, Cu-Zn SOD e manganês superóxido dismutase (Mn-SOD); e no fígado, aumento de glutathione-S-

-transferase e glicose-6-fosfato desidrogenase. Ao se isolar o fator diabetes e avaliar somente a deficiência em cobre, observou-se diminuição das concentrações de Cu-Zn SOD e Mn-SOD no tecido cardíaco⁹⁴. Em pacientes e gestantes diabéticas, verificam-se reduzida concentração de Cu-Zn SOD em eritrócitos^{105,159}.

Nos estudos de diabetes, outra enzima cobre dependente, a lisiloxidase, tem apresentado alterações que comprometem a estrutura de vasos sanguíneos. Nos pulmões de ratos diabéticos, observou-se elevação da enzima na ordem de 2 a 3 vezes, sugerindo aumento na síntese de colágeno e elastina, o que consideravelmente pode contribuir para as alterações funcionais nesses órgãos⁸⁹. Esses resultados corroboram com os de Chang et al.²², que também verificaram, em ratos diabéticos, aumento das ligações cruzadas intra e intermoleculares no colágeno tipo I. Se isso interferir na degradação do colágeno pela colagenase, pode desencadear a esclerose da camada íntima das artérias e o espessamento da membrana basal dos capilares. O agravamento desse quadro pode causar, em parte, as complicações microvasculares presentes no *diabetes mellitus*.

A interação com outros elementos também pode influenciar na concentração de cobre circulante. O *status* de cobre é inversamente proporcional ao de zinco¹⁶². Mecanismos sugerem que esses dois minerais competem pela mesma proteína transportadora, além disso, o mau controle metabólico (avaliado pelo aumento do percentual de HbA1c) está associado ao aumento da razão de cobre/zinco no soro^{85,113}. Outro mineral que parece exercer repercussão na concentração de cobre na doença diabetes é o vanádio. A suplementação com esse elemento resultou na redução da concentração de cobre no pâncreas de ratos diabéticos⁷⁸.

Por outro lado, o cobre também tem sido estudado quanto a possíveis efeitos na proteção nas células β do pâncreas. Rivillas-Acevedo et al.¹²³ verificaram que íons de cobre exercem importante efeito na agregação de polipeptídeo amiloide nas ilhotas de *Langerhans*, resultante da produção de radicais livres, em pacientes com diabetes tipo 2. Embora esse mecanismo não esteja totalmente elucidado, sugere-se que o cobre atue nessas células, comprometendo a agregação de polipeptídios amiloides e assim, atrasando a formação da fibrilação.

Contudo, o desequilíbrio no metabolismo de cobre no diabetes pode contribuir para patogênese da doença e progressão das complicações. Isso porque aumenta a suscetibilidade de ocorrer danos oxidativo nos tecidos. O aumento da concentração de cobre, associada à diminuição de outros elementos, estão associados ao aumento da glicação proteica¹⁶⁰.

Embora os achados em relação aos parâmetros sanguíneos de cobre em pacientes com diabetes tipos 1 e 2 sejam diversificados, na maioria dos estudos o teor de cobre circulante em células sanguíneas foi elevado, o que não implica um estado nutricional adequado^{32,66,161,171,172,174}. Pelo contrário, esse aumento pode ser prejudicial tanto no aspecto de acúmulo desse mineral nos tecidos quanto pelo seu envolvimento na formação de espécies reativas^{29,174}.

No Brasil, dispomos de alguns dados em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, provenientes de estudos nas cidades de São Paulo e Natal. No primeiro, os valores de cobre no soro foram normais¹¹²; no segundo, foi observado maiores concentrações nos pacientes quando comparados aos controles, que, embora não significativas, persistiram ao serem reavaliadas no intervalo de quatro meses¹³⁴. Concentrações elevadas de cobre e ceruloplasmina no soro de pacientes diabéticos foram encontradas em associação com a aterosclerose, e, algumas vezes, mais acentuadas em idosos¹⁰⁴. Nesse aspecto, é pertinente acrescentar a possível influência do excesso de cobre na indução da oxidação das lipoproteínas de pacientes diabéticos, já constatada em experimentos *in vitro*^{56,174}, contribuindo para o surgimento ou agravamento das complicações vasculares do diabetes.

O cobre sérico elevado é considerado fator de risco independente para enfermidade coronariana aterosclerótica. Em estudo prospectivo com homens finlandeses (n = 126), foi observado que o aumento de espessura média nas artérias carótidas estava associado com a cupremia e elevados valores de LDL-c¹³¹.

O controle metabólico não satisfatório em pacientes com diabetes tipo 1 também tem sido associado com a tendência de aumento no cobre plasmático¹³⁹.

Pedrosa e Cozzolino¹¹⁰ constataram, em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, na cidade de São Paulo, indício de correlação positiva entre

o cobre plasmático e a hemoglobina glicada, como também com a glicemia, o que não se observou no grupo controle.

Os distúrbios de cobre observados em pacientes com *diabetes mellitus* parecem exercer paralelismo considerável com o zinco em relação à homeostase glicêmica e à circulação, tendo como diferencial o comportamento de provável acúmulo tecidual e plasmático, cujas consequências, conforme já discutidas, são danosas por se relacionarem com o desencadeamento das complicações cardiovasculares em pacientes diabéticos.

VANÁDIO

O vanádio é um metal com atividade antidiabética sob investigação desde 1980, quando seu efeito insulinomimético foi demonstrado em adipócitos isolados³⁴. O primeiro relato do uso de vanádio no tratamento do diabetes data de 1899, quando o uso de vanadato de sódio mostrou-se eficiente para o tratamento de alguns pacientes. Mais de um século depois, as pesquisas ainda procuram validar a eficiência desse composto no tratamento do diabetes¹⁸. Além disso, muitos estudos procuram encontrar a melhor forma farmacêutica desse elemento e sua melhor administração para o tratamento do diabetes¹²⁸, mas muitos deles ainda são realizados somente com modelos animais, e os realizados com seres humanos são questionados por diversos fatores de confusão¹⁴³.

Nos estudos com modelos animais, o vanádio apresenta efeitos miméticos aos da insulina na correção das anormalidades do metabolismo de carboidratos e lipídios, e na expressão de genes e proteínas^{128,146}. Esses efeitos ocorreriam pela habilidade dos compostos de vanádio em estimular a captação de glicose, promover a síntese de glicogênio e lipídio nos tecidos muscular, adiposo e hepático; inibir a gliconeogênese e a atividade das enzimas fosfoenol piruvato carboxiquinase e glicose-6-fosfatase no fígado e nos rins¹²⁴. No entanto, alguns pesquisadores alegam que muitos desses efeitos podem ser atribuídos à reversão das alterações iniciadas pela hiperglicemia – e a ação redutora dos níveis de glicose é dependente da presença de insulina –,

demonstrando que esse composto não age independentemente, mas melhora os efeitos da insulina circulante. Também é apontado como crítica, a falta de dados com animais controle, sem diabetes, o que poderia demonstrar se há, de fato, ação no metabolismo de carboidratos e lipídios, ou se esse efeito é confundido pela presença da hiperglicemia¹⁸.

Em estudo recente de Kroaniak et al.⁷⁸, os efeito insulinomiméticos de sais de vanádio foram mais vez demonstrados, pois estimularam o transporte e oxidação de glicose nos adipócitos, o aumento da síntese de glicogênio e inibiram a gliconeogênese em ratos.

Esses efeitos metabólicos do vanádio também são atribuídos à sua capacidade de inibir a tirosina fosfatase e a ativação de vários componentes-chave da via de sinalização de insulina, que incluem as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs): quinases reguladas por sinal extracelular (ERK 1 e 2) e a p38MAPK, e a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-K)/proteína quinase B (PKB)⁹⁸. O mecanismo de ação do vanádio ainda é pouco conhecido, porém, existem três concepções da ação antidiabética desse elemento *in vitro*, embora não expliquem todos os possíveis aspectos de sua ação ligada à insulina, conforme observado a seguir:

- Mecanismo relacionado à ativação da subunidade β do receptor de insulina (IRS) pelos íons vanadato e óxidos de vanádio. Esse mecanismo difere do mediado pela insulina apenas pelo fato de os resíduos de tirosina estarem sujeitos a fosforilação^{43,55,136}. A insulina também estimula a fosforilação dos resíduos de serina e treonina, localizadas na subunidade β . Além disso, o vanádio aumenta o número de receptores IRS e inibe a degradação dos complexos ligante-receptor nos lisossomos de vários tipos de células.
- Mecanismo relacionado à ativação da membrana tirosina-quinase (membrana PTK) pelos íons vanádio e vanadato. Essa membrana consiste em uma proteína não glicosilada de 55 kDa, localizada na membrana plasmática, que não faz parte do receptor de insulina^{39,136}. A membrana PTK estimula a 3-fosfatidilinositol quinase (PI-3K), independentemente da ativação do receptor tirosina-quinase, enquanto

a ativação com íons vanádio facilita a captação de glicose e inibe a lipólise, e a ativação com íons vanadato melhora o metabolismo da glicose e lipídios.

- Mecanismo relacionado à ativação da tirosina-quinase no citosol (Cyt PTK). Essa ativação independe do receptor IRS pelo fato de os íons vanadato, na presença de CO^{2+} e Mn^{2+} , diminuírem a resistência à insulina, que, conseqüentemente, intensificam a oxidação da glicose. Essas ações contribuem para mudanças de pH celular, regulação da concentração de íons Ca^{2+} e ativação das proteínas MAP. Essa via alternativa de transdução de sinal indica que o vanádio aumenta a sensibilidade das células à insulina, aumentando, assim, a eficácia da sua ação^{39,53,136}.

A suplementação com vanádio de sódio em modelo animal, em condições normais, reduziu a concentração de glicose. Em animais diabéticos suplementados com sais inorgânicos de vanádio foi associada a alguns efeitos secundários como desconforto gastrointestinal e diminuição do ganho de peso corporal. Além disso, alguns efeitos tóxicos ao fígado e rins foram relatados com o uso de sais de vanádio. Compostos de vanádio orgânicos foram mais seguros do que os sais inorgânicos e não foi relatado desconforto gastrointestinal, hepática ou toxicidade renal com seu uso¹⁴⁷.

Na esfera das pesquisas com seres humanos, uma revisão sobre estudos de suplementação com vanádio em diabéticos revelou uma preocupação dos pesquisadores com a adoção dessa terapia para esses pacientes. Os autores observaram que não há dados suficientes que comprovem a eficiência do tratamento em seres humanos, além de haver o risco de efeitos colaterais com a terapia. Recomendam que esse procedimento não seja adotado até que um estudo muito bem desenhado e dirigido, com grande número de participantes, seja realizado¹⁴³.

Por todos esses achados, Thompson e Orvig¹⁵⁷ concluem, em sua revisão, que o uso de compostos de vanádio para o tratamento do diabetes é enigmático; o potencial terapêutico existe, mas os mecanismos e, principalmente, as formas corretas de administração e a dosagem ainda não estão elucidados. Portanto, apesar das observações promissoras, a terapia com vanádio ainda

terá um longo caminho de pesquisas até que sua eficiência seja comprovada, e possa, então, ser recomendada a esses pacientes.

Além desses aspectos, Kroñniak et al.⁷⁸ observaram que a suplementação com vanádio foi eficaz na melhora da concentração de zinco no pâncreas de ratos, sem influenciar a concentração de outros elementos avaliados. Verificou-se que a suplementação também estimulou a atividade da adeniato-ciclase, da fosfolipase C e da fosfolipase A2, resultando no aumento da concentração dos transmissores secundários, tais como cAMP, IP3, DAG e ácido araquidônico. É sugerido que esses mecanismos participam também na elevação da concentração de zinco no pâncreas. Todos os efeitos associados com a atividade antidiabética do vanádio não são apenas a respeito da sua ação como insulino-mimético, mas também como um fator relacionado ao aumento da concentração de zinco especialmente para a proteção do pâncreas.

SELÊNIO

Durante as últimas décadas, uma grande quantidade de pesquisas tem sido realizada sobre o metabolismo e a importância do selênio na nutrição humana. Recentemente, tem sido proposto que o selênio pode afetar o metabolismo de carboidratos. Nesse sentido, alguns estudos estão tentando esclarecer a relação entre o uso de suplementação com selênio e o diabetes. Apesar de alguns resultados promissores em pesquisas realizadas com modelos animais, os conduzidos com seres humanos mostram-se controversos. Os únicos pontos de concordância entre os pesquisadores são com relação à cautela sobre a suplementação indiscriminada, uma vez que o selênio pode ser tóxico, e sobre a recomendação de mais estudos que possam comprovar a eficácia do mineral, ou seja, os benefícios que pode apresentar para os pacientes diabéticos.

Stapleton¹⁴⁸ em sua revisão sobre o uso de suplementação com selênio em ratos e camundongos (em todas as pesquisas com animais o diabetes foi induzido por estreptozotocina), observou que, em diversos estudos, o uso de selenato poderia ser útil como um mimetizador da função da insulina

nesses animais, pois houve redução da glicemia. Além disso, pôde concluir que também foram observados efeitos de estimulação da glicólise, da síntese de ácidos graxos e, em alguns estudos, também a síntese de glicogênio. No entanto, apesar das evidências encontradas, sugere que mais pesquisas sejam realizadas para que o efeito do selenato no metabolismo e captação da glicose seja claramente entendido, e para que não ocorram problemas relacionados ao potencial tóxico dos compostos do mineral.

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm verificado redução da HbA_{1c} e da glicose como efeito antidiabético do selênio após administração de altas concentrações deste elemento. Sendo estas consideradas tóxicas para humanos, conforme enfatizado pelos autores desses estudos^{149,101}.

Em um estudo realizado com ratos da linhagem NOD (*non-obese diabetic*; considerados um bom modelo para o estudo do diabetes e suas complicações), Hwang et al.⁶⁴ constataram que a suplementação com selênio diminuiu a glicose sérica e melhorou os parâmetros bioquímicos associados com dano hepático e com o metabolismo lipídico nos animais. Os resultados que obtiveram trazem indícios de que, no futuro, o selênio possa ser utilizado como terapia para reduzir ou prevenir a incidência das complicações diabéticas. O mineral, portanto, não seria utilizado apenas como um mimetizador da ação da insulina, mas também como uma forma de alívio da doença pela modulação do estresse oxidativo no retículo endoplasmático e por meio dos mecanismos de sinalização da insulina.

Os estudos conduzidos com seres humanos que relacionam selênio e diabetes ainda são poucos e os resultados são controversos. Em uma pesquisa realizada em Singapura, com 126 homens diabéticos não insulino-dependentes, não foi encontrada relação entre o estado nutricional relativo ao selênio e a incidência ou prevalência do diabetes⁶³. Em outro estudo, foi observado que os valores de selênio em unhas de pacientes diabéticos eram menores do que os controles não diabéticos¹¹⁹. No entanto, em um estudo transversal realizado com mais de 8 mil participantes sobre o estado nutricional relativo ao selênio de pacientes diabéticos, surpreendentemente, foi constatado que havia correlação positiva entre a prevalência da doença e os valores mais altos de selênio encontrados no soro¹². Com esses resultados, os pesquisa-

dores concluíram que, para a população do estudo (adultos estadunidenses, com estado nutricional relativo ao selênio adequado), não é recomendável promover a suplementação com o mineral, especialmente para os pacientes diabéticos, até que pesquisas possam comprovar o benefício do mineral na morbidade e mortalidade da doença e a suplementação não deve ser realizada para a prevenção da incidência da doença.

Ainda no contexto da participação do selênio sobre o metabolismo da glicose, o estudo SU.VI.MAX (*Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals*) realizado com a população francesa (n = 3146) mostrou que a suplementação com 100µg de selênio associado com outros antioxidantes (vitamina C – 120 mg; vitamina E – 30 mg; β-caroteno – 6 mg; e zinco – 20 mg) não foi capaz de alterar a concentração de glicose plasmática após os 7,5 anos de intervenção³¹. Os efeitos antidiabético e insulino-mimético atribuídos ao selênio, deve-se a sua capacidade em ativar a proteína Akt e outras quinases envolvidas na cascata de sinalização da insulina, contudo há a limitação de poucos estudos desenvolvidos em humanos¹⁴⁹.

Por outro lado, estudos de intervenção associaram altas concentrações de selênio plasmático ao desenvolvimento de dislipidemia, hiperglicemia e diabetes tipo 2^{12,151}.

Levando-se em conta os resultados contraditórios, mais pesquisas são necessárias para que se possa elucidar o metabolismo do selênio nos pacientes diabéticos, e então, decidir sobre a conveniência ou não da suplementação com o mineral. No entanto, as evidências com modelos animais não podem ser descartadas, tendo em vista que, nesses estudos, a suplementação com selênio melhorou a regulação homeostática da glicemia e aumentou a atividade da enzima glutatona peroxidase¹⁰³.

MAGNÉSIO

O magnésio desempenha um papel importante no metabolismo dos carboidratos. Esse mineral pode influenciar a liberação e a atividade dos hormônios que auxiliam no controle dos níveis de glicose no sangue⁷⁷. Ní-

veis reduzidos de magnésio no sangue são observados em indivíduos com diabetes tipo 2¹⁰⁷. A hipomagnesemia pode agravar a resistência à insulina, condição que, muitas vezes, precede o diabetes. Os rins, possivelmente, perdem a sua habilidade de reter magnésio durante períodos de hiperglicemia grave. O aumento da excreção de magnésio pela urina pode resultar em níveis sanguíneos de magnésio diminuídos. Nesse sentido, quando ocorre melhora no estado nutricional relativo ao magnésio, a resposta e a ação da insulina são mais eficazes¹⁰⁷.

Takaya et al.¹⁵⁴ discutiram em sua revisão a possível relação entre magnésio e insulina. O magnésio desempenha um papel na ação da insulina, e, em seguida, esse hormônio estimula a captação de magnésio pelos tecidos sensíveis à insulina. Concentração de magnésio intracelular reduzida em indivíduos com diabetes tipo 2 pode prejudicar a atividade da tirosina-quinase, alterando a sensibilidade à insulina. Esse mecanismo se dá pelo controle da atividade do receptor após a ligação com o hormônio em questão. A deficiência de magnésio intracelular pode, portanto, afetar diretamente o aparecimento da resistência à insulina e alterar o acesso da glicose nas células.

Embora o papel do magnésio na melhoria da sensibilidade à insulina não tenha sido bem estabelecido, um possível mecanismo desse elemento se deve à sua capacidade de atuar como “bloqueador fisiológico natural dos canais de cálcio”^{67,166}. Durante a depleção de magnésio, ocorre aumento de cálcio intracelular, e esse aumento pode causar um impacto negativo sobre a sensibilidade à insulina em adipócitos e no músculo esquelético, desempenhando, assim, um papel patogênico na síndrome de resistência à insulina^{122,154}.

Outro possível mecanismo de resistência à insulina é a interação do magnésio com o receptor PPAR- γ – receptor nuclear dos fatores de transcrição. Esse receptor desempenha um papel importante no metabolismo da glicose, dos lipídios e na diferenciação de adipócitos. O magnésio intracelular atua como um cofator na fosforilação do PPAR- γ e no seu coativador, PGC-1 α , o qual regula as enzimas que participam da gliconeogênese no fígado, como a glicose-6-fosfatase e fosfoenolpiruvato carboxilase¹¹⁷. Essa ação do magnésio como antagonista do cálcio pode ser a principal razão pela qual esse

mineral pode melhorar a sensibilidade à insulina. Porém, são necessárias mais pesquisas para definir com precisão o mecanismo pelo qual o magnésio atua na melhora da sensibilidade à insulina. Por causa dessa relação entre o magnésio e a resistência à insulina, estudos na área de saúde pública incentivam o aumento no consumo de grãos integrais, fontes de magnésio, em relação aos produtos refinados⁹³.

Hábitos alimentares ocidentais resultam em uma ingestão de magnésio abaixo do recomendado. Aliado a isso, tem se demonstrado uma estreita associação da ingestão de magnésio deficiente com o desenvolvimento do diabetes tipo 2^{86,96,144}. Os dados disponíveis sobre o entendimento dos mecanismos responsáveis pela deficiência de magnésio em pacientes com diabetes, bem como a participação desse micronutriente no desenvolvimento da resistência à insulina e das complicações do diabetes tipo 2, ainda são controversos. Porém, o aumento na excreção urinária de magnésio, a baixa ingestão e absorção prejudicada desse mineral podem esclarecer os possíveis mecanismos relacionados à deficiência de magnésio em pacientes com diabetes¹⁶³.

Também foi observado um aumento na excreção urinária de magnésio em pacientes com diabetes^{50,117} e uma correlação inversa entre os níveis de hemoglobina glicada (HbA1) e a concentração de magnésio no plasma, células mononucleares e músculo esquelético^{140,141}.

Lima et al.⁸³ avaliaram 27 pacientes com diabetes tipo 2 descompensados metabolicamente e encontraram uma correlação inversa entre os níveis de magnésio intracelular e HbA1. Esse resultado mostrou que, quanto maior a deficiência de magnésio, pior o controle metabólico desses pacientes. Não foi observado aumento na excreção urinária do magnésio, o que reduz a possibilidade da deficiência em magnésio ser apenas consequência da hiperglicemia.

Há controvérsias sobre a melhora efetiva da suplementação oral com magnésio sobre o perfil metabólico, especialmente sobre o controle glicêmico, em pacientes diabéticos tipo 2. Alguns estudos com esses pacientes^{124,170} encontraram diminuição nos níveis de glicose plasmática, insulina e HbA1c, melhorando, assim, a sensibilidade à insulina, conforme observado pelo modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR)

e pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Outros estudos não observaram esses efeitos ao utilizarem a suplementação com magnésio^{33,38,84}. Essas discrepâncias de resultados, provavelmente, devem-se às diferenças de sais de magnésio e doses utilizadas, ao grau de deficiência nesse mineral e ao período de intervenção.

FERRO

Alguns estudos sugerem que o aumento da concentração de ferro, da resistência à insulina e a hiperglicemia estão relacionados com a elevação do risco de desenvolver diabetes⁷⁸. Uma possível hipótese para tal relação seria a deposição direta de ferro na célula β pancreática, aumentando as espécies reativas de oxigênio, o que pode prejudicar a secreção de insulina¹⁵³.

Além disso, alterações bioquímicas provenientes do diabetes estão associadas ao aumento da concentração de ferro no pâncreas. Ratos com diabetes induzida, não tratados com insulina, apresentaram maior concentração de ferro, e a administração de insulina reduziu a concentração desse mineral no pâncreas⁷⁸. O excesso de ferro sérico e altos níveis de receptores de transferrina foram associados ao aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2¹¹⁸.

Nesse sentido, o excesso de ferro, também avaliado por meio da ferritina sérica, foi relacionado com o aumento do risco de desenvolver diabetes. Uma vez que a ferritina tem como principal função armazenar ferro, e este por sua vez está envolvido no aumento de espécies reativas, contribuindo no processo de estresse oxidativo. Como já descrito anteriormente, o estresse oxidativo é fator chave em diversos eventos no diabetes, como resistência à insulina e alterações nas funções das células β pancreáticas⁸.

A ferritina, quando em elevadas concentrações, pode afetar a homeostase da glicose, o que leva à resistência à insulina e alterações inflamatórias, como o aumento da concentração de proteína C-reativa³. Outra coorte realizada na Espanha, composta por homens e mulheres, com idade acima de 25 anos, também mostrou correlação positiva entre o aumento de ferritina sérica e aumento do risco de desenvolver diabetes do tipo 2¹³⁰.

Resultados semelhantes foram encontrados na população asiática. Jung et al.⁷¹ ao avaliarem mais de 2.000 homens chineses verificaram associação entre elevadas concentrações de ferritina sérica com aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2. Shi et al.¹³⁷ mostraram que elevados estoques de ferro, também mensurados pela ferritina sérica, foram associados ao risco aumentado de hiperglicemia na população chinesa.

Contudo a literatura ainda é controversa para definir se o ferro, isoladamente, é responsável por aumentar o risco de diabetes. Sun et al.¹⁵² afirmam que o estoque elevado de ferro corporal é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes, tanto na população ocidental quanto na asiática.

Por outro lado, Targher et al.¹⁵⁵ ressaltam que o excesso de ferro por si só não é preditor de diabetes, mas que essa relação foi observada nos indivíduos que apresentavam concentrações glicose de jejum, γ -glutamyltransferase e gordura hepática aumentadas. Sendo que tal associação pode ser explicada por alguns fatores subjacentes, como aumento do estresse oxidativo, da resistência à insulina e da esteatose hepática.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *diabetes mellitus* está associado com o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e com a redução das defesas antioxidantes, o que pode levar ao estresse oxidativo, que, por sua vez, tem papel na manifestação das complicações diabéticas. O controle glicêmico adequado é a maneira mais eficiente de prevenir ou reduzir as complicações da doença. Os micronutrientes antioxidantes podem fazer parte da terapia adjunta nesses pacientes, uma vez que alguns minerais e vitaminas participam indiretamente na redução do estresse oxidativo em diabéticos pela melhora no controle glicêmico e/ou por sua ação antioxidante. Além disso, alguns desses micronutrientes possuem um papel importante na melhora da ação da insulina, reduzindo, desse modo, a sua resistência pelas células. A suplementação com micronutrientes, ainda que mais recomendada nos casos de deficiências, pode complementar as terapias clássicas no tratamento das complicações diabéticas¹⁷¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOU-SEIF, M.A.; YOUSSEF, A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta*, v. 346, p. 161-79, 2004.
2. AGUILAR, M. V. et al. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 51, n. 5, p.402-6, 2007.
3. ALAM, F.; FATIMA, F.; ORAKZAI, S. et al. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes. *Journal Pak Med. Assoc.*, v. 64, n. 12, p. 1389-1991, 2014.
4. AL-MAROOF, R. A.; AL-SHARBATTI, S. S. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med. J.*, v. 27, n. 3, p. 344-50, 2006.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Nova York, v. 33, supp. 1, p. S62-S69, 2010.
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Nutrition principles and recommendations in Diabetes. *Diabetes Care*, Nova York, v. 27, supp. 1, p. S36-S46, 2004.
7. ARGIROVA, M. D.; ORTWERTH, B. J. Activation of protein-bound copper ions during early glycation: study on two proteins. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 420, p. 176-84, 2003.
8. ARIJA, V.; FERNANDEZ-CAO, J.C.; BASORA, J. et al. Excess body iron and the risk of type 2 diabetes mellitus: a nested case-control in the PREDIMED (PREvention with MEDiterranean Diet) study. *British Journal of Nutrition*, v. 112, p. 1896-1904, 2014.
9. ARQUILLA, E. R. et al. Effects of zinc ion on the conformation of antigenic determinants on insulin. *Biochem. J.*, Londres, v. 175, p. 289-97, 1978.
10. BEGIN-HEICK, N. et al. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes*, Nova York, v. 34, p. 179-84, 1985.
11. BHANOT, S. et al. Essential trace elements of potential importance in management of diabetes mellitus. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 14, n. 4, p. 593-604, 1994.
12. BLEYS, J.; NAVAS-ACIEN, A.; GUALLAR, E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*, Nova York, v. 30, p. 829-34, 2007.
13. BONNEFONT-ROUSSELOT, D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treat. Endocrinol.*, New Zeland, v. 3, n. 1, p. 41-52, 2004.
14. BRANDÃO NETO, J. et al. Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v. 24, p. 73-82, 1990.
15. BRANDÃO NETO, J. et al. Lack of acute zinc effects in glucose metabolism in healthy and insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Biometals*, Oxford, v. 12, p. 161-5, 1999.
16. BRANDÃO NETO, J. et al. Zinc kinetics in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Biometals*, Oxford, v. 13, p. 141-5, 2000.
17. BROWN, E. D. et al. Glucose tolerance, plasma and pancreatic insulin levels in zinc deficient rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, Nova York, v. 150, p. 557-60, 1972.
18. CAM, M. C.; BROWNSEY, R. W.; MCNEILL, J. H. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin enhancing agent? *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, Canada, v. 78, p. 829-47, 2000.
19. CANFIELD, W. K. et al. Zinc nutriture in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Nova York, v. 3, p. 577-84, 1984.

20. CAR, N. et al. Zinc and copper in the serum of diabetic patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v. 32, p. 325-9, 1992.
21. CERIELLO, A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, v. 49, p. 27-29, 2000.
22. CHANG, K., et al. Increased collagen cross-linkages in experimental diabetes. Reversal by β -aminopropionitrile and D-penicillamine. *Diabetes*, Nova York, v. 29, p. 778-81, 1980.
23. CHAUSMER, A. B. Zinc, insulin and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.*, Nova York, v. 17, n. 2, p. 109-15, 1998.
24. CHIMIENTI, F. et al. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. *J. Cell Sci.*, v. 119, p. 4199-206, 2006.
25. CHIMIENTI, F. et al. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes*, v. 53, p. 2330-37, 2004.
26. COHEN, A. M. et al. Effect of copper on carbohydrate metabolism in rats. *IRSC J. Med. Sci.*, Jerusalém, v. 18, n. 8, p. 840-4, 1982.
27. COULSTON, L.; DANDONA, P. Insulin-like effects of zinc on adipocytes. *Diabetes*, Nova York, v. 29, p. 665-7, 1980.
28. CRAFT, N. E.; FAILLA, M. L. Zinc, iron, and copper absorption in the streptozotocin-diabetic rat. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 244, p. E122-E128, 1983.
29. CUNNINGHAM, J. et al. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism*, Baltimore, v. 43, n. 12, p. 1558-62, 1994.
30. CUNNINGHAM, J. et al. Elevated plasma ceruloplasmin in insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for increased oxidative stress as a variable complication. *Metabolism*, Baltimore, v. 44, n. 8, p. 996-9, 1995.
31. CZERNICHOV, S.; COUTHOUIS, A.; BERTRAIS, S. et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *American Journal Nutrition*, v. 84, n. 2, p. 395-9, 2006.
32. DE VALK, H.W. et al. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type 2 diabetic patients. *Diabete Med.*, v. 15, p. 503-7, 1998.
33. D'OCÓN, C. D. et al. Niveles séricos de Zn y Cu en una población diabética. *Rev. Esp. Fisiol.*, Barcelona, v. 43, n. 3, p. 335-8, 1987.
34. DUBYAK, G. R.; KLEINZELLER, A. The insulin-mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. Dissociation from effects of vanadate as (Na⁺-K⁺) ATPase inhibitor. *J. Biol. Chem.*, v. 255, p. 5306-12, 1980.
35. EATON, J. W.; QIAN, M. Interactions of copper with glycated proteins: possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. *Mol. Cell. Biochem.*, v. 234, p. 135-42, 2002.
36. EATON, J. W.; QIAN, M. Glycochelates and the etiology of diabetic peripheral neuropathy. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 28, p. 652-56, 2000.
37. EGGEFJORD, L. et al. Zinc transporter gene expression is regulated by pro-inflammatory cytokines: a potential role for zinc transporters in beta-cell apoptosis? *BMC Endocr. Disord.*, v. 9, p. 7, 2009.

38. EIBL, N. L. et al. Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabete Care*, v. 18, p. 188-92, 1995.
39. ELBERG, G. et al. Vanadate activates membranous nonreceptor protein tyrosine kinase in rat adipocytes. *Diabetes*, v. 46, p. 1684-90, 1997.
40. EZAKI, O. IIB group metal ions (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) stimulate glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes. *J.Biol. Chem.*, Baltimore, v. 264, p. 16118-22, 1989.
41. FAILLA, M. L.; KISER, R. A. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metais in experimental diabetes. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 111, p. 1900-9, 1981.
42. FAILLA, M. L.; KISER, R. A. Hepatic and renal metabolism of copper and zinc in the diabetic rat. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 244, E115-121, 1983.
43. FANTUS, G. et al. Insulin-mimetic agent vanadate promotes receptor endocytosis and inhibits intracellular ligand-receptor degradation by a mechanism distinct from the lysosomotropic agents, *Diabetes*, v. 45, p. 1084-92, 1996.
44. FAURE, P. et al. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Basingstore, v. 49, p. 282-8, 1995.
45. FAYEK, K. I. et al. Zinc, copper and iron changes during glucose tolerance in normal and diabetic subjects. In: MILLS, C.F. et al. (eds.). *Trace elements in man and animals. Tema 5*. Commonwealth Agricultural Bureaux, 1985, p. 728-5.
46. FIELDS, M. et al. The interaction of type of dietary carbohydrates with copper deficiency. *Am. J. Clin.Nutr.*, Bethesda, v. 39, n. 2, p. 289-95, 1984.
47. FLEKAC, M.; SKRHA, J.; HILGERTOVA, J. et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutase and catalase in diabetes mellitus. *BMC Med. Genet.*, v. 9, n. 30, 2008.
48. FORSBERG, L.; FAIRE, U.; MORGENSTERN, R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 389, p.84-93, 2001.
49. GARG, V. K. et al. Hypozincemia in diabetes mellitus. *J. Assoc. Phys. India*, Bombaim, v. 42, p. 720-1, 1994.
50. GHATTAS, M.H.; ABO-ELMATTY, D.M. Associação de marcadores polimórficos dos genes da superóxido dismutase e catalase com tipo 2 diabetes mellitus. *DNA Cell Biol.*, v. 31, n. 11, 2012.
51. GODIN, D. V. et al. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Mol. Cell. Biochem.*, Haia, v. 84, p. 223-31, 1988.
52. GOLDBERG, E. D. et al. Zinc content of pancreatic islets in diabetes. *Ark. Patol.*; Moscou, v. 54, n. 5, p. 24-8, 1992.
53. GOLDWASER, I. et al. Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical implication. *J. Inorg. Biochem.*, v. 80, p. 21-5, 2000.
54. GOMOT, M. J. et al. Effect of acute zinc deficiency on insulin receptor binding in rat adipocytes. *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v. 32, p. 331-5, 1992.
55. GRANT, P. T. et al. Differences in the nature of the interaction of insulin and pro-insulin with zinc. *Biochem. J.*, Londres, v. 126, p. 433-40, 1972.
56. GUGLIUCCI, A. et al. Susceptibility to copper-enhanced autoxidation of VLDL+LDL fractions from diabetic patients. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, Marrickville, v. 32, n. 1, p.139-47, 1994.
57. GUPTA, R. et al. Oral zinc therapy in diabetic neuropathy. *J. Assoc. Physicians*, India, v. 46, n.11, p.939-42, 1998.

58. GURLEK, A.; BAYRAKTAR, M.; OZALTIN, N. Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type I diabetes. *Horm. Metab. Res.*, v. 30, p. 99-102, 1998.
59. HAGLUND, B. et al. Evidence of a relationship between childhood-onset Type 1 diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care*, Nova York, v. 19, n. 8, p. 873-5, 1996.
60. HALIM, D. et al. Serum mineral changes in alloxan diabetes before and after treatment with some hypoglycemic drugs. *Z. Ernährungswiss Suppl.*, v. 16, n. 1, p. 39-43, 1977.
61. HALLMANS, G.; LITHNER, F. Early changes in zinc and copper metabolism in rats with alloxan diabetes of short duration after traumatization with heat. *Upsala J. Med. Sci.*, Estocolmo, v.85, p.59, 1980.
62. HEISE, C. C. et al. Hyperzincuria in IDDM women. Relationship to measures of glycemic control, renal function, and tissue catabolism. *Diabetes Care*, Nova York, v. 11, p. 780-6, 1988.
63. HUGHES, K. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis*, v. 136, p. 25-31, 1998.
64. HWANG, D. Selenium acts as an insulin-like molecule for the down regulation of diabetic symptoms via endoplasmic reticulum stress and insulin signaling proteins in diabetic-induced non-obese diabetic mice. *J. Biosci.*, India, v. 32, n. 4, p. 723-735, 2007.
65. ISBIT, T. et al. Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res.*, Edinburgo, v. 26, n. 1, p. 41-5, 1994.
66. ISERI, L. T.; FRENCH, J. H. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.*, v. 108, p. 188-93, 1984.
67. ISLAM, K. N. et al. Fragmentation of ceruloplasmin following nonenzymatic glycation reaction. *J. Biochem.*, v. 118, p. 1054-60, 1995.
68. [IOM] INSTITUTE OF MEDICINE. *DRI's – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, D.C.: National Academy Press, p. 442-501, 2002. Disponível em: <http://www.nap.edu>.
69. JANSEN, J.; KARGES, W.; RINK, L. Zinc and diabetes – clinical links and molecular mechanisms. *J. Nutr. Biochem.*, v. 20, p. 399-417, 2009.
70. JING, Y. L. et al. SLC30A8 polymorphism and type 2 diabetes risk: evidence from 27 study groups. *Nutr. Metab. Cardiovasc.*, 2010. Disponível: doi:10.1016/j.numecd.2009.11.004
71. JUNG, C.H.; LEE, M.J.; HWANG, J.Y. et al. Elevated Serum Ferritin Level Is Associated with the Incident Type 2 Diabetes in Healthy Korean Men: A 4 Year Longitudinal Study. *Plos One*, v. 8, p. 1-7, 2013.
72. KAJANACHUMPOL, S. et al. Effect of zinc supplementation on zinc status, copper status and cellular immunity in elderly patients with diabetes mellitus. *J. Med. Assoc. Thai.*, Bangkok, v.78, n.7, p.344-9, 1995.
73. KILLERICH, S. et al. Zinc absorption in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed by whole-body counting technique. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdã, v. 189, p. 13-8, 1990.

74. KING, J. C. et al. Daily variation in plasma zinc concentration in women fed meals at six-hour intervals. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 124, p. 508-16, 1994.
75. KINLAW, W. B. et al. Abnormal zinc metabolism in tipe II diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, Nova York, v. 75, p. 273-7, 1983.
76. KLEVAY, L. M., et al. Decreased glucose tolerance in two men during experimental copper depletion. *Nut. Rep. Int.*, Los Altos, v. 33, n. 2, p. 371-9, 1986.
77. KOBRIN, S. M.; GOLDFARB, S. Magnesium deficiency. *Semin. Nephrol.*, v. 10, p. 525-35, 1990.
78. KROŃNIAK, M.; KOWALSKA, J.; FRANCİK, R. Effects of vanadium complexes supplementation on V, Cu, Mn, K, Fe, Zn, and Ca concentration in stz diabetic rats pancreas. *Acta Polonia e Pharmaceutica Drug Research*, v. 71, n. 4, p. 583-592, 2014.
79. KRUSE-JARRES, J. D.; RÜKGAUER, M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 14, n. 1, p. 21-7, 2000.
80. LEURE DUPREE, A. E.; MCCLAIN, J. The effect of severe zinc deficiency on the morphology of the rat retinal pigment epithelium. *Invest. Ophthalmol.*, St. Louis, p. 425-34, 1982.
81. LI, Y.V. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. *Endocrine*, v. 45, p. 178-189, 2014.
82. LIANG, Q. et al. Overexpression of metallothionein reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, v. 51, n. 1, p. 174-81, 2002.
83. LIMA, M. et al. Deficiência de magnésio e resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 49, n. 6, p. 959-63, 2005.
84. LIMA, M. et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 21, p. 682-6, 1998.
85. LIN, C.C.; HUANG, H.H.; HU, C.W. et al. Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med Biol.*, v. 28, n. 1, p. 18-22, 2014.
86. LOPEZ-RIDAURA, R; WILLETT, W. C.; RIMM, E. B. et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*, v. 27, p. 134-40, 2004.
87. LOWRY, J. R. et al. Uptake of radiozinc by normal and diabetic rat pancreas. *Science*, Washington, v. 119, p. 219, 1954
88. MA, J. et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J. Clin. Epidemiol.*, v. 48, p. 927-40, 1995.
89. MADIA, A. M. et al. Changes in lung lysil oxidase activity in streptozotocin-diabetes and in starvation. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdã, v. 585, p. 481-7, 1979.
90. MARITIM, A.C.; SANDERS, R. A.; WATKINS III, J.B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal Biochemical Molecullar Toxicology*, v. 17, n. 1, p. 24-38, 2003.
91. MARREIRO, D. N. et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 112, n. 2, p. 109-18, 2006.
92. MASKE, H.; GERMANY, M. Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans. *Diabetes*, Nova York, v. 6, p. 335-41, 1957.
93. MCCARTY, M. F. Magnesium may mediate the favorable impact of whole grains on insulin sensitivity by acting as a mild calcium antagonist. *Med. Hypotheses*, v. 64, n. 3, p. 619-27, 2005.

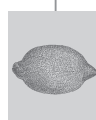
94. MCDERMOTT, B. M. et al. Effects of copper deficiency and experimental diabetes on tissue antioxidant enzyme levels in rats. *Ann. Nutr. Metab.*, Nova York, v. 38, p. 263-9, 1994.
95. MCDERMOTT, B. M. et al. Effects of dietary carbohydrate intake on antioxidant enzyme activity and copper status in the copper-deficient streptozotocin (STZ) diabetic rat. *J. Nutr. Biochem.*, Stoneham, v. 6, p. 638-43, 1995.
96. MCKEOWN, N.M. et al. Whole-grain intake is favorably associated with notabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 76, p. 390-8, 2002.
97. MCNAIR, P. et al. Hiperzincuria in insulin treated diabetes mellitus its relation to glucose homeostasis and insulin administration. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdã, v. 112, p. 343-8, 1981.
98. MEHDI, M. Z. et al. Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell. Biochem. Biophys.*, v. 44, p. 73-81, 2006.
99. MOCHEGANI, E. et al. Zinc-dependent low thymic hormone level in type I diabetes. *Diabetes*, Nova York, v. 38, n. 2, p. 932-7, 1989.
100. MOUSTAFA, S. A. Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v. 201, n. 2, p. 149-55, 2004.
101. MUELLER, K.; WOLF, N.M.; PALLAUF, J. Selenium and diabetes: an enigma? *Free Radical Research*, v. 43, n. 11, p. 1029-59, 2009
102. NAKAMURA, T. et al. Kinetics of zinc status in children with IDDM. *Diabetes Care*, Nova York, v. 14, n. 7, p. 553-7, 1991.
103. NAVARRO-ALARCÓN, M.; LÓPEZ-MARTÍNÉZ, M. C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci. Tot. Environm.*, Netherlands, v. 249, p. 347-71, 2000.
104. NOTO, R. Study of cupremia in a group of elderly diabetics. *Acta Diabetol.*, Berlim, v. 20, p. 81-5, 1983.
105. PAI, L. H.; PRASAD, A. S. Cellular zinc in patients with diabetes mellitus. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 8, p. 889-97, 1988.
106. PANDURU, N. M.; CIMPONERIU, D.; CRUCE, M. et al. Association of +35A/C (intron3/exon3) polymorphism in SOD1-gene with diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, v. 51, n. 1, p. 37-41, 2010.
107. PAOLISSO, G. et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.55, p.1161-67, 1992.
108. PARK, J. H., et al. Effect of pure zinc deficiency on glucose tolerance and insulin and glucagon levels. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 251, p. E273-E278, 1986.
109. PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Alterações metabólicas e funcionais do zinco em diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 422-30, 1998.
110. PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Avaliação de Zn e Cu em diabéticos insulino-dependentes. *Rev. Paul. Pediatr.*, São Paulo, v. 13, supl. 1, p. 27, 1995.
111. PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, Nova York, v. 22, n. 2, p. 362-3, 1999.
112. PEDROSA, L. F. C. et al. Evaluation of zinc in children with type 1 diabetes mellitus. In: ROUSSELL, A.M. et al. (eds). *Trace elements in man and animals*. Nova York: Klumer Academic/Plesnum Publishers, 2000, p. 511-3.

113. PERUZZU, A.; SOLINAS, G.; ASARA Y. et al. Association of trace elements with lipid profiles and glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus in northern Sardinia, Italy: An observational study. *Chemosphere*, v. 132, p. 101-7, 2015.
114. PRASAD, A. S. et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J. Clin. Invest.*, Nova York, v. 82, p. 1202-10, 1998.
115. PRASAD, A. S. Clinical, biochemical, and pharmacological role of zinc. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 19, p. 393-426, 1979.
116. PROHASKA, J. R. Biochemical changes in copper deficiency. *J. Nutr. Biochem.*, Stoneham, v. 1, p. 452-61, 1990.
117. PUIGSERVER, P.; SPIEGELMAN, B. M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr. Rev.*, v. 24, p. 78-90, 2003.
118. RAJPATHAK, S.; RIMM, E.; MORRIS, S. et al. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.*, Nova York, v. 24, n. 4, p. 250-6, 2005.
119. RAJPATHAK, S.N.; WYLIE-ROSETT, J.; GUNTER, M.J. et al. (2009) Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.*, v. 11, p. 472-91, 2009.
120. RAUSHER, A. M. et al. Zinc metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, Nova York, v. 11, p. 65-70, 1997.
121. REISER, S. et al. Role of dietary fructose in the enhancement of mortality and biochemical changes associated with copper deficiency in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 38, n. 2, p. 214-22, 1983.
122. RESNICK, L. M. et al. Cellular ions in hypertension, diabetes, and obesity. A nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension*, v. 17, p. 951-7, 1991.
123. RIVILLAS-ACEVEDO, L.; SÁNCHEZ-LÓPEZ, C.; AMERO, C. et al. Structural Basis for the inhibition of Truncated Islet Amyloid Polypeptide Aggregation by Cu(II): Insights into the Bioinorganic Chemistry of Type II Diabetes. *Inorg. Chem.*, v. 54, p. 3788-96, 2015.
124. RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care*, v. 26, p. 1147-52, 2003.
125. ROHN, R. D. et al. Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. *Chim. Clin. Acta*, Amsterdã, p. 21-8, 1993.
126. ROTH, H. P.; KIRCHGESSNER, M. Zinc and insulin metabolism. *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v. 3, p. 13, 1983.
127. RUZ, M.; CARRASCO, F.; ROJAS, P.; et al. Zinc as a potential adjuvant in therapy for type 2 diabetes. *Food and Nutrition Bulletin*, v. 34, n. 2, p. 215-221, 2013.
128. SAKURAI, H. A new concept: the use of vanadium complexes in the treatment of diabetes mellitus. *Chem. Record*, v. 2, p. 237-48, 2002.
129. SALGUEIRO, M. J. et al. Is there a need of zinc supplementaion in diabetes mellitus patients? *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v.81, p.215-28, 2001.
130. SALOMAA, V.; HAVULINNA, A.; SAARELA, O.; et al. (2010) Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. *PLoS One* 5, e10100, 2010.

131. SALONEN, J. T. et al. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland. *Am. J. Epidemiol.*, Baltimore, v. 134, p. 268-76, 1991.
132. SCHLIENGER, J.L.; GRUNENBERGER, F.; MAIER, E.A. et al. Disorders of plasma trace elements in diabetes, relation to blood glucose equilibrium. *Presse Med.*, v. 17, p. 1076-9, 1988.
133. SCOTT, D. A.; FISHER, A. M. The insulin and zinc content of normal and diabetic pancreas. *J. Clin. Invest.*, Nova York, v. 17, p. 725-8, 1938.
134. SENA, K. C. M. et al. Efeito da suplementação com zinco sobre a zincúria de pacientes com diabetes tipo 1. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 47, n. 5, 2003.
135. SENA, K. C. M. et al. Effects of zinc supplementation in patients with type 1 diabetes. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 105, p. 1-9, 2005.
136. SHECHTER, Y. et al. Historic perspective and recent developments on the insulin-like action of vanadium; toward developing vanadium-based drugs for diabetes. *Coordin. Chem. Rev.*, v. 237, p. 3-11, 2003.
137. SHI, Z.; ZHOU, M.; YUAN, B et al. Iron intake and body iron stores, anaemia and risk of hyperglycaemia among Chinese adults: the prospective Jiangsu Nutrition Study (JIN). *Public Health Nutr.*, v. 13, p. 1319-27, 2010.
138. SIMON, S. F.; TAYLOR, C. G. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Proc. Soc. Exp Biol. Med.*, Nova York, v. 226, p. 43-51, 2001.
139. SJOGREN, A.; FLOREN, C. H.; NILSSON, A. Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.*, v. 224, p.461-6, 1988.
140. SJOGREN, A.; FLOREN, C. H.; NILSSON, A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. *Diabetes*, v. 35, p. 459-63, 1986.
141. SJÖGREN, A. et al. Plasma levels of magnesium, copper, zinc and calcium in patients with diabetes mellitus. In: MILLS, C. F. et al. (eds.). *Trace elements in man and animals. Tema 5.* Commonwealth Agricultural Bureaux, 1985. p. 757-9.
142. SLADEK R, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, v. 445, p. 881-85, 2007.
143. SMITH, D. M.; PICKERING, R. M.; LEWITH, G. T. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus!. *Q. J. Med.*, England, v. 101, p. 351-8, 2008.
144. SONG, Y. et al. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, v. 27, p. 59-65, 2004.
145. SONG, Y. et al. Zinc and the diabetic heart. *Biometals*, v. 18, n. 4, p. 325-32, 2005.
146. SRIVASTAVA, A.K. Anti-diabetic and toxic effects of vanadium compounds. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 206, p. 177-82, 2000.
147. SRIVASTAVA, A. K.; MEHDI, M. Z. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabet. Med.*, England, v. 22, p. 2-13, 2005.
148. STAPLETON, S. R. Selenium: an insulin-mimetic. *Cell. Mol. Life Sci.*, Switzerland, v. 57, p. 1874-9, 2000.
149. STEINBRENNER, H.; SPECKMANN, B.; PINTO, A.; et al. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 48, n. 5, p. 40-45, 2011.

150. STRAIN, J. J. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proc. Nutr. Soc.*, Cambridge, v. 50, p. 591-604, 1991.
151. STRANGES, S. et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.*, v. 147, n. 4, p. 217-23, 2007.
152. SUN, L. et al. Elevated Plasma Ferritin Is Associated with Increased Incidence of Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Chinese Adults. *J. Nutr.*, v. 143, n. 9, p. 1459-65, 2013.
153. SUNDARA, S.; MUHAMMED, G.; VIVIAN, A.; et al. The Role of Iron in Diabetes and Its complications. *Diabetes Care*, v. 30, n. 7, p. 1926-33, 2007.
154. TAKAYA J, HIGASHINO H, KOBAYASHI, Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res.*, v. 17, p. 126-36, 2004.
155. TARGER, G.; FRANCHINI, M.; MONTAGNANA, M. et al. The role of iron in diabetes and its complications: response to Swaminathan. *Diabetes Care*, v. 30, n. 12, p. 132, 2007.
156. TARUL, S. Studies on zinc metabolism. Effects of the diabetic state on zinc metabolism. *Endocrinol. Jpn.*, Tóquio, v. 10, p. 9-15, 1963.
157. THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I. *J. Inorg. Biochem.*, v. 100, p. 1925-35, 2006.
158. TOBIA, M. H. et al. The role of dietary zinc in modifying the onset and severity of spontaneous diabetes in the BB wistar rat. *Mol. Genet. Metab.*, Orlando, v. 63, p. 205-13, 1998.
159. TWARDOWSKA-SAUCHA, K. et al. Lipid peroxidation, antioxidant enzyme activity and trace element concentration in II and III trimester of pregnancy in pregnancy women with diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, Varsóvia, v. 92, n. 4, p. 313-21, 1994.
160. VIKTORÍNOVÁ, A.; TOŠEROVÁ, E.; KRIŽKOV, M. et al. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 58, p. 1477-82, 2009.
161. WACHNIK, A. et al. Hepatic lipid peroxidation in copper deficient rats. *Nutr. Rep. Int.*, Los Altos, v. 40, n. 1, p. 181-7, 1989.
162. WALTER, R. M. et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Nova York, v. 14, n. 11, p. 1050-6, 1991.
163. WÄLTI, M. K. Measurement of magnesium absorption and retention in type 2 diabetic patients with the use of stable isotopes. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, n. 3, 448-53, 2003.
164. WANG, J. et al. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. *Circulation*, v. 113, n. 4, p. 544-54, 2006.
165. WASTNEY, M. E.; HOUSE, W.A. Development of a compartmental model of zinc kinetics in mice. *J. Nutr.*, v. 138, n. 11, p. 2148-55, 2008.
166. WILLIAMS, N. R. et al. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. *Analyst*, Londres, v. 120, p. 887-90, 1995.
167. WHITE, R. E.; HARTZELL, H. C. Magnesium ions in cardiac function. *Biochem. Pharmacol.*, v. 38, p. 859-67, 1989.
168. YAGIHASHI, O. et al. The dynamics of trace elements in eye tissues. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, Tóquio, v. 95, p. 771-5, 1991.

169. YIM, M. B. et al. Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation. *Ann. N Y Acad Sci.*, v. 928, p. 48-53, 2001.
170. YOKOTA, K. et al. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 23, p. 506S-9S, 2004.
171. ZARGAR, A. H. et al. Copper, zinc and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgrad. Med.*, Oxford, v. 74, n. 877, p. 665-8, 1998.
172. ZARGAR, A. H. et al. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med. J., Riad*, v. 23, n. 5, p. 539-42, 2002.
173. ZHAO, C; WANG, H; ZHANG, et al. Correlation of trace elements glucose and body compositions in type 2 diabetcis. *WeiSheng Yan Jiu*, v. 37, n. 5, p. 600-1, 2008.
174. ZIOUZONKOVA, O. et al. Copper can promote oxidation of LDL by markedly different mechanisms. *Free Rad. Biol. Med.*, Nova York, v. 24, p. 607-23, 1998.



MINERAIS E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Maritsa Carla de Bortoli
Roberta Soares Lara Cassani
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular, manifestada por angina, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio, representa a maior causa de morbidade e mortalidade na sociedade ocidental atualmente. É uma doença multifatorial com etiologia complexa⁵, cujos principais fatores de risco incluem hereditariedade, gênero masculino, tabagismo, pressão sanguínea elevada, obesidade e sedentarismo. Tais desordens são frequentemente associadas com resistência à insulina e outros distúrbios no metabolismo do carboidrato, os quais, juntos, constituem a síndrome metabólica, uma combinação de fatores de risco cardiovasculares que favorecem a doença cardiovascular⁴⁴. Bioquimicamente, os maiores fatores de risco são níveis plasmáticos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de triacilgliceróis, e baixo de lipoproteínas de alta densidade (HDL). O diabetes também é um importante fator de risco⁶, uma vez que, nesses pacientes adultos, o risco de doença arterial coronariana é de 3 a 5 vezes maior que em não diabéticos, ainda que outros fatores de risco conhecidos estejam controlados²⁶. A coexistência de fatores de risco causa maior impacto que o somatório, e, de fato, esse impacto é geralmente multiplicador²⁹.

A doença cardíaca coronariana deve-se, muitas vezes, à obstrução dos vasos coronários por aterosclerose ou trombose, sozinhas ou combinadas⁴¹. Muitos ataques cardíacos (infarto do miocárdio) e casos de isquemia cerebral localizada (derrame) são secundários à condição da aterosclerose, uma doença das artérias caracterizada por aumento local da parede do vaso que se desenvolve na capa interna (túnica íntima)¹⁵.

A origem da aterosclerose é desconhecida, mas acredita-se que se inicie com danos ao endotélio vascular, a única e fina camada de células da parede dos vasos sanguíneos. Os eventos que poderiam interferir nesse processo seriam danos mecânicos, infecção viral (herpes viral e citomegalovírus) e exposição às toxinas sanguíneas, incluindo agentes xenobióticos (como os do cigarro, por exemplo) e níveis elevados de metabólitos normais, como glicose e homocisteína¹⁵. A adesão acelerada de plaquetas e monócitos ao endotélio, o aumento na formação e liberação de fatores de crescimento por plaquetas, células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas são eventos precoces do processo aterosclerótico²⁴. Os efeitos clínicos da aterosclerose são evidentes, sobretudo em artérias musculares de médio calibre, como coronárias, carótidas femorais e artérias ilíacas, bem como na aorta¹⁵.

A aterosclerose envolve acúmulo de colesterol nas artérias, o estreitamento destas e a formação de superfícies anormais em suas paredes luminais⁶. Este último evento, relativo à anormalidade das paredes, pode ser decorrente da deposição de lipoproteínas que podem estar alteradas em relação à sua estrutura e/ou tamanho e na agregação espontânea em resposta ao estresse ou a modificações enzimáticas. Contudo, não é o acúmulo de lipídios ou o agrupamento de lipoproteínas *per se*, mas a peroxidação lipídica na parede vascular que está envolvida na aterogênese, pois esse evento levará à produção local de espécies reativas, que são mediadoras no recrutamento dos macrófagos, na proliferação e ativação celular e na modificação química das proteínas vasculares³.

As LDL oxidadas pelo distúrbio do metabolismo de antioxidantes parecem ser o mecanismo central e iniciador da aterosclerose, ao passo que outros fatores de risco agem amplificando os efeitos prejudiciais dessas LDLs³³. Resumidamente, a formação da aterosclerose inicia-se com o dano às LDL. Formadas a partir da conversão das lipoproteínas de densidade

muito baixa (VLDL) na corrente sanguínea, as LDL presentes no sistema circulatório são suscetíveis a danos em seus componentes lipídico e proteico, e, uma vez ocorrendo a oxidação lipídica, pode haver a geração de produtos não desejáveis que atacam e alteram a estrutura proteica. Esse dano oxidativo envolve radicais livres⁶ e a influência dessa oxidação mediada por esses radicais é amplificada, particularmente por se tratar de um mecanismo em cadeia, em que apenas um radical livre pode iniciar uma reação que se propague muitas e muitas vezes²⁸.

Em seguida, as LDLs com componente proteico danificado podem ser removidas da circulação, geralmente por macrófagos, e depositadas na camada de células endoteliais, ficando expostas às espécies reativas de oxigênio liberadas dessas células e dos leucócitos⁶.

A presença dessas lipoproteínas oxidadas atrai mais leucócitos, os monócitos⁶, cuja adesão é particularmente proeminente nas áreas juncionais entre as células endoteliais. Desse local, podem migrar para o espaço subendotelial, diferenciar-se, acumular gordura e tornar-se células espumosas²⁴, que consistem em populações mistas de células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas⁶.

A presença dessas células, que podem derivar de células endógenas de músculo liso e (mais frequentemente) de macrófagos, caracteriza as linhas gordurosas, que são amarelas, finas e dispostas longitudinalmente no endotélio. Essas faixas gordurosas servem provavelmente como precursoras das placas fibrosas, que são lesões arredondadas, em geral de 1 cm ou mais de diâmetro, e que obstruem o lúmen vascular. Uma placa fibrosa típica consiste em uma cápsula composta, em sua maioria, por células musculares lisas com tecido conectivo denso contendo colágeno, elastina, proteoglicanos e membranas basais, que cobre uma área rica em macrófagos, células musculares lisas e linfócitos T. Geralmente, há um núcleo necrótico profundo que contém restos celulares, depósito de lipídios extracelulares e cristais de colesterol¹⁵. Posteriormente, é comum haver deposição de sais de cálcio com o colesterol e outros lipídios das placas, resultando em calcificações duras, que transformam as artérias em tubos rígidos. Esse último estágio da doença é denominado de endurecimento das artérias¹⁴.

As artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua capacidade de distensão e, por causa das áreas degenerativas em suas paredes, sofrem ruptura com facilidade. Além disso, nos locais em que as placas fazem protrusão no fluxo sanguíneo, o caráter áspero de suas superfícies provoca a formação de coágulos, com conseqüente desenvolvimento de trombos ou êmbolos, os quais podem bloquear subitamente todo o fluxo sanguíneo na artéria¹⁴. A constrição causada pelas placas fibrosas pode resultar em estagnação do fluxo sanguíneo, que pode ser grave, uma vez que os coágulos (trombos) tendem a se formar em locais com fluxo sanguíneo diminuído. Os coágulos também podem se formar pela exposição de tecidos danificados. Uma vez formado, é possível que o coágulo caminhe pela corrente sanguínea (êmbolo) e bloqueie uma artéria no coração ou no cérebro⁶. O maior evento no infarto do miocárdio é a oclusão aguda de uma ou mais artérias coronárias epicárdicas. As fissuras das placas com hemorragia intravascular e adesão de plaquetas, os espasmos vasculares e a formação de trombos são fatores cruciais no desenvolvimento do infarto²⁴.

A dor opressiva característica da *angina pectoris* é o resultado da isquemia do miocárdio (hipóxia) causada por uma desproporção entre o consumo de oxigênio do miocárdio e o fluxo sanguíneo coronário. Essa deficiência no suprimento de oxigênio é resultado da constrição de vasos coronários e/ou da oclusão que impede o fluxo sanguíneo adequado para garantir a necessidade de oxigênio, particularmente durante situações de grande demanda, como no exercício ou no estresse⁷. A preservação do endotélio pode atenuar as possíveis implicações da aterosclerose, haja vista que esse tecido está em constante exposição a estímulos fisiológicos e patológicos¹⁹. Os fatores de risco para doença cardiovascular já foram identificados e, embora gênero, idade e genética sejam importantes e imutáveis, a maioria dos novos casos de infartos do miocárdio podem ser previstos pela observação da presença de outros fatores de risco, que podem ser facilmente avaliados e, mais importante, modificados. Esses fatores de risco são os mesmos em quase todas as regiões geográficas e para todos os grupos étnicos do planeta, e muitos deles são influenciados pela dieta. Entre eles estão tabagismo, hipertensão, *diabetes mellitus*, circunferência abdominal e relação cintura-quadril elevadas,

atividade física, consumo de bebidas alcoólicas, taxas de apolipoproteínas B e A-I, fatores psicossociais e padrão alimentar (como ingestão calórica excessiva, consumo de ácidos graxos poli-insaturados e ingestão de vitaminas e minerais⁸). A intervenção dietética age modulando, em nível celular, processos inflamatórios, formação plaquetária e, eventualmente, a ruptura dessas placas. Dessa forma, a dieta pode oferecer oportunidades incríveis na redução do risco das doenças cardiovasculares⁸.

Portanto, as mudanças funcionais do endotélio e de tecidos subjacentes por nutrientes podem estar significativamente relacionadas ao processo aterogênico, já que há evidências de que estes, individualmente ou na forma de seus derivados, podem provocar ou prevenir as alterações metabólicas e fisiológicas no endotélio vascular¹⁹.

Estudos recentes e diretrizes de políticas de saúde pública têm enfatizado a ingestão de frutas e vegetais, fontes dietéticas de vitaminas e minerais, como uma das estratégias significativas na redução de fatores de risco cardiovascular⁴⁰, os quais incluem inflamação subclínica e obesidade. A contribuição da ingestão de minerais para a morbidade cardiovascular tem recebido considerável atenção. Estudos se concentraram em elementos como cálcio, magnésio, selênio, cromo, cobre, zinco, cádmio, chumbo e vanádio. As pesquisas sobre a toxicologia desses minerais geralmente tomam forma de estudos epidemiológicos ou laboratoriais sobre os seus efeitos na função e estrutura cardiovascular. Entre os principais minerais estudados, alguns são sabidamente essenciais, como cálcio, magnésio, cobre, zinco e selênio, e outros não, como cádmio e chumbo. No entanto, todos parecem ter efeito na função e na estrutura cardiovascular⁴³.

Assim como as vitaminas, alguns minerais estão ativamente envolvidos nos processos metabólicos que protegem ou mantêm a integridade endotelial, e, dessa forma, inibem a progressão da aterosclerose. Muitos podem participar como antioxidantes e estabilizadores de membranas¹⁹. O controle dessas funções depende da integridade do sistema enzimático, que necessita da ingestão adequada de elementos, como selênio, zinco, cobre e manganês. Quando a ingestão é inadequada, pode ocorrer a proliferação de espécies reativas de oxigênio ou radicais livres¹⁰.

Radicais livres são moléculas ou fragmentos moleculares com elétrons não pareados, que, por serem altamente reativos, procuram sua estabilidade aumentando a captação de hidrogênio, podendo causar danos ao DNA, às proteínas e aos lipídios. Esses radicais são suspeitos da etiologia de muitas doenças. No entanto, os organismos vivos possuem uma gama de mecanismos para se autoprotgerem dos efeitos potencialmente nocivos dos radicais livres¹².

O excesso na produção de radicais livres de oxigênio pode mudar em minutos conforme a concentração local de LDL, e o efeito prejudicial do excesso de radicais livres pode ser bloqueado com o uso de antioxidantes. Essas evidências sugerem que muitas disfunções celulares na aterosclerose são dinâmicas e podem ser modificadas rapidamente com intervenção³³. Entretanto, alguns desequilíbrios, plasmáticos ou celulares, na concentração de alguns minerais (por exemplo, ferro e cobre) podem contribuir para um ambiente pró-oxidante e, portanto, podem ser aterogênicos¹⁹.

FERRO

O estresse oxidativo, como já visto anteriormente, é uma reação em cadeia, que acaba desregulando o metabolismo celular e tecidual. As células contêm normalmente um *pool* de ferro com baixa massa molecular, que é potencialmente catalítica para as reações dos radicais livres. O efeito total do estresse oxidativo é o aumento dos níveis de minerais potencialmente catalíticos. Os mecanismos para o aumento do ferro incluem a liberação do íon pela morte de células necrosadas, da ferritina e proteínas sulfuradas pelo ânion superóxido, pela destruição de células, como hemoglobina, mioglobina, citocromo *c* e citocromo P450, pelos peróxidos ou pelo ataque dos peroxinitritos às proteínas ferrossulfuradas¹⁵.

A peroxidação lipídica catalisada pelo ferro pode ter papel importante na doença cardiovascular, uma vez que perturba a integridade da membrana endotelial e sua função, o que pode iniciar ou acelerar o desenvolvimento da aterosclerose¹⁸.

Acredita-se que o ferro esteja envolvido ativamente no dano ao endotélio mediado pelos radicais livres, pois a reação de Fenton entre o Fe^{2+} e o

peróxido de hidrogênio (H_2O_2) gera radicais hidroxila (OH), e este é o mais reativo de todos os radicais livres, podendo reagir com todos os compostos orgânicos, produzindo danos e induzindo à peroxidação lipídica das LDLs ou dos ácidos graxos poli-insaturados das membranas¹⁹.

Normalmente, o ferro é armazenado como Fe^{3+} na forma ligada à proteína, ficando, portanto, impossibilitado de participar na formação dos radicais hidroxila. A redução do Fe^{3+} para o Fe^{2+} , seguida de sua liberação das células, é a única via de entrada do ferro na reação de Fenton. Os radicais superóxidos, gerados pelo estresse oxidativo, são considerados os fatores biológicos mais importantes capazes de reduzir e liberar o ferro estocado¹⁹.

O ferro extracelular pode ser liberado da transferrina, a principal das proteínas plasmáticas ligantes do mineral, mas também da lactoferrina, ferritina e hemossiderina¹⁷. Uma vez que as células endoteliais possuem receptores para a transferrina, o ferro nela contido é liberado e pode induzir à formação da hidroxila na proximidade da superfície endotelial¹⁹. A facilitação na liberação do ferro da transferrina pelo endotélio potencializa a citotoxicidade dos radicais livres, estando o ferro implicado nessa citotoxicidade associada com as LDLs oxidadas. A peroxidação lipídica celular mediada pelo ferro rompe a integridade endotelial e, como resultado, rompe a barreira funcional do endotélio. Essa alteração pode iniciar ou acelerar o processo aterosclerótico¹⁸.

O excesso no estoque de ferro e a alta ingestão dietética podem estar associados com o aumento do risco de infarto agudo do miocárdio. Isso pode ser atribuído à catálise da produção dos radicais livres de oxigênio, resultando, além da oxidação lipídica, em oxidação das catecolaminas. Quelantes de ferro têm sido utilizados para demonstrar, experimentalmente, a redução na extensão da isquemia do miocárdio⁴².

Em estudos laboratoriais, a incubação celular com quelantes de ferro pode diminuir o dano oxidativo¹⁵. Em sua revisão, Henning *et al.*¹⁹ apontam alguns estudos epidemiológicos nos quais a deferoxamina foi usada como quelante e preveniu a agressão endotelial causada pela oxidação das LDLs pelos neutrófilos ou por radicais livres gerados artificialmente.

Muitos estudos sugerem que o estresse oxidativo, causado pelo ferro intravenoso, pode ser um risco de doença cardiovascular. Em sua revisão,

Sengölge *et al.*³⁵ relataram que a terapia parenteral de reposição de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica mostrou um aumento na incidência de doenças cardiovasculares, sugerido pelo efeito direto do ferro no endotélio e na proliferação das células espumosas e/ou pelo dano celular endotelial via LDLs oxidadas. Portanto, concluem que, embora indispensável, a terapia de reposição intravenosa de ferro para pacientes com anemia crônica deve ser realizada com cautela, por causa de seus efeitos sobre a incidência das doenças cardiovasculares.

Entretanto, Sempos³⁴, em comentário sobre a influência do mineral nas doenças cardiovasculares, concluiu que os estudos sobre o excesso de estoques de ferro e sobre o risco de doenças cardiovasculares não estão associados, demonstrando que os dados sobre essa hipótese são inconsistentes, já que em 22 estudos mencionados apenas três apresentaram associação.

Como ele, Derstine *et al.*⁹, em estudo experimental, também não conseguiram encontrar associação entre o estado nutricional dos indivíduos em relação ao ferro e à oxidação lipídica. Apesar das poucas evidências conclusivas que sustentam a hipótese do papel da ferritina ou do ferro plasmático no risco da doença cardiovascular, parece plausível que o ferro livre aumentado pela elevação da ferritina contribuiria para o estresse oxidativo. No entanto, mais importantes que a ingestão dietética do ferro ou seus estoques corporais parecem ser o tipo e a quantidade de gordura dietética ingerida⁹. Sempos³⁴, no entanto, sugere que sejam desenvolvidos mais estudos nessa área, antes que ocorram conclusões precipitadas.

COBRE

O nível de íons cobre pode aumentar com o estresse oxidativo, sobretudo pela liberação do íon com a degradação da ceruloplasmina por proteases ou exposição a radicais livres. Os íons cobre são geralmente utilizados em pesquisas como modelos para a oxidação das LDL *in vitro*. No entanto, esses íons já foram detectados em lesões ateroscleróticas avançadas, sendo, porém, apenas mais um dos muitos pró-oxidantes que levam à oxidação das LDL

*in vivo*¹⁵. Portanto, o excesso de cobre pode ser aterogênico, sobretudo se associado a baixos níveis de selênio e a elevados níveis de LDL. Essa relação se deve ao possível envolvimento do cobre na modificação oxidativa de lipídios e de lipoproteínas, e essa alteração, como já visto, é potencialmente aterogênica¹⁵ e aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio⁴².

O cobre é necessário para a ativação do estado funcional da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD). Os radicais superóxido podem levar à produção de mais espécies reativas de oxigênio, que são capazes de oxidar ácidos graxos poli-insaturados das membranas. Entretanto, a SOD reduz esses radicais a peróxidos de hidrogênio, que podem ser, posteriormente, metabolizados pela glutathione peroxidase (GPx) e/ou pela catalase. Já foi observado em pesquisas experimentais que a deficiência dietética em cobre reduziu a atividade da SOD, aumentou a peroxidação lipídica¹⁸ e parece estar intimamente associada ao processo inflamatório subclínico com aumento das concentrações de leucócitos²². Por essa razão, tanto o excesso quanto a deficiência nesse mineral no plasma parecem ser aterogênicos.

A deficiência em cobre está associada com doença cardíaca isquêmica por processos metabólicos que afetam a função cardiovascular⁴². Na deficiência experimental em ratos, ocorreu hipercolesterolemia (provavelmente pela elevação da síntese hepática de colesterol), aumento do estresse oxidativo, redução no nível de atividade da SOD e consequente aumento da peroxidação lipídica. Ainda na deficiência em cobre, ocorreu diminuição na produção da PG2 (prostaglandina), um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Esse desequilíbrio no metabolismo dos eicosanoides sugere diminuição na função celular do endotélio durante a deficiência no mineral, e o rompimento da interação dos fatores de relaxamento endotelial com as células musculares lisas implicaria disfunção celular. A diminuição do relaxamento vascular combinada com a diminuição da produção da PG2 pode ter implicações importantes no desenvolvimento da aterosclerose¹⁹.

De todos os sintomas da deficiência em cobre, nenhum ilustra mais dramaticamente sua natureza essencial que a morte súbita por ruptura da aorta. A patologia por trás da ruptura é conhecida por envolver colágeno e elastina do tecido conectivo, e o desfecho ocorre quando essas proteínas

não são devidamente ligadas entre si. Bioquimicamente, o defeito se deve em grande parte à falta do precursor da elastina (proelastina). Na deficiência em cobre, a síntese *de novo* de procolágeno e proelastina é normal, mas o processo pós-tradução é alterado.

Em ratos saudáveis, a restrição dietética de cobre aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio. O músculo e as válvulas cardíacas são alvos, mas cada um responde a diferentes níveis do mineral. Nesses ratos, a depleção leve de cobre aumentou a pressão de perfusão coronariana e a força contrativa, ao passo que a deficiência grave causou aneurisma ventricular e alteração dos parâmetros do eletrocardiograma.

O músculo cardíaco depende de uma extensa matriz extracelular que envolve e conecta as fibras e as células musculares. O colágeno, sobretudo dos tipos I e III, faz parte das fibras cardíacas. Em ratos, a deficiência em cobre diminuiu a interligação da pirimidina em ambos os ventrículos, o que reduziu o conteúdo total de colágeno no músculo cardíaco. A deficiência não diminuiu apenas a ligação do colágeno, mas também alterou o tipo específico dessa proteína no ventrículo. O coração e as artérias maiores são ricos em proteínas do tecido conectivo, sobretudo colágeno e elastina¹⁶.

SELÊNIO

O selênio é um elemento traço antioxidante dietético essencial envolvido na proteção de tecidos provenientes do prejuízo oxidativo via glutathione peroxidase. E neste contexto pode ser protetor contra a doença cardiovascular. Essa teoria² é apoiada pela capacidade da enzima antioxidante GPx em combater as modificações oxidativas dos lipídios e reduzir a agregação plaquetária³⁰, já que os efeitos biológicos do selênio envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose estão relacionados à proteção contra o dano oxidativo e à modulação das funções de coagulação¹⁹. Como o selênio é essencial para a atividade da enzima GPx, a deficiência nesse nutriente teoricamente levaria ao aumento do dano causado por hidroperóxidos lipídicos, aumentando a suscetibilidade das LDL para oxidação. Além disso, a deficiência em

selênio comprometeria a síntese de prostaciclina, aumentando a agregação plaquetária¹².

A GPx reduz hidroperóxidos dos fosfolípidos e ésteres de colesterol associados a essas lipoproteínas e pode, portanto, reduzir o acúmulo de LDL oxidada nas paredes arteriais. A GPx é necessária para o metabolismo dos hidroperóxidos produzidos na síntese dos eicosanoides pelas vias da lipoxigenase e cicloxigenase. Na deficiência nesse mineral, o acúmulo dos hidroperóxidos inibe a enzima prostaciclina sintetase, responsável pela produção endotelial das prostaciclina vasodilatadoras, mas estimula a produção de tromboxanos, que estão associados com a vasoconstrição e com a agregação plaquetária³⁰.

A função antioxidante do selênio relaciona-se com a redução de H₂O₂ e peróxidos liberados das células¹⁸, conhecidos pelo dano às células vasculares, em particular as endoteliais. Esse dano aumentaria a captação das LDLs nas paredes dos vasos e, ainda, o aumento na formação dos peróxidos inibiria a formação das PGI₂, provavelmente pela inibição da atividade da cicloxigenase, o que promoveria a formação da placa aterosclerótica¹⁸.

Níveis plasmáticos baixos de selênio parecem estar associados com risco aumentado de doença cardíaca coronariana, possivelmente por causa da diminuição da atividade da GPx, da liberação da PGI₂ e do fator de ativação plaquetário, com consequente agregação das plaquetas¹⁸.

Estudos clínicos e experimentais demonstraram que os peróxidos lipídicos estão envolvidos na patogênese da aterosclerose, e os antioxidantes previnem o desenvolvimento e a progressão desta. No entanto, o conhecimento da literatura é limitado e conflitante sobre a peroxidação lipídica e o sistema antioxidante no soro e em lipoproteínas de pacientes com doença arterial coronariana. Em seu trabalho, Dogru-Abbasoglu *et al.*¹¹, investigando os peróxidos lipídicos e o sistema antioxidante em pacientes com doença arterial coronariana, verificaram que, embora a capacidade de antioxidantes totais permanecesse constante entre os grupos de pacientes e controle, os níveis de selênio e da atividade da GPx estavam reduzidos nesses pacientes, indicando a presença de algumas variações no balanço entre oxidantes e antioxidantes em pessoas com doença arterial coronariana¹¹.

A GPx reduz alguns peróxidos relacionados com o metabolismo do ácido araquidônico. A redução desses peróxidos, seguida da suplementação com selênio, pode ter papel importante no balanço entre a síntese de eicosanoides trombóticos e antitrombóticos. Portanto, sugere-se a suplementação de selênio para a prevenção de trombose arterial¹⁸. No entanto, é importante ressaltar que em altas doses o selênio é potencialmente tóxico e a suplementação terapêutica como medida preventiva da doença cardiovascular não é garantida¹².

Estudos epidemiológicos indicam a importância do selênio na aterosclerose¹⁸, mas muitos não conseguiram demonstrar associação entre estado nutricional deficiente do mineral e maior risco para doença cardiovascular²⁴. Por exemplo, os resultados de um estudo prospectivo, conduzido por Salvini³², não puderam comprovar a hipótese de que, em populações bem nutridas, os níveis plasmáticos de selênio afetam a incidência de infarto do miocárdio³². Da mesma forma, em um estudo clínico com 1.004 indivíduos sem história prévia de doença cardiovascular, não foi observada diferença significativa entre o grupo suplementado com selênio (200 µg/dia) e o grupo placebo sobre a incidência e a mortalidade por doença cardiovascular, demonstrando que o selênio não teria papel na prevenção da doença cardiovascular naquela população³⁸.

A importância do estado nutricional relativo ao selênio na etiologia da doença cardiovascular é ainda incerta, mesmo após mais de duas décadas de pesquisas. A evidência ligando a baixa ingestão de selênio com risco aumentado de doença cardiovascular é fraca. Diferentemente de estudos com animais, nos quais se pode promover a deficiência em um único mineral, a deficiência em selênio no homem é apenas mais um fator dentre uma complexa gama de variáveis nutricionais e outras, que podem predispor ou proteger contra a doença. Dos estudos que ligam a deficiência em selênio com aterosclerose por suas propriedades *in vitro* e seus efeitos na oxidação das LDLs, na função imune e no metabolismo do ácido araquidônico, existe uma compreensão interessante dos mecanismos protetores do selênio. Entretanto, é difícil ampliar esses achados para a doença em humanos, dadas as dificuldades principalmente éticas em manipular o estado nutricional relativo ao selênio nos estudos epidemiológicos¹.

Essa incerteza sobre a relação do selênio com a redução ou não do risco de doença cardiovascular pôde ser observada em duas metanálises. Uma delas, que objetivou identificar os efeitos da suplementação com vitaminas e minerais antioxidantes, não encontrou associação entre o consumo de nenhum dos nutrientes suplementados e a redução do risco de doença cardiovascular. Entretanto, os autores dessa metanálise não se mostram descrentes da ação desses antioxidantes e sugerem novos estudos que tentem comprovar as hipóteses de que nutrientes, como o selênio, podem reduzir a peroxidação lipídica e, dessa forma, influenciar o risco da doença cardiovascular⁴. A outra metanálise avaliou somente estudos sobre o selênio e doença cardiovascular, e verificou que entre os estudos observacionais havia associação inversa entre o estado nutricional relativo ao mineral e o risco de doença cardiovascular, enquanto os estudos de intervenção mostraram-se inconclusivos sobre essa relação. Portanto, esses autores são cautelosos e não fazem recomendação de suplementação com o mineral, tendo em vista que os resultados obtidos, ainda que positivos, precisam ser reproduzidos em estudos de intervenção, e que o consumo indiscriminado de selênio pode acarretar sintomas de toxicidade¹³. Esta grande diferença sobre os efeitos do selênio, até que ponto atuaria como benéficos ou prejudiciais sobre o risco cardiometabólico, pode ser explicada pela variabilidade do estado nutricional de selênio individual e ingestão dietética de selênio em diferentes países e subgrupos populacionais³⁹.

Como existem controvérsias sobre a ação do selênio na redução do risco de doença cardiovascular, não se pode formular recomendação sobre a suplementação com o mineral nesse caso. No entanto, um grande estudo de intervenção está em andamento, desde 2001, nos Estados Unidos, o *The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (Select)*. Nesse estudo, estão em avaliação 32.400 pacientes do sexo masculino, que foram distribuídos aleatoriamente em grupos de intervenção: placebo, selênio (200 µg/dia) e/ou vitamina E (400 UI/dia). Esses pacientes serão acompanhados por, no mínimo, sete anos e, no máximo, doze, e os resultados da pesquisa são esperados para 2013²³. Apesar de ser um estudo sobre o câncer de próstata, muitos outros dados serão colhidos, e talvez alguns deles possam esclarecer melhor a atuação do selênio na influência do risco de doença cardiovascular.

ZINCO

O zinco é um componente essencial das membranas celulares e é necessário para a manutenção de sua estrutura, da composição do esqueleto proteico e de suas funções. Também protege os grupos sulfídricos contra oxidação e inibe a produção de radicais livres pelos metais de transição¹⁹. O zinco interage com células cardiovasculares, e muitos estudos têm demonstrado que as concentrações plasmáticas de zinco apresentam um rápido declínio com a idade. A deficiência de zinco causa prejuízo celular e aterosclerose².

Evidências epidemiológicas demonstram a importância do dano ao miocárdio causado pelos radicais livres. A SOD, enzima também dependente de zinco, catalisa a dismutação do O_2 para H_2O_2 ²⁰. Como se acredita que a aterosclerose se inicie com dano ou disfunção na parede vascular, baixa concentração de zinco pode estar relacionada tanto com o início do dano quanto com a disfunção e a reparação inadequada da parede dos vasos.

O dano endotelial causado por lipídios pode aumentar a produção de citocinas envolvidas no processo aterosclerótico, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que pode causar dano direto ao endotélio e aumentar a permeabilidade desse tecido. Em função de suas propriedades antioxidantes e estabilizadoras da membrana, o zinco é importante para a proteção contra agentes desestabilizadores, como citocinas e ácidos graxos poli-insaturados¹⁹.

No entanto, o efeito do zinco na patogênese da aterosclerose ainda não é claro. Estudos epidemiológicos com uso de zinco demonstraram resultados contraditórios e limitantes no soro como marcador da ingestão do mineral²⁵. Em estudos com animais, Wilkins e Leake⁴⁶ relataram que os íons zinco inibiram efetivamente a oxidação das LDLs pelos macrófagos, células endoteliais e complexo ferro/cisteína. Nas condições do estudo, o zinco mostrou-se inibidor da geração de espécies reativas de oxigênio, provavelmente por retirar o íon ferro da cisteína, já que esta tem maior afinidade pelo zinco. No entanto, deixam claro que, antes que se aceite a hipótese da ação antiaterosclerótica do zinco para humanos, são necessários mais estudos⁴⁶.

Em pesquisa populacional multicêntrica, Martin-Moreno *et al.*²⁵, estudando a possibilidade de associação entre risco de infarto do miocárdio com

as concentrações de zinco em unhas, concluíram que não havia associação significativa entre as variáveis nas populações estudadas, enfatizando que estas eram muito homogêneas com relação à ingestão do mineral. Seria então necessário o estudo de populações mais heterogêneas nesse aspecto para que houvesse a possibilidade de se estabelecer alguma associação.

O zinco, o selênio e o cobre têm sido estudados na patogênese e expressão fisiopatológica da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), assim como em outras doenças cardiovasculares, por apresentarem um balanço interativo entre eles². Algumas hipóteses foram formuladas sobre a ação desses minerais nessa manifestação de doença cardiovascular. Entre elas, a mais pesquisada tem sido a que se refere à excreção urinária e fecal elevada desses dois elementos na ICC. Isso ocorreria pela convergência de múltiplos fatores, por exemplo, hormonais (aldosteronismo, hiperparatireoidismo secundário e hipovitaminose D) e farmacológicos (principalmente pelo uso de diuréticos). E como consequência, o impacto da desregulação homeostática desses minerais poderia aumentar a incidência de estados de estresse oxidativo, além de comprometer a defesa antioxidante corporal²⁷. Mais estudos serão necessários nessa área antes que se possa iniciar um tratamento com base na suplementação desses nutrientes nos casos de ICC; no entanto, alguns resultados com estudos em animais já apontam nessa direção.

MAGNÉSIO

O magnésio é essencial para a função normal do miocárdio, relacionando-se com sua contratilidade⁴³, e seria, portanto, utilizado em injeções endovenosas em estágios precoces do infarto agudo do miocárdio para reduzir a frequência das arritmias e da mortalidade³⁶. Nesse caso, o magnésio não é utilizado para corrigir uma deficiência, mas como terapia farmacológica; porém, em muitos estudos, não foi comprovada a eficiência dessa terapia para a progressão do infarto ou para as arritmias³⁶.

Acredita-se que a deficiência em magnésio induziria à aterosclerose, uma vez que está relacionada com a concentração dos lipídios plasmáticos

e com o acúmulo do colesterol na aorta (segundo análises em animais). Seu metabolismo está relacionado ao do cálcio, e o tônus vascular é diretamente relacionado com a concentração desse mineral¹⁹.

Outra função do magnésio que vem sendo estudada é sua potencialidade em reduzir o risco de infarto cerebral. Um estudo de coortes realizado na Finlândia com homens fumantes acompanhou, por 13,6 anos, mais de 26 mil indivíduos. Nessa pesquisa, foi constatado que aqueles que consumiam maiores quantidades de magnésio na dieta (cerca de 575 mg/dia) apresentaram menor risco de desenvolver infarto cerebral. Os mecanismos biológicos dessa função do magnésio não foram esclarecidos, e os pesquisadores sugerem a necessidade de mais estudos com esse intuito. No entanto, propõem que o consumo de alimentos ricos em magnésio, como os grãos integrais, possa ter papel importante na redução do risco desses tipos de infarto²¹. O estudo, apesar de ter demonstrado a clara associação entre o consumo do mineral e a menor taxa no desenvolvimento dessa doença, foi realizado somente com fumantes, de modo que são necessárias pesquisas com populações saudáveis, sem o hábito do tabagismo, para se observar esse efeito.

Alguns estudos também têm estudado associação inversa entre as concentrações plasmáticas e ingestão dietética de magnésio com importantes fatores de risco para a doença cardiovascular, tais como hipertensão arterial, resistência à insulina e obesidade. Ainda assim, outros estudos intervencionais e epidemiológicos precisam ser realizados⁴⁷.

OUTROS ELEMENTOS-TRAÇO

Embora o vanádio não tenha sido relacionado com a doença cardiovascular, estudos vêm correlacionando a ação deste sobre o diabetes, uma vez que sua utilização parece melhorar os efeitos relacionados com a resistência à insulina. Também inicia-se uma discussão sobre o potencial de controle da hipertensão pela ação do mineral, principalmente em ensaios com animais. No entanto, para sua aplicação, o mineral teria mais efeito como fármaco e não como suplemento alimentar^{8,45,46}.

Também se tem estudado o papel do cádmio, um elemento-traço conhecidamente citotóxico para vários sistemas orgânicos, na propagação dos impulsos cardíacos, embora, em alguns trabalhos com animais, tenha se verificado a presença de maior número de placas ateroscleróticas nos vasos após a exposição ao mineral^{19,46}. Em um estudo com 692 indivíduos, vivendo em região de exposição ao cádmio, não foram observadas correlações entre a exposição ao metal e o aumento na pressão arterial ou risco de hipertensão³⁷.

Níquel e cobalto podem ser considerados íons adicionais capazes de afetar as propriedades elétricas do coração. No entanto, ambos são conhecidos por causarem modificações degenerativas no miocárdio, como a cardiomiopatia possivelmente induzida pelo cobalto, que ocorre em consumidores de cerveja, com pré-lesões cardíacas. Ainda, acredita-se que esse mineral possa estimular a formação de peróxidos lipídicos^{19,46}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALISSA, E. M. et al. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med. Sci. Monit.*, v. 9, n. 1, p. 9-18, 2003.
2. BAYIR, A. et al. Levels of selenium, zinc, copeer, and cardiac troponin I in serum of patients with acute coronary syndrome. *Biol Trace Elem Res*, v.154, p.352-356, 2013.
3. BAYNES, J. W.; THORPE, S. R. Forum: role of oxidation in atherosclerosis. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 28, n. 12, p. 1708-16, 2000.
4. BLEYS, J. et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, p. 880-7, 2006.
5. BRISTOL, J. A. (ed.). *Cardiovascular drugs*. Nova York: John Wiley & Sons, 1986.
6. BRODY, T. *Nutritional biochemistry*. 2.ed. San Diego: Academic Press, 1999, p. 311-78.
7. CHORNAT, R. J. Antianginals. In: BRISTOL, J. A. (ed.). *Cardiovascular drugs*. Nova York: John Wiley & Sons, 1986, p. 205-53.
8. DE CATERINA, R. et al. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83 (suppl), p. 421S-426S, 2006.
9. DERSTINE, J. L. et al. Iron status in association with cardiovascular disease risk in three controlled feeding studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, n. 1, p. 56- 62. 2003.
10. DIPLOCK, A. T. Antioxidants nutrients and disease prevention: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 53, p. 189S-93S, 1991.
11. DOGRU-ABBASOGLU, S. et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin. Biochem.*, v. 32, n. 8, p. 671-2, 1999.

12. DUTHIE, G. G. et al. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.*, n. 2, p. 51-62, 1989.
13. FLORES-MATEO, G. et al. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, p. 762-73, 2006.
14. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 781-90.
15. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. *Free radicals in biology and medicine*. 3.ed. Oxford University Press, 1999, p. 617-783.
16. HARRIS, E. et al. (eds.) *Handbook of nutritionally essential mineral elements*. Nova York: Marcel Dekker Inc., 1997, p. 231-73.
17. HEE LEE, D. et al. Iron, zinc, nad alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, v. 81, p. 787-791, 2005.
18. HENNING, B.; ALVARADA, A. Nutrition and endothelial cell integrity: implications in atherosclerosis. *Prog. Food Nutr. Sc.*, v. 17, p. 119-57, 1993.
19. HENNING, B. et al. Nutrition, endothelial cell metabolism and atherosclerosis. *Crit. Rev. Food Sc. Nutr.*, v. 34, n. 3, p. 253-82, 1994.
20. KUKREJA, R. C.; HESS, M. L. Myocardial protection by antioxidants. In: KUKREJA, R. C.; HESS, M. L. *Free radicals, cardiovascular dysfunction and protection strategies*. Austin: RG Landers Company, 1994, p. 51-2.
21. LARSSON, S. C. et al. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch. Intern. Med.*, v. 5. n. 168, p. 459-65, 2008.
22. LEONE, N. Zinc, copper, and magnesium and risks for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality epidemiology, v. 17, p. 308-314, 2006.
23. LIPPMAN, S. C. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (Select). *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 97, p. 94-102, 2005.
24. LÜSCHER, T. F.; VAN HOUTE, P. M. *The endothelium: modulator of cardiovascular function*. Boca Raton: CRC Press, 1990, p. 111-46.
25. MARTIN-MORENO, J. M. et al. Myocardial infarction risk in relation to zinc concentration in toenails. *Br. J. Nutr.*, v. 89, n. 5, p. 673-8, 2003.
26. MEZZETTI, A.; CUCCURULLO, F. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes isopostanes as new markers on an old paradigm. *Cardiov. Res.*, v. 47, p. 475-88, 2000.
27. NEWMAN, K. P. et al. The importance of lost minerals in heart failure. *Card. Hematol. Agents Med. Chem.*, v. 5, p. 295-9, 2007.
28. NIKI, E. et al. Membrane damage due to lipid oxidation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 53, p. 201S-5S, 1991.
29. POULTER, N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am. J. Hypertension*, n. 12, p. 92S-5S, 1999.
30. RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. *Lancet*, v. 356, p. 233-41, 2000.
31. REVIS, N. W. Relationship of vanadium, cadmium, lead, nickel, cobalt and soft water to myocardial and vascular toxicity and cardiovascular disease. In: VAN STEE, E. W. (ed.). *Cardiovascular toxicology*. Nova York: Raven Press, 1982, p. 365-75.

32. SALVINI, S. Plasma level of antioxidant selenium and risk of myocardial infarction among US physicians. *Am. J. Cardiol.*, v. 76, p. 1218-21, 1995.
33. SELWIYN, A. P. et al. Atherogenesis and ischemic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, v. 80, n. 30, p. 3H-7H, 1997.
34. SEMPOS, C. T. Do body iron stores increase the risk of developing coronary heart disease? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, n. 3, p. 501-3, 2002.
35. SENGÖLGE, G. et al. Intravenous iron therapy: well-tolerated, yet not harmless. *Eur. J. Clin. Inv.*, v. 35 (suppl. 3), p. 46-51, 2005.
36. SHILLS, M. E. Magnesium. In: O'DELL, B. L.; SUNDER, R. A (eds.) *Handbook of nutritionally essential mineral elements*. Nova York: Marcel Dekker, 1997, p. 117-2.
37. STAESSEN, J. A. et al. Exposure to cadmium and conventional and ambulatory blood pressures in a prospective population study. *Am. J. Hypert.*, v. 13, p. 146-56, 2000.
38. STRANGES, S. et al. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analysis in a randomized clinical trial. *Am. J. Epidem.*, p. 1-6, 2006.
39. STRONGES, S. et al. Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: Na 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart Study. *Atherosclerosis*, v. 217, p. 274-278, 2011.
40. TOVAR, A. et al. The inclusion of partial meal replacement with or without inulin to calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients nad decreased plasma triglyceridse: a randomized clinical trial in obese Mexican women. *Nutrition Journal*, v. 11, p. 1-10, 2012.
41. ULBRITCH, T. L. V.; SOUTHGATE, D. A. T. Coronary heart disease: seven dietary factors. *Lancet*, v. 338, n. 19, p. 985-92, 1991.
42. VAN HOLDER, R. et al. Trace elements metabolism in renal disease and renal failure. In: KOPPLE, J. D.; MASSRY, S. G. (eds.) *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1997, p. 395-414.
43. VAN STEE, E. W. Cardiovascular toxicology: foundations and scope. In: VAN STEE, E. W. (ed.) *Cardiovascular toxicology*. Nova York: Raven Press, 1982, p. 1-34.
44. VASKONEN, T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 1, p. 492-506. 2003.
45. VERMA, S. et al. Nutritional factors that can favorably influence the glucose/insuline system: vanadium. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 17, n. 1, p. 11-8, 1998.
46. WILKINS, G. M.; LEAKE, D. S. The oxidation of low density lipoprotein by cells or iron is inhibited by zinc. *FEBS Lett.*, v. 341, n. 2-3, p. 259-62, 1994.
47. ZEMVA, A. et al. Al. Vemtricular Mass, Hyperinsulinemia, Nad Intracelular Magnesium in Normotensive Patients with Obesity. *Angiology*, v. 1, p. 101-106, 2012.



ASPECTOS DA QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER COM COMPOSTOS BIOATIVOS PRESENTES NOS ALIMENTOS

Renato Heidor

Juliana Festa Ortega

Fernando Salvador Moreno

INTRODUÇÃO

A ideia de que a alimentação e o estado nutricional podem influenciar a carcinogênese, ou seja, o desenvolvimento do câncer ou de neoplasias, não é novo. Os primeiros estudos epidemiológicos que procuraram avaliar a relação alimentação-câncer ocorreram há quase 100 anos atrás. Nestes trabalhos, foram identificadas distorções nos padrões alimentares como fatores de risco, especialmente a ingestão reduzida de frutas e hortaliças⁹⁰.

Os primeiros trabalhos que relacionavam alimentação e o desenvolvimento de neoplasias em animais de experimentação ocorreram na década de 1940. Nestes estudos, observou-se que camundongos submetidos à restrição alimentar apresentavam menor número de neoplasias cutâneas espontâneas e/ou induzidos por aplicação via dérmica de benzo[a]pireno, do que animais alimentados *ad libitum* ou com livre acesso à ração. Além disso, animais alimentados com rações apresentando elevado conteúdo calórico e/ou lipídico tinham maior incidência de cânceres de mama induzidos por carcinogênicos químicos⁷⁹.

Porém, um maior interesse pelas causas nutricionais do câncer começou apenas a ocorrer, na verdade, a partir das décadas de 1960 e 1970. Durante esse período, diversos estudos epidemiológicos investigaram o padrão de incidência de neoplasias na população^{22,91}. Esses trabalhos compararam a média de ingestão de certos alimentos entre países com elevada e reduzida incidência de câncer, possibilitando que se chegasse à conclusão que fatores nutricionais desempenhavam, efetivamente, importante papel na etiologia e, inclusive, na prevenção da carcinogênese. Dentre essas conclusões, provavelmente a mais consistente foi a relação inversa entre risco para certos tipos comuns de câncer e a ingestão de frutas e hortaliças, grãos integrais, cereais e alguns tipos de lipídios, tais como os ácidos graxos ômega-3.

Assim, alguns estudos merecem destaque devido às suas contribuições para o maior conhecimento da relação entre alimentação, nutrição e câncer na época, como o fato de se ter observado aumento das taxas de cânceres de cólon e mama em japoneses migrantes para os EUA, o que sugere a influência do meio ambiente na carcinogênese, incluindo a alimentação⁹². Assim, foi sugerido que 80 a 90% dos cânceres se devem a fatores externos, sendo, portanto, teoricamente passíveis de prevenção. No início da década de 1980 aventou-se que com modificações na alimentação seria possível uma redução de 35% (com uma variação de 10-70%) na mortalidade por câncer nos EUA²¹.

Com base nesses estudos, órgãos governamentais e agências de prevenção contra o câncer fizeram as primeiras recomendações que aconselhavam a população a reduzir a ingestão de gorduras, principalmente as de origem animal, aumentar a ingestão de fibras alimentares, consumir grande variedade de frutas e hortaliças e moderação na ingestão de sal e bebidas alcoólicas, além de incentivar a prática de atividade física.

Recentemente, autores relatam a existência de evidências experimentais e/ou epidemiológicas de que compostos bioativos presentes nos alimentos (CBAs), como polifenóis e derivados isoprênicos, possam estar relacionados com a redução do risco de desenvolvimento do câncer.

CARCINOGENÊSE

Tradicionalmente, a carcinogênese é o resultado de eventos que ocorrem em múltiplas etapas, com acúmulo de alterações em genes envolvidos com a regulação de importantes sistemas celulares^{86,42}. Assim, esse processo é longo, necessitando para isso de metade a dois terços da vida das diferentes espécies²⁷. Entretanto, o número exato de etapas que compõem a carcinogênese é bastante discutível, havendo evidências de que a neoplasia ocorra em três estágios básicos: iniciação, promoção e progressão⁵⁷ (Figura 46.1).

O primeiro estágio, conhecido como iniciação, caracteriza-se por alterações permanentes e irreversíveis no material genético da célula iniciada. Por outro lado, a promoção não envolve mudanças moleculares na estrutura do DNA. Esta etapa tem sido definida como operacionalmente reversível, de longa duração e em cujo período ocorre a expansão clonal das células⁵⁷. O último estágio, a progressão, é irreversível, sendo caracterizado pela instabilidade cariotípica. Alterações na estrutura do genoma estão relacionadas, nessa etapa, com uma taxa de proliferação aumentada, caráter invasivo e alterações bioquímicas nas células⁵⁸.

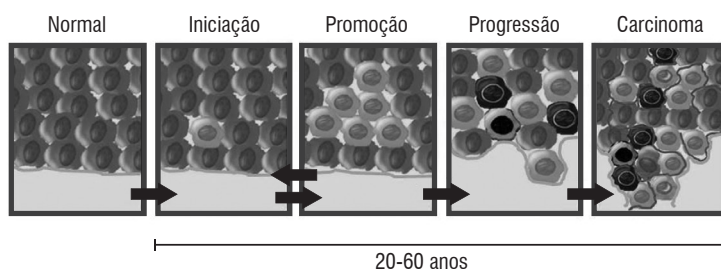


Figura 46.1. Os estágios básicos da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão. Durante a iniciação ocorrem alterações permanentes e irreversíveis no DNA da célula iniciada. Na fase de promoção, não ocorrem mudanças moleculares na estrutura do DNA, por isso, é considerada uma etapa reversível. A progressão é o último estágio, caracterizada pela instabilidade cariotípica, e irreversibilidade.

O organismo é constantemente exposto a substâncias xenobióticas, ou seja, estranhas a ele, que podem causar o câncer. Neste caso, são conhecidas como carcinógenos. Alguns indivíduos podem desenvolver neoplasias após exposição a um carcinógeno, enquanto outros não sofrerão esse efeito sob influência do mesmo estímulo. Essa suscetibilidade pode estar relacionada à capacidade de metabolizar xenobióticos, ou ainda, de reparar os danos causados por eles. A resposta do organismo a substâncias nocivas depende da presença de variações na sequência do DNA (polimorfismos) de determinados genes que expressam enzimas responsáveis pela detoxificação⁴⁵. Os carcinógenos são, em geral, eletrofílicos, ou se tornam após ação estas enzimas, que podem ser classificadas como de fase I e fase II. As enzimas de fase I, como as citocromo P450, promovem oxidação, redução ou hidrólise do agente carcinogênico. Já as de fase II, como a glutathione-S-transferase, estão envolvidas com a adição de uma espécie química ao xenobiótico, previamente metabolizado ou não, que vai torná-lo hidrossolúvel, possibilitando sua excreção pela urina. A ação dessas enzimas pode algumas vezes tornar o xenobiótico um carcinógeno ou ainda aumentar seu potencial cancerígeno (ativação). Essas substâncias podem se ligar a centros nucleofílicos do DNA, formando produtos estáveis conhecidos como adutos. A formação de adutos é característica de substâncias genotóxicas e pode resultar em modificações genéticas. Isto é, se a divisão celular ocorrer antes da ação do mecanismo de reparo do DNA sobre esse aduto, o dano pode ser fixado no material genético das células-filhas por alterações na sequência de bases, caracterizando mutação²⁰.

Genes estimuladores da proliferação celular incluem os proto-oncogenes, ao passo que os inibidores são os supressores de tumor. Estes últimos modulam a progressão do ciclo celular, mantendo a célula em latência, ou induzindo sua morte, caso as condições de progressão do ciclo celular não estejam apropriadas. Mutações ou modificações na expressão desses genes conferem à célula vantagens de crescimento e desenvolvimento em relação às células normais. Os genes supressores de tumor estão envolvidos com a inibição da expressão do fenótipo maligno, podendo ser inativados por mutações durante o processo da carcinogênese. Uma mutação que iniba esses genes poderá resultar na perda de mecanismos naturais de controle da

proliferação, tendo por consequência a multiplicação excessiva das células. Os proto-oncogenes estão relacionados com a divisão e a diferenciação celular normal. Uma vez mutados, são ativados em oncogenes e podem atuar em vias intracelulares envolvidas com o controle da proliferação celular, sem a necessidade de estímulos externos¹⁹.

Além disso, o destino da célula é controlado por genes que estimulam a morte celular programada (apoptose). Esta representa um mecanismo de proteção contra a transformação e o desenvolvimento da neoplasia, que elimina células com dano genético ou que não respondam a estímulos proliferativos. A indução de apoptose ocorre por estímulos em diversos receptores como fator de necrose tumoral e outros. Estes iniciam uma cascata de sinalização que induz à ativação de caspases, enzimas responsáveis pela degradação de proteínas celulares necessárias para a manutenção da vida e da integridade celular. O processo de apoptose envolve também a mitocôndria que libera diversas proteínas que podem migrar para o núcleo da célula e promover a condensação e fragmentação do DNA, ou ainda inibir proteínas supressoras da apoptose. O processo de apoptose é regulado por diversas proteínas, destacando-se a p53, que consiste em uma supressora de tumor e se encontra envolvida com reparo do DNA, controle do ciclo celular e indução da morte celular programada⁵⁶.

A etapa de progressão do câncer envolve também eventos bioquímicos extracelulares que estão associados com a perda de comunicação entre a célula neoplásica e as outras células da vizinhança. Esses eventos estimulam a produção de enzimas proteolíticas, como metaloproteinases de matriz (MMPs), que atuam degradando a matriz extracelular e liberando a célula para ser transportada pela corrente sanguínea. A presença de enzimas proteolíticas e de fatores de crescimento, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), estimula determinadas células, como fibroblastos e endoteliais da parede interna dos vasos sanguíneos, a proliferarem, formando novas artérias e veias (angiogênese). Isso consiste em um processo seletivo e complexo, que envolve a alteração de vários genes⁷².

Comunicações intercelulares do tipo hiato (*gap junctions intercellular communications* – GJIC) constituem a única estrutura conhecida que

permite a comunicação citosólica direta entre células. Por meio das GJIC são veiculados fatores de importância fundamental para a manutenção da homeostase dos tecidos e do controle de diferenciação e proliferação celulares. Junções intercelulares deficientes podem levar à proliferação celular desordenada observada no câncer⁸¹.

Tem-se considerado a instabilidade genômica como importante fator na formação e na progressão do câncer. Quando ocorre uma alteração no DNA, o sistema de reparo procura por seu conjunto de genes (*Msh1*, *Mlh*, *Pms1* e outros) para corrigir a falha. Quando ocorrem grandes danos em seu material genético e o sistema de reparo do DNA não é eficiente, a célula está sujeita a alterações grosseiras, como perdas de material cromossômico, ampliações, duplicações ou inversão de genes, translocações e substituição de pares de bases. Dessa forma, algumas dessas células adquirem resistência à quimioterapia e à radioterapia⁶².

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER

A quimioprevenção do câncer foi definida pela primeira vez em 1976 e pode ser considerada uma forma de prevenir a doença com a intervenção com compostos sintéticos ou naturais durante as etapas iniciais da carcinogênese, ou seja, antes do estabelecimento da etapa de progressão²⁸.

Assim, em primeira instância, o método mais adequado para se eliminar o impacto do câncer em seres humanos é a prevenção. Nesse sentido, o grupo inicial de medidas visando-se esse objetivo consiste na remoção do agente etiológico, ou seja, na prevenção primária do câncer. Isso em alguns casos é possível, como em relação ao hábito de fumar. Em outras situações, entretanto, torna-se um objetivo dificilmente alcançável, como é o caso de lesões no DNA desencadeadas por exposição a xenobióticos, por exemplo.

Nesse sentido, podem-se conceber, em princípio, dois tipos básicos de quimioprevenção. O primeiro, voltado principalmente para o fornecimento de agentes quimiopreventivos aplicáveis a grandes grupos populacionais, culminado, inclusive, como medidas de saúde pública em larga escala. Neste caso,

os compostos quimiopreventivos deveriam apresentar toxicidade reduzida. O segundo tipo de estratégia quimiopreventiva poderia estar direcionado a indivíduos considerados de “alto risco”, devido a predisposições genéticas como a polipose adenomatosa familiar, ou maior exposição a carcinógenos, como pessoas que tinham o hábito de fumar. Outras populações alvo incluiriam indivíduos portadores de lesões reconhecidamente pré-neoplásicas, como displasia cervical, e pacientes previamente tratados devido a um câncer. Esse último caso merece destaque, uma vez que alguns tipos de neoplasias apresentam elevada recorrência, como carcinoma hepatocelular (HCC). Indivíduos com HCC que foram submetidos à ressecção cirúrgica ou ablação percutânea apresentam, em 70% dos casos, recorrência da doença em um estágio mais agressivo⁴³.

À medida que o câncer torna-se mais agressivo, os compostos mais eficazes seriam aqueles que suprimem a evolução do processo neoplásico. Nestes casos, agentes quimiopreventivos que apresentam maior toxicidade, como os retinoides, poderiam ser tolerados.

É grande o número de compostos até agora identificados com eventual atividade quimiopreventiva contra o câncer²⁸. Esta diversidade pode ser um fator positivo, pois indica que diversas abordagens poderão ser empregadas visando-se à prevenção, além de possibilitar mais opções para a seleção dos agentes mais indicados a cada caso. Além disso, a carcinogênese é um processo complexo, com evolução prolongada e diversificada. Quanto mais complexo e prolongado o processo patológico, maior é o número de possibilidades de se empregar medidas capazes de interromper sua ocorrência final³⁵.

Agentes quimiopreventivos podem ser classificados em bloqueadores ou supressores, atuando especificamente durante as fases de iniciação e promoção da carcinogênese, respectivamente. Alguns compostos podem atuar em ambas as etapas, sendo classificados como bloqueadores e supressores do processo neoplásico. A caracterização dos mecanismos quimiopreventivos dos agentes bloqueadores e supressores em modelos *in vivo* pode contribuir para a elucidação de aspectos fundamentais da carcinogênese e para a seleção de agentes quimiopreventivos para serem utilizados em seres humanos⁵⁴.

Diversos agentes quimiopreventivos até agora identificados são CBAs presentes, principalmente, em frutas e hortaliças. Esses compostos são

pleiotrópicos, ou seja, atuam em diversas vias moleculares relacionadas com a carcinogênese. Assim, podem inibir a proliferação celular, induzir a apoptose, aumentar a expressão de genes supressores de tumor ou inibir a expressão de oncogenes. Para tanto, CBAs podem modular a carcinogênese por mecanismos genéticos, epigenéticos ou ambos²⁸ (Figura 46.2).

Os CBAs apresentam diferentes estruturas químicas (Figura 46.3), entretanto, eles podem ser agrupados em famílias com similaridade estrutural; como os polifenóis e os derivados isoprênicos. Devido à importância destes compostos na prevenção e manutenção da saúde humana, os mecanismos de ação dos CBAs vêm sendo investigados, inclusive no contexto da quimio-prevenção do câncer.

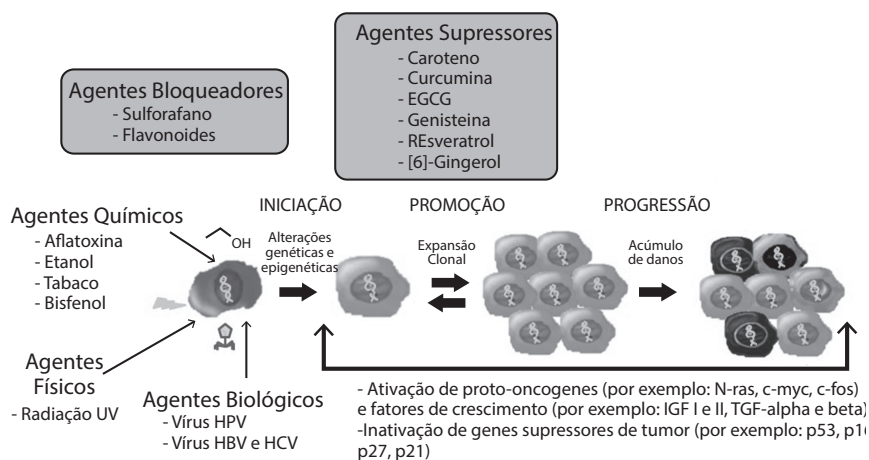


Figura 46.2. Quimiopreventivos podem atuar como bloqueadores inibindo iniciação das células por agentes químicos, físicos ou biológicos. Supressores atuam especificamente durante a promoção da carcinogênese, impedindo a expansão clonal das células iniciadas, assim como a ativação de proto-oncogenes e inibição de genes supressores de tumor.

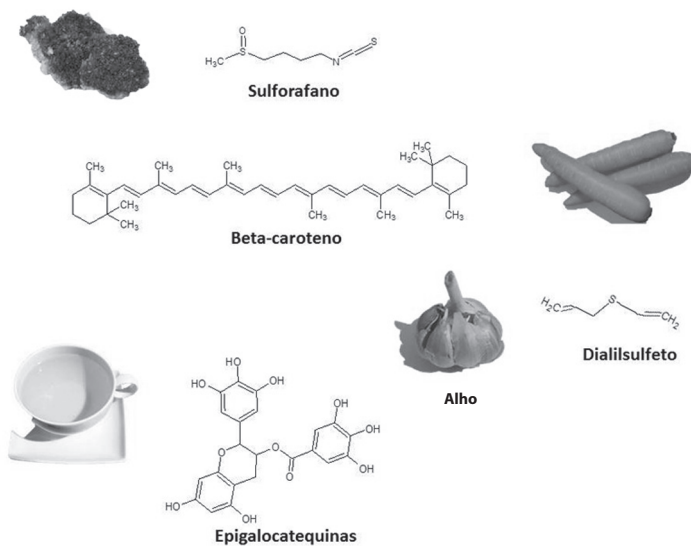


Figura 46.3. Diversidade estrutural de alguns agentes quimiopreventivos e suas principais fontes na alimentação.

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER COM POLIFENÓIS

Os polifenóis são um numeroso grupo de moléculas originadas no metabolismo secundário de vegetais, como frutas, hortaliças e produtos derivados, como café, chá e o vinho. Uma vez que a reduzida incidência de neoplasias em determinadas populações pode estar relacionada ao consumo de alimentos que são fontes de polifenóis, diversos estudos investigam os mecanismos de ação quimiopreventiva do câncer destes compostos⁸⁵. Alguns dos polifenóis mais estudados são a **curcumina**, que é utilizada como tempero e corante alimentício, a **epigalocatequina-3-galato (EGCG)**, que está presente no chá verde e o **resveratrol**, presente em uvas e no vinho.

Curcumina

A curcumina, um pigmento amarelo presente no rizoma da cúrcuma (*Curcuma longa*), é utilizada como tempero principalmente na culinária indiana e também é um dos principais polifenóis investigados em estudos de quimioprevenção do câncer. Apresenta atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antissépticas e antiangiogênicas que são exploradas há milhares de anos pela medicina tradicional oriental. Diversos estudos sugerem que a curcumina apresenta atividades quimiopreventivas contra o câncer, como o de pâncreas, mieloma múltiplo e o de cólon. A atividade quimiopreventiva da curcumina pode estar relacionada com a sua capacidade de modular diversos mecanismos moleculares, como a proliferação celular, indução da apoptose e vias de sinalização celular como a do fator nuclear κB (NF- κB , sigla do inglês *nuclear factor κB*)¹².

A curcumina inibe a proliferação celular de cultura de células humanas de câncer de mama, bexiga e leucemia. Essa inibição pode estar relacionada com a redução da expressão de proteínas denominadas quinase dependente de ciclinas (CDK, sigla do inglês *cyclin-dependent kinase*)³⁸. A curcumina pode também inibir a proliferação celular atuando como um inibidor competitivo do trifosfato de adenosina (ATP) e conseqüentemente reduzindo a expressão de CDKs, como observado em cultura de células de neoplasias gástricas⁷. Foi também observado que, em culturas de células de câncer de próstata, a curcumina inibe a proliferação celular induzindo a expressão de proteínas que inibem CDKs, como a p16, p21 e p27⁷⁴.

O tratamento de células epiteliais humanas de cólon com curcumina inibiu a ativação da via do NF- κB , inibindo a degradação de uma proteína que controla essa via, denominada inibidor do κB (I κB , sigla do inglês *inhibitor of kappa B*)⁷⁶. Foi demonstrado *in vitro* que o tratamento com esse polifenol inibiu o crescimento de células HA22T/VGH de câncer de fígado por aumento da apoptose, inibição da via do NF- κB e redução da expressão do oncogenes, como o *c-myc*⁵³. Quando a curcumina foi aplicada topicamente no dorso de camundongos ICR fêmeas, ocorreu a inibição da via de

sinalização do NF- κ B. A curcumina também inibiu o desenvolvimento de hiperplasia em ratos tratados com carcinógeno químico dietilnitrosamina. Neste caso, além da inibição da via do NF- κ B, observou-se nos animais que receberam o polifenol a redução pós transcricional de p21 e p53¹⁰.

Epigallocatequina-3-galato (EGCG)

O chá verde é uma bebida consumida principalmente em países orientais. Foi demonstrado que o consumo de chá verde pode prevenir a carcinogênese em diferentes órgãos em modelos animais. O polifenol epigallocatequina-3-galato (EGCG) é o CBA que pode estar relacionado com as atividades anti-carcinogênicas do chá verde⁹³. Estudos *in vitro* com EGCG demonstram que esse CBA apresenta atividade quimiopreventiva contra neoplasias de cólon, pele, pulmão, fígado e mama⁹⁴.

Estudos epidemiológicos conduzidos no Japão sugerem a atividade quimiopreventiva da EGCC contra o câncer de mama. Esses efeitos foram também observados em diversos trabalhos conduzidos *in vitro* e em *in vivo*. A EGCG induz a apoptose e inibe a proliferação celular por ativar caspases e suprimir a via de sinalização do NF- κ B. Dentre os diversos mecanismos de ação da EGCG destacam-se suas atividades antioxidantes como a inibição da oxido nítrico sintase ocasionada pelo bloqueio da via do NF- κ B. Diversos estudos *in vivo* e em *in vitro* demonstraram que esse CBA atua como quimiopreventivo em modelos de carcinogênese induzidos por radiação ultravioleta ou por metais pesados⁹⁴. A aplicação tópica de 6,6 μ M pode inibir a formação de neoplasias induzidas por radiação ultravioleta do tipo B (UVB) em camundongos, induzindo a apoptose seletivamente em células pré-neoplásicas⁴⁴.

Outros estudos sugerem que a EGCC pode também inibir a angiogênese, reduzindo a expressão de proteínas como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, sigla do inglês *vascular endothelial growth factor*) e metaloprotease de matriz 9 (MMP-9, sigla do inglês *matrix metalloproteinase*),

conforme observado em modelos *in vivo* de câncer de mama⁴⁰. As atividades quimiopreventivas da EGCC na carcinogênese de mama também podem estar relacionadas com a modulação da expressão de genes estimulados pelo estrógeno, como para o receptor de progesterona.

Resveratrol

O resveratrol, um polifenol produzido pelas uvas, também é encontrado no vinho. A sua concentração no vinho depende do cultivar da uva, variando de 0,2 a 5,8 mg/L no vinho tinto e 0,68 mg/L no vinho branco. Diversos estudos epidemiológicos sugerem a redução na incidência de doenças coronarianas com o consumo moderado de vinho tinto. O resveratrol é um inibidor da agregação plaquetária, modula a síntese de eicosanoides, além de alterar o metabolismo de lipoproteínas²³.

O resveratrol também é um agente quimiopreventivo, atuando nas diversas etapas da carcinogênese. Um dos mecanismos de ação desse CBA é a inibição da proliferação celular, que ocorre por fosforilação da PI3K/AKT. O resveratrol, além de inibir a proliferação celular, induz a apoptose e a diferenciação em diversas células neoplásicas, como de hepatoma, neuroblastoma, leucemia, próstata, cólon, estômago e mama⁴¹. Foi observado *in vitro*, que o resveratrol pode induzir a apoptose em diversas linhagens de células neoplásicas, como as de neuroblastoma, meduloblastoma e glioblastoma. Porém, esse efeito não foi observado em fibroblastos normais, sugerindo a especificidade desse CBA em induzir a apoptose em células cancerosas⁴¹.

O resveratrol apresenta, como outros polifenóis, atividade antioxidante. Assim, esse CBA pode induzir indiretamente a via molecular do Nrf2, que leva a transcrição de diversas enzimas antioxidantes. Em células de mieloma múltiplo, o resveratrol inibe a angiogênese e a metástase modulando a expressão de proteínas como o VEGF, β -catenina, e MMP-9⁴¹.

QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER COM DERIVADOS ISOPRÊNICOS

Os derivados isoprênicos consistem em uma classe de compostos com mais de 22.000 constituintes que incluem carotenoides, como o β -caroteno e o licopeno, retinoides, monoterpênos, diterpênos e triterpênos. Os derivados isoprênicos são produzidos pela via do mevalonato em frutas e hortaliças. Porém, em mamíferos e seres humanos, essa via é utilizada para a síntese do colesterol. A via do mevalonato é regulada pela enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que é responsável pela conversão da HMG-CoA em mevalonato, resultando em intermediários isoprenoides, como o pirofosfato de farnesila e geranylgeranila. Esses isoprenoides são necessários para a isoprenilação pós-translacional de várias proteínas como a Ras e Rho, que estão envolvidas com a proliferação celular. A perda dos mecanismos de regulação da HMG-CoA redutase é um alvo importante no contexto da quimioprevenção do câncer. Nesse sentido, a inibição da HMG-CoA redutase por isoprenoides e a modulação de alvos moleculares em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas poderia ser a base para a seleção de derivados isoprênicos⁵⁴.

β -caroteno

O β -caroteno (β C) é considerado a pró-vitamina A mais importante. Estudos epidemiológicos demonstraram a relação inversa entre a incidência de diversos tipos de câncer, principalmente pulmão e estômago, com as concentrações de carotenoides no sangue. Como essas concentrações são reflexo do consumo de frutas e hortaliças, concluiu-se, nesses estudos, que o β C apresentaria atividades quimiopreventivas do câncer quando ingerido em quantidades fisiológicas, ou seja, cerca de 4 a 6 mg/dia, e que teria principalmente ação nas etapas iniciais da carcinogênese⁷⁸.

Assim, a consistência dos resultados dos estudos epidemiológicos em relação aos carotenoides e a prevenção do câncer de pulmão, além de estudos

que demonstraram a ausência de toxicidade do β C e a sua eficácia em modelos de carcinogênese *in vivo*, serviram de estímulo para o desenvolvimento de estudos em grande escala em seres humanos. Porém, não foi verificado qualquer efeito protetor na incidência de diversos cânceres quando o β C foi administrado isoladamente ou em combinação com a vitamina A. Alguns desses estudos chegaram a demonstrar, inclusive, que o β C poderia ter um efeito deletério, aumentando a incidência de câncer de pulmão⁷⁸.

Como estas investigações foram conduzidas em populações consideradas “de alto risco” para o desenvolvimento de câncer de pulmão (fumantes, ex-fumantes ou indivíduos expostos ao abesto) e com suplementos administrados em doses farmacológicas em uma fase em já era possível que neoplasias se encontrassem em fases mais avançadas, sugeriu-se que os resultados negativos não devem ser generalizados para toda a população. Assim, não se deveria descartar um possível papel do β C na prevenção do câncer, especialmente se esse carotenoide fosse administrado em fases iniciais da carcinogênese, em doses fisiológicas e associado com compostos antioxidantes, como aqueles encontrados na alimentação rica em frutas e hortaliças⁵¹.

Assim, demonstrou-se que o β C apresenta atividades quimiopreventivas dos cânceres de esôfago e estômago quando administrado em concentrações menores do que as de outros estudos e associado com a vitamina E e selênio a milhares de indivíduos na China⁵.

A administração de β C apresenta efeitos inibitórios em modelos de carcinogênese *in vivo*^{11,16,37,49,63,68}. Além disso, os efeitos quimiopreventivos do β C foram confirmados por outros estudos realizados em diversas espécies de animais tratados com o carotenoide em diferentes modelos experimentais^{4,30,32,67,69,70,71,83}, inclusive durante fases mais tardias da carcinogênese⁴⁸. Alguns mecanismos envolvidos em seus efeitos inibitórios incluem a modulação de antioxidantes e sistemas de detoxificação de carcinógenos, inibição da proliferação celular e danos no DNA, assim como a modulação da diferenciação celular.

O efeito bloqueador do β C foi associado à modulação de enzimas hepáticas de fase I e II para o metabolismo de carcinogênicos⁷⁰. Os efeitos bloqueadores do β C também envolvem suas ações antioxidantes, com a consequente

prevenção de peroxidação lipídica e danos em proteínas de membrana de eritrócitos⁷¹. A regulação da expressão de HMG-CoA-redutase representa outro aspecto importante dos efeitos quimiopreventivos dos carotenoides^{47,76}. A administração de β C por 3 semanas consecutivas a ratos submetidos à hepatectomia parcial em 70% inibiu a expressão de HMG-CoA-redutase por mecanismos pós-transcricionais, sugerindo que o metabolismo do isoprenoide está relacionado a sua atividade quimiopreventiva⁵².

Os mecanismos moleculares relacionados à atividade quimiopreventiva de carotenoides durante a hepatocarcinogênese podem incluir a diferenciação celular e a comunicação intercelular pelas junções intercomunicantes (*gap junctions*)⁸⁹. As células progenitoras ativadas (células-tronco) no fígado de animais adultos geram as células ovais (células pequenas com núcleo oval observadas no espaço porta), as quais proliferam durante as fases iniciais da hepatocarcinogênese e podem se diferenciar em hepatócitos e células do epitélio biliar⁸⁰. Além disso, as células ovais podem originar cânceres hepáticos pelo bloqueio irreversível do processo normal de diferenciação^{31,34,80,97}. Em modelo de hepatocarcinogênese experimental, o β C inibiu o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas, acompanhado pela redução do número de células ovais evidenciando a ação do carotenoide no processo de diferenciação celular^{11,47,49,63}. A diferenciação das células ovais em hepatócitos é acompanhada pela troca da expressão de conexina 43 (células ovais) pela expressão de conexinas 32 e 26 (de hepatócitos) no fígado de ratos⁹⁷. Os carotenoides são conhecidos por aumentar a produção de conexinas em células de câncer de fígado. De fato, a maior expressão de conexinas nessas células ameniza o fenótipo tumorigênico pela inibição da proliferação celular e promoção da morte das células. Nesse sentido, as conexinas são alvos moleculares importantes para a quimioprevenção do câncer por carotenoides^{3,64}. Os efeitos do β C foram avaliados em um modelo *in vivo* de diferenciação celular. O carotenoide adiou a proliferação de células ovais e os picos de expressão de conexina 43, sugerindo a modulação do processo de diferenciação celular *in vivo*⁵¹.

Os carotenoides também regulam fatores de transcrição, como o receptor pregnane X (PXR), um receptor nuclear promíscuo envolvido com a prote-

ção do organismo contra substâncias tóxicas. Ao contrário do licopeno, um isoprenoide sem atividade pró-vitamina A, o β C ativou vias de metabolismo de xenobióticos e substâncias endógenas (citocromos CYP3A4/CYP3A7 e CYP3A5, assim como transportadores ABC transportes - MDR1/MRP2) responsivas a PXR em células HepG2⁶⁶. Assim, o β C tem sido apontado como um importante ativador de PXR, nutricionalmente relevante, que interfere no sistema metabólico do organismo⁶⁶.

Licopeno

O licopeno é um carotenoide encontrado principalmente no tomate. Não apresenta atividade pró-vitáminica A, porém é um dos mais potentes agentes antioxidantes naturais. Vários estudos experimentais e epidemiológicos têm demonstrado que uma dieta rica em carotenoides, inclusive o licopeno, está associada com menor incidência de diversos cânceres. No mesmo sentido, níveis séricos e teciduais reduzidos de licopeno são inversamente associados com a incidência de doenças crônicas, inclusive o câncer⁶¹.

Embora a atividade antioxidante do licopeno pareça ser a principal responsável pela sua atividade biológica, evidências como o aumento das comunicações celulares via *gap junctions*, a inibição da proliferação celular, a modulação do metabolismo de xenobióticos e do processo inflamatório são mecanismos de ação propostos para o licopeno⁶.

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado o papel do licopeno na quimioprevenção do câncer. O licopeno inibe o crescimento de células leucêmicas humanas, além de induzir a apoptose¹. Efeito semelhante foi observado em culturas de células de câncer de próstata, endométrio e hepatoma⁸⁴.

O licopeno apresenta atividade quimiopreventiva em modelos de carcinogênese experimental de cólon e de mama, além de efeitos inibitórios da carcinogênese em modelos experimentais de câncer de pulmão, fígado e bexiga⁵⁵. Porém, destaca-se a sua atividade quimiopreventiva do câncer de próstata. Diversos estudos epidemiológicos associaram a ingestão de alimen-

tos fontes de licopeno com a redução na incidência de câncer de próstata. O consumo de tomates, molho ou suco de tomate e até mesmo de pizza (que responde por 82% da ingestão de licopeno) está associado com risco 35% menor de desenvolvimento de câncer de próstata^{29,84}.

EVENTOS EPIGENÉTICOS E QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER

O câncer desenvolve-se em um processo longo que envolve, além de alterações genéticas, a desregulação de eventos epigenéticos. Estes eventos são alterações na expressão gênica independentes de mudanças da sequência de nucleotídeos do DNA³⁶. Eventos epigenéticos como a metilação do DNA, modificações em histonas e expressão de pequenos RNAs não codificantes (miRNAs, sigla do inglês *small non-coding microRNAs*) (Figura 46.4) estão presentes desde etapas precoces da carcinogênese e são potencialmente reversíveis, representando alvos potenciais para estratégias de prevenção do câncer³³.

Metilação do DNA

A metilação do DNA é a modificação epigenética mais estudada⁷³. Ela é catalisada pela família de enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), que adiciona grupo metila fornecido pela S-adenosil-metionina (SAM) no carbono 5 da citosina. Esta base nitrogenada está presente, principalmente, em regiões com sequências de dinucleotídeos constituídos por citosinas e guaninas denominada ilhas CpG, que estão frequentemente associadas com sítios de início de transcrição gênica. Uma condição comum em diversas neoplasias é a hipometilação genômica, ou seja, redução no número de citosinas metiladas, quando comparado ao tecido não neoplásico. Este evento pode ser resultado da disponibilidade reduzida de SAM, integridade genômica comprometida, como no caso de presença de lesões não

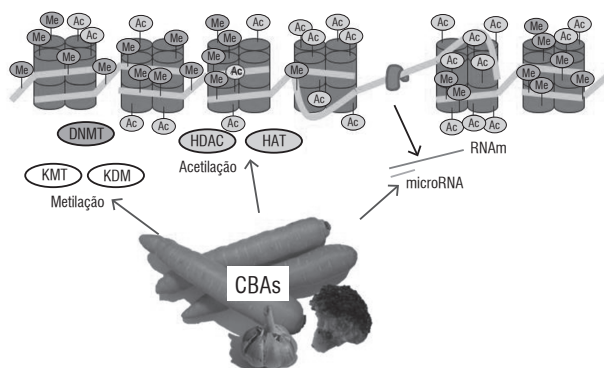


Figura 46.4. Papel dos CBAs na modulação de eventos epigenéticos desregulados do câncer. O CBAs podem atuar na metilação do DNA inibindo, por exemplo, DNMTs e assim restaurar a expressão de genes supressores de tumor silenciados por hipermetilação de suas regiões promotoras. Nesse sentido, podem também modular a trimetilação de histonas, em especial a da H3K9me3, que é regulada pelas enzimas KMT e KDM. CBAs também podem inibir a enzima HDAC, promovendo a hiperacetilação de histonas, como a H3K9ac. Tanto a remoção de grupos metila de regiões promotoras do DNA como a redução da trimetilação e aumento da acetilação de histonas como a H3 favorecem o acesso do complexo de transcrição ao DNA. CBAs podem também regular a expressão de microRNAs que se ligam ao RNAm inibindo a expressão de determinados genes.

reparadas no DNA ou, ainda, expressão ou atividade alterada de DNMTs, como a DNMT1, principal enzima responsável pela metilação do DNA. A hipometilação genômica pode contribuir com a carcinogênese por meio de diversos mecanismos, como a instabilidade cromossômica²⁴ e a indução da expressão de oncogenes, como o *c-myc*⁸.

Outro evento epigenético presente na carcinogênese que envolve a transferência de grupos metila é o silenciamento de genes específicos por hipermetilação. Este processo é caracterizado pela metilação de domínios no DNA que geralmente estão presentes em ilhas CpG, localizadas em diversas regiões do genoma, principalmente na porção 5' de promotores de genes⁷².

Doadores de grupos metila, metilação do DNA e quimioprevenção do câncer

Doadores de grupos metila, como o ácido fólico, presente em diversas frutas e hortaliças, estão envolvidos tanto em processos de síntese como de metilação do DNA. Alguns estudos epidemiológicos demonstraram a associação inversa entre o consumo de ácido fólico e o risco de desenvolvimento do câncer, principalmente o de cólon, próstata, pâncreas, ovário e fígado. De forma geral, nos estudos em que se observou associação inversa entre o consumo de ácido fólico e a carcinogênese, ressalta-se que isso ocorreu apenas com o consumo da vitamina proveniente de formas naturais, ou seja, da alimentação, não sendo clara, até o momento, associação entre o consumo de suplementos dessa vitamina e o risco de desenvolvimento de neoplasias⁹.

Estudos com roedores demonstraram que a deficiência de compostos envolvidos com o metabolismo da SAM, como o ácido fólico, induz a hepatocarcinogênese⁵⁹. Por outro lado, foi observada atividade quimiopreventiva em ratos submetidos a modelo de hepatocarcinogênese e tratados com ácido fólico, já que essa vitamina inibe a expressão de *c-myc* especificamente em lesões pré-neoplásicas⁹ e também de genes envolvidos com a angiogênese. Estudos em seres humanos indicam que concentrações plasmáticas reduzidas de folato estão associadas com aumento do risco de desenvolvimento de câncer de fígado⁹. Uma das hipóteses mais investigadas a respeito do papel do ácido fólico na hepatocarcinogênese é que a deficiência desta vitamina está relacionada com a desregulação de eventos epigenéticos⁵⁹. Estudos com roedores demonstraram que a deficiência de doadores de grupo metila promove a desmetilação do DNA genômico hepático com consequente ativação de proto-oncogenes como *c-myc*, *c-fos* e *H-ras*⁸⁷. Animais tratados com dietas deficientes de doadores de grupo metila apresentaram hipermetilação de genes supressores de tumor como *p53*, *p16INK4a*, *PtprO*, *cdh1* e *Cx26*⁵⁹. Esse evento parece ocorrer antes do estabelecimento de lesões pré-neoplásicas, como observado em camundongos que receberam rações deficientes de ácido fólico⁸².

Retinoides, metilação do DNA e quimioprevenção do câncer

Uma vez que o fígado é considerado órgão alvo para retinoides, supõe-se que essa classe de compostos sintéticos e naturais, que incluem o retinol, retinaldeído e ácido retinoico, apresente alguma ação na hepatocarcinogênese⁹⁶. Nesse sentido, observou-se em seres humanos a relação entre elevados níveis de retinol no sangue e redução no risco de desenvolvimento do câncer. Os retinoides apresentam atividade quimiopreventiva da hepatocarcinogênese demonstrada em diversos estudos. Em um desses trabalhos, a vitamina A apresentou atividade quimiopreventiva da hepatocarcinogênese, especificamente durante a fase de progressão, mas seu mecanismo de ação não envolveu a reversão da hipometilação de *c-myc* e da HMGCoA redutase⁷⁷. Verificou-se que a região promotora de CRBP1 e RAR β , genes que atuam no transporte intracelular do retinol e como receptor de ácido retinoico, respectivamente, encontra-se hipermetilada em diversas células neoplásicas²⁵. Ainda nesse sentido, foi observado *in vivo* que o tratamento com palmitato de retinila e ácidos retinoicos 13-*cis* e todo *trans* promoveram aumento da expressão da glicina-N-metiltransferase, enzima necessária para o fornecimento ideal de grupos metila, que pode consistir em um mecanismo de ação epigenético dos retinoides⁶⁵.

Selênio, metilação do DNA e quimioprevenção do câncer

O selênio é um constituinte de selenoproteínas, que fazem parte de complexos sistemas enzimáticos envolvidos com o metabolismo antioxidante e destoxicante celular¹³. Diversos estudos demonstraram que esse mineral apresenta atividade anticâncer^{12,18}. Em seres humanos foi constatada a relação inversa entre concentrações plasmáticas de selênio e aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias⁹⁵. Evidências obtidas a partir de estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que as atividades quimiopreventivas do selênio estão

relacionadas com alterações no padrão de metilação do DNA¹⁵. Esse efeito pode ser consequência da inibição da DNMT1 por parte do selênio, como demonstrado *in vitro*¹⁸. A modulação de eventos epigenéticos depende da estrutura química do selênio. Assim, em estudo *in vitro*, observou-se que o tratamento de células LNCaP de câncer de próstata com esse mineral, na forma de selenito, restaurou a expressão de *GSTP1* que estava silenciada por metilação de seu promotor. Esse efeito ocorreu por redução da expressão de DNMT1, que foi acompanhada da hipometilação global do DNA. Quando as células foram tratadas com selenometionina, uma das formas orgânicas do selênio, esses efeitos não foram observados²².

Modificações em histonas

Modificações em histonas incluem acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, biotinizilação, sumolização e ADP-ribosilação. No câncer, as mais estudadas são a acetilação e a metilação⁶⁰. A acetilação de histonas relaxa a cromatina, que se encontra normalmente superespiralada. Esse processo permite o acesso de proteínas ligadoras do DNA e regulatórias da transcrição a regiões promotoras dos genes. A regulação do estado de acetilação das histonas ocorre pelas enzimas acetilases (HAT) que adicionam grupos acetila em resíduos de lisina ou arginina, e por desacetilases de histonas (HDAC) que removem o grupo acetila destes aminoácidos. Neoplasias apresentam, geralmente, desregulação de diversas HDACs como HDAC1, HDAC2, HDAC3 e SIRT1. Por sua vez, a metilação de histonas ocorre também em resíduos de lisina ou arginina e pode ativar ou suprimir efetores da transcrição, dependendo da quantidade de grupos metila envolvidos. Metiltransferases de histonas (KMTs), como a SMYD3, RIZ1 e EZH2, catalisam a transferência de até 3 grupos metila da SAM para resíduos específicos de histonas, enquanto a remoção de grupos metila ocorre pela ação de desmetilases de histonas (KDMs)⁶⁰.

O silenciamento de genes supressores de tumor durante a hepatocarcinogênese, além de estar associado com a metilação do DNA, também está relacionado com modificações de histonas nas regiões promotoras desses

genes⁶⁰. Assim, o silenciamento do RIZ1, p16INKa e RASSF1A em neoplasias está relacionado com o aumento da expressão da histona H3 trimetilada nos resíduos de lisina 9 (H3K9me3) e 27 (H3K27me3) em suas regiões promotoras. Paralelamente, a carcinogênese, principalmente a de fígado, apresenta como característica a redução da expressão da histona H4 trimetilada no resíduo de lisina 20 (H4K30me3) e aumento na expressão da histona H3 trimetilada no resíduo de lisina 27 (H3K27me3)⁶⁰. CBAs podem modular o padrão de acetilação e metilação de histonas. Neste caso, estes compostos atuam principalmente como inibidores de enzimas como HDACs ou KMTs.

Butirato, modificação em histonas e quimioprevenção do câncer

O butirato, principal produto da fermentação de fibras alimentares, foi o primeiro composto natural a ser identificado com atividade inibitória de HDAC e tem sido considerado um agente potencial para quimioprevenção e quimioterapia do câncer³³. Esse ácido graxo atua como ligante fraco de HDAC, inibindo as HDACs das classes 1 e 2¹⁴ e promovendo a acetilação de histonas, levando à expressão, dessa forma, de genes envolvidos com a diferenciação celular e apoptose. Observou-se *in vitro* que o butirato inibiu a expressão de HDAC4 e aumentou a da histona H3 acetilada no resíduo de lisina 9 (H3K9ac) em células SMMC-7721 e HepG2. O butirato também inibiu a migração/invasão celular dessas células⁸⁸.

Apesar de seu potencial quimiopreventivo, principalmente por atuar como HDAC, o ácido butírico apresenta limitações farmacocinéticas para ser utilizado por via oral. Pró-fármacos de ácido butírico, como a tributirina, podem ser encontrados na gordura do leite. Este triacilglicerol apresentou atividade quimiopreventiva em ratos submetidos a modelo de hepatocarcinogênese³³. Além de induzir a apoptose, a tributirina aumentou a expressão do p21 e da H3K9ac e também da H3K18ac e H4K16ac, além de inibir a desacetilação da p53, evento que garante a funcionalidade desta proteína em controlar o balanço apoptose/proliferação celular¹⁷.

Sulforafano, modificações em histonas e quimioprevenção do câncer

Dentre os isotiocianatos, o sulforafano e seus metabólitos apresentam atividade antineoplásica de acordo com diversos trabalhos³⁹. A erucina, um metabólito do sulforafano, apresenta atividade quimiopreventiva *in vivo* contra o câncer de fígado. Dentre os diversos mecanismos antineoplásicos do sulforafano, destaca-se sua atividade inibitória de HDACs²². Estudos de modelagem molecular sugerem uma interação entre o sítio ativo da HDAC com o grupo carboxilato do resíduo de lisina do sulforafano posicionado como um ligante de zinco bidentado. Demonstrou-se *in vitro* que este CBA inibiu a atividade de HDAC e aumentou a expressão do supressor de tumor *p21* e do indutor da apoptose *Bax*. Foi observado em seres humanos saudáveis que o consumo de bagel com 68g de brotos de brócolis, importante fonte de sulforafano, inibiu a atividade de HDAC em células sanguíneas mononucleares periféricas após 3 horas, com o retorno da atividade da HDAC em 24h após a ingestão⁵⁰. Assim, o sulforafano pode fazer parte de estratégias quimiopreventivas contra o câncer que podem preconizar, inclusive, a incorporação de determinados alimentos para indivíduos com elevado risco de desenvolvimento de neoplasias.

Compostos do alho, modificações em histonas e quimioprevenção do câncer

Diversos compostos presentes no alho e em hortaliças do gênero *Allium*, como alicina, S-alil cisteína, S-alil mercaptocisteína, sulfeto de dialila, disulfeto de dialila e trissulfeto de dialila, são considerados CBAs relacionados com a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis²². Estes compostos apresentam atividade quimiopreventiva contra diversos tipos de câncer. Um dos metabólitos dos compostos sulfurados, o alil mercaptano foi identificado como um inibidor de HDAC e sugere-se que este composto possa estar relacionado com as atividades antineoplásicas do alho²².

Modulação da expressão de miRNAs por CBAs no HCC

Diversos estudos sugerem que miRNAs possam ser responsáveis por outro mecanismo de regulação epigenética da expressão gênica. miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificante constituídas por uma sequência de 16 a 29 nucleotídeos e que atuam como reguladores negativos de genes em nível pós transcricional. miRNAs podem se ligar em sequências complementares não traduzidas de mRNAs e, desta forma, regular a expressão de genes alvos. Mudanças na expressão de miRNAs estão relacionadas com diversas neoplasias, uma vez que foram identificados diversos miRNAs que potencialmente têm como alvos genes relacionados com a diferenciação e proliferação celular, além da apoptose⁶⁰.

Doadores de grupos metila, expressão de miRNAs e quimioprevenção do câncer

Além de modular a metilação e a estabilidade cromossômica por alterações em histonas, doadores de grupos metila parecem modular a expressão de miRNAs na carcinogênese. Experimentos com roedores tratados com dietas deficientes de doadores de grupos metila demonstraram redução da expressão de um tipo de miRNA, denominado miR-122. A redução da expressão do miR-122 foi observada em lesões pré-neoplásicas e neoplasias hepáticas⁶⁰.

Outros CBAs, expressão de miRNAs e quimioprevenção do câncer

EGCG pode modificar a expressão de diversos miRNAs em células de HCC humanas⁷⁵. CBAs como genisteína, resveratrol, curcumina e selênio, entre outros, parecem também apresentar ações na carcinogênese envolven-

do a modulação de miRNAs. Sugere-se também que o derivado isoprênico β -ionona pode modular a expressão de miRNAs em lesões pré-neoplásicas hepáticas de ratos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos CBAs apresentam atividade quimiopreventiva contra vários tipos de neoplasias, inclusive o HCC. A atividade quimiopreventiva envolve mecanismos relacionados com a inibição da proliferação celular e indução da apoptose e diferenciação. As vias moleculares relacionadas com esses processos podem ser controladas geneticamente ou, ainda, apresentar regulação epigenética.

Nesse sentido, há interesse no desenvolvimento de estratégias que combinem agentes quimiopreventivos com diferentes mecanismos de ação que atuem simultaneamente em múltiplas vias envolvidas na carcinogênese²¹. Assim, CBAs que modifiquem o padrão de metilação do DNA poderiam ser associados com outros que alterem a estrutura da cromatina. Uma vez que a restauração da expressão de genes supressores de tumor pela EGCG pode constituir um importante mecanismo antineoplásico, foi sugerida a associação deste CBA com outros potenciais agentes quimiopreventivos, como o ácido butírico. Este, por sua vez, vem sendo preconizado para uso em associação com análogos da vitamina A, como ácido retinoico todo *trans*. Essa associação inibiu o crescimento de células de câncer de mama MCF-7 e restaurou a expressão de *RAR* β ²⁶. A tributirina também já foi utilizada em associação em modelos de hepatocarcinogênese *in vivo*. Assim, animais tratados com associação da tributirina com a vitamina A e submetidos a modelo de hepatocarcinogênese apresentaram inibição do crescimento de lesões pré-neoplásicas, aumento nos níveis da H3K9ac e aumento da expressão do p21^{cip1/waf1}².

Aspectos a respeito da biodisponibilidade de CBAs são essenciais para aplicação destes compostos como agentes quimiopreventivos do câncer. Além disso, a partir do momento em que os mecanismos de ação de agentes

quimiopreventivos forem elucidados, pode-se aventar para o futuro o conceito de quimioprevenção personalizada. Assim, indivíduos que apresentam elevado risco de desenvolvimento de neoplasias poderiam ser submetidos a estratégias de prevenção com determinados CBAs.

REFERÊNCIAS

1. AMIR, H. et al. Lycopene and 1,25-dihydroxyvitamin D3 cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of differentiation in HL-60 leukemic cells. *Nutr. Cancer*, v. 33, p. 105-12, 1999.
2. ANDRADE, F.O. et al. Efficacy of the dietary histone deacetylase inhibitor butyrate alone or in combination with vitamin A against proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Braz J. Med Biol. Res.*, v. 45, p. 841-50, 2012.
3. BERTRAM, J. S.; VINE, A. L. Cancer prevention by retinoids and carotenoids: independent action on a common target. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1740, p. 170-178, 2005.
4. BISHAYEE, A. ET AL. Further evidence for chemopreventive potential of β -carotene against experimental carcinogenesis: diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis is prevented more effectively by β -carotene than by retinoic acid. *Nutr. Cancer*, v. 37, p. 89-98, 2000.
5. BLOT, W.J. et al. Nutrition Intervention Trials in Linxian, China: Supplementation With Specific Vitamin/Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease-Specific Mortality in the General Population. *JNCI J Natl Cancer Inst.*, v. 85, p. 1483-1491, 1993.
6. BLUM, A. et al. The beneficial effects of tomatoes. *Eur J Intern Med.*, v. 16, p. 402-4, 2005.
7. CAI, X.Z. et al. Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression. *Cancer Biol. Ther.*, v. 8, p. 1360-8, 2009.
8. CALVISI, D.F. et al. Altered methionine metabolism and global DNA methylation in liver cancer: relationship with genomic instability and prognosis. *Int. J. Cancer*, v. 121, p. 2410-20, 2007.
9. CHAGAS, C.E. et al. Folic acid supplementation during early hepatocarcinogenesis: cellular and molecular effects. *Int. J. Cancer*, v. 129, p. 2073-82, 2011.
10. CHUANG, S.E. et al. Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. *Food Chem Toxicol.*, v. 38, p. 991-5, 2000.
11. DAGLI, M. L. Z. et al. β -Carotene reduces the ductular (oval) cell reaction in the liver of Wistar rats submitted to the resistant hepatocyte model of carcinogenesis. *Pathology*, v. 30, p. 259-266, 1998.
12. DARVESH, A.S. et al. Curcumin and liver cancer: a review. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, v. 13, p. 218-28, 2012.

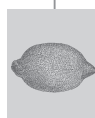
13. DARVESH, A.S.; BISHAYEE, A. Selenium in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med. Chem.*, v. 10, p. 338-45, 2010.
14. DAVIE, J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J. Nutr.*, v. 133 (7 Suppl), p. 2485S-93S, 2003.
15. DAVIS, C.D. et al. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J. Nutr.*, v. 130, p.2903-9, 2000.
16. DE ALMEIDA VASCONCELOS FONSECA, E. M. et al. All-trans and 9-cis retinoic acids, retinol and β -carotene chemopreventive activities during the initial phases of hepatocarcinogenesis involve distinct actions on glutathione S-transferase positive preneoplastic lesions remodeling and DNA damage. *Carcinogenesis*, v. 26, p. 1940-1946, 2004.
17. DE CONTI, A. ET AL. The chemopreventive activity of the butyric acid prodrug tributyrin in experimental rat hepatocarcinogenesis is associated with p53 acetylation and activation of the p53 apoptotic signaling pathway. *Carcinogenesis*, v. 34, p. 1900-6, 2013.
18. DE MIRANDA, J. X.; et al. Effects of selenium compounds on proliferation and epigenetic marks of breast cancer cells. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 28, p. 486-91, 2014.
19. DEVEREUX, T. R. et al. Mutation and altered expression of the human cancer genes: what they tell us about causes. *Iarc Sci. Publ.*, v. 146, p. 19-42, 1999.
20. DIDDLE, A. DNA adducts of chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis*, v. 16, p. 437-41, 1995.
21. DOLL, R. The lessons of life: Keynote address to the nutrition and cancer conference. *Cancer Res.*, v. 52, p. 2024s-9s, 1992.
22. DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in United States today. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 66, p. 1191-308, 1981.
23. DONG, Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. *Mutat Res.*, v. 523-524, p. 145-50, 2003.
24. EDEN, A. et al. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science*, v. 300, p. 455, 2003.
25. ESTELLER, M. et al. Hypermethylation-associated Inactivation of the Cellular Retinol-Binding-Protein 1 Gene in Human Cancer. *Cancer Res.*, v. 62, p. 5902-5, 2002.
26. FANG, M.Z. et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.*, v. 63, p. 7563-70, 2003.
27. FARBER, E.; RUBIN, H. Cellular adaptation in the origin and development of cancer. *Cancer Res.*, v. 51, p. 2751-61, 1991.
28. GERHAUSER, C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem.*, v. 329, p. 73-132, 2013.
29. GIOVANNUCCI, E. et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 87, p. 1767-76, 1995.
30. GRADELET, S. et al. Modulation of aflatoxin B1 carcinogenicity, genotoxicity and metabolism in rat liver by dietary carotenoids: evidence for a protective effect of CYP1a inducers. *Cancer Lett.*, v. 114, p. 221-223, 1997.
31. GUEST, I. et al. Age dependence of oval cell responses and bile duct carcinomas in male Fischer 344 rats fed a cyclic choline-deficient, ethionine-supplemented diet. *Hepatology*, v. 52, p. 1750-1757, 2010.

32. HE, Y. et al. Effects of carotenoid-rich food extracts on the development of pre-neoplastic lesions in rat liver and on in vivo and in vitro antioxidant status. *Nutr. Cancer*, v. 27, p. 238-244, 1997.
33. HEIDOR, R. et al. Anticarcinogenic actions of tributyrin, a butyric acid prodrug. *Curr Drug Targets*, v. 14, p. 1720-9, 2012.
34. HIXSON, D. C. et al. Antigenic phenotypes common to rat oval cells, primary hepatocellular carcinomas and developing bile ducts. *Carcinogenesis*, v. 18, p. 1169-1175, 1997.
35. HONG, W. K.; SPORN, M. B. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science*, v. 278, p. 1073-7, 1997.
36. JIANG, et al. Epigenetics and human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, v. 5, p. 479-510, 2004.
37. JÚNIOR, A. A. et al. A comparison of β -carotene and vitamin A effects on a hepatocarcinogenesis model. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 65, p. 87-94, 1995.
38. KUTTAN, G. et al. Antitumor, anti-invasion, and antimetastatic effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol.*, v. 595, p. 173-84, 2007.
39. LENZI, M. et al. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Cancer Treat Res.*, v. 159, p. 207-23, 2014.
40. LEONG, H. et al. Green tea catechins inhibit angiogenesis through suppression of STAT3 activation. *Breast Cancer Res Treat.*, v. 117, p. 505-15, 2009.
41. LIU, B.L. et al. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biol Ther.*, v. 6, p. 1833-6, 2007.
42. LIU, M.; JIANG, L.; GUAN, X.Y. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update. *Protein Cell.*, v. 5, p. 673-91, 2014.
43. LLOVET, J. M.; BRUIX, J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.*, v. 48, p. S20-S37, 2008.
44. LU, Y.P. et al. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 99, p. 12455-60, 2002.
45. MILLER, M. C. et al. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol. Lett.*, v. 120, p. 269-80, 2001.
46. MORENO, F. S. et al. A comparison of β -carotene and vitamin A effects on a hepatocarcinogenesis model. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 65, p. 87-94, 1995.
47. MORENO, F. S. et al. Effect of beta-carotene on the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in rat liver. *Cancer Lett.*, v. 96, p. 201-208, 1995.
48. MORENO, F. S. et al. Inhibitory effects of β -carotene and vitamin A during the progression phase of hepatocarcinogenesis involve inhibition of cell proliferation but not alterations in DNA methylation. *Nutr. Cancer*, v. 44, p. 80-88, 2002.
49. MORENO, F. S. et al. Inhibitory effects of β -carotene on preneoplastic lesions induced in Wistar rats by the resistant hepatocyte model. *Carcinogenesis*, v. 12, p. 1817-1822, 1991.
50. MYZAK, M.C. et al. Sulforaphane retards the growth of human PC-3 xenografts and inhibits HDAC activity in human subjects. *Exp Biol Med (Maywood)*, v. 232, p. 227-234, 2007.

51. NAVES, M. M. et al. Effects of β -carotene and vitamin A on oval cell proliferation and connexin 43 expression during hepatic differentiation in the rat. *J. Nutr. Biochem.*, v. 12, p. 685-692, 2001.
52. NAVES, M. M. V.; MORENO, F. S. β -Carotene and cancer chemoprevention: from epidemiological associations to cellular mechanisms of action. *Nutr. Res.*, v. 18, p. 1807-1824, 1998.
53. NOTARBARTOLO, M. et al. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF-kB activation levels and in IAP gene expression. *Cancer Lett.*, v. 224, p. 53-65, 2005.
54. ONG, T.P. et al. Chemoprevention of hepatocarcinogenesis with dietary isoprenic derivatives: cellular and molecular aspects. *Curr. Cancer Drug Targets*, v. 12, p.1173-90, 2012.
55. ONG, T.P. et al. Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention. *J. Nutrigenet Nutrigenomics*, v. 4, p. 275-92, 2011.
56. OTT, M. et al. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*, v. 12, p. 913-22, 2007.
57. PITOT, H. C. Pathway of progression in hepatocarcinogenesis. *Lancet*, v. 358, p. 859-60, 2001.
58. PITOT, H. C.; DRAGAN, Y. P. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *Faseb J.*, v. 5, p. 2280-6, 1991.
59. POGRIBNY, I.P. et al. Molecular alterations in hepatocarcinogenesis induced by dietary methyl deficiency. *Mol Nutr Food Res.*, v. 56, v. 116-25, 2012.
60. POGRIBNY, I.P.; RUSYN, I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.*, 342, p. 223-30, 2014.
61. RAO, A.V. et al. Lycopene. *Adv Food Nutr Res.*, v. 51, p. 99-164, 2006.
62. RAYNAUD, C. M. et al. Telomere length, telomeric proteins and genomic instability during the multistep carcinogenic process. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, v. 66, p. 99-117, 2008.
63. RIZZI, M. B. et al. β -Carotene inhibits persistent and stimulates remodeling gamma-GT positive preneoplastic lesions during early promotion of hepatocarcinogenesis. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 67, p. 415-422, 1997.
64. ROGIERS, V. Biology and pathobiology of gap junctional channels in hepatocytes. *Hepatology*, v. 47, p. 1077-88, 2008.
65. ROWLING, M.J. et al. Vitamin A and its derivatives induce hepatic glycine N-methyltransferase and hypomethylation of DNA in rats. *J. Nutr.*, v. 123, p. 365-9, 2002.
66. RÜHL, R. et al. Carotenoids and their metabolites are naturally occurring activators of gene expression via the pregnane X receptor. *Eur. J. Nutr.*, v. 43, p. 336-343, 2004.
67. SADEK, I. A.; HAYAT, L. G. Initiation and post-initiation chemopreventive effects of β -carotene in toad liver carcinogenesis. *Histol. Histopathol.*, v. 11, p. 357-360, 1996.
68. SAMPAIO, A. R. et al. Vitamin A and β -carotene inhibitory effect during 1, 2-dimethylhydrazine induced hepatocarcinogenesis potentiated by 5-azacytidine. *Food Chem. Toxicol.*, v. 45, p. 563-567, 2007.
69. SARKAR, A. et al. Inhibition of 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene-induced hepatocarcinogenesis in rat by dietary beta-carotene: changes in hepatic anti-oxidant defenseenzyme levels. *Int. J. Cancer*, v. 61, p. 799-805, 1995.

70. SARKAR, A. et al. Inhibitory effect of β -carotene on 2-acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in rat: reflection in hepatic drug metabolism. *Carcinogenesis*, v. 15, p. 1055-1060, 1994.
71. SARKAR, A. et al. β -Carotene prevents lipid peroxidation and red blood cell membrane protein damage in experimental hepatocarcinogenesis. *Cancer Biochem. Biophys.*, v. 15, p. 111-125, 1995.
72. SERCU, S. et al. The extracellular matrix protein 1: its molecular interaction and implication in tumor progression. *Cancer Invest.*, v. 26, p. 375-84, 2008.
73. SHUKLA, S. et al. Epigenetic regulation by selected dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. *Cancer Lett.*, v. 355, p. 9-17, 2014.
74. SRIVASTAVA, R.K. et al. Linkage of curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis by cyclin-dependent kinase inhibitor p21(/WAF1/CIP1). *Cell Cycle*, v. 6, p. 2953-61, 2007.
75. SUPIC, G. et al. Epigenetics: a new link between nutrition and cancer. *Nutr. Cancer*, v. 65, p. 781-92, 2013.
76. SURH, Y. J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat. Rev. Cancer*. v. 3, p. 768-780, 2003.
77. TAMURA, K. et al. Inhibition by N-(4-hydroxyphenyl)retinamide and all-trans-retinoic acid of exogenous and endogenous development of putative preneoplastic, glutathione S-transferase placental form-positive lesions in the livers of rats. *Carcinogenesis*, v. 18, p. 2133-44, 1997.
78. TANAKA, T. et al. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules*, v. 17, p. 3202-42, 2012.
79. TANNEMBAUM, A. Relationship of body weight to cancer incidence. *Arch. Path.*, v. 30, p. 509-17, 1940.
80. THORGEIRSSON, S. S. Hepatic stem cells in liver regeneration. *Faseb J.*, v. 10, p. 1249-56, 1996.
81. TROSKO, J. E. Gap junctional intercellular communication as a biological "Rosetta stone" in understanding, in a systems biological manner, stem cell behavior, mechanisms of epigenetic toxicology, chemoprevention and chemotherapy. *J. Membr. Biol.*, v. 218, p. 93-100, 2007.
82. TRYNDYAK, V. P. et al. Coupling global methylation and gene expression profiles reveal key pathophysiological events in liver injury induced by a methyl-deficient diet. *Mol Nutr Food Res.*, v. 55, p. 411-8, 2011.
83. TSUDA, H. et al. Chemopreventive effects of β -carotene, α -tocopherol and five naturally occurring antioxidantson initiation of hepatocarcinogenesis by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in the rat. *Jpn. J. Cancer Res.*, v. 85, p.1214-1219, 1994.
84. VANCE, T.M. et al. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. *Nutr. Cancer*, v. 65, p. 793-801, 2013.
85. VANDEN BERGHE, W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: lifelong remodeling of our epigenomes. *Pharmacol. Res.*, v. 65, p. 565-76, 2012.
86. VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K.W. The multistep nature of cancer. *Trends Genet.*, v. 9, p. 138-41, 1993.

87. WAINFAN, E.; POIRIER, L.A. Methyl groups in carcinogenesis: effects on DNA methylation and gene expression. *Cancer Res.*, v. 52, Suppl. 7, p. 2071s-2077s, 1992.
88. WANG, H. G. Anticancer effects of sodium butyrate on hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Int. J. Mol. Med.*, v. 31, p. 967-74, 2013.
89. WÓJCIK, M. et al. Effect of carotenoids on in vitro proliferation and differentiation of oval cells during neoplastic and non-neoplastic liver injuries in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 59, p. 203-213, 2008.
90. WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Patterns of cancer. In: *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. p. 35-52, 1997.
91. WYNDER, E. L.; GORI, G. B. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 58, p. 825-32, 1977
92. WYNDER, E. L.; SHIGEMATSU, T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, v. 20, p. 1520-61, 1967.
93. YANG, C.S. et al. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 42, p. 25-54, 2002.
94. YAO, H. et al. Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, v. 29, p. 1- 31, 2011.
95. YU, M.W. et al. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am. J. Epidemiol.*, v. 150, p. 367-74, 1999.
96. YUAN, J. M. et al. Prediagnostic level of serum retinol in relation to reduced risk of hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 98, p. 482-90, 2006.
97. ZHANG, M.; THORGEIRSSON, S. S. Modulation of connexins during differentiation of oval cells into hepatocytes. *Exp. Cell Res.*, v. 213, p. 37-42, 1994.



MICRONUTRIENTES E LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

*Kaluze Gonçalves de Sousa Almondes
Silvia M. Franciscato Cozzolino*

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença hematológica resultante da proliferação maligna de linfoblastos (células progenitoras de linfócitos dos tipos B e T) podendo invadir a medula óssea, o sangue periférico e outros órgãos. A LLA de células do tipo B ocorre na maioria dos pacientes (80%), enquanto cerca de 15% dos casos são constituídos de células tipo T⁴⁶.

A LLA é o câncer mais comum na população pediátrica, sendo responsável por mais de 50% das neoplasias hematopoiéticas neste grupo etário¹⁴. Sua maior prevalência se dá em crianças de dois a cinco anos³⁹, e é mais comum em meninos de raça branca¹⁰. No Brasil, de dez a quinze casos de câncer quatro são de LLA, considerando-se a faixa etária abaixo de quinze anos¹¹.

Os eventos patogénéticos que levam ao desenvolvimento da LLA são ainda desconhecidos. Somente em alguns casos (<5%) estão associados à hereditariedade, a radiação ionizante, a exposição a drogas quimioterápicas específicas e às síndromes genéticas predisponentes, como síndromes de Down e de Bloom e a ataxia-telangiectasia³⁹. A exposição materna, especialmente no terceiro trimestre de gestação, a ambientes poluídos com hidrocarbonos

aromáticos policíclicos, arsênico e benzeno, que são capazes de atravessar a placenta, também aumentam o risco do desenvolvimento de LLA¹⁷.

Há várias manifestações clínicas da doença. Os sinais e sintomas refletem os efeitos da hematopoiese disfuncional (anemia, contagem anormal de leucócitos, febre, trombocitopenia), da proliferação clonal e da infiltração das células leucêmicas (linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, dor nos ossos). Entretanto, estas características são de natureza inespecífica, e podem não ser encontradas em todos os pacientes¹⁰.

O tratamento da LLA consiste no uso de uma série de drogas químio ou radioterápicas e, embora o protocolo possa variar em alguns centros médicos, é constituído das seguintes fases: indução da remissão, ou seja, controle da doença com o restabelecimento da produção normal de células sanguíneas; consolidação e posteriormente manutenção, fases nas quais são aplicados vários ciclos de quimioterapia após o alcance da remissão com o propósito de eliminar as células doentes residuais que podem apresentar o potencial de crescer novamente e causar a recidiva da leucemia; e prevenção da proliferação de células leucêmicas no sistema nervoso central (SNC)⁵. O progresso do tratamento da LLA tem conduzido a uma taxa de cura de mais de 80% nas crianças, e varia de dois a três anos³⁹. As complicações tardias representam outra área de investigação e têm fornecido informações importantes para o planejamento do tratamento inicial, no sentido de evitá-las³⁵.

Crianças com câncer têm maior risco para a desnutrição²⁴, visto que podem apresentar taxa metabólica aumentada e ingestão inadequada de carboidratos, proteínas e lipídios, o que pode causar anormalidades no metabolismo destes nutrientes⁵¹. Esses fatores podem ser resultado de vômitos ou má digestão, que levam a uma menor absorção dos nutrientes ingeridos³⁶. Quanto ao tratamento químio ou radioterápico, alguns autores acreditam que possa ser potencialmente prejudicial ao estado nutricional do indivíduo⁴⁸.

O tratamento da LLA tem sido associado a um aumento do estresse oxidativo, ou seja, a um desequilíbrio entre o sistema oxidante e antioxidante, favorecendo uma maior produção de radicais livres², os quais podem ser decorrentes das drogas utilizadas. Além disso, a elevação de radicais livres observada nesses pacientes pode ser resultante da própria doença. Neste sentido, este capítulo

tem o propósito de abordar os principais micronutrientes antioxidantes relacionados à leucemia linfóide aguda, mostrando como eles se comportam diante das várias fases do tratamento e das complicações relacionadas.

SELÊNIO

Em revisão elaborada por Almondes *et al.*², os autores discorrem que o selênio (Se), um micronutriente com importante ação antioxidante, funciona como um agente antimutagênico, reduzindo o risco da transformação de células normais em malignas. Este efeito protetor do selênio foi primeiramente associado com sua presença no sítio ativo da glutatona peroxidase (GPx) e da tioredoxina redutase, enzimas que são conhecidas por proteger o DNA e outros componentes celulares do dano oxidativo⁴⁹.

Um número limitado de estudos^{29,32,37} investigou o *status* de Se em pacientes infantis acometidos de câncer. Pazirandeh *et al.*³⁴ avaliaram as concentrações de Se em diferentes fases do tratamento quimioterápico e evidenciaram que, antes de iniciar a quimioterapia, os níveis séricos do mineral eram semelhantes em pacientes e controles. Entretanto, após a fase de indução do tratamento, as concentrações de selênio reduziram em crianças com LLA em relação ao grupo controle (80,14 $\mu\text{mol/L} \pm 15,48$ vs 110,72 $\mu\text{mol/L} \pm 28,3$), o que levou os autores a atribuírem a redução do mineral às drogas administradas. Em contraste ao estudo anterior, Malvi *et al.*²⁷ compararam os níveis de Se sérico entre os pacientes com leucemia no início da quimioterapia e após seis meses, e observaram um aumento do Se sérico após este período. Radhakrishnan *et al.*⁴⁰ não observaram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de Se entre pacientes diagnosticados com LLA e controles. No entanto, nos pacientes com neutropenia febril, as concentrações de Se eram significativamente mais baixas do que aqueles sem neutropenia febril.

Não há estudos na literatura que expliquem claramente os motivos pelos quais o selênio possa encontrar-se aumentado ou reduzido nas diferentes fases do tratamento da LLA. No entanto, algumas hipóteses foram propostas

para esclarecer a relação entre os níveis reduzidos de Se e as malignidades linfoides³². A primeira hipótese é de que a progressão da doença pode reduzir as concentrações de selênio devido às mudanças dietéticas; a segunda é que os compostos de selênio tendem a se concentrar em tecidos neoplásicos²⁵, provavelmente sendo utilizados por eles.

Estudos *in vitro* têm mostrado que os compostos de Se são capazes de inibir o estresse oxidativo e os possíveis danos ao DNA, assim como inibir a carcinogênese, resultante da exposição das ligações covalentes do DNA às EROs. Além disso, o Se é capaz de induzir a apoptose e reduzir o crescimento de células malignas⁴⁵.

O selênio faz parte da enzima glutathione peroxidase (GPx), a qual participa do sistema de defesa antioxidante celular, juntamente com a superóxido dismutase (SOD). A GPx é responsável pela remoção dos peróxidos lipídicos e não lipídicos, bem como do peróxido de hidrogênio, o qual é formado durante a dismutação do radical superóxido (O_2^-) pela enzima SOD⁵⁵. Algumas pesquisas com enzimas antioxidantes em pacientes, crianças e adultos recém-diagnosticados com LLA, observaram que a concentração média de GPx foi aumentada em relação a indivíduos saudáveis^{13,55}, o que pode estar refletindo uma tentativa do sistema antioxidante em combater os radicais livres elevados em pacientes com câncer. Diferente destes, Sarmiento-Ribeiro *et al.*⁴² encontraram uma redução de 20,8% na atividade da GPx e um aumento na geração de peróxidos em pacientes recém-diagnosticados com LLA em relação aos controles, e sugeriram que a redução na atividade da enzima pode contribuir para o aumento da formação de peróxidos, e o aumento na geração de peróxidos pode levar ao acréscimo da faixa proliferativa das células leucêmicas. A condição destes dois parâmetros favorece o estresse oxidativo.

Almondes *et al.*³ avaliaram o estado nutricional relativo ao Se em crianças e adolescentes no pós-tratamento da leucemia e observaram que a ingestão, as concentrações sanguíneas de Se e a atividade da GPx eram deficientes, e a atividade da enzima decaía com o aumento do tempo de pós-tratamento. Os autores sugeriram comprometimento do sistema de defesa antioxidante ante o aumento do estresse oxidativo, visto que as concentrações de 8-oxo-deoxiguanosina (8-oxo-dGuo), marcador do dano oxidativo no DNA, estavam aumentadas.

ZINCO

O zinco é um elemento crucial para o desenvolvimento e a função normal das células mediadoras da imunidade inata, tais como neutrófilos, macrófagos e células exterminadoras naturais (*natural killer*). Sua deficiência pode afetar a fagocitose, a morte intracelular, a produção de citocinas, o crescimento e a função de células T e B. A capacidade deste mineral de funcionar como um antioxidante e estabilizar membranas sugere que ele atua na redução do risco de lesões induzidas por radicais livres durante processos inflamatórios³⁸. Este mineral participa da estrutura da enzima superóxido dismutase (SOD) que, como comentado anteriormente, cataliza a dismutação de radicais superóxidos a peróxidos de hidrogênio.

Alguns trabalhos têm mostrado baixos níveis de zinco em pacientes com LLA. É o caso, por exemplo, das pesquisas de Demir *et al.*¹² em soro, Sahin *et al.*⁴¹, em soro e cabelo, e de Zuo *et al.*⁵⁵, em soro e células mononucleares. Estes últimos autores também observaram uma correlação positiva entre a diminuição dos níveis séricos do mineral e a desnutrição, devido, sobretudo à redução da ingestão de alimentos.

No estudo de Sgarbieri *et al.*⁴⁴ foram encontradas concentrações séricas alteradas de zinco no momento do diagnóstico da LLA. Com o início do tratamento, observou-se que os níveis de zinco não mudaram durante o período do estudo, permanecendo dentro da faixa normal, porém, abaixo dos níveis encontrados em crianças saudáveis. As concentrações de zinco foram associadas a condições como inflamações, doenças infecciosas e ingestão do mineral, variáveis que podem alterar seus níveis. Entretanto, nenhuma correlação positiva foi encontrada.

Gokhale *et al.*¹⁶, analisando o perfil pós-terapia de pacientes com LLA, mostraram que os níveis séricos médios de zinco foram equivalentes ao grupo controle, tendo 11,0% dos pacientes apresentado níveis normais de zinco (superiores a 22,0 $\mu\text{mol/L}$). A explicação dada a esta observação foi a de que, durante o tratamento, 98% dos pacientes tinham recebido componentes sanguíneos como plaquetas e eritrócitos, que contêm zinco incorporado. Assim, é possível que os componentes do sangue possam ter contribuído

para a manutenção dos níveis séricos de zinco em ótima ou em maior faixa, mesmo após o término da terapia.

Como mencionado anteriormente, o Zn participa da estrutura da SOD, um importante antioxidante enzimático. Poucos trabalhos com pacientes com LLA na infância têm avaliado a atividade desta enzima. Algumas pesquisas mostraram que as concentrações de SOD estão mais altas antes e durante o tratamento em crianças com LLA quando comparadas com crianças saudáveis^{13,15,55}. Estes achados também sugerem uma tentativa de combate aos radicais livres, o qual pode ser ocasionado pelo próprio câncer ou pelo tratamento.

Battisti *et al.*⁶ compararam as concentrações de SOD em diferentes fases do tratamento quimioterápico da LLA e observaram uma redução da atividade da enzima em pacientes recentemente diagnosticados e em fase de indução da remissão quando comparados aos indivíduos saudáveis. O grupo pós-tratado apresentou atividade enzimática semelhante ao controle, evidenciando que o tratamento da LLA foi eficiente, em relação a este parâmetro. No entanto, Almondes *et al.*³, utilizando análise multivariada, identificaram que a atividade da SOD reduzia 321,4 U/g de Hb em indivíduos pós-tratados da LLA comparados ao grupo controle.

O zinco também participa da estrutura de algumas proteínas envolvidas em processos de replicação e reparo, transcrição e translação, metabolismo e sinalização, proliferação celular e apoptose, tendo o único papel de estabilizá-las, sendo então chamado de proteínas dedo de zinco, do inglês, *zinc finger*. A CTCF (fator de ligação CCCTC) é uma proteína dedo de zinco envolvida na regulação de múltiplas funções, tais como ativação/repressão da transcrição, isolamento da cromatina e inativação do cromossomo X. Também foi considerado um supressor de tumor e possui algumas características oncogênicas⁵³. Zhang *et al.*⁵³ foram os primeiros a estudar a CTCF na LLA e observaram que o padrão de expressão da CTCF pode servir como um indicador sensível da remissão e da recidiva na LLA; que o aumento da proteína CTCF pode proteger as células leucêmicas contra a apoptose e promover a proliferação celular, indicando que a CTCF é um alvo promissor para a terapia antileucemia; que está envolvido na redução da sinalização da via do NF-κB e desempenha importante papel na via apoptótica mediada pelo NF-κB.

Zhuo *et al.*⁵⁴ estudaram proteínas dedo de zinco ligadas ao cromossomo X (ZFX) e observaram que a expressão desta é significativamente mais alta em indivíduos recém-diagnosticados com LLA que em remissão ou em controles. Além disso, a expressão desta proteína também é significativamente mais alta em indivíduos com pior prognóstico durante o diagnóstico do que naqueles com melhor prognóstico, levando os pesquisadores a sugerir que a ZFX é importante na avaliação do prognóstico da LLA.

VITAMINA C

Um estudo realizado na década de 1970 mostrou que as concentrações plasmáticas e leucocitárias de vitamina C em crianças com LLA são menores do que em controles com ingestão dietética semelhante²⁰. Em um estudo mais recente em crianças com LLA foram observadas maiores concentrações séricas de vitamina C quando comparadas com indivíduos saudáveis, tanto durante quanto depois do tratamento³⁰.

Kennedy *et al.*^{21,23} pesquisaram as concentrações plasmáticas dessa vitamina em diferentes fases do tratamento quimioterápico da LLA: diagnóstico, ao final de 28 dias da terapia de manutenção e ao final de 28 dias da terapia de intensificação. Os autores observaram que, apesar do consumo desta vitamina permanecer constante, a sua concentração plasmática aumentou entre o diagnóstico e o final da terapia de manutenção, mas diminuiu no final da terapia de intensificação para sua concentração original. Esse aumento da concentração de vitamina C parece resultar de condições inerentes à fase de tratamento da LLA. Durante a fase de manutenção, a redução da carga de células leucêmicas induziu a uma menor utilização de vitamina C pelos linfoblastos, o que possivelmente resultou em um aumento de sua concentração plasmática.

Já durante a fase de intensificação do tratamento, as crianças recebiam uma quimioterapia mais intensa, incluindo drogas como doxorubicina, citosina arabinosídeo, ciclofosfamida e metotrexato, as quais podem predispor a um aumento dos radicais livres levando, conseqüentemente, a uma

diminuição do teor plasmático de vitamina C, devido a sua maior utilização e aparente ingestão adequada pelas crianças com LLA. Além disso, os autores observaram uma associação entre a maior ingestão de vitamina C e redução do risco de toxicidade hematológica e não hematológica, menor atraso na administração da quimioterapia e menos dias de hospitalização.

Mehde *et al.*²⁸ não observaram diferenças significativas nas concentrações de vitamina C entre pacientes com LLA e controles, mas as concentrações de vitamina E, glutathiona e inibina foram significativamente menores nos pacientes que nos controles. Também houve correlação positiva e significativa entre as concentrações da vitamina E, C, glutathiona e inibina. A principal função da inibina é a inibição da produção de hormônio foliculo-estimulante pela hipófise, e é importante para evitar o aparecimento de tumores. As concentrações reduzidas de inibina encontradas pelos autores indicaram infertilidade nos pacientes com LLA como consequência da anormalidade no metabolismo antioxidante devido ao processo do câncer.

Neyestani *et al.*³¹ avaliaram as concentrações plasmáticas e urinárias de vitamina C, a ingestão da vitamina (incluindo suplementos) e a capacidade antioxidante total sérica (CAT) em pacientes hospitalizados com LLA. A CAT e a concentração de vitamina C sérica e urinária encontraram-se reduzidas, apesar do consumo aumentado da vitamina. Os autores sugerem que a redução dessa vitamina é resultado de sua utilização pelo próprio tumor¹ ou da quimioterapia que induz ao aumento do estresse oxidativo²².

Outro mecanismo que pode explicar o aumento da utilização da vitamina C é sua capacidade de induzir apoptose em células malignas do sangue. Apesar de não se conhecer o mecanismo exato pelo qual isso ocorre³³, o aumento da utilização de vitamina C em células malignas parece refletir uma resposta fisiológica adaptativa. Sob essas condições, a ingestão de antioxidantes de acordo com as necessidades diárias recomendadas (RDA) pode não satisfazer as exigências aumentadas de vitamina C dos pacientes³¹.

Em revisão elaborada por Bruemmer *et al.*⁹, percebe-se uma preocupação dos autores na associação entre o uso da vitamina C e as consequências trazidas pelo transplante de medula óssea (TMO) em pacientes com LLA. O TMO pode acarretar disfunções em órgãos ou a conhecida doença do enxerto

contra o hospedeiro (DECH), as quais representam as principais causas de mortalidade entre transplantados de medula óssea. A DECH ocorre quando há uma incompatibilidade entre as células do receptor e doador.

Durante o TMO, os pacientes recebem em média $30,2 \pm 17,4$ unidades de eritrócitos⁴⁷. Desse modo, estoques elevados de ferro em indivíduos com alta ingestão de vitamina C podem contribuir para o dano oxidativo, pela formação do complexo ferro-ascorbato. Este complexo apresenta um efeito pró-oxidante¹⁸ devido à ação da vitamina C, que promove a conversão do ferro de sua forma férrica em ferrosa, a qual esta associada à geração de espécies reativas de oxigênio⁵⁰. No entanto, desconhece-se se de fato esse efeito pró-oxidante pode ser danoso ao fígado de pacientes transplantados de medula óssea, e, além disso, se esse efeito também pode contribuir para o aumento da mortalidade relacionada à disfunção de órgãos e DECH⁹.

VITAMINA E

O α -tocoferol é a forma mais abundante da vitamina E no plasma e no tecido de seres humanos⁴³. Segundo Brigelius-Flohé⁷, sua ação antioxidante está relacionada à redução da peroxidação lipídica, por interferência na propagação da cadeia de radicais livres quando o α -tocoferol reage com o radical peroxil lipídico (LOO⁻).

Textos de referência sugerem que a vitamina E é um importante antioxidante que pode estar alterado na leucemia. No entanto, evidências epidemiológicas que apoiam a relação entre a vitamina e o câncer são limitadas, e os estudos de intervenção são escassos⁸.

Sarmiento-Ribeiro *et al.*⁴² observaram que as concentrações de vitamina E foram maiores em indivíduos com LLA em recidiva que no momento do diagnóstico e sugeriram o favorecimento do envolvimento do estresse oxidativo na falha terapêutica e provavelmente na resistência a múltiplas drogas.

Battisti *et al.*⁶ analisaram as concentrações de vitamina E sérica em indivíduos com LLA e constaram que ela encontrou-se reduzida nos pacientes no momento do diagnóstico e na fase de indução da remissão. Entretanto,

seus níveis voltaram aos valores normais durante a fase de manutenção da remissão e no pós-tratamento. Almond *et al.*³, utilizando função discriminante entre os grupos pós-tratados da LLA e controles, também observaram efeito benéfico da vitamina E, a qual se encontrava aumentada enquanto o MDA estava reduzido, provavelmente para compensar a atividade da GPx que também estava reduzida.

Kennedy *et al.*²¹ encontraram que a razão entre as concentrações de vitamina E e colesterol total foram reduzidas após os primeiros três meses de tratamento e permaneceram baixas ao longo do estudo. No entanto, poucos pacientes apresentaram deficiência de vitamina E. Os autores afirmaram que é provável que a diminuição da concentração plasmática de vitamina E/colesterol total tenha decorrido do aumento dos níveis de lipídios e de uma diminuição da ingestão da vitamina E. Malvy *et al.*²⁷ também constataram que a razão entre vitamina E/colesterol diminuiu durante os primeiros seis meses de tratamento, embora não significativamente.

Radhakrishnan *et al.*⁴⁰ observaram que pacientes diagnosticados com LLA com neutropenia febril tiveram concentrações de vitamina E significativamente mais baixas do que aqueles sem neutropenia febril. Al-Tonbary *et al.*⁴ analisaram o efeito da suplementação da vitamina E em indivíduos com LLA durante os dois primeiros meses de quimio/radioterapia, com o objetivo de avaliar o papel antioxidante da vitamina em relação à toxicidade induzida pelo tratamento. Os resultados revelaram que no grupo suplementado com vitamina E houve um aumento da GPx sérica, uma redução dos níveis de malondialdeído (MDA) sérico, da ocorrência de hepatites tóxicas, de complicações hematológicas e de necessidades de transfusões de sangue e plaquetas, indicando assim uma redução do estresse oxidativo e dos efeitos tóxicos decorrentes do tratamento.

Um importante mecanismo do α -tocoferol é sua ação relacionada à droga ciclosporina, um imunossupressor usado em transplante da medula óssea e outros órgãos. Entretanto, seu uso clínico tem sido cauteloso por causa de sua frequente e às vezes grave toxicidade renal. Experiências realizadas em modelos animais por Jenkins *et al.*¹⁹ indicaram que a vitamina E pode atenuar o dano renal observado com ciclosporina, e que esta deve

ser estudada clinicamente como um possível agente preventivo contra o desenvolvimento de nefrotoxicidade em pacientes nos quais este medicamento é prescrito.

VITAMINA A

Estudos realizados por Malvi *et al.*²⁷ e Kennedy *et al.*²¹ avaliaram as concentrações de retinol em pacientes com LLA e notaram níveis mais altos após o tratamento. Segundo Kennedy *et al.*²¹, a alta incidência de deficiência de retinol plasmático no diagnóstico está provavelmente relacionada com baixos níveis da proteína transportadora de retinol (RBP), a qual mobiliza a vitamina armazenada no fígado.

Estes autores observaram, em alguns estudos, que os valores médios de RBP foram mais baixos em pacientes com LLA do que em controles saudáveis²⁶, e que a RBP pode ser aumentada com o tratamento incluindo prednisona⁵², havendo um concomitante aumento do retinol plasmático. Desse modo, Kennedy *et al.*²¹ sugeriram que o aumento do retinol deve-se ao uso de prednisona pelos seus pacientes.

Kennedy *et al.*²³ avaliaram as concentrações plasmáticas de vitamina A e sua ingestão e encontraram que, apesar do consumo desta vitamina ser constante ou diminuído, houve um aumento em sua concentração plasmática. Na fase de diagnóstico, os pacientes com mais alta ingestão da vitamina foram mais propensos a respostas mais lentas ao tratamento.

No entanto, observaram que a maior ingestão diária de vitamina A em 3 e 6 meses de terapia para LLA foi significativamente associada com taxa de infecções reduzida durante este período. Redução nas toxicidades hematológicas e não hematológicas e mais rápida aderência ao cronograma de quimioterapia em pacientes com maior consumo deste nutriente também foram verificadas. Radhakrishnan *et al.*⁴⁰ identificaram que pacientes com LLA com concentrações de vitamina A menores que 30 µg/dL desenvolveram sepse, enquanto indivíduos com concentrações maiores que 30 µg/dL de vitamina A não a apresentaram.

Estudo realizado por Gokhale *et al.*¹⁶ em pacientes pediátricos tratados da LLA mostrou que cerca de 87% dos pacientes e 81% dos controles tinham níveis deficientes de retinol sérico ($<0,6989$ mol/L ou 20 g/dL). Assim, ambos os pacientes e controles parecem ter reservas hepáticas baixas, visto que os reduzidos níveis circulantes de retinol sérico indicam depleção das reservas hepáticas de retinol. Segundo os autores, as reservas hepáticas de vitamina A se acumulam em função do que é ingerido e absorvido, do requerimento basal e das perdas catabólicas da vitamina. Assim, a doença pode ter afetado o armazenamento deste micronutriente, pela redução do consumo e consequentemente da absorção da vitamina, e pelo aumento da taxa catabólica. Os autores também atribuíram à redução deste elemento ao fato de que estes pacientes são imunodeprimidos e, levando-se em consideração que infecções durante o tratamento são frequentes, pode ter havido perdas urinárias ou até mesmo diminuição da síntese ou aumento da utilização da vitamina durante os episódios de infecção. Dessa forma, os autores comentam que os resultados deste estudo indicam que o câncer e seu tratamento não têm qualquer efeito duradouro sobre retinol.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desses estudos podemos perceber que os micronutrientes antioxidantes abordados encontram-se alterados em pacientes portadores de LLA, o que pode ser consequência do próprio câncer, do estresse oxidativo gerado por ele, ou mesmo do seu tratamento. Também é importante se levar em consideração a pobre ingestão destes nutrientes, que pode comprometer ainda mais a doença.

Visto que estes micronutrientes podem atenuar os efeitos adversos causados pela terapia quimioterápica, é de suma importância que os profissionais de saúde tenham também um maior cuidado no que diz respeito à alimentação, recomendando a inclusão de frutas e outros vegetais, fontes de compostos antioxidantes. No entanto, há necessidade de mais estudos que elucidem os níveis de ingestão seguros e adequados, seja pela dieta ou

por suplementos, uma vez que a ingestão de acordo com as recomendações diárias para pessoas saudáveis pode não ser suficiente, pois indivíduos com LLA parecem ter uma exigência aumentada de nutrientes antioxidantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABIAKA, C. D.; AL-AWADI, F. M.; AL-SAYER, H. et al. Plasma micronutrient antioxidant in cancer patients. *Cancer Detect Prev.*, v. 25, p. 245-53, 2001.
2. ALMONDES, K. G. S. et al. O papel das selenoproteínas no câncer. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 56, n. 4, p. 484-488, 2010.
3. ALMONDES, K. G. S.; OLIVEIRA, T. F.; SIVIERO-MIACHON, A. A. et al. Selenium inadequacy is not associated with oxidative stress in child and adolescent acute lymphocytic leukemia survivors. *Nutrition*, v. 30, p. 563-568, 2014.
4. AL-TONBARY, Y. et al. Vitamin E and N-Acetylcysteine as Antioxidant Adjuvant Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Adv. Hematol.*, p. 1-5, 2009.
5. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. Leucemia linfóide aguda. Acesso dia 27 de setembro de 2010. Disponível no site: <http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lla.php>.
6. BATTISTI, V.; MADERS, L. D. K.; BAGATINI, M. D. et al. Measurement of oxidative stress and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. *Clinical Biochemistry*, v. 41, p. 511-518, 2008.
7. BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Vitamin E: The shrew waiting to be tamed. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 46, p. 543-554, 2009.
8. BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; KELLY, F. J.; SALONEN, J. T. et al. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 76, p. 703-16, 2002.
9. BRUEMMER, B.; PATTERSON, R. E.; CHENEY, C. et al. The association between vitamin C and vitamin E supplement use before hematopoietic stem cell transplant and outcomes to two years. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 103, p. 982-990, 2003.
10. CHAN, K. W. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curt Probl. Pediatr.*, v. 32, p. 40-49, 2002.
11. CHILDERS, N. K. et al. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, v. 75, n. 1, p. 41-7, 1993.
12. DEMIR, C.; DEMIR, H.; ESEN, R. et al. Altered Serum Levels of Elements in Acute Leukemia Cases in Turkey. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, v. 12, p. 3471-3474, 2011.
13. DEVI, G. S. et al. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. *Clin. Chim. Acta*, v. 93, p. 53-62, 2000.
14. DOWNING, J. R.; SHANNON, K. M. Acute leukemia: A pediatric perspective. *Cancer Cell.*, v. 2, p. 437-445, 2002.
15. DRABKO, K. et al. Activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase and concentrations of malonyldialdehyde, vitamin E, total antioxidant status and extra-cellular cytokines concentrations in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Med. Wieku. Rozwoj.*, v. 10, n. 3, Pt 1, p. 861-8, 2006.

16. GOKHALE, C. D.; UDIPI, S. A.; AMBAYE, R. Y. et al. Post-Therapy Profile of Serum Total Cholesterol, Retinol and Zinc in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 26, n. 1, p. 49-56, 2007.
17. HECK, J. E.; PARK, A. S.; QIU, J. et al. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, v. 217, p. 662-668, 2014.
18. INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press; 2000, p. 159.
19. JENKINS, J. K.; HUANG, H.; NDEBELE, K. et al. Vitamin E inhibits renal mRNA expression of COX II, HO I, TGF β , and osteopontin in the rat model of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation*, v. 71, n. 2, 2001.
20. KAKAR, S.; WILSON, C.; BELL, J. Plasma and leucocyte ascorbic acid concentrations in acute lymphoblastic leukemia. *Ir. J. Med. Sci.*, v. 144, p. 227-232, 1975.
21. KENNEDY, D. D.; LADAS, E. J.; RHEINGOLD, S. R. et al. Antioxidant Status Decreases in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia During the First Six Months of Chemotherapy Treatment. *Pediatr Blood Cancer*, v. 44, p. 378-385, 2005.
22. KENNEDY, D. D.; SANTELLA, R. M.; WANG, Q. et al. 8-oxo-dG elevated in children during leukemia treatment. *Integr. Cancer Ther.*, v. 3, p. 301-9, 2004b.
23. KENNEDY, D. D.; TUCKER, K. L.; LADAS, E. D. et al. Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 79, p. 1029-36, 2004a.
24. KIEN, C. L.; CAMITTA, B. M. Protein-energy nutritional status of pediatric cancer patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 34, n. 11, p. 2486-92, 1981.
25. KUCHARZEWSKI, M. et al. Selenium, copper, and zinc concentrations in intestinal cancer tissue and in colon and rectum polyps. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 92, p. 1-10, 2003.
26. KUVIBIDILA, S.; YU, L.; GARDNER, R. et al. Association between increased levels of TNF-alpha, decreased levels of prealbumin and retinol-binding protein, and disease outcome. *J. Natl. Med. Assoc.*, v. 92, p. 485-491, 2000.
27. MALVY, D. J. M. et al. Antioxidant Micronutrients and Childhood Malignancy During Oncological Treatment. *Medical and Pediatric Oncology*, v. 29, p. 213-217, 1997.
28. MEHDE, A. A.; MEHDI, W. A.; ZAINULABDEEN, J. A. et al. Correlation of Inhibin and Several Antioxidants in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, v. 15, p. 12, n. 4843-4846, 2014.
29. MIKA-DEVIC, M. et al. Serum selenium levels in untreated children with acute lymphoblastic leukemia. I. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, v. 4, n. 1, p. 7-10, 1990.
30. NAKAGAWA, K. Effect of chemotherapy on ascorbate and ascorbyl radical in cerebrospinal fluid and serum of acute lymphoblastic leukemia. *Cell. Mol. Biol.*, v. 46, p. 1375-1381, 2000.
31. NEYESTANI, T. R.; FERAYDOUNI, Z.; HEJAZI, S. et al. Vitamin C Status in Iranian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Evidence for Increased Utilization. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 45, p. 141-144, 2007.
32. OZGEN, I. T. et al. Hair Selenium Status in Children With Leukemia and Lymphoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, v. 29, n. 8, 2007.

33. PARK, S.; PARK, C. H.; HAHM, E. R. et al. Activation of Raf1 and the ERK pathway in response to l-ascorbic acid in acute myeloid leukemia cells. *Cell. Signal.*, v. 17, p. 111-9, 2005.
34. PAZIRANDEH, A. et al. Determination of selenium in blood serum of children with acute leukemia and effect of chemotherapy on serum selenium level. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 13, n. 4, p. 242-6, 1999.
35. PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2002.
36. PENCHARZ, P. B. Aggressive oral, enteral or parenteral nutrition: prescriptive decisions in children with cancer. *Int. J. Cancer Suppl.*, v. 11, p. 73-5, 1998.
37. POSTOVSKY, S. et al. The prevalence of low selenium levels in newly diagnosed pediatric cancer patients. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, v. 20, p. 273-280, 2003.
38. PRASAD, A. N. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. *Mol. Med.*, v. 14, n. 5-6, p. 353-357, 2008.
39. PUI, C. H.; ROBISON, L. L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Seminar*, v. 371, p. 1030-1043.
40. RADHAKRISHNAN, N.; DINAND, V.; RAO, S. Antioxidant Levels at Diagnosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J. Pediatr.*, v. 80, n. 4, p. 292-296, 2013.
41. SAHIN, G.; ERTEM, U.; DURU, F. et al. High prevalence of chronic magnesium deficiency in T cell lymphoblastic leukemia and chronic zinc deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, v. 39, n. 5-6, p. 555-62, 2000.
42. SARMENTO-RIBEIRO, A. A. B.; PROENC, M. T.; SOUSA, I. et al. A possible role for oxidation stress in lymphoid leukaemias and therapeutic failure. *Leuk. Res.*, v. 36, p. 1041-1048, 2012.
43. SEN, C. K. et al. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.*, v. 78, p. 2088-98, 2006.
44. SGARBIERI, U. R.; FISBERG, M.; TONE, L. G. et al. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration among children with acute lymphocytic leukemia: a longitudinal study. *Sao Paulo Med. J.*, v. 124, n. 6, p. 316-20, 2006.
45. SINHA, R. et al. Organic and inorganic selenium compounds inhibit mouse mammary cell growth in vitro by different cellular pathways. *Cancer Lett.*, v. 107, p. 277-284, 1996.
46. SINNETT, D.; LABUDA, D.; KRAJINOVIC, M. Challenges identifying genetic determinants of pediatric cancers – the childhood leukemia experience. *Familial Cancer*, v. 5, p. 35-47, 2006.
47. STRASSER, S. I.; KOWDLEY, K. V.; SALE, G. E. et al. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. v. 22, p. 167-173, 1998.
48. TAMMINGA, R. Y. et al. Longitudinal anthropometric study in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr.*, v. 81, n. 1, p. 61-5, 1992.
49. TRUEBA, G. P. et al. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. *Front Biosci*, v. 9, p. 2029-2044, 2004.
50. VALKO, M. et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 266, p. 37-56, 2004.

51. WESDORP, R. I. C. et al. Cancer cachexia and its nutritional implications. *Br. J. Surg.*, v. 70, p. 352-5, 1983.
52. YU, L.; KUVIBIDILA, S.; DUCOS, R. et al. Nutritional status of children with leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.*, v. 22, p. 73-77, 1994.
53. ZHANG, H.; ZHU, L.; HE, H. et al. NF-kappa B mediated Up-regulation of CCCTC-binding factor in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Molecular Cancer*, v. 13, n. 5, p. 1-14, 2014.
54. ZHUO, W.; HUAN-HUAN, L.; BEN-SHANG, L. et al. Expression of zinc finger X-linked in childhood B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Chin. J. Contemp. Pediatr.*, v. 15, n. 7, p. 509-513, 2013.
55. ZUO, X. L. et al. Levels of Selenium, Zinc, Copper, and Antioxidant Enzyme Activity in Patients with Leukemia. *Biological Trace Element Research*, v. 114, p. 41-53, 2006.



MINERAIS E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Denise Mafra

INTRODUÇÃO

O interesse pela pesquisa sobre micronutrientes em pacientes com doença renal crônica (DRC) vem aumentando significativamente devido a vários fatores, dentre eles, o aumento expressivo do número de pacientes diagnosticados com DRC. Nas últimas décadas, pôde-se observar que a maioria dos trabalhos na área de nutrição renal pesquisou assuntos como desnutrição, inflamação, tecido adiposo e ingestão de macronutrientes. Entretanto, compostos inorgânicos também podem induzir distúrbios biológicos, bioquímicos e/ou funcionais nesses pacientes. Não só mudanças na homeostasia de água e eletrólitos, mas também dos elementos-traço, têm implicações importantes para a morbidade desses pacientes. As anormalidades nas concentrações dos elementos-traço na uremia (em fluidos e tecidos de pacientes urêmicos) dependem de muitos fatores, sendo um dos mais importantes o grau de falência renal. Mudanças nas concentrações desses minerais são vistas também com o uso de terapia de substituição renal, como hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP). Porém, os mecanismos responsáveis pelas alterações, deficiências ou toxicidade dos oligoelementos na DRC ainda não estão bem estabelecidos^{7,15,40}.

Com relação aos resultados de várias pesquisas, não há uniformidade, pois, dependendo do elemento de estudo, às vezes são citados apenas os valores no sangue total de eritrócitos, plasma ou soro. Torna-se evidente em vários estudos que alguns elementos-traço tendem a aumentar na falência renal: arsênio, cádmio, cobre, mercúrio e molibdênio; e outros tendem a diminuir: zinco, selênio, rubídio e céσιο. O mecanismo envolvido no metabolismo anormal de alguns elementos-traço ainda não está muito bem esclarecido, porém as anormalidades observadas nos pacientes em relação aos minerais contribuem em parte para os sintomas urêmicos.

Zima *et al.*⁴¹ avaliaram as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de elementos-traço, como selênio, cobre e zinco, em pacientes em HD e DP comparados com indivíduos saudáveis. As concentrações de selênio e zinco, tanto plasmáticas quanto eritrocitárias, foram menores nos pacientes do grupo HD quando comparadas às do grupo controle. No grupo CAPD, as concentrações plasmáticas de selênio foram mais baixas que no grupo controle, mas a concentração eritrocitária permaneceu igual. As concentrações de cobre nos eritrócitos foram menores para os pacientes de ambos os grupos, porém estavam elevadas no plasma. Esses resultados sugerem diferenças nas concentrações plasmáticas e eritrocitárias dos elementos-traço estudados, mostrando que seus valores podem ser alterados pelos tratamentos dialíticos.

A alteração nas concentrações de alguns elementos-traço pode ser resultante de diversos fatores: ingestão inadequada, anorexia ou quando o paciente segue dietas especiais muito restritas, como hipoproteicas, e apresentam excreção renal insuficiente; contaminação pela água de diálise; reduzida biodisponibilidade; absorção prejudicada; aumento da excreção; perdas extracorporais, nas quais alguns elementos são perdidos pela diálise; ou utilização de fármacos que podem alterar as concentrações dos oligoelementos^{7,10,16}.

A desnutrição, provocada por baixa ingestão proteica ou proteinúria, pode ser uma das causas das baixas concentrações de zinco, níquel e manganês. O acúmulo de alguns minerais também pode ocorrer por algum distúrbio na DRC. Porém, quando a depleção for bem documentada e quando houver evidências de efeitos positivos da suplementação de algum mineral na qualidade de vida desses pacientes, esta deve ser indicada.

CÁLCIO E FÓSFORO

Os distúrbios que ocorrem no metabolismo do cálcio e do fósforo envolvem principalmente dois hormônios, calcitriol e paratormônio (PTH), e levam a doenças como osteíte fibrosa, osteomalácia e doença óssea adinâmica. Quando a função renal declina, ocorrem várias mudanças no metabolismo mineral, como hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo secundário e deficiência de calcitriol^{21,27}.

Dietas hipofosfatêmicas melhoram o hiperparatireoidismo secundário pelo aumento dos níveis de calcitriol, mas também por um mecanismo independente dos níveis plasmáticos de calcitriol ou cálcio ionizado, agindo na secreção do PTH²¹.

Os alimentos com conteúdo elevado de proteínas são ricos em fósforo (carnes, laticínios, ovos, leguminosas e oleaginosas). Além disso, refrigerantes e alimentos processados que contêm aditivos à base de fósforo contribuem de maneira significativa para a ingestão desse mineral⁶. Dessa forma, é difícil equilibrar as restrições de fósforo alimentar com a necessidade de uma ingestão adequada de proteínas.

A dieta hipoproteica prescrita (0,6g de proteína/kg/dia) durante o tratamento conservador contribui para redução da ingestão de fósforo, sendo a recomendação de 8 a 10 mg/kg/dia. No entanto, as dietas hiperproteicas (1,2 a 1,4g de proteínas/kg/dia) prescritas para os pacientes em HD ou DP não conseguem manter a ingestão de fósforo baixa e, nesse caso, é recomendado o uso de quelantes de fósforo. O mais efetivo quelante de fósforo é o hidróxido de alumínio, porém sua prescrição tem sido excluída da prática clínica em virtude das consequências induzidas pela intoxicação de alumínio, como doença óssea (osteomalácia), encefalopatia (demência), miopatia e anemia, sendo substituído pelos quelantes à base de sais de cálcio (acetato de cálcio e carbonato de cálcio) ou ainda, mais recentemente, pelo quelante à base de cloridrato de sevelamer.

Os compostos contendo cálcio são utilizados com maior frequência, principalmente sob a forma de carbonato de cálcio. Esse é o quelante mais barato do mercado, apresentando alta concentração de cálcio elementar.

No entanto, sua capacidade de ligação ao fósforo é modesta, apresentando-se inferior à do alumínio em reduzir o nível de fósforo sérico, sendo necessárias doses elevadas para se obter um controle satisfatório da hiperfosfatemia.

Estudos indicam que, para se manter um balanço neutro ou positivo de cálcio, são necessários 1.200 a 1.600 mg/dia. As dietas hipoproteicas prescritas para pacientes em tratamento conservador devem ser suplementadas com cálcio. Porém, há necessidade de monitoramento do cálcio sérico, para evitar hipercalemia, que poderia causar calcificação em tecidos moles.

Estudos têm demonstrado que os níveis séricos de fósforo elevados (> 5,5 mg/dL) podem contribuir para calcificação metastática, mesmo que os níveis séricos de cálcio permaneçam normais. A calcificação coronariana é comum, grave e significativamente associada com doença cardiovascular isquêmica em pacientes com DRC. Desta forma, o desequilíbrio no metabolismo mineral na doença renal pode influenciar o risco de calcificação cardíaca e vascular^{30,39}.

A administração de 0,25 a 0,5 µg de vitamina D por dia mostrou suprimir a atividade da paratireoide e melhorar a doença óssea renal. Outros trabalhos mostraram que, para evitar a doença óssea adinâmica, é necessário reduzir as doses de calcitriol para 0,125 µg/dia^{30,39}.

Por ser bastante complexa, a doença mineral óssea nesses pacientes não envolve apenas alterações no metabolismo do Ca e P, mas também alterações no metabolismo do PTH, calcitriol, fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), marcadores ósseos, etc.

SELÊNIO

O consumo de selênio varia muito em diferentes partes do mundo, em consequência, sobretudo, do tipo de solo da região de onde os alimentos são obtidos. Esse mineral possui funções importantes no organismo humano: participa da síntese do hormônio da glândula tireoide e está envolvido com mecanismos antioxidantes (componente da glutathione peroxidase); está relacionado à produção de prostaglandinas; promoção do crescimento e

fertilidade³⁷. Vários trabalhos observaram, em pacientes renais, concentrações séricas, eritrocitárias e linfocitárias reduzidas nesse mineral, assim como menor atividade da glutathiona peroxidase (GPx), com aumento da peroxidação lipídica. A deficiência de Se está relacionada com o aumento de risco de doenças cardiovasculares, que é a principal causa de morte nos pacientes renais crônicos. Além disso, a deficiência de selênio parece aumentar também o risco de câncer, artrite, catarata e provocar alterações na função imune⁷.

A suplementação de selênio é recomendada com objetivo de melhorar a atividade da GPx e produzir efeitos de cardioproteção e imunoestimulatórios⁴. Assim, mesmo considerando que alguns dados na literatura sejam controversos, há estudos que mostram deficiência de selênio nos pacientes urêmicos e afirmam que a suplementação poderia ser benéfica para eles. Recentemente, um estudo feito com 81 pacientes em HD mostrou que a suplementação com uma castanha-do-brasil (alimento rico em selênio) por dia durante três meses foi eficaz em aumentar significativamente os níveis de selênio plasmático e eritrocitário, bem como os níveis da enzima GPx. Antes da suplementação, os pacientes apresentaram baixos níveis de selênio plasmático ($18,8 \pm 17,4 \mu\text{g/L}$) e eritrocitário ($72,4 \pm 37,9 \mu\text{g/L}$). Após a suplementação, os níveis aumentaram para $104 \pm 65 \mu\text{g/L}$ no plasma e para $244,1 \pm 119,5 \mu\text{g/L}$ no eritrócito ($p < 0,0001$). A atividade da enzima GPx também teve um aumento significativo após a suplementação, de $46,6 \pm 14,9$ para $55,9 \pm 23,6 \text{ U/g Hb}$ ($p < 0,0001$). Os autores concluíram que a suplementação de castanha-do-brasil como fonte de selênio pode melhorar a condição de estresse oxidativo nesses pacientes em HD³⁷. Este mesmo grupo de pesquisa, continuando a pesquisa com a castanha-do-brasil, observou que a suplementação de castanha para pacientes em HD promoveu redução dos níveis de citocinas inflamatórias e de marcadores de estresse oxidativo⁴⁹.

FERRO

A anemia na DRC é multifatorial e está presente na maioria dos pacientes renais crônicos, sendo a diminuição da produção de eritropoetina a causa

mais importante. Porém, supõe-se que toxinas urêmicas também inibam a eritropoese e reduzam o tempo de vida dos eritrócitos. Além disso, a anemia pode ser agravada por perdas sanguíneas durante a diálise, pelo trato gastrointestinal, inflamações, acúmulo de alumínio, deficiência em folato ou em vitamina B₁₂. Estudos realizados em pacientes pré-dializados anêmicos revelam que a maioria tem estoques de ferro reduzidos³⁴. Entre as causas da deficiência em ferro desses pacientes estão: anorexia; dietas hipoproteicas que reduzem a quantidade de proteína animal; absorção intestinal de ferro reduzida, que pode ser causada por mudanças na mucosa intestinal (incluindo redução do comprimento das microvilosidades, aumento da profundidade da cripta e infiltração de células inflamatórias), bem como mudanças funcionais, por exemplo, diminuição da atividade das dipeptidases e aumento das dissacaridases; administração de fosfato de alumínio ou de cálcio; e sangramentos intestinais decorrentes de gastrites e úlceras ou proteinúria. Os melhores parâmetros para a avaliação do estado nutricional dos indivíduos em relação ao ferro incluem a ferritina (normal >100 ng/mL) e porcentagem de saturação da transferrina (normal >20%)³⁴. O sucesso da terapia para a anemia nos pacientes com doença renal tratados com eritropoetina recombinante só é alcançado com a manutenção do suprimento adequado de ferro. Portanto, a avaliação precoce e o tratamento com ferro são as recomendações para o tratamento da anemia na DRC^{22,28}. Vários estudos mostraram que a suplementação oral é insuficiente para manter os estoques de ferro adequados, particularmente em pacientes tratados por hemodiálise, nos quais a absorção de ferro não consegue suprir as necessidades^{6,14,16}. Há controvérsia a respeito da melhor via de suplementação de ferro, e muitos pesquisadores tentam desenvolver as melhores estratégias para essa suplementação⁶. Para pacientes com níveis de ferritina menores que 100 µg/L é indicado o uso de ferro intravenoso^{22,38}. No entanto, vale a pena ressaltar que o uso inadequado de ferro para esses pacientes pode provocar aumento do estresse oxidativo, sendo importante verificar os estoques de ferro antes do início de qualquer suplementação¹⁹.

ZINCO

O zinco é um dos elementos-traço de maior interesse para os nefrologistas, pois já há evidências de que sua deficiência causa algumas das anormalidades encontradas nesses pacientes, como atrofia testicular, depressão, deficiência imunológica, retardo no crescimento e anormalidades no paladar e no olfato. A deficiência em zinco na DRC tem sido pesquisada nos últimos anos, sobretudo no que diz respeito a pacientes submetidos à hemodiálise. Em revisão feita por Mafra *et al.*²⁵, observou-se que a maioria dos trabalhos demonstra que o estado nutricional relativo ao zinco desses pacientes é inadequado. Apesar de várias pesquisas indicarem concentração reduzida de zinco no plasma dos pacientes urêmicos, há relatos de que a concentração eritrocitária de zinco é elevada, e isso pode ser decorrência do aumento na atividade da anidrase carbônica²³.

O Quadro 48.1 mostra as possíveis causas da deficiência de zinco nos pacientes com DRC.

Quadro 48.1. Fatores que causam metabolismo anormal de zinco na uremia

Diminuição do consumo alimentar (calorias, proteínas e zinco)
Diminuição da absorção intestinal
Toxicidade urêmica
Interação com cálcio ou ferro
Níveis elevados de paratormônio
Deficiência em vitamina D
Interações com drogas
Aumento das perdas (por urina, por diálise ou devido à má absorção)

A deficiência em zinco pode levar à redução da defesa orgânica, provocada pelo aumento do estresse oxidativo e pela diminuída síntese de enzimas antioxidantes. Foram estudadas por Richard *et al.*³¹ as concentrações plasmáticas de selênio, zinco, cobre, metaloenzimas antioxidantes, GPx e superóxido dismutase (SOD) em 17 pacientes sob hemodiálise, 14 urêmicos

não dialisados e 14 indivíduos saudáveis. Os níveis de selênio e a atividade das enzimas GPx e SOD nos eritrócitos estavam baixos nos pacientes sob hemodiálise, bem como o zinco plasmático, demonstrando redução na atividade antioxidante, que poderia contribuir para o aumento do dano oxidativo nas células no decorrer da diálise. Esse estudo confirmou os níveis alterados de zinco e selênio associados com aumento da lipoperoxidação, e os achados indicam que isso já ocorre antes do início do tratamento dialítico. O zinco estabiliza a enzima SOD dependente de zinco e cobre; assim, na deficiência em zinco, há maior risco da ação do radical superóxido e do peróxido de hidrogênio nas células. Os resultados também confirmam o papel da diálise na degradação oxidativa dos lipídios da membrana. A peroxidação lipídica e os elementos-traço foram estudados por Lin *et al.*¹⁷ em pacientes renais crônicos em hemodiálise e observaram que os níveis de cobre, chumbo, zinco e manganês nos eritrócitos estavam aumentados e os de zinco e selênio plasmáticos reduzidos antes da sessão de hemodiálise. Eles concluíram que os níveis dos elementos-traço são alterados pela hemodiálise e podem aumentar a suscetibilidade à peroxidação lipídica na uremia. A suplementação de zinco nos pacientes urêmicos tem melhorado a função sexual, aumentado os níveis de testosterona e a quantidade de esperma e diminuído os níveis de prolactina, hormônio folículo-estimulante e luteinizante. A deficiência em zinco é bem conhecida como consequência da uremia ou da desnutrição urêmica e afeta fígado, células sanguíneas periféricas e linfócitos. Outro aspecto a considerar é que a normalização da função imunológica foi observada depois da terapia com zinco⁹. A baixa concentração de zinco no plasma dos pacientes sob hemodiálise tem sido associada com imunodepressão. Esse fato é de extrema importância, pois a infecção é uma das complicações presentes nesses pacientes. Assim, em estudo com 25 pacientes sob hemodiálise, foi verificada a influência da suplementação de zinco sobre o sistema imunológico durante e após a aplicação intravenosa do mineral. Antes da suplementação, os pacientes apresentavam concentração plasmática reduzida de zinco, que aumentou com a suplementação, e diminuição das células T-supressoras. Os autores concluíram que as concentrações de zinco no plasma estão diminuídas nos pacientes sob hemodiálise, assim como a suplementação com

zinco restaura algumas das funções imunes desses pacientes, induzindo à ativação dos linfócitos T, bem como a níveis séricos de testosterona, libido e consequente melhora da potência sexual. Na maioria dos estudos em que o zinco plasmático foi encontrado reduzido, os níveis nos eritrócitos estavam elevados, sugerindo distribuição anormal do mineral e deficiência não verdadeira. Além disso, parece haver uma relação entre anemia e concentrações elevadas de zinco eritrocitário nesses pacientes, pois, em um estudo realizado por Mafra e Cozzolino²⁴, a suplementação de ferro para pacientes pré-dializados, além de corrigir a deficiência nesse mineral, promoveu uma redução nas concentrações de zinco nos eritrócitos e aumentou o percentual de pacientes com valores de zinco plasmáticos normais, indicando que a hipótese de alterações na distribuição do zinco corporal, na presença de anemia por deficiência de ferro, não deve ser descartada²⁴⁻²⁶.

Uma revisão publicada por Lobo *et al.*²⁰ mostrou que pode haver uma associação entre deficiência de zinco e aterosclerose em pacientes com DRC, pois como as funções antioxidantes desempenhadas pelo zinco estão diminuídas nesses pacientes, eles estariam mais propensos ao desenvolvimento da aterosclerose. Além disso, esse grupo observou recentemente que quanto mais baixos os níveis de zinco plasmático em pacientes sob hemodiálise, maiores eram os níveis de LDL eletronegativa (uma partícula citotóxica pró-aterosclerótica) e do fator de necrose tumoral- α (dados não publicados), resultados que confirmam a hipótese anterior de que a deficiência de zinco nesses pacientes poderia ser mais um fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose.

SÓDIO

Para a maioria dos pacientes não dializados, o consumo diário de sódio deve ser de 1 a 3 g/dia, e a ingestão de líquidos, entre 1,5 a 3 L/dia para manter o balanço de sódio e água. Porém, o tratamento deve ser individualizado, e se o paciente tem ganho excessivo de sódio e água, há necessidade da introdução de diurético potente⁷.

COBRE

O cobre faz parte das enzimas oxigenases, importantes para tecidos conectivos, ossos, veias e para a síntese de hemoglobina. Além disso, apresenta função antioxidante, fazendo parte de CuZn-SOD, ceruloplasmina e tioneínas intracelulares. No plasma, grande parte do cobre está ligada à ceruloplasmina e nos eritrócitos, à SOD. Nos pacientes renais crônicos foram observadas concentrações elevadas de cobre, não acompanhadas do aumento na ceruloplasmina^{9,11}. Por outro lado, outros estudos observaram, além dos altos níveis de cobre, aumento da ceruloplasmina em pacientes com DRC¹¹. A hipercupremia também foi descrita por Hasanato¹⁰. As concentrações séricas de cobre, zinco, selênio e magnésio foram analisadas em 37 pacientes com DRC e verificaram-se níveis reduzidos de zinco, selênio e magnésio e elevados de cobre, que poderiam estar correlacionados com o grau de falência renal⁴⁰. Além das alterações nas concentrações de zinco, cálcio e magnésio em 20 pacientes com DRC, também foram observadas concentrações elevadas de cobre nos eritrócitos. O aumento na concentração do cobre pode ser decorrente da contaminação pelo dialisado, e isso pode provocar gosto metálico na boca, vômitos, náuseas, dor epigástrica, dor de cabeça, diarreia, hemólise e, em casos mais graves, anúria e hipotensão. É possível que a DRC altere o metabolismo hepático do cobre, entretanto também tem sido sugerido que a deficiência em zinco pode resultar no aumento da absorção de cobre no intestino.

MAGNÉSIO

As pesquisas sobre magnésio em pacientes com DRC são controversas. Alguns estudos mostram concentrações elevadas e outros deficiência de magnésio nos pacientes com DRC, o que ocorre, provavelmente, por causa das diferenças nas metodologias e nos protocolos experimentais¹.

O magnésio também tem sido estudado nesses pacientes como quelante de fósforo, e os estudos têm mostrado que, apesar de o carbonato de magnésio ser menos eficaz que o carbonato de cálcio, pode diminuir a exposição do paciente ao cálcio. Além disso, o magnésio parece prevenir a calcificação vascular, arritmias e aterosclerose nesses pacientes. A deficiência de Mg pode estar associada a menor qualidade do músculo em pacientes em HD²⁹. No entanto, mais estudos são necessários para entender os riscos e benefícios da administração de magnésio na DRC^{12,13}.

MANGANÊS

Este é um elemento-traço de transição associado a grande número de enzimas, como hidroxilases, quinases, descarboxilases e transferases. Sua deficiência pode causar retardo no crescimento, anormalidades esqueléticas, ataxia e defeitos no metabolismo de lipídios e de carboidratos. Alguns estudos mostram baixas concentrações desse mineral nos pacientes urêmicos que estariam relacionadas com a depuração de creatinina e com os níveis de proteínas plasmáticas. Porém, há também outros trabalhos que relatam níveis normais de manganês nesses pacientes.

NÍQUEL

As funções fisiológicas desse mineral ainda não são bem entendidas. Porém, ele parece ter um papel em algumas reações enzimáticas (hidrólise e reações redox). A ingestão excessiva pode resultar em degeneração do músculo cardíaco, do cérebro, dos pulmões, do fígado e dos rins. Em alguns pacientes urêmicos, foi observado aumento das concentrações de níquel²³, porém outros trabalhos mostram níveis reduzidos em pacientes hemodialisados. Nenhuma anormalidade específica para os pacientes renais tem sido descrita.

CÁDMIO

Os pacientes renais crônicos estão predispostos à contaminação por metais pesados, já que não são capazes de eliminar os resíduos tóxicos em consequência da diminuição da função renal. Vários estudos^{3,5,11} têm observado elevadas concentrações de cádmio no sangue de pacientes sob hemodíalise e Hsu *et al.*¹¹ e observaram que essa elevada concentração pode estar relacionada com inflamação, bem como com desnutrição nesses pacientes.

Uma das principais causas para esse aumento dos níveis de cádmio é a contaminação da água de diálise (dialisato)⁵. Além disso, como o tabagismo é um importante fator de incremento de cádmio no organismo, Kazi *et al.*¹³, em uma pesquisa realizada para avaliar a exposição ambiental e ocupacional por metais pesados, observaram que os níveis de cádmio eram maiores em pacientes renais fumantes quando comparados aos não fumantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel dos elementos-traço nos pacientes renais ainda não foi totalmente caracterizado. Várias anormalidades referentes ao acúmulo, bem como à deficiência de relevância clínica, têm sido estudadas. Assim, para prevenir algumas das complicações que geralmente aparecem nos pacientes renais, é muito importante avaliar o estado nutricional desses indivíduos em relação a alguns dos minerais descritos. A suplementação com os elementos-traço poderia ser indicada quando houvesse confirmação da deficiência e dos efeitos positivos desses minerais na qualidade de vida do paciente. Infelizmente, ainda não se conhecem totalmente os mecanismos de ação desses minerais em tais condições patológicas e o quanto a suplementação poderia ser benéfica ou não nesses casos. Assim, mais estudos com essa finalidade são necessários. Aparentemente, com exceção do ferro, não parece haver evidência da necessidade de doses suplementares rotineiras desses elementos. Apenas um estudo minucioso da ingestão alimentar dos pacientes correlacionado com medidas bioquímicas acuradas e pesquisas de suplementação muito bem

monitoradas poderão trazer resultados de importância para a melhoria de qualidade da vida de pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALON, I. et al. Intracellular magnesium in elderly patients with heart failure: Effects of diabetes and renal dysfunction. *J. Trace Elem. Med. Biol.* v. 20, p. 221-2, 2006.
2. AVASTHI, G. et al. Copper, zinc, calcium and magnesium in chronic renal failure. *J. Assoc. Physicians India*, v. 39, p. 531-4, 1991.
3. BARSOTTI, G. et al. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 13, n. 13 (suppl. 8), p. 49-52, 1998.
4. BENOMINI, M. et al. Effects of zinc supplementation in chronic haemodialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 8, p. 1116-68, 1993.
5. BONFORTE, G.; SURIAN, M.; DOZIO, B.; et al. Plasma or whole blood concentrations of trace elements in patients treated by haemodiafiltration with on-line prepared substitution fluid. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v. 13, p. 29-33, 1998.
6. CALVO, M. S. Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *J. Nutr.*, p. 1627-33, 1993.
7. CHEN, B. et al. Selenium, lead, and cadmium levels in renal failure patients in China. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 131, n. 1, p. 1-12, 2009.
8. DRUEKE, T. B. Anomalies of phosphate and calcium metabolism in chronic renal insufficiency. *Rev. Prat.*, Paris, v. 48, p. 1207-12, 1998.
9. FISHBANE, S.; MAESAKA, J. Iron management in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 29, n. 3, p. 319-33, 1997.
10. GILMOUR, E. R. et al. Trace elements and vitamins in renal disease. In: MITCH, W. E.; KLAHR, S. *Handbook of nutrition and the kidneys*. 3. ed. Lippincot-Raven, p. 107-22, 1998.
11. HSU, C. et al. Association of environmental cadmium exposure with inflammation and malnutrition in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 24, p. 1282-1286, 2009.
12. KANBAY, M.; GOLDSMITH, D.; UYAR, M. E.; et al. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Blood Purif.* v. 29, p. 280-92, 2010.
13. KAZI, T.G. et al. Estimation of toxic metals in scalp hair samples of chronic kidney patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 127, p. 16-27, 2009.
14. KOPPLE, J. D. Nutritional management of nondialysed patients with chronic renal failure. In: KOPPLE, J. D.; MASSRY, S. G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, p. 97, 1997.
15. KRACHLER, M.; WIRNSBERGER, G. H. Long-Term Changes of Plasma Trace Element Concentrations in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purification*, v. 18, p. 138-43, 2000.
16. LEE, S. H.; HUANG, J. Q.; HUNG, K. Y.; et al. Trace Metals Abnormalities in Hemodialysis Patients: Relationship with Medications. *International Society for Artificial Organs*, v. 24, n. 11, p. 841-4, 2000.

17. LIN, T. H. et al. Trace elements and lipid peroxidation in uremic patients on hemodialysis. *Biol. Trace Elem. Res.*, Clifton, v. 51, n. 3, p. 277-83, 1996.
18. LOBO, J.C.; STOCKLER-PINTO, M.B.; FARAGE, N.E. et al. Reduced plasma zinc levels, lipid peroxidation, and inflammation biomarkers levels in hemodialysis patients: implications to cardiovascular mortality. *Ren Fail.* v. 35, n. 5, p. 680-5, 2013.
19. LOBO, J. C.; FARAGE, N. E.; ABDALLA, D. S.; ET AL. Association between circulating electronegative low-density lipoproteins and serum ferritin in hemodialysis patients: a pilot study. *J. Ren. Nutr.*, v. 22, n. 3, p. 350-6, 2012.
20. LOBO, J. C.; TORRES J. P. M.; FOUQUE, D.; et al. Zinc deficiency in Chronic Kidney Disease: Is there a Relationship with Adipose Tissue and Atherosclerosis? *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 135, n. 1-3, p. 16-21.
21. LORENZO, V. et al. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone elderly hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 37, p. 1260-8, 2001.
22. MACDOUGALL, I. C. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int.*, v. 55, suppl. 69, p. 61-6, 1999.
23. MAFRA, D. *Anemia na insuficiência renal crônica e suas implicações na distribuição do zinco corporal*. São Paulo, 2001, 160p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
24. MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. *Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco em pacientes com insuficiência renal crônica*. São Paulo, 1999, 95p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
25. MAFRA, D.; COZZOLINO, S.M. Erythrocyte zinc and carbonic anhydrase levels in nondi-alyzed chronic kidney disease patients. *Clin Biochem.* v. 37, n. 1, p. 67-71, 2004.
26. MAFRA, D. et al. Deficiência de Zn em pacientes sob hemodiálise. *Cad. Nutr Sban*, v. 15, p. 1-9, 1998.
27. MORTON, A. R.; HERCZ, G. Calcium phosphorus and vitamin D metabolism in renal disease and chronic renal failure. In: KOPPLE, J. D.; MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, p. 341-69.
28. NKF-DOQI. *Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure*. Nova York: National Kidney Foundation, 1997.
29. OKAZAKI, H.; ISHIMURA, E.; OKUNO, S.; et al. Significant positive relationship between serum magnesium and muscle quality in maintenance hemodi-alysis patients. *Magnes Res.*, v. 26, n. 4, p.182-7, 2013.
30. RAGGI, P. et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 39, p. 695-701, 2002.
31. RICHARD, M. J. et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron*, v. 57, p. 10-5, 1991.
32. RITZ, E. The clinical management of hyperphosphatemia. *J. Nephrol.*, v. 18, p. 221-8, 2005.
33. SANCHEZ, C. P. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Sem. Nephrol.*, v. 21, p. 441-50, 2001.

34. SILVERBERG, D. S. et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int.*, v. 55, suppl. 69, p. 79-85, 1999.
35. SPIEGEL, D. M. The role of magnesium binders in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*. v. 20, n. 4, p. 333-6, 2007.
36. STOCKLER-PINTO, M. B. et al. Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. *Nutrition*, v. 26, n. 11-12, p. 1065-69, 2010.
37. STOCKLER-PINTO, M. B.; MALM, O.; MORAES, C.; et al. A Follow-up Study of the Chronic Kidney Disease Patients Treated with Brazil Nut: Focus on Inflammation and Oxidative Stress. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Nov 14. [Epub ahead of print]
38. SUNDER-PLOSSMANN, G.; HÖRL, W. H. Erythropoietin and iron. *Clin. Nephrol.*, v. 47, n. 3, p. 141-57, 1997.
39. TETTA, C. et al. Vascular calcifications as a footprint of increased calcium load and chronic inflammation in uremic patients: a need for a neutral calcium balance during hemodialysis? *Int. J. Artif. Organs.*, v. 25, p. 18-26, 2002.
40. VANHOLDER, R. et al. Trace element metabolism in renal disease and renal failure. In: KOPPLE, J. D.; MASSRY, S.G. *Nutritional management of renal disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, p. 97.
41. ZIMA, T. et al. Trace elements in end-stage renal disease. *Blood Purif.*, v. 17, p. 187-98, 1999.



NUTRIENTES E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Bárbara Rita Cardoso
Sílvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A história da doença de Alzheimer (DA) teve início em 1901, quando o médico Alois Alzheimer encontrou uma paciente com 51 anos e descreveu suas condições neuropsicológicas, enfatizando sua perda de memória.

Alzheimer acompanhou a paciente até seu óbito e, na autópsia, pôde observar a formação de placas e emaranhados no cérebro, principais características da doença que recebeu o nome do médico⁷⁶.

Embora a doença tenha sido identificada há mais de 100 anos, pesquisas relacionadas aos seus sintomas, causas e fatores de risco tiveram início apenas nos últimos 30 anos². Hoje, porém, essa enfermidade é considerada a forma mais comum de demência, sendo responsável por 60 a 80% dos casos². Acredita-se que em 2010 havia 35,6 milhões de pessoas com demência no mundo, e dados de uma grande metanálise realizada por Prince *et al.*⁸⁹ permitem fazer uma projeção de que esse número dobre a cada 20 anos, chegando a 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050. O Brasil se encontra entre os nove países do mundo com maior prevalência de demência, ficando atrás de China, Estados Unidos, Índia, Japão, Alemanha, Rússia, França e Itália⁸⁹.

De acordo com os critérios estabelecidos pela quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V)³, a DA encontra-se na categoria de ‘transtornos neurocognitivos maiores’, caracterizados por perda de memória, linguagem ou aprendizado, afetando a independência para realização das atividades da vida diária. Ainda, o DSM-V inclui o diagnóstico de ‘transtorno neurocognitivo menor’, que se assemelha ao comprometimento cognitivo leve e reconhece essa desordem como um possível estágio que antecede a demência. Embora esta não esteja relacionada com comprometimento da independência para a realização das atividades da vida diária, está associada com aumento do risco para demências, em particular DA. Em metanálise que incluiu 13 estudos clínicos envolvendo um total de 4.301 indivíduos, a taxa de conversão anual de comprometimento cognitivo leve para demência foi de 9,6% e, durante todo o período de acompanhamento, 39,2% converteram para demência⁷³.

A DA tem início gradual. O declínio da memória, sobretudo para fatores recentes (memória episódica), e a desorientação espacial – aspectos cognitivos em grande parte dependentes da formação hipocampal –, apresentam-se como sinais iniciais. Esses sintomas, que interferem significativamente nas atividades da vida diária, se instalam de forma insidiosa, com piora lenta e progressiva, embora períodos de relativa estabilidade clínica possam ocorrer. Alterações de linguagem (principalmente anomia), distúrbios de planejamento (funções executivas) e de habilidades visuoespaciais surgem com a evolução do quadro¹³. A progressão da doença varia entre os indivíduos, porém observa-se que nos estágios mais avançados há comprometimento de atividades básicas como tomar banho, vestir-se e reconhecer familiares, e assim o paciente passa a ficar completamente dependente de cuidador².

O fator de risco mais bem relacionado com a DA é a idade; 90% dos casos acontecem após os 65 anos e a maior prevalência da doença ocorre entre a 7ª e a 8ª década de vida. Além disso, doenças cerebrovasculares – como infarto, derrame, isquemia –, histórico de diabetes, hipertensão, tabagismo, dislipidemia e obesidade também apresentam-se como fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença. Por outro lado, estilo de vida saudável com realização de atividade física, maior escolaridade, realização

de atividades que estimulam o cérebro e envolvimento em atividades sociais e intelectuais associam-se com redução de risco^{53,81,84}.

Muitos estudos têm identificado genes relacionados com a DA. Alguns deles desempenham um papel essencial na predisposição para a instalação precoce da doença, como o gene da proteína precursora do β -amiloide (PPA) e os genes da presenilina 1 (PS1) e o da presenilina 2 (PS2), proteínas de membrana celular. Enquanto isso, muitos pesquisadores apontam que polimorfismos nos genes da apolipoproteína E e α -2-macroglobulina podem determinar suscetibilidade para a doença de início tardio^{11,27}.

Essa doença neurodegenerativa é caracterizada patologicamente pela morte de neurônios e perda de conexões sinápticas em regiões específicas do cérebro; pela deposição extracelular de proteína β -amiloide (β A), formando placas neuríticas; e precipitação intracelular de proteína tau hiperfosforilada, responsável pela formação dos emaranhados neurofibrilares intraneurais^{17,23}.

A proteína PPA pode seguir duas vias distintas: a) via não amiloidogênica, que corresponde a 90% da metabolização da PPA, e envolve inicialmente a clivagem dessa proteína por metaloproteinase dependente de zinco denominada α -secretase, seguida pela ação da γ -secretase. Como resultado da ação dessas duas secretases, tem-se um fragmento intracelular, que é facilmente liberado no citosol, e outro extracelular, denominado p3, que é liberado no meio extracelular. Visto que a α -secretase cliva a PPA dentro da região β A, previne assim a formação dessa proteína; b) via amiloidogênica, em que a PPA é clivada pela enzima β -secretase no sítio terminal da sequência da β A e posteriormente pela γ -secretase. Como resultado desse processo, tem-se a liberação, no meio extracelular, de uma molécula insolúvel de β A com 38 a 43 resíduos de aminoácidos, e outra molécula intracelular denominada AICD, que parece também ter efeito importante na patogênese do DA (Figura 49.1)^{78,79,85}.

Na DA, há um desbalanço entre a produção e o *clearance* da β A, uma vez que essa proteína insolúvel, quando depositada no meio extracelular, é capaz de se aglomerar e formar as placas senis. A presença de β A se relaciona com diminuição da produção energética nos neurônios por alterar o DNA mitocondrial e contribuir para inibição da cadeia transportadora de

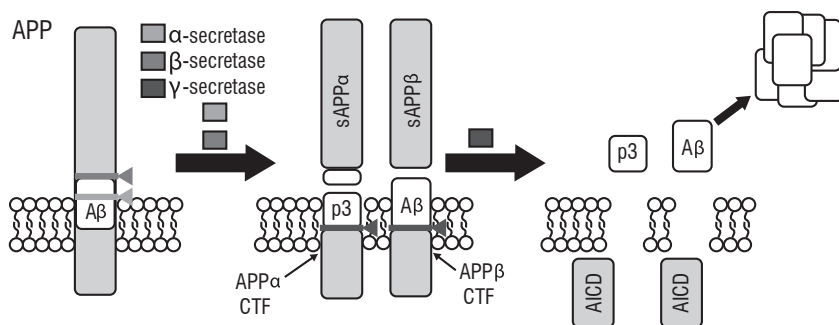


Figura 49.1. Clivagem da proteína precursora da β -amiloide (PPA). Inicialmente, a PPA é clivada pela α -secretase (via não amiloidogênica) ou β -secretase (via amiloidogênica), e posteriormente pela γ -secretase. Na via não amiloidogênica, tem-se como resultado a liberação da molécula p3 e de outro peptídeo intracelular, enquanto a via amiloidogênica resulta na formação de β -amiloide insolúvel e um fragmento intracelular denominado AICD⁵⁹.

elétrons, além de reduzir a neurogênese. Assim, observa-se que esta proteína desencadeia o estresse oxidativo, contribuindo assim para a disfunção celular e subsequente morte neuronal^{66,115}.

Paralelamente a esse processo, ocorre a hiperfosforilação da proteína tau. A fosforilação dessa proteína é induzida pela presença da β A, embora alguns pesquisadores também observem que esse processo possa ocorrer independentemente da β A¹¹⁷. A hiperfosforilação da tau tem início dentro da célula e leva ao sequestro de proteínas tau normais e de outras proteínas associadas ao microtúbulo. Assim, a formação dos emaranhados neurofibrilares causa uma desorganização dos microtúbulos e consequente dano no transporte pelos axônios, comprometendo a função neuronal (Figura 49.2)^{92,111}

O diagnóstico de DA é realizado com base nos critérios estabelecidos pelo National Institute on Aging e Alzheimer's Association⁶⁹, que consideram história clínica, aspectos cognitivos e alteração de biomarcadores. A Academia Brasileira de Neurologia⁴⁷, que endossa os critérios do National Institute on

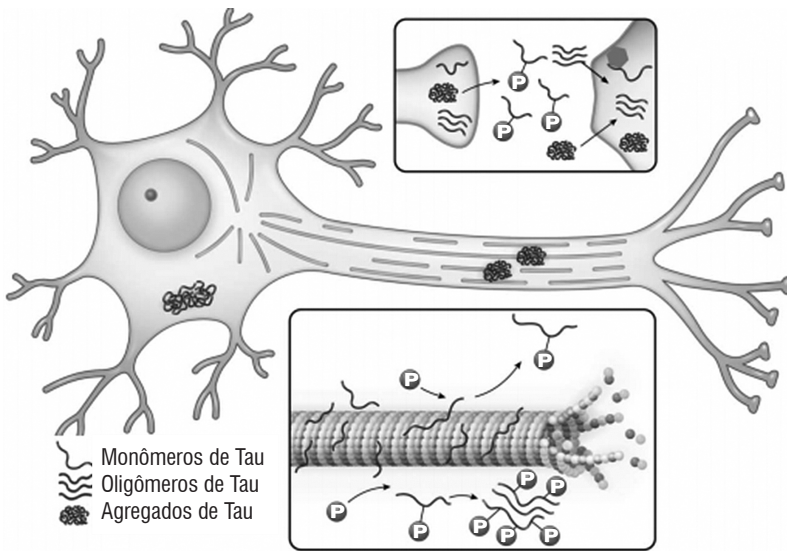


Figura 49.2. Hiperfosforilação da proteína tau. A proteína tau é constituinte do microtúbulo, e o processo de hiperfosforilação induz sua desestabilização, causando deficiência no transporte axonal. A proteína tau hiperfosforilada se agrega, formando oligômeros e agregados, denominados emaranhados neurofibrilares. Quando estes se encontram no axônio ou nos dendritos, congestionam o transporte axonal¹¹⁷.

Aging e Alzheimer's Association, ressalta ainda a necessidade da realização de exame de imagem, como tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio, para excluir outras etiologias ou comorbidades.

VITAMINAS B₆, B₁₂ E ÁCIDO FÓLICO

A associação entre a deficiência de vitaminas do complexo B, particularmente folato, piridoxina e cobalamina, e o comprometimento cognitivo tem sido estudada principalmente em relação ao aumento das concentrações de homocisteína⁸⁶.

Estudos sugerem que a hiper-homocisteinemia precede o desenvolvimento da DA, já que a homocisteína é um fator de risco conhecido para doenças cardiovasculares, aumento do estresse oxidativo e apoptose neuronal, mecanismos intimamente ligados ao envelhecimento cerebral³⁶. Dessa maneira, algumas pesquisas vêm mostrando que a homocisteína parece desenvolver papel neurotóxico por prejudicar a reparação do DNA nos neurônios, aumentando sua suscetibilidade aos danos causados pelo estresse oxidativo gerado pelas placas neuríticas e, assim, levando-os à apoptose^{29,86}. Mais recentemente, Hooshmand *et al.*⁵² verificaram que níveis elevados de homocisteína se associavam positivamente com a presença de emaranhados neurofibrilares até dez anos depois, em análise *post mortem*, sugerindo que o papel da homocisteína sobre a formação de aglomerados de proteína tau tem efeito prolongado. Adicionalmente, outros estudos mostraram que a concentração sérica de homocisteína se associa negativamente com o volume do hipocampo²⁶ e da massa cinzenta em diversas áreas cerebrais⁶⁷. Tais estudos reforçam a associação entre hiper-homocisteinemia e aumento de risco para DA, conforme observado por Oulhaj *et al.*⁸³, Nazef *et al.*⁸⁰ e Lorius *et al.*⁶¹.

Uma vez que as vitaminas B₆, B₁₂ e folato são essenciais para o bom funcionamento do metabolismo da metionina, a deficiência dessas vitaminas pode causar um desbalanço que acarreta em diminuição da S-adenosil-metionina paralelamente ao acúmulo de S-adenosil-homocisteína, levando assim ao aumento da produção de homocisteína^{39,90}.

Engelborghs *et al.*³⁹ realizaram um estudo com pacientes diagnosticados com DA e encontraram uma relação positiva entre os níveis de folato e vitamina B₁₂ com o grau de cognição avaliado por meio de testes específicos. Já Kado *et al.*⁵⁶ avaliaram idosos saudáveis a fim de investigar se a associação entre homocisteína e função cognitiva poderia ser confundida pelo estado nutricional de vitaminas relacionadas ao metabolismo da metionina. Para isso, avaliaram os níveis plasmáticos de homocisteína, folato, vitaminas B₆ e B₁₂ e observaram que os indivíduos com altos níveis de homocisteína e baixas concentrações de folato e vitamina B₆ apresentavam piores índices de cognição. Após ajustar todas as variáveis, os pesquisadores puderam verificar que os indivíduos com menores níveis de folato apresentavam maior

risco para declínio cognitivo, enquanto que Nazef et al.⁸⁰ afirmaram que a associação entre hiper-homocisteinemia e o risco para DA é potencializada pela deficiência de vitamina B₁₂.

Os efeitos da suplementação com ácido fólico na redução dos níveis de homocisteína são conhecidos, mas essa relação parece ser caracterizada por um platô, ou seja, acima de uma certa dosagem de suplementação não há efeito adicional na diminuição da homocisteína circulante^{29,86}. Além disso, alguns estudos não conseguiram estabelecer relação positiva entre a suplementação com vitaminas B₆ e B₁₂ e melhora dos aspectos cognitivos em indivíduos saudáveis ou cognitivamente prejudicados³⁷. Nesse sentido, Aisen et al.¹ suplementaram 409 indivíduos com DA, cujos níveis de homocisteína eram adequados, com 5 mg/dia de folato, 25 mg/dia de vitamina B₆ e 1 mg/dia de vitamina B₁₂ durante 18 meses. Apesar de a suplementação com essas vitaminas refletir em diminuição de 20 a 25% nos níveis de homocisteína, os indivíduos suplementados não apresentaram retardo na evolução do declínio cognitivo, sugerindo, assim, que quando os indivíduos apresentam valores normais para homocisteína não há indicação para suplementação. O estudo de Van der Zwaluw et al.¹¹¹ apresentou resultados semelhantes, em que a suplementação durante dois anos com ácido fólico e B₁₂ não beneficiou o desempenho cognitivo de idosos com hiper-homocisteinemia.

Uma grande metanálise que utilizou dados de 11 estudos, incluindo assim mais de 20 mil pacientes, concluiu que a suplementação com ácido fólico, B₆ e B₁₂ para redução dos níveis de homocisteína não tem impacto na cognição em idosos com ou sem doenças vasculares²⁸. Assim, percebe-se que há poucas evidências para justificar o tratamento do declínio das funções cognitivas com a suplementação desses nutrientes, conforme já mencionado em estudos prévios^{37,86}.

METAIS: ZINCO, COBRE, FERRO E ALUMÍNIO

A interação entre proteína β A e metais de transição como ferro, zinco e cobre tem sido associada à fisiopatologia da DA, uma vez que estudos mostram

que o zinco livre no fluido extracelular induz à deposição de β A, provocando sua coprecipitação com cobre e ferro. Além desses metais, o alumínio é encontrado em quantidades significativas nas placas neuríticas de portadores da DA, embora seja mais associado aos emaranhados neurofibrilares^{16,44,120}.

O cérebro controla a homeostase dos metais como parte do processo fisiológico, já que esses íons desempenham papel importante nas atividades neuronais. Nos indivíduos portadores da DA, sugere-se que ocorra uma distribuição anormal dos íons no cérebro, com quantidades aumentadas de cobre, zinco, ferro e alumínio. Possivelmente, tais anormalidades estão ligadas à cascata de eventos que gera a ligação inesperada dos metais à β A, resultando em estresse oxidativo e formas modificadas dessa proteína^{16,100}. Em condições normais, é esperado que a proteína β A seja pouco ligada ao zinco. No entanto, a elevação da concentração deste zinco livre no espaço extracelular, evento encontrado na DA, pode levar à saturação dos sítios com afinidade por zinco na PPA e na β A. Como consequência, ocorre a inibição da clivagem da PPA pela enzima α -secretase, promovendo a formação de β A e também o aumento de sua meia-vida por protegê-la contra o ataque de enzimas proteolíticas^{33,44} (Figura 49.3).

Entretanto, a oxidação da proteína β A por cobre parece ser o primeiro passo na sua liberação para posterior precipitação por zinco. O cobre interage com a proteína de duas maneiras: mediando sua agregação sob condições ácidas fracas e servindo como seu cofator, facilitando a geração de estresse oxidativo^{42,44}.

A atuação do ferro na DA ainda não está muito clara. Alguns autores não reconhecem que esse mineral interaja diretamente com a β A¹⁰⁰, enquanto outros afirmam que a contribuição do ferro para a DA é similar à do cobre, ou seja, induzindo à agregação da β A e potencializando sua neurotoxicidade, porém de forma menos intensa^{13,42}.

Os metais parecem mediar a toxicidade da proteína β A em culturas de neurônios a partir da modulação do estresse oxidativo produzido por essa proteína. A proteína β A apresenta grande afinidade pelos íons Cu^{2+} , Zn^{2+} e Fe^{3+} e rapidamente reduz Cu^{2+} e Fe^{3+} a Cu^+ e Fe^{2+} respectivamente, gerando radicais livres, os quais aumentam a toxicidade da proteína β A⁴². Por outro

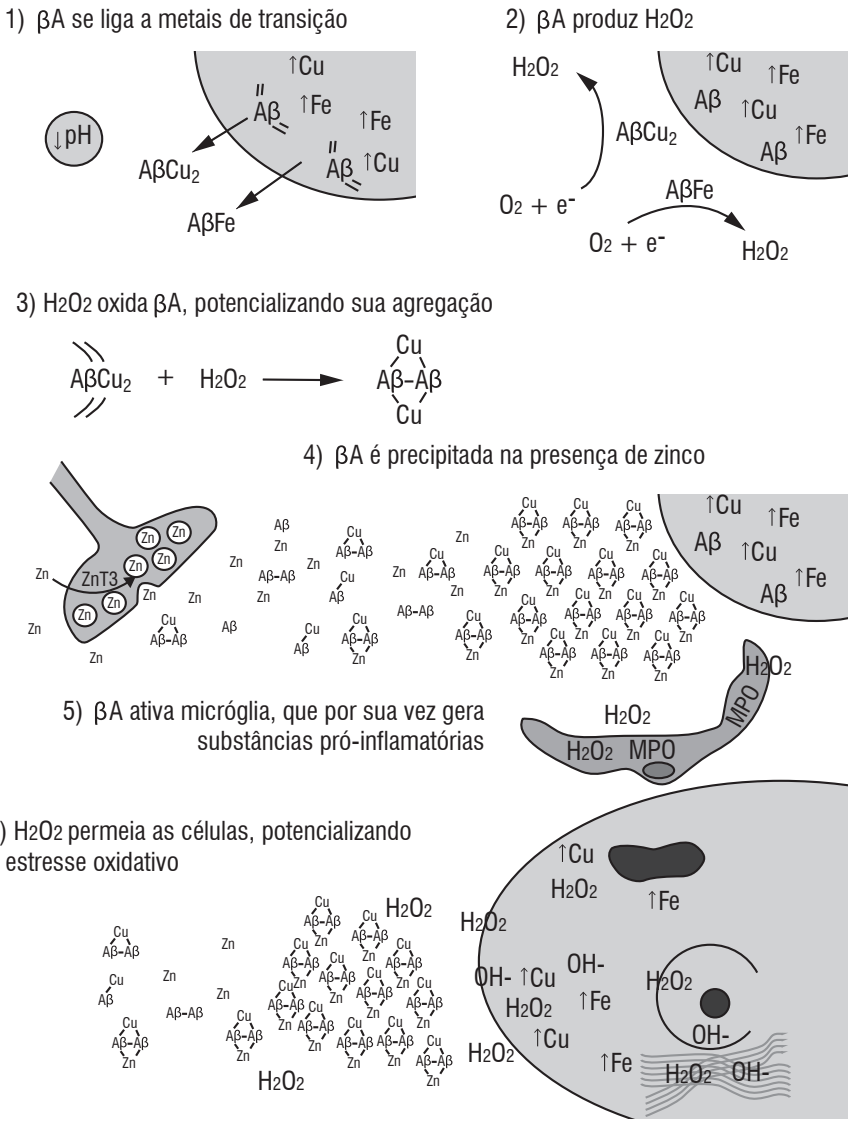


Figura 49.3. Desequilíbrio de metais no sistema nervoso central associado à doença de Alzheimer¹⁶.

lado, há evidências de que o Zn^{2+} livre no interstício cerebral desempenhe papel antioxidante por competir com o cobre por sítios ativos na βA .

Estudos que buscam associar o *status* de cobre com risco para DA sugerem que, embora os níveis totais desse metal não estejam alterados, indivíduos com DA tendem ao aumento dos níveis de cobre livre, ou seja, não ligado à ceruloplasmina¹⁰³⁻¹⁰⁵. Sob esse aspecto, é importante ressaltar que o cobre orgânico, que se encontra ligado a proteínas, é naturalmente metabolizado pelo fígado, enquanto o cobre inorgânico, proveniente principalmente dos encanamentos de água e de suplementos alimentares, não é totalmente metabolizado e contribui para a *pool* de cobre livre, podendo também facilmente atravessar a barreira hematoencefálica¹⁰⁶.

Ainda que o zinco atenua a atividade neurotóxica da βA , esse mecanismo não é eficiente para neutralizar todo o efeito maléfico da proteína^{32,42} e, dessa maneira, os níveis de zinco no cérebro tendem a se correlacionar positivamente com o número de placas de βA e com a gravidade da doença⁷. Contrariamente, Baum *et al.*⁷ observaram menores níveis séricos desse mineral em pacientes com DA quando comparados com indivíduos neurologicamente saudáveis. Tais observações se justificam pelo fato de que, para a formação das placas neuríticas, ocorre uma demanda muito grande por zinco, causando assim uma depleção do mineral em outros compartimentos. Porém, a literatura ainda não apresenta consenso quanto aos benefícios da suplementação com zinco para pacientes com DA, de modo que esta só é recomendada mediante deficiência nutricional comprovada por exames bioquímicos⁶⁰.

A literatura estabelece uma relação entre o alumínio e a etiologia da DA³¹, porém, alguns trabalhos se mostram controversos. Murayama *et al.*⁷⁷ observaram uma degeneração neurofibrilar induzida por alumínio em coelhos, acompanhada pela redução da atividade da colina acetiltransferase, assim como pela diminuição de serotonina e noradrenalina. O alumínio também parece estar envolvido em mecanismos relacionados à formação da memória, de forma a danificá-los. Banks *et al.*⁴ observaram que esse metal afeta alguns aspectos da permeabilidade da barreira hematoencefálica, prejudicando na homeostase cerebral. Walton¹¹³, ao analisar o tecido cerebral proveniente de autópsia, encontrou relação entre alumínio e emaranhados neurofibrilares

e propôs duas hipóteses para tal associação: os emaranhados neurofibrilares são formados independentemente do alumínio e atraem esse metal para agregação, ou o alumínio está envolvido na formação dos emaranhados. Contrariando esses resultados, Mirozoki *et al.*⁷² não detectaram participação do alumínio na formação de emaranhados neurofibrilares em ratos.

É possível que as evidências contrárias à relação do alumínio com a DA sejam resultado de falha nas observações de exposição desse metal em curto e longo prazos, uma vez que a concentração de alumínio no cérebro é tempo-dependente. Além disso, é importante avaliar se o acúmulo de alumínio no cérebro é proveniente da alimentação, do ambiente ou de suscetibilidades genéticas que aumentam a captação de alumínio. Nesse sentido, Polizzi *et al.*⁸⁸ avaliaram os níveis séricos de metais pesados em funileiros aposentados há pelo menos 10 anos e compararam os valores com os apresentados por operários. Os funileiros, que durante o período de trabalho eram expostos ao pó de metais pesados, apresentaram níveis de alumínio e ferro quase duas vezes superiores aos níveis apresentados pelos operários. Em contrapartida, os funileiros aposentados apresentaram pior pontuação nos testes cognitivos, sugerindo que a exposição a metais pesados, em longo prazo, pode predispor os indivíduos ao desenvolvimento de desordens cognitivas, que podem, por sua vez, culminar na DA.

ANTIOXIDANTES: VITAMINA C, VITAMINA E E SELÊNIO

O desequilíbrio na relação entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes do organismo, com aumento do primeiro, está intimamente ligado a doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Nesse sentido, estudos mostram que a oxidação da célula é o primeiro processo que antecede essa enfermidade^{23,122}.

O sistema nervoso central é particularmente vulnerável aos danos causados pelos radicais livres por apresentar alto consumo de oxigênio, grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados (altamente oxidáveis) e nível di-

minuído de enzimas antioxidantes quando comparado a outros tecidos^{14,27,30}. Dessa forma, com o avanço da idade, o cérebro sofre mudanças morfológicas e funcionais, afetando as árvores de dendritos e sinapses, neurotransmissão, circulação e metabolismo. Em um círculo vicioso, esses fatores produzem desintegração cerebral com comprometimento do metabolismo neuronal, deficiência mitocondrial e falha na degradação de proteínas, induzindo à atrofia cerebral com diminuição da memória e da atividade cognitiva. Além disso, existe uma tendência a aumentar as reações que produzem espécies reativas de oxigênio (EROs) paralelamente a uma diminuição dos processos que defendem o organismo dessas moléculas reativas. Dessa maneira, a idade encontra-se intimamente ligada ao aparecimento e à progressão da DA^{54,68,122}.

Estudos sugerem que a β A eleva o estresse oxidativo por meio do aumento da peroxidação lipídica. Com isso, a concentração de íons de cálcio livre aumenta, levando à apoptose da célula, e a peroxidação lipídica parece preceder a formação dos emaranhados neurofibrilares intraneurais^{23,68,70}. Assim, estudos *in vitro* apontam indícios de que os emaranhados neurofibrilares também estejam associados ao estresse oxidativo¹¹⁰.

De maneira geral, o estresse oxidativo no cérebro de pacientes com DA está manifestado pelo aumento da oxidação proteica, peroxidação lipídica, oxidação do DNA e RNAm e formação de espécies reativas de oxigênio^{12,63,101}. Uma vez que se reconhece o papel do estresse oxidativo na etiologia da DA, pesquisas têm focado sua atenção na redução desse estresse por meio do consumo de antioxidantes. Com isso, pretende-se encontrar os benefícios associados à redução do risco e modificação do curso das demências, embora os trabalhos ainda se mostrem conflitantes⁵¹.

Muitos estudos têm explorado a relação entre as concentrações plasmáticas de antioxidantes e a cognição. Alguns trabalhos encontraram baixos níveis de antioxidantes no plasma de indivíduos com comprometimento cognitivo e DA⁹⁶, porém a interpretação desses resultados é complicada, uma vez que tais elementos podem estar depletados como consequência do aumento do estresse oxidativo que acompanha o envelhecimento e a própria evolução da DA e, assim, as concentrações séricas de antioxidantes poderiam ser um evento primário ou secundário em relação ao consumo alimentar⁶⁵.

In vitro, a vitamina E parece diminuir o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica induzida pela proteína β A e também minimiza a sinalização da cascata inflamatória. Já a vitamina C atua no bloqueio da produção de nitrosaminas por meio da redução de nitritos, mas também afeta a síntese de catecolaminas. Evidências mostram que o consumo de antioxidantes está associado à diminuição de risco para acidente vascular cerebral (AVC) e, uma vez que este se relaciona com o aumento de risco para DA, sugere-se mais um mecanismo pelo qual os antioxidantes podem minimizar os riscos para a DA⁶⁵.

Dados provenientes de dois estudos epidemiológicos prospectivos foram analisados para verificar a influência da dieta no risco de demência. O alto consumo de vitaminas C e E provenientes da alimentação foi associado com menor risco para DA em ambos os trabalhos^{40,75}. Devore *et al.*³⁴, em estudo prospectivo de 9 anos, observaram menor risco para o desenvolvimento de DA entre os indivíduos que apresentavam alto consumo de vitamina E; entretanto, o consumo de vitamina C não foi associado com risco para DA. Nesse sentido, outro estudo conduzido com 4 mil idosos encontrou associação entre a suplementação concomitante de vitaminas C e E com a diminuição da prevalência e a incidência de DA, porém esses resultados não foram observados quando os suplementos foram ingeridos isoladamente.

Várias funções são atribuídas ao selênio, que exerce seu papel por meio de selenoproteínas. Dentre as 25 selenoproteínas já identificadas, algumas têm expressão elevada no sistema nervoso central e estão relacionadas com a DA⁵³.

A selenoproteína P é o maior transportador de selênio, suprindo o mineral em diferentes tecidos para a síntese de outras selenoproteínas. No cérebro, a selenoproteína P interage com um receptor específico para posterior liberação do selênio, disponibilizando-o para a síntese de selenoproteínas que desempenham funções essenciais aos neurônios e às células da glia^{41,120}. A essa selenoproteína também se atribui papel antioxidante, visto que inibe a oxidação de moléculas de lipoproteínas de baixa densidade e é capaz de reduzir hidroperóxidos com a doação de elétrons a partir da glutathione ou da tioredoxina^{15,41,107}. Estudos mostram uma tendência ao aumento de selenoproteína P em pacientes com DA⁷¹, sendo esta identificada juntamente

às placas senis e a emaranhados neurofibrilares⁸, conduzindo pesquisadores a duas hipóteses: a selenoproteína P pode atuar de maneira direta como antioxidante ou, de maneira indireta, transportando selênio para a síntese de outras selenoproteínas antioxidantes. Nesse sentido, Takemoto *et al.*¹⁰⁸ observaram, *in vitro*, que células neuronais expostas aos efeitos oxidativos das placas senis eram protegidas quando na presença de selenoproteína P. Corroborando esses resultados, Du *et al.*³⁸ verificaram que a selenoproteína P é capaz de mediar a homeostase de cobre e zinco no sistema nervoso central, regulando assim a neurotoxicidade das placas senis.

As glutatona peroxidases constituem uma família com cinco enzimas, dentre as quais as isoformas 1 e 4 são amplamente expressas no cérebro, em especial nas células da glia e nos neurônios, e têm como principal função a eliminação de peróxidos^{49,121}. Alguns estudos sugerem que o declínio cognitivo está associado com a redução da atividade da glutatona peroxidase. Nesse sentido, Cardoso *et al.*²⁰, Vural *et al.*¹¹² e Torres *et al.*¹⁰⁹ observaram menor atividade dessa família de enzimas nos pacientes com DA quando comparados a indivíduos saudáveis, enquanto Padudariu *et al.*⁸⁴ verificaram que, além dos pacientes demenciados, aqueles com comprometimento cognitivo leve também apresentavam menor atividade de glutatona peroxidase 1.

A selenoproteína M é uma oxidoredutase tiol-dissulfido localizada no retículo endoplasmático das células, em especial no tecido cerebral. Embora suas funções para o organismo não tenham sido esclarecidas até o momento, estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que essa selenoproteína modula o metabolismo de cálcio intracelular nos neurônios, protege essas células contra os radicais livres e inibe a agregação da proteína β A induzida por zinco^{25,38,93}. Ainda, estudos com animais apontam que o aumento da expressão de selenoproteína M se associa com o aumento da capacidade antioxidante por modular positivamente a glutatona peroxidase e a superóxido dismutase, resultando em menor atividade da γ -secretase^{57,93}.

Dentre as tiorredoxina redutases, as isoformas 1 e 2 destacam-se pela importância no sistema nervoso central. Essas enzimas reduzem peróxidos, modulando o estresse oxidativo, e regulam alguns fatores de transcrição sensíveis ao estado redox, sendo assim importantes para o controle de me-

canismos envolvidos na transcrição celular. Uma vez que as tioredoxina redutases reduzem proteínas que contêm cisteína nas regiões de ligação do DNA, elas conseguem modular a atividade de NF- κ B, AP-1, p53 e receptores de glicocorticoides, controlando assim a apoptose e a divisão celular^{62,99}.

Uma correlação direta entre os níveis de selênio e os estágios da DA ainda não foi estabelecida²², embora os estudos sugiram que a deficiência desse mineral possa ser um risco para as demências^{9,10,48}. Smorgon *et al.*¹⁰² e Vural¹¹² encontraram correlação direta entre concentração de selênio plasmático e nível de função cognitiva e, dessa maneira, os pacientes com DA tiveram níveis reduzidos desse mineral quando comparados ao grupo controle. Corroborando esses resultados, Cardoso *et al.*²⁰ avaliaram os níveis de selênio no plasma, nos eritrócitos e nas unhas de idosos com DA na cidade de São Paulo. Os dados obtidos mostraram que, apesar de o grupo controle, constituído por idosos saudáveis, apresentar deficiência de selênio, os participantes do grupo com DA mostraram níveis muito menores, alarmando os pesquisadores quanto à relação do estresse oxidativo e a deficiência desse mineral antioxidante na doença.

Uma vez que os estudos sugerem que a deficiência de selênio possa estar associada ao risco para o declínio da cognição, Cardoso *et al.*²¹ ofertaram uma castanha-do-brasil – a mais importante fonte alimentar de selênio – para idosos com comprometimento cognitivo leve e observaram que, após os seis meses de intervenção, o *status* de selênio melhorou significativamente, bem como a atividade da glutathione peroxidase. Além dessas observações, verificou-se que o consumo diário de apenas uma castanha-do-brasil, com oferta de cerca de 288,75 μ g de Se, resultou em melhor desempenho em dois testes utilizados para avaliar a cognição, sendo eles fluência verbal e praxia construtiva.

ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

Inflamação neuronal é um dos marcadores fisiopatológicos da DA. A proteína β A é capaz de induzir ativação do fator de transcrição NF κ B, levando

ao aumento da via inflamatória. Além disso, a presença das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares ativa astrócitos e microglias, que ao tentarem proteger o sistema nervoso central, acabam produzindo mediadores inflamatórios, como citocinas, fatores de crescimento e de coagulação, moléculas de adesão, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, óxido nítrico e proteína C-reativa. Essas substâncias, por sua vez, potencializam a produção de PPA e o processamento dessa proteína pela via amiloidogênica, culminando em maior deposição de βA em um círculo vicioso^{50,58,97}.

Estudos ainda são controversos no que diz respeito à associação entre inflamação crônica, avaliada com marcadores periféricos, e o declínio da cognição¹². Porém, visto que a neuroinflamação tem um papel central na DA, a modulação das vias inflamatórias se apresenta como um possível alvo terapêutico para a doença.

As membranas celulares são compostas por diferentes lipídios, incluindo diferentes formas de ácidos graxos poli-insaturados e colesterol. Dessa maneira, a incorporação de ácidos graxos poli-insaturados está relacionada com modificações na fluidez da membrana, aumento do número e da afinidade dos receptores sinápticos e modificação na produção e na atividade dos neurotransmissores. Como consequência, verifica-se que esses ácidos graxos apresentam relação intensa com a neurotransmissão e a plasticidade sináptica, importantes para os processos cognitivos¹¹⁶.

Entretanto, entre os ácidos graxos poli-insaturados há diferentes formas que modulam as respostas celulares de maneiras variadas. Assim, a composição lipídica da membrana celular está relacionada com as condições em que funções neuronais ocorrem, e um desbalanço entre os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 pode resultar no aumento da suscetibilidade aos danos neuronais presentes na DA⁸².

Nesse sentido, destaca-se o papel deletério apresentado pelo ácido araquidônico (AA) na DA. Esse lipídio tem papel fundamental na função sináptica; entretanto, quando presente em concentrações aumentadas, como observado em algumas regiões cerebrais de pacientes com demência, atua como segundo mensageiro na regulação de inúmeros processos metabólicos, incluindo a apoptose e a produção de substâncias pró-inflamatórias^{91,98}.

Em contrapartida, o ácido docosa-hexaenoico (DHA), maior constituinte ômega-3 do cérebro, está relacionado com aumento da expressão gênica de proteínas relacionadas com a neurogênese em algumas regiões cerebrais, incluindo o hipocampo, que é altamente suscetível à morte neuronal na DA. Assim, esse lipídio se mostra eficiente em otimizar a neurogênese, a formação de redes sinápticas e o aumento do volume cerebral⁵⁵.

A proteína β A interage com os lipídios das membranas neuronais, levando à desestabilização das membranas celulares, o que resulta em aumento da neurotoxicidade, tão amplamente observada na DA. Nesse sentido, o DHA participa de alguns mecanismos que resultam na diminuição da formação das placas neuríticas. Esse lipídio regula as ações das enzimas que clivam a PPA, de forma a produzir fragmentos de β A que não são tóxicos; inibe diretamente a fibrilação dessas proteínas, impedindo a formação das placas neuríticas; inibe a cascata inflamatória; e também atua como antioxidante. Já o AA apresenta uma relação diferente com a β A, visto que essa proteína aumenta a liberação de AA a partir dos fosfolipídios de membrana, provocando aumento da inflamação neuronal^{43,55,98}.

A saúde cardiovascular também se mostra importante fator relacionado com a saúde cerebral. Dessa maneira, o ácido eicosapentaenoico (EPA) desempenha um papel fundamental por sua característica antitrombogênica, que permite maior irrigação sanguínea para o cérebro, com maior fornecimento de nutrientes e aumento da taxa de remoção de metabólitos tóxicos. Entretanto, cabe ressaltar que a suplementação com esse nutriente deve ser feita cautelosamente, visto que essa capacidade anticoagulante do EPA pode predispor o indivíduo a sangramentos, sobretudo quando consumido em conjunto com medicamentos que atuam na agregação plaquetária⁵⁵.

Uma vez que as concentrações de ácidos poli-insaturados estão diretamente relacionadas com o consumo alimentar, muitos trabalhos vêm investigando os benefícios provenientes do consumo de ômega-3, tanto a partir de alimentos como também de suplementos alimentares. Barberger-Gateau *et al.*⁵ avaliaram o consumo alimentar de mais de mil indivíduos na França e observaram que aqueles que consumiam peixe ou frutos do mar pelo menos uma vez por semana apresentaram menor risco para DA durante os 7 anos

de estudo. Corroborando esses resultados, outros trabalhos mostraram relação inversa entre o consumo de peixe e óleo de peixe e o risco para DA^{6,74}. Já Devore *et al.*³⁵ acompanharam e avaliaram o consumo alimentar de 5.395 idosos durante 10 anos, e não observaram diferença no risco para DA entre os indivíduos que comem pouco ou muito peixe. Alguns trabalhos foram realizados com indivíduos já acometidos pela DA, a fim de verificar os efeitos da suplementação com ômega-3 na doença. Nesse sentido, ao suplementar pacientes com DA com 1,7 g de DHA e 0,6 g de EPA, Freund-Levy *et al.*⁴⁶ não observaram retardo do declínio cognitivo decorrente da doença, entretanto, observaram melhora dos sintomas depressivos⁴⁵. Os estudos encontrados na literatura apresentam resultados conflitantes, possivelmente em decorrência do estágio da doença em que se encontram os participantes do estudo e da dosagem utilizada, nos casos de suplementação. Em metanálise publicada em 2015, Wu *et al.*¹¹⁸ verificaram que o alto consumo de ômega-3 não se associa significativamente à redução do risco para demências, embora seus benefícios para a saúde sejam reconhecidos. Porém, os autores sugerem que o consumo de pelo menos 500g de peixe por semana esteja associado a uma redução de risco em torno de 36% para a DA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a nutrição desempenha um papel importante na função cognitiva, mas pesquisas mais refinadas ainda são necessárias para esclarecer o impacto real da dieta sobre o risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, bem como sua ação no curso da doença quando já estabelecida.

Porém, visto que o diagnóstico da DA é muitas vezes realizado tardiamente, quando alterações fisiopatológicas múltiplas e irreversíveis já estão presentes, ressalta-se a importância da sua prevenção. Sob esse aspecto, preconiza-se uma alimentação equilibrada e variada para todas as faixas etárias, uma vez que os estudos mostram que o efeito dos alimentos parece ser mais relevante que o dos suplementos. Isso provavelmente se deve ao fato de que

os alimentos contêm componentes bioativos e fitoquímicos com qualidade e proporção diferentes dos suplementos, com capacidade para potencializar a ação dos nutrientes por meio de efeitos agonistas ou antagonistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AISEN, O. S.; SCHNEIDER, L. S.; SANO, M.; et al. High-Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, v. 300, n. 15, p. 1774-83, 2008.
2. ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, v. 10, p. e47-e92, 2014.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
4. BANKS, W. A. et al. Aluminum complexing enhances amyloid b protein penetration of blood brain barrier. *Brain research*. v. 1116, p. 215-21, 2006.
5. BARBERGER-GATEAU, P.; LETENNEUR, L.; DESCHAMPS, V.; ET AL. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*, v. 325, p. 932-3, 2002.
6. BARBERGER-GATEAU, P.; RAFFAITIN, C.; LETENNEUR, L.; et al. Dietary patterns and risk of dementia. *Neurology*, v. 69, p. 1921-30, 2007.
7. BAUM, L. et al. Serum zinc is decreased in Alzheimer's disease and serum arsenic correlates positively with cognitive ability. *Biometals*, v. 23, p. 173-9, 2010.
8. BELLINGER, F. P.; et al. Association of Selenoprotein P with Alzheimer's Pathology in Human Cortex. *J Alzheimers Dis.*, v. 15, n. 3, p. 465-472, 2008.
9. BERR, C.; et al. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Artériel. *J Am Geriatr Soc.*, v. 48, n. 10, p. 1285-91, 2000.
10. BERR, C.; et al. Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study. *Biofactors*. v. 38, n. 2, p. 139-44, mar./abr. 2012.
11. BERTRAM, L.; TANZI, R. E. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? *Pharmacological Research*, v. 50, p. 385-96, 2004.
12. BETTCHER, B.M.; KRAMMER, J.H. Longitudinal Inflammation, Cognitive Decline, and Alzheimer's Disease: A Mini-Review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 96, n. 4, p. 464-469, 2014.
13. BOLOGNING, S.; et al. Aluminum, copper, iron and zinc differentially alter amyloid-A β 1-42 aggregation and toxicity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 43, p. 877-885, 2011.
14. BRAINS, J. S.; SHAW, C. A. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Research*, v. 25, p. 335-58, 1997.
15. BURK, R. F.; HILL, K. E. Selenoprotein P: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.* v. 25, p. 215-235. 2005.

16. BUSH, A. I. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, v. 26, n. 4, p. 207-14, 2003.
17. BUTTERFIELD, D. A.; LAUDERBACK, C. M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 32, p. 1050-60, 2002.
18. BUTTERFIELD, D. A.; PERLUIGI, M.; SULTANA R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 545, p. 39-50, 2006.
19. CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais -frequentes de demência? *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 24, supl 1, p. 7-10, 2002.
20. CARDOSO, B. R.; ONG, T. P.; JACOB-FILHO, W.; et al. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Brit. J. Nutr.*, v. 103, p. 803-6, 2010.
21. CARDOSO, B.R.; et al. Effects of Brazil nut consumption on selenium status and cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Eur J Nutr.*, 2015 [Epub ahead print]. DOI: 10.1007/s00394-014-0829-2
22. CEBALLOS-PICOT, I. et al. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type-place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radic. Bio. Med.*, v. 20, p. 579-87, 1996.
23. CHAUHAN, V; CHAUHAN, A. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Pathophysiology*, v. 13, p. 195-208, 2006.
24. CHEN, J; BERRY, M. J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain disea-ses. *J. Neurochem.*, v. 86, p. 1-12, 2003.
25. CHEN, P; et al. Different forms of selenoprotein M differentially affect Abeta aggregation and ROS generation. *Int J Mol Sci.*, v. 14, p. 4385-4399, 2013.
26. CHOE, H.M.; et al. Association of homocysteine with hippocampal volume independent of cerebral amyloid and vascular burden. *Neurobiology of Aging*, v. 35, p. 1519-1525, 2014.
27. CHRISTEN, Y. Oxidative stress and Alzheimer's disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71 (suppl), p. 621-9, 2000.
28. CLARKE, R.; et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr.*, v. 100, p. 657-66, 2014.
29. CORRADA, M. M. et al. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimer's & Dementia*, v. 1, p. 11-8, 2005.
30. COYLE, J. T.; PUTTFARCKEN, P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, v. 262, p. 689-95, 1993.
31. CRAPPER, D. R.; KRISHNAN, S. S.; DALTON, A. J. Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science*, v. 180, p. 511-3, 1973.
32. CUAJUNCO, M. P. et al. Evidence that the b-Amyloid Plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of Ab by Zinc. *J. Biol. Chem.*, v. 275, n. 26, p. 19439-42, 2000.

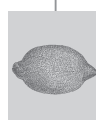
33. DEVIRGILLIS, C. et al. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mut. Res.*, n. 622, p. 84-93, 2007.
34. DEVORE, E. E.; GRODSTEIN, F.; VAN ROOIJ, F. J. A.; et al. Dietary Antioxidants and Long-term Risk of Dementia. *Arch. Neurol.* v. 67, n. 7, p. 819-25, 2010.
35. DEVORE, E. E.; GRODSTEIN, F.; VAN ROOIJ, F. J. A.; et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 90, p. 170-6, 2009.
36. DOMÍNGUEZ, R. et al. Homocysteine, vitamin B 12 and folate in Alzheimer's and vascular dementias: The paradoxical effect of the superimposed type II diabetes mellitus condition. *Clinica Chimica Acta*, v. 359, p. 163-70, 2005.
37. DONINI, L. M.; DE FELICE, M. R.; CANNELLA, C. Nutritional status determinants -and cognition in the elderly. *Arc. Gerontol. Geriatr.*, suppl. 1, p. 143-53, 2007.
38. DU, X.; et al. Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn²⁺ -mediated Ab42aggregation and toxicity. *Metallomics*, v. 5, p. 861-870, 2013.
39. ENGELBORGH, S. et al. Correlations between cognitive, behavioural and psychological findings and levels of vitamin B12 and folate in patients with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.*, v. 19, p. 365-70, 2004.
40. ENGELHART, M. J. et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, v. 287, n. 24, p. 3223-9, 2002.
41. FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; et al. Selenium in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 14, n. 7, 2011.
42. FINEFROCK, A. E.; BUSH, A. I.; DORAISWAMY, M. Current status of metals as-therapeutic targets in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 51, n. 8, p. 1143-8, 2003.
43. FLORENT-BÉCHARD, S.; DESBÈNE, C.; GARCIA, P.; et al. The essential role of lipids in Alzheimer's disease. *Biochimie*, v. 91, p. 804-9, 2009.
44. FREDERICKSON, C. J.; KOH, J.; BUSH, A. I. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, p. 449-52, 2005.
45. FREUND-LEVI, Y.; BASUN, H.; CEDERHOLM, T.; et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.*, v. 23, n. 2, p. 161-9, 2008.
46. FREUND-LEVY, Y.; ERIKSDOTTER-JÖNHAGEN, M.; CEDERHOLM, T.; et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.*, v. 63, n. 10, p. 1402-8, 2006.
47. FROTA, N.A.F. et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol.*, v. 5, Suppl. 1, p. 5-10, 2011.
48. GAO, S.; et al. Selenium Level and Cognitive Function in Rural Elderly Chinese. *Am J Epidemiol.*, v. 165, n.8, p. 955-965, 2007.
49. GARCIA, T.; et al. Oxidative stress status and RNA expression in hippocampus of an animal model of Alzheimer's disease after chronic exposure to aluminum. *Hippocampus*, v. 20, p. 218-225, 2009.
50. GLASS, C.K.; et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*, v. 140, p. 918-934, 2010.
51. GRAY, S. L. et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 56, p. 291-5, 2008.

52. HOOSHMAND, B.; et al. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. *Brain*, v. 136, p. 2707–2716, 2013.
53. IMTIAZ, B.; et al. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical Pharmacology*, v. 88, p. 661-670, 2014.
54. JELLINGER, K. A; ATTEMS, J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J. Neurol. Sci.*, v. 1-2, n. 257, p. 80-7, 2007.
55. JICHA, G. A.; MARKESBERY, W. R. Omega-3 fatty acids: potential role in the -management of early Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, v. 5, p. 45-61, 2010.
56. KADO, D. M. et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MscSrthur Studies of Successful Aging. *Am. J. Med.*, v. 118, p. 161-7, 2005.
57. KIM, Y.; et al. Identification of the responsible proteins for increased selenium bioavailability in the brain of transgenic rats overexpressing selenoprotein M. *Int J Mol Med.*, v. 34, p. 1688-1698, 2014.
58. LATTA, C.H. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy. *Neuroscience*, 2014 [Epub ahead print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.061>
59. LAZAROV, O.; DEMARS, M.P. All in the family: how the APPs regulate neurogenesis. *Front. Neurosci.*, v. 6, n. 6, p.1-21, 2012.
60. LOEF, M.; et al. Zinc diet and Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci.*, v. 15, n. 5, p. 2-12, 2012.
61. LORIUS, N.; et al. Vascular Disease and Risk Factors are Associated With Cognitive Decline in the Alzheimer Disease Spectrum. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 2014 [Epub ahead print].
62. LOVELL, M. A.; et al. Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 28, p. 418-427, 2000.
63. LOVELL, M. A.; MARKESBERY, W. R. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to -free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, v. 58, p. 392-6, 2001.
64. LU, T.; et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, v. 429, p. 883-891, 2004.
65. LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurobiology*, v. 3, p. 579-87, 2004.
66. MAO, P.; REDDY, P. H. Aging and amyloid beta-induced oxidative DNA damage and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Implications for early intervention and therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1812, p. 1359-1370, 2011.
67. MADSEN, S.K.; et al. Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiology of Aging*, v. 36, p. S203-S210, 2015.
68. MARIANI, E et al. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *Journal of Chromatography B*, v. 827, p. 65-75, 2005.
69. MCKHANN, G.M.; et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, v. 7, n. 3, p. 263–269, 2011.

70. MIGLIORI, L. et al. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, v. 26, p. 587-95, 2005.
71. MILLER, J. A.; et al. A systems level analysis of transcriptional changes in Alzheimer's disease and normal aging. *J Neurosci*, v. 28, p. 1410-1420, 2008.
72. MIROZOKI, T. et al. Aluminum induces tau aggregation in vitro but not in vivo. *J. Alzheimers Dis.*, v. 11, n. 4, p. 429-30, 2007.
73. MITCHELL, A. J.; SHIRI-FESHKI, M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia- meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.*, v. 119, n. 4, p. 252-65, abr. 2009.
74. MORRIS, M. C.; EVANS, D. A.; BIENIAS, J. L. et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, v. 60, n. 7, p. 940-6, 2003.
75. MORRIS, M. C. et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*, v. 287, n. 24, p. 3230-7, 2002.
76. MORRIS, R. G.; SALMON, D. P. The centennial of Alzheimer's disease and the publication of Über Eine Eigenartige Erkrankung Der Hirnrinde by Alois Alzheimer. *Cortex*, v. 43, p. 821-5, 2007.
77. MURAYAMA, H. et al. Interaction of aluminium with PHFtau in Alzheimer's -disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine-assisted chelating autoclave method. *Am. J. Pathol.*, v. 155, p. 877-85, 1999.
78. MÜLLER, T.; et al. The amyloid precursor protein intracellular domain (AICD) as modulator of gene expression, apoptosis, and cytoskeletal dynamics – Relevance for Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, v. 85, n. 4, p. 393-406, 2008.
79. NALIVAEVA, N.N.; TURNER, A.J. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Letters*, v. 587, p. 2046-2054, 2013.
80. NAZEF, K.; et al. Hyperhomocysteinemia Is a Risk Factor for Alzheimer's Disease in an Algerian Population. *Arch Med Res.*, v. 45, p. 247-250, 2014.
81. NORTON, M. C.; et al. for Cache County Investigators. Lifestyle behavior pattern is associated with different levels of risk for incident dementia and Alzheimer's disease: the Cache County Study. *J Am Geriatr Soc*, v. 60, n. 3, p. 405-412, 2012.
82. OSTER, T.; PILLOT, T. Docosahexaenoic acid and synaptic protection in -Alzheimer's disease mice. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1801, p. 791-8, 2010.
83. OULHAJ, A.; REFSUM, H.; BEAUMONT, H.; et al. -Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 25, n. 1, p. 82-90, 2010.
84. PADUDARIU, M.; et al. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, v. 469, p. 6-10, 2010.
85. PALOP, J.J.; MUCKE, L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature Neuroscience*, v. 13, n. 7, p. 812-818, 2010.
86. PARIGI, A. D.; et al. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Research*, v. 69, p. 1-19, 2006.
87. PILLAI, R.; et al. Selenium and Selenoprotein Function in Brain Disorders. *IUBMB Life*, v. 66, n. 4, p. 229-239, 2014.

88. POLIZZI, S. et al. Neurotoxic Effects of Aluminium Among Foundry Workers and Alzheimer's Disease. *NeuroToxicology*, v. 23, p. 761-74, 2002.
89. PRINCE, M.; et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, v. 9, p. 63-75, 2013.
90. RAMPERSAUD, G. C; KAUWELL, G. P. A; BAILEY, L. B. H. Folate: A Key to Optimizing Health and Reducing Disease Risk in the Elderly. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2003.
91. RAPOPORT, S. I. Arachidonic Acid and the Brain. *J. Nutr.*, v. 138, p. 2515-20, 2008.
92. REDDY, P.H. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, v. 1415, p. 136-148, 2011.
93. REEVES, M.A.; et al. The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. *Antioxid Redox Signaling*, v. 12, p. 809-818, 2010.
94. REITZ, C; MAYEUX R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, v. 88, p. 640-651, 2014.
95. RELIGA, D.; STROZYK, D.; CHERNY, R. A.; et al. Elevated cortical zinc in Alzheimer disease. *Neurology*, v. 67, p. 69-75, 2006.
96. RINALDI, P. et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 24, p. 915-9, 2003.
97. RUBIO-PEREZ, J.M.; MORILLAS-RUIZ, J.M. A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines. *The Scientific World Journal*, Article ID 756357, 2012.
98. SANCHEZ-MEJIA, R. O.; MUCKE, L. Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1801, p. 784-90, 2010.
99. SELENIUS, M.; et al. Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer. *Antioxid. Redox Signal.*, v. 12, p. 867-880, 2010.
100. SMITH, D. G. et al. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid b peptide. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1768, n. 8, p. 1976-90, 2007.
101. SMITH, M. A et al. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J. Neurosci*, v. 17, p. 2653-7, 1997.
102. SMORGON, C. et al. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.*, v. 9, p. 393-402, 2004.
103. SQUITTI, R.; et al. Longitudinal serum value of serum "free" copper in patients with Alzheimer disease. *Neurobiology*, v. 72, n.1, p. 50-55, 2009.
104. SQUITTI, R.; et al. Free copper distinguishes mild cognitive impairment subjects from healthy elderly individuals. *J Alzheimer Dis.*, v. 23, n. 2, p. 239-248, 2011.
105. SQUITTI, R.; et al. Metal-score as a potential non-invasive diagnostic test for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.*, v. 10, n. 2, p. 191-198, 2013.
106. SQUITTI, R.; et al. Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 35, p. S40-S50, 2014.
107. STEINBRENNER, H.; et al. Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage. *Free Radic. Biol. Med.* v. 40, p. 1513-1523, 2006.
108. TAKEMOTO, A. S.; et al. Role of Selenoprotein P in Alzheimer's Disease. *Ethn Dis.*, v. 20, Suppl 1, p. 192-5, 2010.

109. TORRES, L. L.; et al. Peripheral Oxidative Stress Biomarkers in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* v. 26, p. 59-68, 2011.
110. TRONCOSO, J. et al. In vitro polymerization of oxidized tau into filaments. *Brain Res.*, v. 613, p. 313-6, 1993.
111. VAN DER ZWALUW; et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: Secondary data from an RCT. *Neurology*, v. 83, n. 23, p. 2158-66, 2014.
112. VURAL, H.; et al. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol.*, v. 24, n.3, p. 169-73, 2010.
113. WALTON, J. R. Aluminum in hippocampal neurons from humans with -Alzheimer's disease. *NeuroToxicology*, v. 27, p. 385-94, 2006.
114. XIE, Z.; TANZI, R. E. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Experimental Gerontology*, v. 41, p. 346-59, 2006.
115. YE, X.; TAI, W.; ZHANG, D. The early events of Alzheimer's disease pathology: from mitochondrial dysfunction to BDNF axonal transport deficits. *Neurobiology of Aging*, v. 33, n. 6, p. 1122.e1-1122.e1, 2012.
116. YEHUDA, S.; RABINOVITZ, S.; MOSTOFSKY, D. I. Essential fatty acids and the brain: From infancy to aging. *Neurobiology of Aging*, v. 26S, p. S98-S102, 2005.
117. YOSHIYAMA, Y.; et al. Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 84, p. 784-95, 2013.
118. WU, S.; et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 48, p.1-9.
119. ZANDI, P. P. et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant -vitamin supplements. *Arch Neurol.*, v. 61, p. 82-8, 2004.
120. ZATTA, P. et al. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminium, manganese, and zinc. *Brain Research Bulletin*, v. 62, p. 15-28, 2003.
121. ZHANG, S. et al. Selenoproteins and the aging brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 131, p. 253-260, 2010.
122. ZHU, X et al. Alzheimer disease, the two-hit hypothesis: An update. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1772, p. 494-502, 2007.



SELÊNIO, IODO E GLÂNDULA TIROIDE

Carla Soraya Costa Maia
Ádila da Silva Castro
Cley Rocha de Farias

INTRODUÇÃO

O envolvimento do selênio na manutenção da saúde tem sido alvo de diversos estudos nos últimos anos. Várias pesquisas estão sendo desenvolvidas no sentido de esclarecer a função do elemento-traço essencial na redução do risco e no tratamento de diversas doenças, como câncer, doenças neurológicas e cardiovasculares e Aids^{3,4,23,46,48}. Outras funções têm sido descritas, como potencialização do sistema imunológico, modulação dos hormônios da tireoide, destoxificação do organismo contra metais pesados, reprodução humana, entre outras^{9,11,23,38,40,45,49}. Muitos estudos têm relatado, ainda, a deficiência em selênio em pacientes com síndrome do intestino curto, submetidos à terapia nutricional sem adição desse mineral, sendo revertida com a suplementação endovenosa^{18,31,33}. Indivíduos idosos têm apresentado baixa concentração sérica de selênio^{3,9}.

O selênio foi descoberto em 1817 pelo químico Berzelius. O papel bioquímico do selênio foi estabelecido, inicialmente, como o componente do sítio ativo da enzima glutathiona peroxidase (GSH-Px), que catalisa a redução

de peróxidos e, mais recentemente, como parte da enzima iodotironina 5'-desiodase tipo I, envolvida no metabolismo da tireoide, da tiorredoxina redutase, das selenoproteínas P e W^{1,2,16,43}.

Atualmente, já foram isoladas cerca de trinta selenoproteínas, mas, destas, somente treze têm papel fisiológico conhecido. Entre elas estão as iodotironinas 5'-deiodinases (ID) tipos I, II e III, que são selenoproteínas com uma única molécula de selênio em sua constituição, na forma de selenocisteína^{2,5}.

IODO E GLÂNDULA TIREOIDE

O iodo é um componente essencial dos hormônios produzidos pela tireoide, cerca de 65% do peso molecular da tetraiodotironina ou tiroxina (T₄) e 58% da tri-iodotironina (T₃). Conseqüentemente, a quantidade de iodo disponível no meio ambiente é fundamental para a formação dos hormônios tireóideos (HT). Apesar dos mecanismos adaptativos não fisiológicos contribuírem para a manutenção da síntese hormonal, tanto a deficiência grave quanto o excesso podem resultar em insuficiência tireoidea e hipotireoidismo³⁵.

Praticamente todo o iodo que ingressa no organismo o faz por meio da alimentação; é transformado no intestino, principalmente no delgado, em iodeto, onde é totalmente absorvido. O organismo de um adulto saudável contém 15 a 20 mg de iodo, sendo 70 a 80% localizados na tireoide. Aminoácidos halogenados, inclusive as iodotirosinas (MIT e DIT), T₄ e T₃, são transportados intactos através da parede intestinal. Os contrastes iodados radiográficos são absorvidos, também, sem desalogenação. O iodeto assimilado tem um volume de distribuição em torno de 38% do peso corporal em quilogramas. Sua meia-vida sérica é de apenas 8 horas, pois é removido, constantemente, pelos rins de forma passiva (mais de 90% do iodo ingerido é fundamentalmente excretado pela urina) e, ativamente, pela tireoide. O mecanismo de transporte ativo pelas células tireóideas confere à glândula a capacidade de concentrá-lo em níveis entre 20 e 40 vezes superiores ao circulante em condições normais, onde a depuração tireóidea de iodeto é de 10 a

35 mL/min. A movimentação de iodo é lenta: a meia-vida do T₄ é de cerca de 5 dias e do T₃, 1,5 a 3 dias. O iodo liberado retorna ao *pool* circulante e pode ser retomado pela tireoide ou excretado pelos rins. Normalmente, não há excreção fecal substancial deste halogênio. Em consequência, havendo acesso alimentar adequado, a excreção urinária é igual ao aporte, e a oferta diária pode ser avaliada pela medida na urina. Em situação basal, pequena fração do iodeto inorgânico circulante (1-2%) pode ser eliminada pelo suor; atinge cerca de 10% na sudorese intensa. É, igualmente, removido e/ou secretado pelas glândulas salivares, mucosa gástrica, plexo coróide, ovário, placenta e tecido mamário, mas são incapazes de produzir HT. A concentração de iodo no leite materno está diretamente relacionada à ingestão⁵¹. Segundo estudos internacionais, a concentração média oscila entre 5,4 e 2.170 µg/L (mediana de 62 µg/L).

A glândula tireoide acumula iodeto a partir do meio circulante contra um gradiente de concentração, variável entre 1:2 e 1:80, dependendo se a glândula está em repouso ou estimulada. Uma glicoproteína especial (NIS) localizada na membrana da célula basal dos tireócitos realiza essa façanha surpreendente. Este cotransportador carrega-se com dois cátions de sódio e um ânion iodeto na superfície externa membranosa. Governado pelo gradiente eletroquímico do Na⁺, transporta sua carga através da membrana do exterior para o interior da célula. O sistema NIS é altamente adaptável e contribui, de longe, para uma secreção hormonal constante sob ampla gama de abastecimento de iodo. Em roedores com deficiência de iodo, mantém um gradiente de iodeto (extracelular:intracelular) de 1:60, quando o eixo hipofisário está intacto, em comparação com 1: 5 após a hipofisectomia, atestando seu controle pituitário. O estímulo pelo TSH provavelmente ocorre pela via da insulina/fosfoinositídeo 3-quinase. Por outro lado, o iodo em excesso inibe a autorregulação do NIS. Não é exagero dizer que, para qualquer nível de ingestão de iodeto, sua atividade determina a concentração intracelular de iodeto e, portanto, o cotransportador desempenha um papel glandular, em praticamente todas as etapas metabólicas do iodo subsequentes.

Em roedores, uma única injeção de 500 µg de iodeto (100 vezes superior à exigência diária), paradoxalmente, bloqueia a incorporação de iodeto pelos

resíduos tirosínicos da TG – o primeiro passo na biossíntese dos HT (organificação). Esta inibição autorregulatória TSH independente (denominada efeito Wolff-Chaikoff) depende de uma elevada concentração ($\geq 10^{-3}$ molar) intracelular de iodeto.

Seu mecanismo bioquímico permanece controverso. Poderia ser explicado pela seguinte reação do tri-iodeto: $I^- + I_2 \rightarrow I_3^-$ (ânion tri-iodeto).

O iodeto em alta concentração desloca essa operação para a direita por ação de massa e, assim, sequestra I_2 , sendo este supostamente um intermediário na organificação do iodeto. Outros mecanismos possivelmente atuantes no bloqueio de Wolff-Chaikoff seriam a interferência do iodeto no sítio ativo da peroxidase tireóidea ou na produção de trifosfato de inositol e Ca^{2+} , como mensageiros da ação do TSH. Este efeito é de curta duração, pois a biossíntese do NIS é rapidamente inibida, o iodeto intracelular cai abaixo de 10^{-3} molar e a organificação do iodo recomeça. A queda expressiva na atividade do NIS ocorre por uma autorregulação independente do TSH, que parece atuar em nível transcricional e/ou pós-transcricional⁹.

Assim, a glândula tireoide capta ativamente o iodo proveniente da dieta. Essa glândula sintetiza duas formas hormonais, a tiroxina (T_4), chamada de pró-hormônio, e a tri-iodotironina (T_3), considerada o hormônio biologicamente ativo.

O transporte através da membrana celular folicular é o primeiro passo e fator limitante do ritmo da síntese dos HT. É dependente de energia, saturável e requer metabolismo oxidativo. Está associado à transferência de sódio e envolve um carregador proteico denominado cotransportador de sódio/iodeto (NIS). Normalmente, a célula folicular gera uma diferença de concentração tireoide/soro (razão T/S) de 30 a 40. Este gradiente aumenta quando estimulado por dieta com baixa concentração de iodo, pelo TSH, por imunoglobulinas estimuladoras da tireoide ou por drogas que interferem na eficiência da síntese glandular. Ânions de tamanho, forma e carga similares, como perclorato, brometo, nitrito, tiocianato e tecnécio, podem servir como substratos e, portanto, atuar como inibidores competitivos ao sistema de transporte⁵¹.

A célula tireóidea sintetiza a TG, que é secretada no lúmen folicular por exocitose, onde se torna o substrato para várias reações complexas catalisadas

pela tireoperoxidase (TPO) requerendo iodeto e água oxigenada. Constitui cerca de 75% do conteúdo proteico da tireoide. A glândula contém, normalmente, 50-100 mg de TG por grama de tecido. Trata-se de glicoproteína com 660 quilodaltons (kDa) composta por duas subunidades idênticas ligadas não covalentemente e contém cerca de 10% de carboidrato; é codificada por RNA mensageiro (RNAm) com 8,5 kilobases (kb). Este RNAm é traduzido por polirribossomos do retículo endoplasmático rugoso (RER). Antes da liberação da TG do RER, tem início a adição de carboidratos e ocorre a combinação de subunidades, que continuam durante sua passagem pelo aparelho de Golgi, formação das vesículas exocitóticas e fusão com a membrana celular apical. Só então ocorrem a halogenação e a conjugação. A TG, totalmente glicosilada, iodada e portadora de iodotironinas (T_3 e T_4), somente é encontrada no lúmen folicular.

O aspecto singular da TG, favorecedor da conjugação das iodotirosinas, é sua estrutura primária. Embora apresente conteúdo pequeno de iodotirosinas (134 resíduos) em comparação a outras proteínas, a conjugação entre a MIT e DIT ocorre apenas na glicoproteína. Não é casual; T_4 e T_3 são formadas em domínios limitados, com sequências específicas de aminoácidos, localizados próximos ao término de cada subunidade da molécula. Os quatro principais sítios hormonogênicos da TG humana, designados A, B, C e D, estão localizados, respectivamente, nos resíduos tirosínicos 5, 2553, 2567 e 2745. O sítio A é responsável por cerca de 40% da produção hormonal e o sítio B por aproximadamente 25%. O sítio C está associado ao aumento da produção de T_3 . O sítio D é proeminente em certas espécies animais (coelhos e porquinhos-da-índia).

Além de ser o local de formação da T_3 e da T_4 , a TG serve como depósito para os HT. O processo de secreção hormonal requer a recaptação da TG para o interior da célula folicular (endocitose), sob controle do TSH, e sua hidrólise enzimática. Antes da liberação dos HT, gotículas de coloide são incorporadas por extensões pinocitóticas das microvilosidades da membrana apical, formando vesículas endocitóticas. Estas se fundem com lisossomos para constituir os fagolisossomos. À medida que estas partículas migram em direção à base da célula, a TG é, seletivamente, dividida por várias endo e

exopeptidases, originando intermediários proteicos hormonais e, finalmente, HT, MIT e DIT. A T₃ e a T₄ se difundem para o meio extracelular e entram na circulação.

As iodotirosinas liberadas pela hidrólise da TG reabsorvida são rapidamente desalogenadas e a maior parte do iodeto resultante é reutilizada pela tireoide, mas um pouco é transferido para a circulação. Esse processo fornece mais iodeto para a hormonogênese que o transporte ativo e, portanto, é de importância crucial na manutenção da síntese dos HT.

A tireotrofina (TSH) controla a maioria desses passos, por meio de várias ações na célula tireóideia. As principais incluem:

- a. *Alterações na morfologia da célula tireóideia* – aceleram a reabsorção da TG, induzindo a formação de pseudópodes na interface célula-coloide, estimulam a formação intracelular de gotículas de coloide e aumentam a hidrólise da TG.
- b. *Crescimento celular* – incrementa o tamanho individual das células foliculares, a vascularização e, após período de estimulação, pode induzir ao bócio. Este crescimento reflete a capacidade do TSH em estimular a síntese do DNA, do RNA e das proteínas estruturais.
- c. *Metabolismo do iodo* – estimula todas as fases do metabolismo do iodo, desde o aumento da captação e transporte até a iodação da TG e secreção dos HT. O estímulo do AMPc eleva o transporte de iodeto, enquanto a hidrólise do PI e o incremento do Ca²⁺ estimulam a halogenação da TG. Seu efeito no transporte de iodeto é bifásico: inicialmente, o efluxo de iodeto é deprimido; posteriormente, passadas algumas horas, a captação é acelerada. O efluxo decorre do extravasamento glandular de iodeto, conseqüente ao aumento na hidrólise da TG, e liberação hormonal.
- d. *Aumento do RNA mensageiro da TG e da TPO* – com incremento na incorporação do iodeto para geração de MIT, DIT, T₃ e T₄.
- e. *Aumento na atividade lisossômica* – com acréscimo da secreção glandular de T₃ e T₄. Ocorre, também, elevação da atividade da desidase tipo 1 (DIO1), conservando o iodo intratireóideo.

- f. *Estímulo do consumo de oxigênio* – utilização da glicose e ácidos graxos, renovação de fosfolípidios e do conteúdo de NADPH, utilizado na geração de H_2O_2 e na desalogenação das iodotirosinas e, talvez, das iodotironinas.

A maior depuração sérica de iodeto é o mecanismo adaptativo mais importante pelo qual a tireoide consegue manter concentração constante de iodo glandular diante da carência deste halogênio. A captação de iodeto eleva-se substancialmente sob ação do TSH. A captação absoluta de iodeto, representada pela quantidade de iodeto disponível na glândula por unidade de tempo, aumenta concomitantemente. Todavia, o processo adaptativo tende a decrescer com o tempo, devido à progressiva deterioração morfológica da tireoide, passando de hiperplasia difusa para multinodular, quando o bócio perde a eficiência adaptativa³⁵.

Sob ação do TSH elevado, inicia-se o processo de hiperplasia, isto é, evolução do volume celular pelo aumento do número das unidades foliculares. Mais tarde, podem surgir folículos com certa autonomia captatória de iodo (áreas “quentes” ao cintilograma) independentemente do TSH endógeno. Existe possibilidade de que tais unidades foliculares autônomas sejam decorrentes de mutações no gene codificador para o receptor de TSH, ditas constitutivas (TSH independentes), com incremento de função. Segundo estudo minucioso de Knobel *et al.*²⁵, após evolução da hiperplasia para aspecto morfológico de nodularidade, as áreas nodulares da mesma glândula exibem captação de iodo e geração de AMP-cíclico muito diferentes entre si, confirmando a heterogeneidade funcional no bócio endêmico²⁵.

O progressivo declínio da síntese de T_4 em prejuízo da secreção preferencial de T_3 leva a eventual queda relativa da concentração de T_4 intracelular no tirotrofócito hipofisário. Na ausência de T_4 (substrato) para conversão a T_3 , existe menor efeito retrorregulador sobre a expressão gênica e na síntese do TSH. Livre do efeito supressor, a hipófise passa a liberar, continuamente, o TSH endógeno que irá estimular a glândula tireoide com todas suas consequências.

Os hormônios tireóideos são formados desde a fase fetal; portanto, o consumo adequado de iodo é necessário em todas as fases da vida. Em con-

dições normais, a ingestão média de iodo é de cerca de 200 a 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$. A baixa ingestão de iodo está relacionada à presença do bócio endêmico, com redução da síntese de hormônios tireoidianos e com o cretinismo. A OMS (Organização Mundial da Saúde) /UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância) /ICCIDD (*International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders*) recomendam que o iodo seja acrescentado em concentração de 20 a 40 mg de iodo por kg de sal, dependendo do consumo local. O iodo pode ser adicionado ao sal na forma de iodeto de potássio ou iodato de potássio. Como este último tem maior estabilidade que o primeiro, é a forma recomendada em países tropicais.

Em países com deficiência iódica, recomenda-se sua adição rotineira aos alimentos complementares para fornecer 90 μg de iodo por dia.

A tireoide de um indivíduo adulto normal secreta cerca de 80 μg de tiroxina por dia, correspondente a 52 μg de iodo, quantidade que a glândula deve captar diariamente para permanecer em equilíbrio. Isso é o que geralmente ocorre com uma ingestão dietética entre 100 e 150 μg por dia. No entanto, o consumo de até 600 μg por dia na União Europeia e 1.100 μg por dia nos Estados Unidos é considerado tolerável. Portanto, valores mais elevados são, por definição, excessivos, mas arbitrários, pois enquanto a maioria dos indivíduos tolera maior ingesta, outros apresentam efeitos adversos decorrentes de consumo menor. O consumo dietético médio de iodo varia amplamente entre indivíduos e entre populações, e pode ultrapassar 5.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$, por exemplo, em situação de utilização alimentar regular de algas. Algumas respostas tireóideas ao excesso de iodo ocorrem apenas em portadores de glândulas com patologias preexistentes, enquanto outras são observadas naqueles com tireoides aparentemente normais. Alguns efeitos ocorrem sob ingestão muito elevadas de iodo, ao passo que outros são observados em doses acima das necessidades fisiológicas, mas abaixo das quantidades excessivas. Finalmente, cabe mencionar que níveis idênticos de excesso de iodo podem causar hipertireoidismo em algumas pessoas e hipotireoidismo em outras⁹.

SELÊNIO E GLÂNDULA TIREOIDE

A ligação entre a deficiência de selênio e disfunções tireóideas foi estabelecida nos anos 1990 em estudos realizados na África Central com crianças deficientes em selênio e iodo. A função do selênio na glândula tireoide está bem estabelecida. A tireoide contém mais selênio por grama (0,2-2µg/g) que qualquer outro órgão e, semelhante ao iodo, é um elemento-traço essencial para a função tireóidea e a homeostase de seus hormônios^{14,15,29,42}.

A tireoide apresenta mecanismos de preservação da concentração de selênio mesmo quando outros órgãos como fígado e músculo apresentam baixo conteúdo de selênio e da expressão de selenoproteínas²⁹.

O selênio está presente nas selenoproteínas na forma de selenocisteína (Secis). A Secis é considerada o 21º aminoácido, sendo codificada pelo códon UGA e cotranslacionalmente incorporada nas proteínas por RNAt específico¹⁴.

As três principais selenoproteínas são expressas na glândula tireoide em grandes quantidades: GSH-Px (sete genes), tioredoxina redutase (TR - três genes) e iodotironinas desidases (ID - três genes).

A GSH - Px plasmática é uma das selenoproteínas mais expressas e que contribui com grande proporção de selênio na tireoide. Parece ser um regulador direto da síntese dos hormônios tireóideos.

As IDS são selenoproteínas responsáveis pela conversão do pró-hormônio T_4 em T_3 , conforme descrito anteriormente. Essas enzimas participam, portanto, da regulação dos hormônios da tireoide, tanto na ativação do T_3 como na degradação do T_3 e T_4 ^{37,47,49}. Dessa forma, o selênio parece regular parte da função do sistema endócrino⁴.

A conversão do T_4 em T_3 é fundamental para a participação desses hormônios nos processos de crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos de vertebrados. A glândula tireoide secreta, predominantemente, o T_4 que é convertido em T_3 por deiodinação. O T_3 apresenta atividade, em média, cinco vezes maior que o T_4 . A concentração adequada e a atividade do T_3 dependem da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, da atividade das IDS e da função dos receptores para hormônios tireóideos³⁹.

Foram identificadas três isoformas de IDS, todas caracterizadas como selenoproteínas responsáveis pela ativação do T_3 circulante e intracelular^{2,39}.

A ID I presente no fígado, nos rins, na tireoide e na hipófise tem sua atividade aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo, sendo bloqueada por um antitireoídico, o propiltiouracil (PTU)⁸. A ID II é expressa no sistema nervoso central (SNC), na hipófise, no tecido adiposo marrom, na placenta, na tireoide e no músculo esquelético. Sua atividade é contrária à ID I, aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo, sendo inibida pelo T_4 e T_3 reverso (rT_3)^{8,26}. As ID I e II são capazes de gerar T_3 e T_2 (inativa) a partir de T_4 e rT_3 , respectivamente. A ID III é expressa no SNC em desenvolvimento, podendo ser detectada na pele, no fígado, na placenta e no SNC adulto⁴. Comporta-se de forma semelhante à ID I, estando aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo; no entanto, gera produtos inativos como o rT_3 e T_2 a partir de T_4 e T_3 .

A ID I gera T_3 para o líquido extracelular, possibilitando sua ação nos tecidos. A ID II gera T_3 nos próprios tecidos, viabilizando uma ação local mais rápida. A ID III participa na degradação dos hormônios tireóideos, limitando sua ação biológica. Todas as isoformas de IDS podem ser inibidas por ácido iopanoico e por ipodato³⁹.

A deficiência em selênio parece prejudicar a tolerância ao frio em animais, podendo estar relacionada à baixa expressão da ID II no tecido adiposo marrom, associada à produção reduzida de T_3 , com subsequente redução da expressão da proteína de desacoplamento e da termogênese estimulada por catecolaminas⁴.

Além da relação direta do selênio com a tireoide por meio das IDS, esse elemento parece participar de outros mecanismos de controle metabólico dessa glândula. A GSH-Px 3 produzida e secretada pelos tirócitos regula a concentração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) no lúmen folicular. Na tireoide, durante o processo de síntese de T_3 e T_4 , a GSH-Px 3 sofre influência direta do TSH, que, por sua vez, estimula a produção de H_2O_2 na membrana apical. Dessa forma, para a síntese de hormônios tireóideos, são necessárias as iodotirosinas (monoiodotirosina e di-iodotirosina), que precisam ser acopladas para formar as IDS. Esse mecanismo depende do iodo, da enzima

tiroperoxidase, de um suprimento elevado de H_2O_2 e da tiroglobulina. Portanto, no momento da síntese das IDS, a GSH-Px 3 tem sua síntese reduzida estimulada pelo TSH e, conseqüentemente, o H_2O_2 aumentado fica disponível para iodinação de tiroglobulina. Esse processo favorece a deiodinação, mas a ação antioxidante da GSH-Px 3 continua atuante, evitando maiores danos oxidativos aos tirócitos. Na deficiência em selênio, a resposta apoptótica ao H_2O_2 está aumentada. Em concentrações adequadas de selênio, o sistema tioredoxina redutase e o GSH-Px protegem os tirócitos da ação dos peróxidos⁴. Outras selenoproteínas, como a GSH-Px1 e a selenoproteína P, parecem atuar como estoque de selênio, preservando a atividade das IDs e adequado funcionamento da tireoide durante a deficiência deste mineral^{14,32}.

Vários estudos têm explorado a relação do selênio com doenças da glândula tireoide, e, apesar da maior parte dos estudos ter sido desenvolvida em animais, existem fortes associações do selênio com essas doenças em humanos. Assim o selênio afeta doenças benignas e malignas da tireoide, principalmente em mulheres¹⁵.

A deficiência em selênio tem sido um achado constante em doenças da glândula tireoide, em associação ou não com a deficiência em iodo e com dietas hipocalóricas²⁴. A deficiência em selênio leva a uma diminuição da atividade da GSH-Px 3 que, na tireoide, aumenta a deiodinação, por favorecer a ação do H_2O_2 nesse processo, que se torna tóxico para os tirócitos em longo prazo. Essa deficiência também diminui a atividade da ID I, levando a uma diminuição periférica na síntese de T_3 e à sua degradação. Todas as selenoproteínas apresentam-se reduzidas na deficiência em selênio^{4,26}.

No hipotireoidismo e na deficiência em selênio, ocorre indução da atividade da GSH-S-transferase hepática e prejuízo na função dos neutrófilos. O T_4 encontra-se aumentado na deficiência em selênio; o T_3 , diminuído^{26,27}. A deficiência em selênio causa um decréscimo de 15 a 20% em T_3 e T_4 .

O selênio desempenha papel importante em regiões de bócio endêmico, pois, mesmo com a fortificação do sal de cozinha com o iodo, a incidência dessa doença tem aumentado em algumas populações¹¹. Derumeaux *et al.*¹² mostraram uma associação inversa entre estado nutricional relativo ao selênio e volume da glândula tireoide em mulheres idosas participantes do

estudo Suvimax. Esses resultados sugerem implicação do selênio na estrutura da glândula tireoide, o que poderia também protegê-la de doença autoimune.

Moncayo *et al.*³⁶ reforçam os achados descritos anteriormente, afirmando que é fundamental manter ou recuperar o estado nutricional normal do indivíduo em relação ao selênio, para o bom funcionamento da tireoide, diminuindo fenômenos oxidativos e prevenindo a doença autoimune da glândula.

Pizzulli e Ranjbar⁴¹, em estudo com crianças, sugeriram que a deficiência em selênio poderia causar hipotireoidismo em virtude da atividade diminuída da ID II.

A deficiência em selênio também está relatada em vários tipos de câncer, e a baixa concentração do mineral nos tecidos da glândula tireoide poderia estar correlacionada com o risco aumentado de câncer da tireoide^{23,30}.

Por outro lado, o consumo excessivo de selênio não tem elevado a atividade das selenoenzimas e dos hormônios tireóideos em experimentos com ratos⁴³. Selenoenzimas, como a GSH-Px, são importantes biomarcadores para selênio, mas não refletem o consumo elevado desse elemento, uma vez que atingem um nível de atividade máxima que não se altera com o posterior aumento da ingestão¹⁹.

O selênio também tem sido estudado como participante de drogas antitireoidianas. Compostos semelhantes ao PTU, ao metimazol (MMI) e metiltiouracil (MTU) têm sido substituídos por análogos com selênio em sua composição (PSeU, MSeI e MSeU, respectivamente). Os análogos de selênio parecem exibir maior atividade inibitória da ID I quando comparados com seus análogos de enxofre, em decorrência de sua alta característica nucleofílica. Além da ação inibitória, os análogos de selênio podem ter efeito significativo sobre o hidróperóxido de hidrogênio⁴².

INTERAÇÃO SELÊNIO *VERSUS* IODO

Quantidades adequadas de selênio e de iodo são necessárias para o metabolismo dos hormônios da glândula tireoide. O iodo é necessário para

a síntese de hormônios tireoidianos como componente estrutural destes. A baixa disponibilidade de iodo para a tireoide reduz drasticamente a síntese de hormônio. A produção dos hormônios da tireoide é controlada pelo hormônio estimulante da tireoide, o TSH, liberado pela hipófise, em resposta aos níveis de hormônio tireóideo circulante, e pelo mecanismo autorregulatório da tireoide, em resposta à disponibilidade de iodo.

O selênio desempenha papel importante no mecanismo de controle metabólico dos hormônios tireóideos. As IDS dependentes de selênio participam de forma direta da conversão de T_4 em T_3 , assim como da formação de compostos inativos. O selênio também participa da homeostase da glândula tireoide de forma indireta pela atividade da GSH-Px 3 nos tirócitos, por meio de sua ação antioxidante.

A relação de selênio e iodo no metabolismo da glândula tireoide ainda é complexa. Alguns autores sugerem que a deficiência em selênio aumenta os efeitos adversos da deficiência em iodo. Por outro lado, evidências sugerem que o selênio tem um efeito moderado nas variáveis clínicas associadas à baixa disponibilidade de iodo, em que a redução sérica de T_4 e T_3 e o aumento do TSH e do peso da glândula tireoide, visto no hipotireoidismo de ratos, sofreram pouca influência com o aumento do selênio.

Em estudos de suplementação, a administração de selênio e de iodo para indivíduos deficientes em ambos os nutrientes causou um rápido aumento na GSH-Px tireóidea, neutralizando o H_2O_2 produzido e, assim, diminuindo a síntese de hormônios tireóideos a níveis muito baixos. Em ratos, a restauração da ID I após suplementação de selênio pode aumentar a deiodinação de T_4 a T_3 e T_3 a di-iodotironina, e esse catabolismo aumentado dos hormônios tireóideos pode facilitar a perda de iodo do sistema, agravando o quadro de hipotireoidismo. Outros estudos sugerem, ainda, que a alta ingestão de iodo, na presença de deficiência em selênio, pode causar danos ao tecido tireóideo como resultado de uma baixa atividade da GSH-Px tireóidea durante o estímulo da glândula tireoide²².

Bócio e hipotireoidismo em ratos ligados à deficiência em iodo podem ser exacerbados pela deficiência em selênio. Portanto, existem evidências de que as deficiências em selênio e em iodo combinadas também possam

acarretar consequências fisiológicas e metabólicas para os seres humanos. Na África, a deficiência nesses dois nutrientes parece estar relacionada ao desenvolvimento de cretinismo⁴⁷.

Na doença de Kashin-Beck foi observada uma associação positiva significativa entre a deficiência em selênio e em iodo, sugerindo que a deficiência em iodo também desempenha um papel importante na etiologia dessa doença. Assim, não seria a deficiência isolada em selênio a responsável pela necrose dos tecidos tireóideos observada nessa doença, mas essa deficiência facilitaria sua destruição²⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elucidação das funções do selênio em relação às doenças da glândula tireoide ainda são recentes e necessitam de mais estudos, especialmente em humanos, uma vez que os achados têm apresentado dados conflitantes, sobretudo quando comparados com estudos realizados em animais²⁰.

A relação selênio, iodo e o metabolismo da glândula tireoide é uma área de estudo fascinante e recente que reforça a influência do comportamento alimentar na fisiologia de todo o corpo humano.

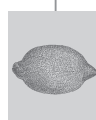
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKESSON, B.; BELLEW, T.; BURK, R. F. Purification of selenoprotein P from human plasma. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1204, n. 2, p. 243-9, 1994.
2. ARTHUR, J. R.; NICOL, F.; BECKETT, G. J. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. *Biochem J.*, v. 272, n. 2, p. 537-40, 1990.
3. BASKETT, C. K et al. Long-term selenium status in humans. *J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, v. 249, n. 2, p. 429-35, 2001.
4. BECKETT, G. J.; ARTHUR, J. R. Selenium and endocrine systems. *J. Endocrinol.*, v. 184, n. 3, p. 455-65, 2005.
5. BEHNE, D. et al. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 173, n. 3, p. 1143-9, 1990.
6. BERGER, M. M. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin. Nutr.*, v. 24, n. 2, p. 172-83, 2005.
7. BIACNO, A. C.; KIMURA, E. T. Fisiologia da glândula tireóide. In: AIRES, M. M. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 812-28.

8. BIANCO, A. C. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*, v. 23, n. 1, p. 38-89, 2002.
9. BURGI, H. Iodine excess. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 24, n. 1, p. 107-15, 2010.
10. CHEN, J.; BERRY, M. J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J. Neurochem.*, v. 86, n. 1, p. 1-12, 2003.
11. CINAZ, P. et al. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 100, n. 3, p. 185-93, 2004.
12. DERUMEAUX, H. et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 148, n. 3, p. 309-15, 2003.
13. DHINGRA, S.; SINGH, U.; BANSAL, M. P. Effect of selenium depletion and supplementation on the kinetics of type I 5'-iodothyronine deiodinase and T3/T4 in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 97, n. 1, p. 95-104, 2004.
14. DRUTEL, A.; ARCHAMBEAUD, F.; CARON, P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 78, n. 2, p. 155-64, 2013.
15. DUNTAS, L. H.; BENVENGA, S. Selenium: an element for life. *Endocrine*, v. 48, n. 3, p. 756-75, 2015.
16. EBERLE, B.; HAAS, H. J. Improved procedure for the purification of selenoprotein Ph from human plasma. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 9, n. 1, p. 55-7, 1995.
17. FERREIRA, K. S. et al. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Pan. Am. J. Public. Health*, v. 11, n. 3, p. 172-7, 2002.
18. FLEMING, C. R. et al. Selenium status in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, v. 8, n. 3, p. 258-62, 1984.
19. HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J. Nutr.*, v. 133, Suppl. 3, p. 948S-955S, 2003.
20. HAWKES, W. C.; KEIM, N. L. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J. Nutr.*, v. 133, n. 11, p. 3443-8, 2003.
21. HESS, S. Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 24, n. 1, p. 117-32, 2010.
22. HOTZ, C. S. et al. Dietary Iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. *J. Nutr.*, v. 127, n. 6, p. 1214-8, 1997.
23. JACKSON, M. J.; BROOME, C. S.; MCARDLE, F. Marginal dietary selenium intakes in the UK: are there functional consequences? *J. Nutr.*, v. 133, n. 5, Suppl. 1, p. 1557S-9S, 2003.
24. KELLY, G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern. Med. Rev.*, v. 5, n. 4, p. 306-33, 2000.
25. KNOBEL, M. B. H.; PERES, C. A.; MEDEIROS-NETO, G. Correlated functional and morphological aspects in human multinodular simple goiter tissues. *Endocr. Pathol.*, n. 4, p. 205-14, 1993.
26. KOHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie*, v. 81, n. 5, p. 527-33, 1999.
27. KOHRLE, J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 151, n. 1-2, p. 103-19, 1999.

28. KOHRLE, J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 20, n. 5, p. 441-8, 2013.
29. KOHRLE, J. et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.*, v. 26, n. 7, p. 944-84, 2005.
30. KUCHARZEWSKI, M. et al. Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 93, n. 1-3, p. 9-18, Summer 2003.
31. LIPKIN, E. et al. Prediction of whole blood selenium levels in patients on long-term parenteral nutrition. *JPENJ. Parenter Enteral Nutr.*, v. 10, n. 1, p. 40-4, Jan-Feb 1986.
32. LOW, S. C. et al. SECIS-SBP2 interactions dictate selenocysteine incorporation efficiency and selenoprotein hierarchy. *EMBO J.*, v. 19, n. 24, p. 6882-90, 2000.
33. MAIA, C. S. C.; WAITZBERG, D. L.; COZZOLINO, S. M. F. Suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto em suporte nutricional parenteral. *Nutrire*, v. 28, p. 9-24, 2004.
34. MERTENS, A. *Biodisponibilidade de selênio no solo, plantas, animais e para o homem, e sua relação com fatores geográficos*. São Paulo: Fapesp, 2002.
35. MEDEIROS-NETO, G.; KNOBEL, M. Bócio e Cretinismo Endêmico: Moléstias Associadas à Carência Crônica de Iodo. In: TADEI, J. A. et al. *Nutrição em Saúde Pública*. Rio de Janeiro: Rubio, 2011, p. 221-234.
36. MONCAYO, R.; MONCAYO, H.; KAPELARI, K. Nutritional treatment of incipient thyroid autoimmune disease. Influence of selenium supplementation on thyroid function and morphology in children and young adults. *Clin. Nutr.*, v. 24, n. 4, p. 530-1, ago. 2005.
37. MORENO, M. et al. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. *FEBS Lett.*, v. 344, n. 2-3, p. 143-6, 16 maio 1994.
38. NEVE, J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, v. 9, n. 2, p. 65-73, jul. 1995.
39. NUNES, M. T. Hormônios tireoideanos: mecanismos de ação e importância biológica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 47, n. 6, p. 639-43, 2003.
40. PERETZ, A. et al. Effects of selenium supplementation on immune parameters in gut failure patients on home parenteral nutrition. *Nutrition*, v. 7, n. 3, p. 215-21, May-Jun 1991.
41. PIZZULLI, A.; RANJBAR, A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. *Biol. Trace Elem. Res.*, v. 77, n. 3, p. 199-208, Dec 2000.
42. ROY, G.; MUGESH, G. Selenium analogues of antithyroid drugs-recent developments. *Chem Biodivers*, v. 5, n. 3, p. 414-39, mar. 2008.
43. SAITO, Y.; TAKAHASHI, K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. *Eur. J. Biochem.*, v. 269, n. 22, p. 5746-51, nov. 2002.
44. SCHOMBURG, L.; KOHRLE, J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol. Nutr. Food Res.*, v. 52, n. 11, p. 1235-46, Nov 2008.
45. SHENKIN, A. The key role of micronutrients. *Clin. Nutr.*, v. 25, n. 1, p. 1-13, fev. 2006.

46. THOMSON, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 58, n. 3, p. 391-402, mar. 2004.
47. THOMSON, C. D. Selenium and iodine intakes and status in New Zealand and Australia. *Br. J. Nutr.*, v. 91, n. 5, p. 661-72, maio 2004.
48. VEATCH, A. E. et al. Selenium and nutrition: the accuracy and variability of the selenium content in commercial supplements. *J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, v. 264, n. 1, p. 33-8, 2005.
49. ZAVACKI, A. M. et al. Type 1 iodothyronine deiodinase is a sensitive marker of peripheral thyroid status in the mouse. *Endocrinology*, v. 146, n. 3, p. 1568-75, mar. 2005.
50. ZIMMERMANN, M. B.; JOOSTE, P. L.; PANDAV, C. S. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*, v. 372, n. 9645, p. 1251-62, out. 4 2008.
51. ZIMMERMANN, M. B. Iodine deficiency. *Endocr. Rev.*, v. 30, n. 4, p. 376-408, jun. 2009.
52. WINTHER, K. H. et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 172, n. 6, p. 657-67, jun. 2015.



MINERAIS E ENVELHECIMENTO

Vanuska Lima da Silva
Claudine Lamanna Schirmer
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A população idosa é um segmento populacional que vem crescendo rapidamente tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Até pouco tempo atrás, o Brasil era considerado um país de jovens; no entanto, com a queda da fecundidade e da mortalidade, bem como com o controle de numerosas doenças, tem sido observado aumento significativo da população idosa.

Dados do último relatório estatístico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam que o Brasil apresentou uma melhora sensível nos seus indicadores de saúde entre os anos de 1980 e 2010³³. Dentre esses indicadores, a expectativa de vida dos brasileiros passou de 62,5 para 73,8 anos e a proporção de idosos, entre os anos 2000 e 2010, aumentou de 8,5% para 10,8%. Projeções indicam que no ano de 2020 aproximadamente 14% da população brasileira será composta por indivíduos de 60 anos ou mais, passando para 18% em 2030, 23% em 2040 e 29% em 2050³³.

O aumento da longevidade é um fenômeno mundial, e o estágio de vida que mais cresceu entre os dois últimos censos foi o de 80 anos ou mais de

idade, os longevos. O grupo de longevos aumentou 71,9% considerando o intervalo de tempo entre 2000 e 2010 em relação ao mesmo estágio de vida³³.

Em estudos realizados com pessoas idosas verificou-se inadequação de consumo alimentar, com preocupação particular para os micronutrientes^{14,60}. A falta de ingestão de micronutrientes implica deficiências que afetam a resposta imune mediada em idosos. Sabe-se que o envelhecimento está associado ao alto risco de deficiência em micronutrientes em decorrência da baixa ingestão energética, das peculiaridades fisiopatológicas do processo de envelhecimento e até mesmo de condições socioeconômicas inadequadas.

A nutrição pode agir de diferentes formas, beneficiando os idosos com a promoção da saúde e a redução do risco de doenças, melhorando tratamentos e dando apoio na reabilitação. No entanto, com a deficiência na ingestão de calorias totais, associada com mudanças nas funções gastrintestinal, renal e endócrina, é comum haver redução proporcional na disponibilidade de nutrientes essenciais.

Na década de 1990, as recomendações de ingestão de nutrientes para idosos eram extrapoladas de dados provenientes de experimentos realizados com indivíduos adultos, o que se verificou ser inadequado, uma vez que as características fisiológicas e de saúde de um indivíduo entre 50 e 60 anos são muito diferentes das de indivíduos entre 80 e 90 anos⁶³. Em 2010, existiam quase três milhões de pessoas nesse estágio de vida, e assim, foram propostas novas categorias de idosos, considerando indivíduos de 51 a 70 anos e maiores de 70 anos, segundo as *Dietary Reference Intakes* (DRIs)²⁸⁻³⁰.

A etiologia do envelhecimento tem sido relacionada com a produção de radicais livres em quantidades maiores que as possivelmente controladas pelos processos normais de defesa do organismo. Esses radicais poderiam estar envolvidos com doenças relacionadas ao envelhecimento, como câncer, aterosclerose e artrite reumatóide²⁵. Vitaminas e minerais têm papel importante nesse processo de defesa antioxidante do organismo contra radicais livres e, assim, são necessários em quantidades adequadas na dieta ou como suplementos. O que se tem observado ultimamente é que muitos desses nutrientes essenciais apresentam-se deficientes no idoso. Sendo assim, o monitoramento nutricional do idoso deve ser priorizado, visando prevenir

ou identificar precocemente deficiências nutricionais para que os possíveis efeitos deletérios das doenças relacionadas com o envelhecimento humano possam ser minimizados.

EFEITO DO ENVELHECIMENTO NO ESTADO NUTRICIONAL EM RELAÇÃO AOS MICRONUTRIENTES

O envelhecimento apresenta particularidades que condicionam o estado nutricional dos idosos. Dentre essas, a boa nutrição durante toda a vida é considerada um fator importante relacionado à qualidade de vida e ao envelhecimento saudável. Com isso, o estado nutricional adequado aumenta o número de pessoas que se aproximam do seu ciclo máximo de vida⁵⁸. Muitos estudos sugerem que o envelhecimento está associado com um aumento significativo na incidência de doenças.

O envelhecimento pode ser conceituado como um processo sequencial, individual, acumulativo, irreversível, universal, não patológico e de deterioração de um organismo maduro, com características peculiares principalmente na alteração da composição corporal, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio ambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte. No entanto, o envelhecimento também pode ser compreendido como um processo natural, ou seja, senescente, que não provoca qualquer doença⁴⁹.

Os idosos são geralmente os maiores consumidores de medicamentos, frequentemente de múltiplos medicamentos, que podem interferir na ingestão de alimentos, na digestão, na absorção e na utilização de diversos nutrientes. A escolha dos alimentos pode ser influenciada negativamente por diferentes fatores relacionados com a saúde oral, seja pela ausência de peças dentárias e utilização de próteses, podendo desfavorecer o processo de mastigação, bem como pelo fluxo salivar diminuído em decorrência do envelhecimento, fato esse que pode ser agravado com o uso de medicamentos que favorecem a redução salivar. Laxantes, diuréticos, sedativos e anti-

convulsivos são medicamentos que merecem atenção, pois podem causar problemas nutricionais em virtude, sobretudo, do prejuízo na absorção e no metabolismo de nutrientes⁵⁵. A presença de doenças (também as não diagnosticadas) pode influenciar o estado nutricional do idoso, bem como o modo de vida (institucionalizado ou não), o estado socioeconômico, os fatores psicossociais, tais como perda do cônjuge, depressão, solidão, integração social, etilismo, tabagismo, edentulismo (ausência de dentes), próteses mal adaptadas, capacidade de deslocamento, capacidade cognitiva e a prática de atividade física⁵⁸.

O processo de envelhecimento está envolvido com a redução progressiva dos tecidos ativos do organismo, perda da sua capacidade funcional e modificação das funções metabólicas. A perda da massa magra reflete-se na diminuição acentuada da água corporal, que é uma das características básicas do processo do envelhecimento no homem. A água corporal total e o volume de água intracelular diminuem. O percentual de gordura e o tecido conectivo tendem a aumentar com a idade. Nos ossos, tanto a massa orgânica quanto a mineral declinam gradualmente, resultando em osteopenia. Na mulher, esse processo é acelerado após a menopausa. A taxa de metabolismo basal diminui, em parte, em decorrência da diminuição da massa muscular e da atividade física. Ocorre redução de síntese proteica, resultando em capacidade reduzida de transporte de micronutrientes, principalmente pelos baixos níveis plasmáticos de albumina^{19,57}.

As necessidades de minerais e de elementos-traço para idosos têm sido discutidas levando-se em consideração mudanças relacionadas com a idade, como composição corporal, e funções que afetam a absorção e a utilização desses elementos no organismo. A eficiência da absorção intestinal de uma série de elementos-traço pode declinar nos idosos, mesmo naqueles saudáveis.

A redução na massa corporal magra e a atividade física estão associadas com a necessidade de energia e, portanto, se a ingestão de alimentos for diminuída, afetará a ingestão de todos os demais nutrientes, incluindo os elementos inorgânicos. Proporcionalmente, a massa corporal magra reduzida terá influência nos *pools* que equilibram esses elementos, que também estarão diminuídos. Além disso, a eficiência de absorção para alguns

elementos pode declinar com o avanço da idade. Com essas considerações pode-se inferir que esse grupo apresenta risco para a deficiência em minerais e elementos-traço⁴⁰.

Algumas alterações fisiológicas são comuns e decorrentes do processo de envelhecimento, como a diminuição da capacidade mastigatória, salivação e sensibilidade à sede, dificuldades de deglutição, modificações no paladar e alterações na percepção sensorial⁵⁶. Outras alterações também podem ocorrer no trato gastrointestinal, como diminuição da acidez gástrica, dos sucos digestivos e da motilidade intestinal; no entanto, essas alterações são consideradas apenas uma pequena parte do problema nutricional do idoso¹⁶. As fibras beneficiam o trânsito intestinal, sendo aconselhável sua ingestão para a saúde da população em geral, principalmente para idosos, cujo problema de obstipação intestinal é relativamente frequente. No entanto, seu consumo indiscriminado, ou seja, acima das recomendações diárias, pode gerar efeitos adversos na biodisponibilidade de nutrientes.

Minerais como cálcio, magnésio, cobre, zinco e cromo afetam funções que normalmente declinam com a idade, como o comprimento dos ossos, doenças cardiovasculares, resposta imunológica, gosto e sabor (sensoriais) e metabolismo de carboidratos. Entre esses elementos, somente o cromo tem concentrações reduzidas nos tecidos (exceto nos pulmões) em decorrência da idade²⁴. Como o zinco e o cobre, o magnésio também tem sido associado aos problemas de envelhecimento, provavelmente por causa da baixa ingestão prevalente ao longo da vida²¹.

Pouca ingestão de cálcio, que ocorre com frequência, tem sido associada com a osteoporose relacionada à idade. A deficiência alimentar em fósforo é improvável, em razão de sua ampla distribuição nos alimentos. A ingestão média de magnésio da população encontra-se abaixo dos valores de RDA (*Recommended Dietary Allowance*).

A absorção e, portanto, a biodisponibilidade dos minerais também pode ser afetada por interações entre diferentes nutrientes na dieta, como é o caso de fósforo e da fibra para o magnésio, e vitamina D, ferro, zinco e fósforo para o cálcio. O cálcio e o magnésio na dieta também podem interagir causando um efeito mútuo em suas absorções²¹.

MENOPAUSA

A menopausa é outro evento com consequências nutricionais evidentes. Vários outros fatores também podem afetar os indivíduos em diferentes tempos e graus, podendo causar impacto na transição do indivíduo adulto para o idoso. Esses determinantes variam desde problemas de saúde a socio-econômicos, mudando assim o ambiente e/ou o estilo de vida do indivíduo⁴⁰.

Os hormônios influenciam o metabolismo dos elementos-traço, e a menopausa gera mudanças importantes no metabolismo desses hormônios. Estrógeno e/ou progesterona modificam fortemente o metabolismo do cobre, aumentando sua concentração no soro, fígado e rins. O estrógeno aumenta a concentração de transferrina sérica e os níveis de ferro em decorrência do aumento da transcrição do gene da transferrina. Há resultados conflitantes sobre o efeito dos hormônios sexuais no metabolismo do zinco, mas a maioria dos estudos demonstra diminuição do zinco sérico pela administração de estrógeno⁶⁴.

Estudos realizados com isótopos estáveis observaram que o tamanho dos *pools* de zinco e de selênio diminuiu em mulheres idosas, e também que a suplementação com selênio causou melhora no estado nutricional dos indivíduos em relação a esse nutriente²⁰.

A diminuição na produção de estrógeno na menopausa está associada com a perda de massa óssea acelerada. Além disso, baixos níveis de estrógeno estão implicados com a diminuição da eficiência para a absorção de cálcio²⁷. O estado de carência estrogênica persiste até aproximadamente 40 anos após a menopausa, fato que justifica seu uso em pacientes mais idosas. O uso da vitamina D deve ser considerado em tais situações. No entanto, as recomendações de ingestão de cálcio para mulheres na menopausa não são muito diferentes das recomendações dos demais.

As necessidades de ferro são reduzidas no início da menopausa, visto que nessa fase da vida os níveis de ferritina das mulheres se aproximam aos dos homens, sendo a deficiência em ferro incomum²⁰.

A suplementação de cálcio em mulheres saudáveis na menopausa está associada com aumento na tendência de eventos cardiovasculares. Este efei-

to potencialmente prejudicial deve ser levado em consideração na relação risco-benefícios da suplementação de cálcio³.

IDOSOS LONGEVOS

O segmento correspondente à população idosa compreende um amplo estágio de vida, de aproximadamente 40 anos; assim, torna-se comum subdividir esse segmento entre idosos mais jovens (60-79 anos) e os mais idosos (>80 anos), como idosos mais velhos ou longevos. Ainda não há consenso na literatura de qual seria a idade operacional para que alguém seja considerado como tal⁴².

A dieta, especificamente, pode desempenhar um papel importante no estilo de vida de indivíduos longevos. Este fato justifica o motivo pelo qual o foco das pesquisas por algum tempo foi estudar hábitos alimentares locais, acreditando que pudesse existir uma dieta que aumentasse a longevidade dos indivíduos³⁹.

Estudo realizado com nonagenários e centenários observou que a maioria dos longevos apresentava-se fora do risco nutricional e a ingestão calórica total foi adequada. Entretanto, verificou-se que alguns micronutrientes como as vitaminas D e as E tiveram consumo abaixo do recomendado em todos os longevos³⁹.

Estudo com longevos observou que não existem diferenças dos hábitos alimentares entre homens e mulheres; 94,9% referiram fazer três ou mais refeições diárias, incluindo o café da manhã⁴⁴. Avaliando os hábitos alimentares e longevidade de centenários brasileiros, observou-se que a maioria sempre procurou seguir dietas equilibradas, consumindo uma boa variedade de alimentos ao longo de suas vidas. Grande parte dos longevos cita o consumo de praticamente todos os grupos alimentares, tais como frutas, hortaliças, leite e derivados, grãos e cereais, óleos vegetais e carnes⁶. No entanto, modificações no comportamento alimentar, como o elevado consumo de produtos industrializados, doces e massas, ou de fácil preparo, como chás e torradas, são relatados, e certamente afetam a adequação de nutrientes ao organismo de longevos e coloca-os em risco de má nutrição e obesidade^{7,47}.

Os hábitos alimentares de longevos têm sido estudados, sob vários aspectos, mas ainda precisam ser mais investigados. Na literatura desconhecem-se estudos que relacionem a ingestão de minerais e a longevidade nessa população.

ALTERAÇÕES NAS FUNÇÕES DO ESTÔMAGO E A BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

Alterações na mucosa gástrica no idoso podem causar mudanças na produção de ácido clorídrico e, com isso, causar efeitos indesejáveis na utilização e na absorção de diferentes minerais. Na hipocloridria, o cálcio e ferro não heme apresentam absorção diminuída em decorrência de sua insolubilidade em pH acima de 5. Em relação ao mineral cálcio, sua biodisponibilidade apresenta-se limitada em ingestão isolada com falta de acidez gástrica. Com atrofia da mucosa gástrica do idoso, a diminuição da produção de ácido clorídrico e secreção do fator intrínseco provoca menor absorção da vitamina B₁₂^{1,7,47}.

CÁLCIO, FÓSFORO E MAGNÉSIO

O cálcio é o mineral mais abundante no corpo humano, constituindo cerca de 1,5 a 2% do peso corporal total; 99% dele está presentes nos ossos, os quais agem como um tecido fisiológico vital, fornecendo fontes prontamente disponíveis de cálcio para a manutenção dos níveis plasmáticos normais.

A saúde óssea depende diretamente da ingestão regular de cálcio ao longo da vida, fator que pode reduzir o risco de osteoporose décadas mais tarde. Um dos principais aspectos do metabolismo do cálcio no envelhecimento é um fenômeno de perda progressiva de massa óssea ou osteopenia⁶⁵.

Quando as concentrações de cálcio ionizado diminuem, a secreção do hormônio da paratireoide (PTH) aumenta, resultando em mobiliza-

ção de cálcio dos ossos e redução da reabsorção tubular renal de fosfato, provocando redução da concentração de fosfato sérico (o qual facilita a reabsorção de cálcio dos ossos) e aumento da reabsorção tubular renal e intestinal de cálcio (diretamente ou por aumento da atividade de vitamina D). O principal determinante da absorção de cálcio é o nível circulante de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,25-di-hidroxicolecalciferol), a forma biologicamente mais ativa da vitamina D^{36,65}.

Os ossos são um tecido metabolicamente ativo, em processo de *turnover* constante, regulado pela atividade celular de reabsorção e formação óssea (osteoclástica e osteoblástica, respectivamente). Cálcio, fósforo e magnésio desempenham papel passivo em qualquer mudança que ocorra nos ossos, devendo estar presentes em concentrações fisiológicas nos fluidos extracelulares para que a mineralização óssea ocorra normalmente.

O pico de massa óssea não é o mesmo em todas as pessoas, e essa diferença pode ser influenciada por vários fatores, entre eles: hereditariedade, sexo, raça, hábitos alimentares, atividade física e composição corporal. Quanto maior o pico de massa óssea, maior será a reserva óssea durante a fase adulta e idosa. Portanto, se o ganho mineral ósseo puder ser otimizado durante a puberdade, é provável que o indivíduo adulto seja menos suscetível a complicações da osteoporose⁴⁰.

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea, com deterioração da microarquitetura óssea. Esse processo leva a um aumento da fragilidade esquelética e maior suscetibilidade a fraturas⁵⁰. A osteoporose é frequente em mulheres na menopausa e em idosos de ambos os sexos. Classifica-se a osteoporose em dois tipos: tipo I ou primária; e tipo II ou secundária^{13,36,65}.

Outro fator importante de risco para osteoporose é a proporção na qual a massa óssea é perdida ao longo da vida. Após a fase em que ocorre o maior aumento da massa óssea, esta parece ser mantida sem muitas mudanças até 40 a 45 anos de idade. A partir dessa faixa etária, a massa óssea começa a ser perdida em média de 0,2 a 0,5% por ano em homens e mulheres, até a oitava ou nona década de vida. Nas mulheres, entretanto, a perda óssea é acelerada de 2 a 5% ao ano, imediatamente antes e por aproximadamente

dez anos após a menopausa, voltando em seguida ao percentual anterior de 0,2 a 0,5% por ano²⁷. Com o avançar da idade, o sistema de formação/reabsorção óssea torna-se desgastado.

A absorção intestinal de cálcio e a habilidade de se adaptar a dietas pobres nesse elemento estão prejudicadas em mulheres na menopausa e em idosos de ambos os sexos. Alguns autores verificaram que em mulheres na menopausa a absorção fracional de cálcio declina em média 0,21% ao ano³⁴. A partir dos 60 anos, a absorção do cálcio ingerido é de 30 a 50% em ambos os sexos, e idosas com 80 anos ou mais absorvem cerca de 26% desse mineral ingerido como consequência da diminuição na síntese enzimática de 1-alfa-hidroxilase renal, acarretando menor eficiência do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹. A patogênese dessas anormalidades é controversa, mas evidências sugerem que podem ocorrer tanto por causa do decréscimo funcional na habilidade dos rins em produzir o principal metabólito biologicamente ativo da vitamina D, o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, quanto do decréscimo absoluto na produção renal dessa vitamina em razão de doenças renais frequentes nessa fase da vida^{54,61}.

Adultos com mais de 70 anos de idade tendem a diminuir a atividade física, a ingestão alimentar e a exposição à luz solar e, nesses casos, para se obter a quantidade de cálcio ideal, é necessária a utilização de suplementos.

Os estudos sobre a relação entre o consumo de cafeína e álcool e a formação de massa óssea são contraditórios³⁴. A associação entre consumo de cafeína e perda óssea acelerada foi verificada em mulheres na menopausa com baixa ingestão de cálcio. No entanto, verificou-se que um copo de 240 mL de café reduz a retenção de cálcio em 2 a 3 mg em média, o que não conduziria ao comprometimento da massa óssea⁶⁵.

Dados de estudos com animais sugerem que altos níveis de fósforo alimentar podem intensificar a perda óssea. No entanto, estudos com humanos mostraram pouco efeito da alta ingestão de fósforo no balanço de cálcio. Todos os organismos vivos necessitam de fósforo para a manutenção de sua estrutura e função. Nos fluidos biológicos, ele existe como íon fosfato. O fósforo é um dos principais constituintes inorgânicos dos ossos. Nas células, ele é parte importante de muitos compostos, como fosfolipídios, fosfoproteínas e ácidos nucleicos, mensageiros de hormônios, adenosina

monofosfato cíclica, guanina monofosfato cíclica e 2,3-difosfoglicerato. Concentrações séricas de fosfato também são importantes para regular os níveis de produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

O magnésio desempenha funções importantes na manutenção da pressão osmótica, na ativação enzimática, na atividade muscular, no metabolismo energético, na estabilização da função neural e na manutenção da estrutura óssea. Esse mineral é um inibidor potente da contração da musculatura lisa vascular, podendo diminuir a resistência vascular periférica, e com isso ter função de vasodilatador na regulação da pressão sanguínea. O nível de magnésio no soro tem sido criticado como medida para se avaliar o estado nutricional com relação a esse elemento no organismo, e os níveis teciduais demonstraram não declinar com o envelhecimento⁶⁰.

Além da baixa ingestão de magnésio e cálcio, pelas características próprias da dieta do idoso, a deficiência nesses elementos pode ocorrer também por causa do decréscimo da capacidade de absorção intestinal. Em relação ao cálcio, sua absorção está estreitamente relacionada com a vitamina D, embora alterações comuns no envelhecimento também possam afetar a absorção intestinal e a reabsorção renal. Alguns pesquisadores⁴⁵ demonstraram que a absorção intestinal de magnésio em indivíduos saudáveis com 70 anos de idade foi de 65% do valor obtido aos 30 anos. Todavia, não se sabe se o envelhecimento afeta a eficiência do mecanismo renal de conservação do magnésio durante baixas ingestões alimentares desse elemento⁶⁸.

O estado nutricional de deficiência em magnésio está relacionado com síndromes neuromusculares, como fadiga crônica e tetania, além de ser considerado um fator de risco para doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, aterosclerose e arritmia cardíaca^{50,67}. Particularmente, em idosos pode estar associado com a baixa resposta à insulina e com a osteoporose⁵¹.

Ingestões dietéticas recomendadas

Cálcio

As DRIs para o cálcio foram estabelecidas (Tabela 51.1).

Tabela 51.1. EAR, RDA e UL para o cálcio²⁹

Idade	EAR Homens - mulheres (mg/dia)	RDA Homens - mulheres (mg/dia)	UL Homens - mulheres (mg/dia)
51 – 70 anos	800 – 1.000	1.000 – 1.200	2.000
> 70 anos	1.000	1.200	2.000

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

Fósforo

Para adultos, estabeleceram-se EAR, RDA e UL conforme a Tabela 51.2.

Tabela 51.2. EAR, RDA e UL para o fósforo²⁸

Idade	EAR Homens - mulheres (mg/dia)	RDA Homens - mulheres (mg/dia)	UL Homens - mulheres
19 – 50 anos			4 g/dia – 3 g/dia
51 – 70 anos	580	700	4
> 70 anos	580	700	3

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

Magnésio

Na Tabela 51.3 encontram-se os valores de EAR, RDA e UL para o magnésio.

Quadro 51.3. EAR, RDA e UL para o magnésio²⁸

Idade	EAR Homens - mulheres (mg/dia)	RDA Homens - mulheres (mg/dia)	UL Homens - mulheres (mg/dia)
Adultos			350 (suplemento)
51 – 70 anos	350 – 265	420 – 320	
> 70 anos	350 – 265	420 – 320	

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

FIBRAS ALIMENTARES

As fibras alimentares nos idosos conferem papel importante na função intestinal, visto que a constipação intestinal é queixa frequente nessa população, embora possam influenciar na biodisponibilidade de diversos minerais. A interação que ocorre entre as fibras alimentares e os minerais está relacionada com os componentes que fazem parte das fibras alimentares por comportarem-se de modo diferente nas diversas frações do intestino. Grande parte dos minerais é absorvida no intestino delgado, mas alguns também podem ser absorvidos no estômago, como cobre e selênio, e pelo cólon, como o cálcio¹⁵.

Normalmente, alimentos que são ricos em fibras possuem altas concentrações de fitatos, que podem ligar-se ao mineral zinco e formar complexos insolúveis, impedindo assim sua absorção e reduzindo a sua biodisponibilidade. O consumo excessivo de fibras é considerado extremamente pequeno em qualquer tipo de interferência na absorção de determinados minerais. O cálcio pode ter menor absorção em alimentos ricos em ácido fítico e oxálico, sendo esse o mais potente inibidor da sua absorção¹⁵.

A recomendação de ingestão de fibras pelas DRIs é de 21g/dia para mulheres e 30g/dia para homens acima de 51 anos de idade³⁰.

FERRO

A mulher na menopausa tem menor necessidade de ferro em razão do fim das perdas menstruais. A suplementação de ferro para idosos não é somente desnecessária, como também pode gerar risco de desbalanços entre elementos-traço⁴⁰.

Mudanças na alimentação dos idosos podem alterar a biodisponibilidade de ferro. A hipocloridria associada com a idade ou com medicamentos que diminuem a acidez do estômago também pode diminuir a biodisponibilidade e influenciar o estado nutricional em relação ao ferro.

A ferritina é considerada um índice de armazenamento corporal de ferro que tende a aumentar com a idade. No entanto, sua concentração pode estar maior em decorrência da presença de processos inflamatórios. Em idosos saudáveis, sem processos de inflamação consideráveis, não foram encontradas relações entre idade e ferritina, parecendo que o processo de envelhecimento por si só não leva ao acúmulo de ferro no organismo.

A avaliação do estado nutricional de indivíduos idosos em relação ao ferro é complexa, sendo necessário observar as variações fisiológicas intra e interindividuais nos índices avaliados. Além disso, muitos estudos que fazem essa avaliação não consideram fatores de confusão que afetam o metabolismo desse elemento. Isso contribui para uma percepção errônea a respeito da deficiência nesse grupo. Geralmente, variáveis de confusão são comuns na avaliação do estado nutricional relativo ao ferro de idosos que possuem doenças crônicas, como inflamação, câncer e infarto do miocárdio, entre outras³⁷.

A concentração de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos diminui com o avanço da idade. O volume corpuscular médio (VCM) é ligeiramente alto e os níveis de ferro sérico declinam em idosos de ambos os sexos⁶⁵; no entanto, na maioria das vezes, há ausência de anemia⁶³. Valores de protoporfirina nos eritrócitos tendem a se manter constantes durante toda a vida adulta.

A deficiência em ferro nas populações de idosos tem sido identificada pela presença de anemia, com base na concentração reduzida de hemoglobina nos eritrócitos. Entretanto, relatou-se em um estudo com idosos que a suplementação foi ineficiente para melhorar o estado nutricional relativo ao ferro⁶⁵. O uso de suplementação, na maioria das vezes, pode ser potencialmente prejudicial, em especial quando combinado com outros suplementos que aumentam a absorção de ferro, como é o caso do ácido ascórbico.

Casos de anemia em idosos podem ser causados por deficiências nutricionais de ferro, folato ou vitamina B₁₂, com a deficiência de ferro correspondendo a mais da metade dessas deficiências. Baixo ferro dietético, dificuldade na absorção de ferro como resultado de baixa produção de ácido estomacal e sangramento gastrointestinal também podem contribuir para a anemia por deficiência de ferro em idosos¹⁷.

Na Tabela 51.4 estão os valores de referência para a ingestão de ferro.

Tabela 51.4. EAR, RDA e UL para o ferro³².

Idade	EAR	RDA	UL
	Homens - mulheres (mg/dia)	Homens - mulheres (mg/dia)	Homens - mulheres (mg/dia)
51 – 70 anos	6 – 5	8 – 8	45
> 70 anos	6 – 5	8 – 8	45

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

COBRE

O cobre é um elemento-traço essencial necessário ao mecanismo de defesa do organismo, crescimento ósseo, transporte de ferro, metabolismo da glicose e do colesterol. Faz parte de muitas enzimas envolvidas no processo de oxirredução. O cobre, assim como o zinco e o selênio, está envolvido em reações de modificações de radicais livres por fazer parte de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD). Esta tem papel importante na proteção do organismo contra os radicais livres, portanto, pode estar relacionada com o processo de envelhecimento⁴⁰.

O envelhecimento isoladamente não está envolvido com mudanças na eficiência da absorção de cobre ao longo da vida. A absorção de cobre por idosos é similar à dos adultos jovens, mas pode ser afetada pela presença de outros minerais e por outros componentes da dieta (fitato, zinco, oxalato)⁵⁰. Alguns fatores de risco conhecidos para a deficiência de cobre são a suplementação com zinco, ingestão de zinco contendo fixadores dentários e síndromes de má absorção que podem levar a várias situações clínicas como citopenia e déficits neurológicos profundos¹².

A SOD tem como cofatores o cobre e o zinco, e age reduzindo os radicais superóxido a peróxido de hidrogênio (H_2O_2), enquanto a glutathione peroxidase (GPx), que é uma selenoenzima, reduz peróxido de hidrogênio a água²². A Tabela 51.5 mostra a EAR, a RDA e o UL estabelecidos para o cobre.

Tabela 51.5. EAR, RDA e UL para o cobre³².

Idade	EAR	RDA	UL
	Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	Homens - mulheres (mg/dia)
51 – 70 anos	700 – 700	900 – 900	10
> 70 anos	700 – 700	900 – 900	10

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

CROMO

O cromo age como cofator para a insulina, sendo necessário para a homeostase da glicose e para o metabolismo de lipídios, e aumenta a eficiência da insulina. O envelhecimento está associado com valores elevados de glicose e insulina sanguíneas, diminuição da eficiência da insulina, níveis elevados de colesterol e triacilgliceróis, diminuição do HDL colesterol e redução da massa corporal magra. Todas essas alterações também são observadas na deficiência em cromo.

Ingestão calórica diminuída, alto consumo de açúcares e redução na eficiência dos processos fisiológicos estão associados com o envelhecimento, sendo contribuintes para o declínio do estado nutricional relativo ao cromo nas pessoas idosas.

A ingestão alimentar de cromo por idosos apresenta-se geralmente deficiente e tende a diminuir com o avanço da idade. A baixa ingestão é mais prejudicada com o aumento do consumo de açúcares simples, os quais levam ao aumento da perda de cromo basal.

Estudos de suplementação com cromo, visando avaliar seu efeito no envelhecimento e em doenças crônicas não transmissíveis, demonstraram melhoras significativas em relação aos parâmetros lipídicos e na tolerância à glicose⁵⁷. No entanto, ainda são escassos os dados para a determinação das necessidades de ingestão de cromo, fazendo-se necessárias mais pesquisas.

O aumento na densidade de nutrientes na dieta é geralmente indicado para idosos, e diversos fatores sugerem que esses podem ser mais vulneráveis à depleção de cromo que adultos jovens³².

A Tabela 51.6 mostra a AI estabelecida para o cromo. Até o momento não foi possível estabelecer os limites superiores de ingestão para esse elemento.

Tabela 51.6. AI para o cromo³²

Idade	AI Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
51 – 70 anos	30 – 20
> 70 anos	30 – 20

AI = ingestão adequada

ZINCO

O zinco é componente de enzimas e de processos vitais de crescimento e divisão celular. Principalmente por estar envolvido no estresse oxidativo e no sistema imune, é de grande importância que se previna sua deficiência em pessoas idosas. Estudos relacionados com a sua deficiência têm mostrado que alterações no sistema imunológico, alterações oculares, alterações na absorção intestinal, alteração em proteínas transportadoras de zinco, mastigação insuficiente, fatores psicossociais, interações medicamentosas e concorrência entre o zinco e outros minerais bivalentes (cobre, ferro, cálcio e selênio) ou vitaminas podem estar envolvidos, além de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer^{10,43}.

Evidências sugerem uma ligação entre baixos níveis de zinco e depressão em adultos e idosos⁶², assim como outros diagnósticos psiquiátricos: demências, transtorno psicótico, transtorno bipolar, transtorno depressivo unipolar e transtornos de ansiedade em pacientes psicogerítricos²⁴.

Quando se avalia o estado nutricional relativo ao zinco em idosos, por meio do consumo alimentar e análise das concentrações de zinco no plasma e eritrócitos, observa-se na dieta baixo consumo do mineral, de proteínas e de energia. Os idosos normalmente realizam tratamento com mais de um medicamento de uso contínuo que levam a um alto risco de interação entre

drogas e absorção de zinco. Um dos mecanismos dessa interação é devido à presença da metalotioneínas oxidadas, que atuam como agentes antioxidantes para proteger as células contra a toxicidade das drogas, provocando uma captura limitada de zinco pelos enterócitos e impedindo o armazenando do zinco em organelas celulares específicas, as “zincosomes”⁴³.

Na literatura, os dados são conflitantes quanto à concentração de zinco no plasma de indivíduos idosos. A ingestão alimentar de zinco diminui com a idade, simultaneamente com o declínio no consumo de energia. Uma suplementação preventiva, aliada ao tratamento de doenças existentes, poderia ser útil.

A Tabela 51.7 mostra os valores de referência de zinco para idosos.

Tabela 51.7. EAR, RDA e UL para o zinco³²

Idade	EAR Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	RDA Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	UL Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
51 – 70 anos	9,4 – 6,8	11 – 8	40 mg/dia
> 70 anos	9,4 – 6,8	11 – 8	40 mg/dia

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

SELÊNIO

Evidências sugerem que o selênio desempenha papel fundamental na proteção das células contra o envelhecimento acelerado. Essa ação decorre principalmente do seu efeito antioxidante como elemento-traço constitutivo do sítio ativo da enzima GPx. O selênio também pode agir na detoxificação de metais pesados e de substâncias carcinogênicas, além de estar envolvido no sistema de defesa do organismo pela modulação do sistema imunológico e na melhora tanto da imunidade inata quanto da adaptativa⁵⁶.

Alguns trabalhos verificaram a relação existente entre a ingestão aumentada de selênio e a proteção contra o desenvolvimento de alguns tipos de câncer em humanos, porém mais investigações ainda são necessárias a

esse respeito. Há um grande número de indivíduos idosos que apresentam problemas de hipertensão, e foi verificado que a concentração de selênio no plasma e no sangue total desses indivíduos estava significativamente mais baixa quando comparada à de indivíduos idosos normotensos; o mesmo foi observado em pacientes com doenças cardiovasculares⁴¹. Em estudos realizados com pacientes diabéticos do tipo 2, as concentrações séricas de selênio também apresentaram-se significativamente mais baixas quando comparadas com as do grupo controle⁴⁶.

A ingestão de selênio, tanto por indivíduos idosos quanto por adultos jovens, geralmente está inadequada, sugerindo a necessidade de uso de suplementos. Todavia, é incerto se a ingestão de selênio em níveis bem maiores que os indicados pelas RDAs poderia produzir qualquer efeito benéfico na redução de risco de doenças crônicas não transmissíveis. A ingestão deficiente em selênio é provavelmente responsável pela prevalência dos baixos índices de estado nutricional relacionados a esse elemento para a maioria da população idosa⁵⁹.

A ingestão de selênio está relacionada com as características das regiões (composição do solo, chuvas etc.), com a concentração de mineral nos alimentos e com o estilo de vida.

A associação entre concentrações sanguíneas de selênio e depressão em diversas populações tem sido proposta, e entre seus achados observa-se que dieta com baixo teor de selênio foi associada com alterações do humor. Estudo com idosos que vivem na zona rural, com uma vasta área de distribuição de selênio, descobriu, por meio da análise de selênio nas unhas, que os menores níveis de selênio foram significativamente associados com maiores sintomas depressivos ajustados para demografia e condições médicas. No entanto, quando a função cognitiva foi incluída como uma variável independente, a relação entre o selênio e os sintomas depressivos não foi mais significativa, sugerindo que a associação de selênio com sintomas depressivos é explicada, em parte, por sua associação com a função cognitiva²³.

Alguns estudos brasileiros com castanha-do-brasil demonstraram que o consumo diário de uma unidade desta fruta oleaginosa recuperou a deficiência de selênio e ainda teve efeitos positivos sobre as funções cognitivas de idosos

com comprometimento cognitivo leve, considerado um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e demências, como a doença de Alzheimer⁹.

Também foi analisado o consumo de micronutrientes com propriedades antioxidantes em idosos institucionalizados, e observou-se uma relação negativa entre selênio e valores de leucócitos, embora a média de leucócitos sanguíneos desses idosos estivesse dentro dos padrões de normalidade⁵⁶.

As DRIs para o selênio estão baseadas na quantidade necessária para maximizar a síntese da GPx, como avaliado pelo platô da atividade da isoforma dessa enzima no plasma. De acordo com dados de estudos de intervenção, foi estabelecida a EAR para o selênio. A RDA foi estabelecida assumindo um coeficiente de variação de 10%, sendo, portanto, definida como igual ao valor da EAR mais duas vezes o coeficiente de variabilidade (Tabela 51.8).

Tabela 51.8. EAR, RDA e UL para o selênio³⁰

Idade	EAR Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	RDA Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	UL Homens - mulheres ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
< 70 anos	45	55	400
> 70 anos	45	55	400

EAR = necessidade média estimada; RDA = ingestão dietética recomendada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

MANGANÊS

O manganês é amplamente distribuído na natureza. A concentração do manganês nas mitocôndrias é bem maior que em outras organelas celulares. Sua presença nas mitocôndrias assume importância vital por fazer parte de duas metaloenzimas, a piruvatocarboxilase e a manganês SOD. Faz parte também de outras enzimas, nas quais possui papel de ativador.

Tem sido sugerido que a deficiência em manganês pode ter papel importante na peroxidação lipídica hepática. Alguns autores sugerem que a deficiência em manganês afeta o transporte da glicose e o metabolismo das células dos adipócitos².

Não são associados sinais ou sintomas com a deficiência em manganês em crianças. Em adultos, entretanto, hipercolesterolemia, perda de peso e mudanças na cor dos cabelos têm sido atribuídas à deficiência nesse mineral.

A eficiência na absorção de manganês é relativamente baixa e parece não estar sob controle homeostático. Alguns estudos indicam que o nível de absorção da fonte alimentar de adultos varia de 2 a 15%, obtida de estudos com isótopos¹⁸.

Para esse elemento não foi possível obter EAR, portanto, foi sugerida AI, a qual se encontra na Tabela 51.9, juntamente com o UL.

Tabela 51.9. AI e UL para o manganês³²

Idade	AI	UL
	Homens - mulheres (mg/dia)	Homens - mulheres (mg/dia)
51 – 70 anos	2,3 – 1,8	11
> 70 anos	2,3 – 1,8	11

AI = ingestão adequada; UL = limite superior tolerável de ingestão.

SUPLEMENTAÇÃO

Um problema comum encontrado no envelhecimento é a deficiência de micronutrientes⁴⁸. Os idosos frequentemente relatam o uso de suplementos vitamínicos e minerais via oral, vendidos sem necessidade de prescrição e com baixo custo. Os suplementos são utilizados com o propósito de suplementar a dieta e manter a saúde geral. No entanto, os suplementos normalmente contêm uma grande quantidade de vitaminas e minerais que se aproximam ou até excedem a ingestão recomendada para micronutrientes³⁸.

É importante realizar a avaliação nutricional do idoso e, a partir desta, prescrever o uso de suplementos em doses adequadas com o objetivo de prevenir ou identificar precocemente possíveis deficiências nutricionais e reestabelecer a saúde. Estudos demonstram que a suplementação de micronutrientes exerce efeitos benéficos sobre o sistema imune no envelhecimento,

como a resposta proliferativa linfocitária e função das células NK (*natural killer*), produção de IL-2 e resposta humoral após vacinação⁴⁸.

A ingestão inadequada de micronutrientes implica deficiências que afetam a resposta imune mediada em idosos. Estudo com longevos saudáveis mostrou que a função imune mediada por células NK teve associação positiva com níveis séricos de zinco e selênio. Cabe ressaltar que esses longevos eram deficientes nesses minerais em torno de 50%, ou seja, não convém descartar a possibilidade de deficiência de micronutrientes em idosos aparentemente saudáveis⁴⁸.

Idosos institucionalizados saudáveis que foram suplementados com 20 mg de sulfato de zinco e 100 µg de sulfato de selênio apresentaram melhor resposta humoral após terem sido vacinados contra o vírus influenza, assim como uma menor incidência de infecções do trato respiratório⁴⁸.

ESTUDOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM CÁLCIO, CROMO, ZINCO E SELÊNIO

A utilização de suplementos alimentares na população de idosos tem apresentado impacto positivo, mostrando a importância da intervenção sobre o estado nutricional para a promoção da saúde do indivíduo⁴. No processo de envelhecimento, a suplementação de micronutrientes específicos pode exercer efeitos benéficos sobre o sistema imune⁴⁸. No entanto, o uso de suplementos de minerais em excesso, sem uma recomendação adequada, pode ser prejudicial, devido à maior dificuldade do idoso para metabolizar adequadamente esses nutrientes.

A importância da suplementação de cálcio está respaldada em benefícios como a diminuição da perda de massa óssea, o aumento da sua densidade, redução da pressão sanguínea, redução do colesterol total e frações, dentre outras. No entanto, esta deve ser monitorada, uma vez que já foi relatada na literatura a possibilidade de aumento de risco de infarto, da calcificação vascular, do maior comprometimento da doença ou da mortalidade de pacientes renais e aumento do risco para cálculo renal⁵³.

Estudo verificou o efeito da suplementação de cromo na glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e lipídios séricos em pacientes adultos e idosos em tratamento com insulina. Esses pacientes foram suplementados com 100 µg/dia de cromo proveniente de levedura por 2 semanas, depois a dose foi duplicada e continuou por mais 6 semanas. A glicemia de jejum diminuiu significativamente após a suplementação com 100 µg/dia de Cr por 2 semanas. Da mesma forma, HbA1c diminuiu significativamente com esta suplementação. Oito semanas após a retirada da suplementação de cromo, tanto a glicemia de jejum como a HbA1c voltaram aos seus valores pré-intervenção. Concentrações de lipídios séricos não foram significativamente influenciadas pela suplementação de cromo¹¹.

Os melhores resultados da suplementação de zinco se deram por meio das doses recomendadas pela RDA com o gluconato ou aspartato ou acetato de zinco, e foi menor quando o zinco foi utilizado como sulfato de zinco.

Pessoas idosas sob tratamento com medicamentos de uso prolongado podem necessitar de suplementação de zinco. Esta suplementação pode levar a melhora do sistema imune dos idosos, diminuindo o risco de doenças crônicas degenerativas relacionadas à idade. Mas alguns aspectos da absorção de zinco precisam ser melhores estudados, considerando as interações com outros nutrientes como Ca, Fe, Cu e Se⁴³.

A ingestão de selênio, tanto por indivíduos idosos quanto por adultos jovens, em geral está inadequada, principalmente devido às variações de conteúdo deste elemento nos alimentos, que depende de fatores ambientais. Estudos demonstraram que a suplementação de selênio está associada com melhora do humor em indivíduos idosos²³.

EDENTULISMO E MÁ NUTRIÇÃO EM IDOSOS

O processo alimentar nos idosos se modifica naturalmente, devido às perdas estruturais e funcionais que ocorrem com a idade no envelhecimento saudável. O edentulismo não é uma condição fisiológica causada pelo envelhecimento, mas sim consequência de doenças bucais ou traumatismos.

Dos problemas bucais existentes nos idosos, o edentulismo é um dos mais frequentes³⁵. Dados do Ministério da Saúde⁵ mostram que os idosos na faixa etária de 65 a 74 anos já perderam 92% dos seus dentes.

O edentulismo influencia na mastigação e, por consequência, na digestão, bem como na gustação, na fala e na estética. Pode-se considerar que um indivíduo com todos os dentes tem uma capacidade de mastigação de 100%. Com a perda de um dente, essa capacidade passa a ser de 70%, podendo chegar a 25% com o uso de próteses totais³⁵. A reabilitação protética torna-se fator importante para o reestabelecimento das condições bucais ideais³⁵.

Em função do edentulismo, muitos idosos relatam que a mastigação não é realizada com naturalidade e conforto, e é necessário selecionar o tipo de alimento ou a forma de consumi-lo. Assim, os idosos o fazem modificando a qualidade e a quantidade do alimento a ser ingerido, estabelecendo estratégias adaptativas que facilitem a ingestão⁸.

A qualidade de vida e de saúde geral dos idosos está intimamente relacionada com a possibilidade de ingestão adequada de nutrientes. E a perda de dentes naturais, especialmente em idosos, está relacionada com a diminuição da ingestão de nutrientes, podendo afetar significativamente o consumo de micronutrientes. Dois grandes estudos mostraram que houve diminuição na ingestão de nutrientes por pessoas edêntulas quando comparadas àquelas que possuem dentes naturais. Entre os achados, um deles foi o de que idosos com dentes naturais tinham uma maior ingestão diária de proteína, fibra, cálcio, ferro e vitamina C do que os idosos edêntulos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme pode ser observado nesse capítulo, esta fase da vida exige maiores cuidados, devido principalmente às mudanças que ocorrem no organismo do indivíduo com o passar dos anos. Portanto, a atenção para as principais deficiências de nutrientes poderão promover uma melhor condição de saúde e longevidade.

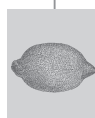
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARNAUD, C. D.; SÁNCHEZ, S. D. Cálcio y fósforo. In: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. Washington: OPS/ILSI, 1991, p. 243-56.
2. BALY, D. L et al. Effect of manganese deficiency on insulin binding, glucose transport and metabolism in rat adipocytes. *J. Nutr.*, v. 120, p. 1075-9, 1990.
3. BOLLAND, M. J. et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. doi:10.1136/bmj.39440.525752.BE. 2008.
4. BORREGO, C. C. H.; CANTARIA, J. S. Efeito da utilização de complemento alimentar em idosos atendidos em um ambulatório na cidade de São Paulo. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, v.16, n. 2, Rio de Janeiro, 2013.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. *Projeto SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – Resultados Principais*. Brasília, DF, 2011.
6. BUSNELLO, F. M. *Aspectos nutricionais no processo do envelhecimento*. São Paulo: Atheneu; 2007.
7. CAMPOS, M. T. F. S. et al. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 13, n. 3, p. 157-165, set./dez. 2000.
8. CARDOS, M. C. A. F.; BUJES, R. V. A saúde bucal e as funções da mastigação e deglutição nos idosos. *Estud. Interdiscipl. Envelhec.*, Porto Alegre, v. 15, n. 1, p. 53-67, 2010.
9. CARDOSO, B. R. *Efeitos do consumo de castanha-do-brasil (Bertholetia excelsa H.B.K.) sobre o estresse oxidativo em pacientes com comprometimento cognitivo leve e a relação com variações em genes de selenoproteínas*. São Paulo, 2014. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
10. CARDOSO, B. R.; COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer’s disease. *Clinical Interventions in Aging*, 2013, p. 8.
11. CHEN, Y. et al. The effect of chromium on inflammatory markers, 1st and 2nd phase insulin secretion in type 2 diabetes. *Eur. J. Nutr.*, v. 53, p. 127-133, 2014.
12. CHETTRI, S. K. et al. Cooper deficiency. *BMJ*, v. 348, p. g3691, 2014.
13. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. *Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)*. Congreso 8º SIBOMM/3º BRADOO, Foz do Iguaçu, Brasil 1-3 de Octubre de 2009. Disponível em: <http://sibomm.ammom.com.mx/>.
14. CORDEIRO, M. B. C. *Adequação alimentar e avaliação do estado nutricional em relação ao zinco em grupos de idosos institucionalizados*. São Paulo, 1994. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
15. COUTINHO, S. M. B. *Avaliação da ingestão alimentar e a suplementação de cálcio em mulheres no climatério e pós-menopausa*. Porto Alegre, 2013. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
16. CURIATI, J. A. E.; ALENCAR, Y. M. G. Nutrição e envelhecimento. In: CARVALHO-FILHO, E.; PAPALÉONETTO, M. *Geriatría: Fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 1994, p.335-44.
17. DAO, M. C.; MEYDANI, S. N. Iron Biology, Immunology, Aging, and Obesity: Four Fields Connected by the Small Peptide Hormone Hcpidin1,2. American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.* v. 4, p. 602–617, 2013; doi:10.3945/an.113.004424.

18. DAVIDSON, B. et al. Care of the aging person: a nursing specialty – an educational series developed by staff nurses. *J. Contin. Educ. Nurs.*, v. 19, n. 6, p. 270-2, 1988.
19. EVANS, W. J. Effects of aging and exercise on nutrition needs of the elderly. *Nut.Rev.*, v. 54, p. 35s-9s, 1996.
20. FAVIER, A. Relevance of trace element supplements in women of different ages. In: NÈVE, J. et al. *Therapeutic uses of trace elements*. Nova York: Plenum Press, 1996, p.83-91.
21. GÁMEZ, C. et al. Serum concentration and dietary intake of Mg and Ca in institucionalized elderly people. *Sci. Total Environment*. v. 203, p. 245-51, 1997.
22. GÁMEZ, C. et al. Serum copper in institucionalized elderly subjects: relations with dietary intake of energy, specific nutrients and haematological parameters. *Sci. Total environment.*, v. 201, p. 31-8, 1997.
23. GAO, S. et al. Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. *BMC Psychiatry*, v. 12, n. 72, 2012.
24. GRONLI, O. et al. Zinc Deficiency Is Common in Several Psychiatric Disorders. *PLoS One*, v. 8, n. 12, 2013.
25. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals, ageing and diseases. In: _____. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2. ed. Oxford, 1991, p. 416-507.
26. HARRIS, S. S.; DAWSON-HUGHES, B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *J. Am. Clin. Nutr.*, v. 60, n. 4, p. 573-8, 1994.
27. HEANEY, R. P. Calcium, bone health and osteoporosis. In: PECK, W. A. *A yearly survey of developments in the field of bone and mineral metabolism*. Nova York: Elsevier, 1986, p.255-301.
28. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C., National Academy Press, 1997, 432p. Disponível em: <http://www.nap.edu>.
29. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington D.C., National Academy Press, 2011, 482p.
30. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for: vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Washington D.C., National Academy Press, 2000, 506p.
31. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)*. Washington D.C., National Academy Press, 2002, 1045 p.
32. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington D.C., National Academy Press, 2001, 773p.
33. [IBGE] INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Censo Demográfico 2010*. Disponível em: <http://www.ibge.com.br>. Acessado em: 4 mar. 2015.
34. LANZILLOTTI, H. S. et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 16, n. 2, 2003.
35. LEWANDOWSKI, A. *Saúde bucal de idosos longevos*. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
36. LINDERMAN, R. D.; BECK, A. A. Mineral requirements. In: CHERNOFF, R. *Geriatric nutrition: the health professional's handbook*. Aspen publication, p. 53-76, 1991.

37. LIPSCHITZ, D. A. The anemia of chronic disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 38, -p. 1258-64, 1990.
38. MACPHERSON, H.; PIPINGAS, A.; PASE, M. P. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 97, p. 237-8, 2013.
39. MARTINS, P.C.R. *Avaliação nutricional de longevos*. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
40. MERTZ, W. Trace elements in the elderly. *Nutrition*, v. 12, p. 549-57, 1996.
41. MIHAILOVIC, M. B. et al. Blood and plasma selenium levels and GSH-Px activities in patients with arterial hypertension and chronic heart disease. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, v. 17, p. 285-9, 1998.
42. MIRANDOLA, A.R. *Capacidade funcional, capacidade de tomar decisão e qualidade de vida de longevos*. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
43. MOCHEGANI, E. et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *American Aging Association*, v. 35, p. 839-860, 2013.
44. MORAIS, E.P. de. *Envelhecimento no meio rural: condições de vida, saúde e apoio dos idosos mais velhos de Encruzilhada do Sul – RS*. São Paulo, 2007. Tese (Doutorado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
45. MOUNTOKALAKIS, T. D. Effects of aging, chronic disease, and multiple supplements on magnesium requirements. *Magnesium*, v. 6, n. 1, p. 5-11, 1987.
46. NAVARRO-ALARCÓN, et al. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci. Total Environ.*, v. 228, p. 79-85, 1999.
47. NOGUÉS R. Factors que afectan la ingesta de nutrientes en el anciano y que condicionan su correcta nutrición. *Nutr. Clin.* v. 15, n. 2, p. 39-44, 1995.
48. NOVAES, M. R. C. G. et al. Suplementação de micronutrientes na senescência: implicações nos mecanismos imunológicos. *Rev. Nutr.*, v.18, n. 3, maio/jun. 2005.
49. [OPAS] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Guía Clínica para Atención Primaria a las Personas Mayores*. 3.ed. Washington: OPAS, 2003.
50. ORLOV, M. V. et al. A review of magnesium, acute myocardial infarction and arrhythmia. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 13, n. 2, p. 127-32, 1994.
51. PAOLISSO, G. et al. Effects of magnesium and nifedipine infusions on insulin action, substrate oxidation, and blood pressure in aged hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.*, v. 6, p. 920-6, 1993.
52. PINTO NETO, A. M. P. et al. Consenso brasileiro de osteoporose 2002. *Rev. Bras. Reumatol.* v. 42, n. 6, p. 343-54, 2002.
53. REID, I.R.; BOLLAND, M. J.; GREY, A. Does calcium supplementation increase cardiovascular risk? *Clin. Endocrinol.*, v. 73, p. 689-695, 2010.
54. RIGGS, B. L. et al. Assessment of 25-hydroxyvitamin D I alpha-hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis by administration of parathyroid extract. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 53, p. 833-5, 1981.
55. ROE, D. A. Drug effects on nutrient absorption, transport, and metabolism. *Drug Nutr. Interactions*, v. 4, p. 117-36, 1985.

56. ROSA, M.; CANTARELLI, L.; COLPO, E. Consumo de alimentos com propriedades antioxidantes por idosos institucionalizados. *Sci. Med.*, v. 24, n. 2, p. 116-122, 2014.
57. RUSSELL, R. M. The aging process as a modifier of metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 72, p. 529s-32s, 2000.
58. SCHIRMER, C. L. *Relação entre hábitos alimentares e composição corporal de longevos*. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
59. SHILS, M. E. et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p.467-84.
60. SILVA, V. L. *Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio em mulheres idosas não institucionalizadas*. São Paulo, 2002. Dissertação (Mestrado) FCF/USP.
61. TSAI, K. S. et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, v. 73, p. 1668-72, 1984.
62. VASHUM, K. P. et al. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: Findings from two Australian cohorts. *Journal of Affective Disorders*, v. 166, p. 249-257, 2014.
63. YIP, R. et al. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 39, p. 427-36, 1984.
64. WALLACE, J. I. et al. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 43, p. 329-37, 1995.
65. WATSON, R. R. *Handbook of nutrition in the aged*. 2.ed. Londres, CRC Press, 1994.
66. WEAVER, C. M. et al. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *A. J. Clin. Nutr.* v. 70, p. 543S-8S, 1999.
67. WITTEMAN, J. C. et al. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 60, n. 1, p. 129-35, 1994.
68. WOOD, R. J. et al. Mineral requirements of elderly people. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 62, p. 493-505, 1995.



NUTRIENTES E DIETAS VEGETARIANAS

Neuza Maria Miranda dos Santos

Maritsa Carla de Bortoli

Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A American Dietetic Association³, preocupada com a nomenclatura associada ao vegetarianismo, para prevenir imprecisões na literatura, definiu os termos relacionados a essa prática alimentar conforme as especificações a seguir:

- Vegetariano – indivíduo que subsiste total ou principalmente na sua dieta com alimentos vegetais; pessoa que, em princípio, abstém-se de qualquer forma de alimento animal.
- Onívoro – pessoa que não tem restrição formal ou nenhum constrangimento em consumir qualquer tipo de produto animal, inclusive a carne.
- Vegetarianismo – prática dietética de vegetarianos; abstenção do consumo de carne, aves, peixes e, em alguns casos, quaisquer outros produtos de origem animal.
- Vegetarianos tradicionais – pessoas que aderem a padrões vegetarianos existentes há muitas gerações. Esse termo também se aplica a pessoas

educadas dentro de grupos religiosos ou culturais com costumes de vegetarianismo adotados por várias gerações. A ênfase entre esses grupos está, sobretudo, em algum grau de restrição de alimento animal e, em menor nível, no uso de alimentos integrais ou naturais. Exemplo desse grupo são os adventistas do sétimo dia.

- Novos vegetarianos – pessoas que adotaram recentemente padrões dietéticos vegetarianos após infância onívora, e passaram a pertencer a grupos filosóficos ou religiosos que surgiram principalmente na década de 1960, influenciados pelo pensamento oriental, ou que adotaram dietas alternativas de natureza individualista. A ênfase e a dieta variam gradativamente entre esses grupos, mas aliadas a algum grau de restrição de alimento animal, evita-se o uso de alimentos não considerados “orgânicos”, “naturais” e integrais não processados. Alimentos “saudáveis” especiais podem também ser usados. Os macrobióticos são um exemplo típico.

Como pode ser observado, há considerável variação nesses padrões alimentares que determinam a adequação de nutrientes e, em cada caso, o estado nutricional do adepto. Portanto, é importante a distinção correta entre os diferentes padrões alimentares vegetarianos para avaliar o estado de saúde e de nutrição dos praticantes de cada um desses tipos de alimentação. Os riscos e os benefícios de uma dieta ovolactovegetariana contendo quantidades generosas de produtos lácteos diferem bastante dos de uma dieta vegetariana estrita ou *vegan*, que não contém nenhum produto de origem animal. Os tipos de vegetarianos são, em geral, descritos pelos padrões específicos quanto ao uso de produtos animais (Quadro 52.1).

PRÁTICA DIETÉTICA DE VEGETARIANOS

Muitas pessoas estão interessadas na adoção de uma prática dietética vegetariana, mas mostram-se inseguras quanto à irrestrita aprovação e substituição de hábitos alimentares convencionais herdados, apesar das

Quadro 52.1. Tipos de vegetarianos e características dietéticas de acordo com o tempo de prática

Tempo de prática dietética	Características		
	Tipos de vegetarianos	Consumo alimentar	Alimentos de origem animal excluídos
Vegetarianos tradicionais	Vegetarianos estritos ou <i>vegans</i>	Vegetais	Todos
	Lactovegetarianos	Vegetais, leite e derivados	Carnes e ovos
	Ovolactovegetarianos	Vegetais, leite e derivados e ovos	Carnes
	Semivegetariano	Vegetais, leite e derivados, ovos (carnes brancas)	Carnes vermelhas
	Vegetarianos iogues (praticantes de ioga)	Vegetais, leite e derivados e ovos (ovolactovegetarianos)	Carnes e/ou ovos
	<i>Hare krishnas</i> (seita hindu)	Vegetais, leite e derivados (lactovegetarianos)	Carne, ovos
Novos vegetarianos	Macrobióticos (filosofia oriental de origem japonesa)	Alimentos integrais, orgânicos, restrição líquida e alimentos orientais (<i>tamari, missô, shoyu, tofu</i> e algas marinhas)	Carnes Ovos Laticínios
	Frugívoros ou crudívoros	Frutas suculentas, frutas secas, sementes, mel, vegetais crus	Carnes, ovos e laticínios

vantagens apregoadas do vegetarianismo no estilo de vida e na repercussão do estado de saúde de seus adeptos.

A escolha das dietas vegetarianas por parte dos indivíduos ocorre por diversas razões. De acordo com organizações vegetarianas, a maioria dos americanos adultos que se tornam vegetarianos o faz por acreditar que uma dieta vegetariana é mais saudável e, em menor número, por razões éticas ou ambientais, crenças religiosas ou considerações econômicas. No restante do

mundo, entretanto, o motivo mais comum para a adoção do vegetarianismo ou do semivegetarianismo é o fator econômico⁸⁰.

A razão mais frequente para a adesão ao vegetarianismo, verificada em nossa pesquisa com estudantes universitários vegetarianos do Instituto Adventista de Ensino em São Paulo, foi a promoção da saúde¹⁰⁵.

Estudos de prevalência acerca desse tipo de prática dietética, em 2000, mostraram que aproximadamente 2,5% da população adulta dos Estados Unidos (4,8 milhões de pessoas) consistentemente exibiam padrão alimentar vegetariano, ou seja, nunca comeram carne vermelha, peixe ou carne de aves. Pouco menos de 1% dessa amostra era de *vegans*. Esses indivíduos residem na região litorânea do nordeste ou oeste, em grandes cidades, e são, geralmente, mulheres. Aproximadamente 2% das crianças e dos adolescentes de 6 a 17 anos de idade, nos Estados Unidos, são vegetarianos, e cerca de 0,5% desse grupo etário é *vegan*⁷⁶.

Inquérito realizado no Canadá, em 2002, mostrou que cerca de 4% dos adultos canadenses são vegetarianos, o que representa uma população estimada em 900 mil pessoas. Cerca de 20 a 25% dos adultos nos Estados Unidos afirmam realizar quatro ou mais refeições sem carne por semana, e geralmente mantêm um padrão alimentar vegetariano, sugerindo um grande interesse pelo vegetarianismo⁸⁸. Em determinados subgrupos da população, como grupos religiosos, a prevalência calculada do vegetarianismo é bem maior. Em nosso já referido estudo com adventistas do sétimo dia, encontramos um percentual de praticantes de 39,5%; destes, 75% eram ovolactovegetarianos^{105,106}. O número estimado de budistas em Taiwan é de 4,9 milhões; em todo o mundo, de 300 milhões, e esses adeptos tendem a praticar o vegetarianismo por razões éticas e morais⁵⁵.

O interesse que o vegetarianismo vem suscitando na sociedade de maneira geral é visível. Restaurantes apresentam opções para os adeptos e serviços de bordo em empresas de aviação nacionais e internacionais exibem cardápios alternativos. O interesse profissional acerca do assunto vem se modificando a partir da constatação de que esse tipo de prática dietética pode trazer repercussões positivas em doenças típicas do estilo de vida, como obesidade, *diabetes mellitus*, hiperlipidemia, hipertensão, doenças cardiovas-

culares e câncer. Há um número considerável de evidências epidemiológicas que sugere que, além da dieta, o estilo de vida do adepto vegetariano reduz o risco para essas doenças^{7,19,33,35,53,61,63-65,70,83,93,100,107}.

Dietas vegetarianas oferecem muitas vantagens, incluindo níveis mais baixos de gorduras saturadas, colesterol, proteína animal e níveis mais elevados de carboidratos complexos, fibras, magnésio, boro, folato, antioxidantes, como vitaminas C e E, carotenoides e fitoquímicos. Entretanto, praticantes da dieta *vegan* podem ter baixa ingestão de vitamina B₁₂, vitamina D, cálcio, ferro, zinco e, ocasionalmente, riboflavina⁷⁶.

Portanto, as práticas dietéticas vegetarianas podem ser mais bem entendidas conhecendo-se os grupos culturais e religiosos aos quais os indivíduos pertencem e analisando-se os diversos fatores que afetam a disponibilidade dos nutrientes¹⁸.

A avaliação do estado nutricional necessita de uma estimativa de ingestão dietética qualitativa e quantitativa de nutrientes. Se os alimentos consumidos por um indivíduo ou um determinado grupo são identificados, é possível, pela análise da prática dietética, apontar quaisquer inadequações nutricionais e, portanto, formular dietas balanceadas para prevenção e/ou tratamento de carências nutricionais¹⁰.

O volume de alimentos necessário para suprir as necessidades calóricas e de nutrientes pode ser maior com uma dieta vegetariana que com uma dieta onívora⁹⁶.

HISTÓRICO

Dietas vegetarianas são promovidas e justificadas por seus apologistas, os quais usam argumentos anatomofisiológicos, médicos, políticos, econômicos, experimentais, morais e milenares^{42,73,83}.

Sócrates (470-399 a.C.) é frequentemente referido como vegetariano, mas seu discípulo Xerofonte declarou que ele só condenava os excessos. Platão (428-348 a.C.) era favorável à ideia do vegetarianismo. Plutarco de Queroneia (46-120 d.C.) foi o vegetariano mais importante da era cristã^{48,121}.

O movimento vegetariano sempre sofreu forte oposição, destacando-se entre os mais antigos opositores Aristóteles (384-322 a.C.). Os estoicos e os epicuristas também eram contrários à ideia^{48,121}.

Os ensinamentos da Bíblia influenciaram fortemente a civilização ocidental e possuem orientações alimentares específicas. De acordo com as Escrituras, a dieta humana consistiria de frutas, sementes e nozes (Gênesis 1:29). Com as transgressões da Lei Divina, a dieta original foi modificada e vegetais foram adicionados ao menu (Gênesis 2:18). Uma segunda modificação ocorreu após o dilúvio, quando a vegetação foi destruída e foi dada permissão para o uso de carne como alimento (Gênesis 9:3).

A exclusão de carnes e aves, com ou sem abstenção de peixes, ovos e produtos lácteos, sempre foi o ponto enfatizado nas dietas prescritas por seitas religiosas no oriente e ocidente. No ocidente, muitos filósofos do período clássico, incluindo Platão, advogaram em favor das dietas vegetarianas. Os essênios, que formavam uma seita judaica iniciada no século II a.C., foram influenciados pela teoria pitagórica, a qual instruiu os seguidores a, para obter saúde espiritual e física, seguir necessariamente uma dieta vegetariana à base de alimentos frescos, utilizar roupas simples e seguir um regime diário regular^{48,121}.

Com a queda da cultura antiga, o ideal do vegetarianismo desapareceu, exceto em algumas ordens da igreja católica (beneditinos e trapistas)⁴⁸.

Durante os 12 séculos de adormecimento da cultura antiga, o movimento vegetariano também arrefeceu, mas com o advento do renascimento, antigos ensinamentos foram reestruturados e novos conceitos desenvolvidos¹²¹.

O movimento vegetariano no ocidente nasceu em Manchester, na Inglaterra, em 1809, com os membros da igreja cristã, sob a liderança de William Cowherd, os quais se abstinham do consumo de carnes e também de bebidas alcoólicas^{48,121}.

Os movimentos vegetarianos foram realizados na maioria dos países europeus durante o século XIX. Em 1847, foi fundada a primeira associação vegetariana na Inglaterra. Eduardo Baltzer criou a primeira sociedade vegetariana alemã em 1867^{48,121}. Em 1850, o reverendo William Metcalfe, inspirado pelo rápido crescimento da sociedade vegetariana inglesa, criou a Sociedade Americana Vegetariana em Nova York⁴⁸.

Nos Estados Unidos, Sylvester Graham, um jovem ministro presbiteriano, deu grande impulso ao movimento vegetariano, com argumentos convincentes em prol da temperança, mas passou a ser mais conhecido por sua luta pelo uso da farinha integral “Graham” na confecção do pão¹²¹.

Ellen White, fundadora dos adventistas do sétimo dia, expressou suas opiniões sobre o vegetarianismo após sua conversão a essa forma de dieta em 1864. Ela acreditava que o consumo de carnes, além de representar um peso ao sistema digestivo, causava doenças, e seu consumo significava a extinção da vida das criaturas de Deus. Em 1866, os adventistas do sétimo dia criaram, em Michigan, sob administração do Dr. John Harvey Kellogg, uma instituição de saúde e um sanatório, que se tornaram conhecidos sobretudo pelos métodos higiênicos de tratamento e pela utilização de alimentos de indústrias de produtos naturais. Daí se originou a indústria de cereais de desjejum, iniciada pelo Dr. Kellogg e, posteriormente, desenvolvida pelo seu irmão W. K. Kellogg^{47,48,101}.

A abertura de restaurantes vegetarianos em cidades proeminentes dos Estados Unidos, no século XIX, foi outro grande fator de avanço do vegetarianismo. Os mais famosos foram instalados em Chicago e Nova York⁴⁸.

A adequação de uma dieta contendo pouca ou nenhuma carne foi avaliada no período das Guerras Mundiais, na Dinamarca (Primeira Guerra Mundial) e na Noruega (1940 a 1945). O efeito favorável da restrição alimentar foi sentido na diminuição da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares¹¹¹. Esse período é frequentemente referido como a era de ouro do vegetarianismo. Durante essa época, o vegetarianismo perdeu muito do seu estigma de “ocultismo” e avançou com base mais científica^{48,52,121}.

A Universidade de Loma Linda, na Califórnia, Estados Unidos, vem pesquisando o estado de saúde e a nutrição dos adventistas do sétimo dia, sobretudo por meio de estudos epidemiológicos, comparando, por exemplo, dados de mortalidade da população adventista com a população em geral^{14,32,83,92,108}.

A literatura científica na área do vegetarianismo assume grande importância no ocidente, inclusive com a realização de congressos internacionais que abordam exclusivamente esse tema tão polêmico. Os profissionais da área de nutrição já não veem os vegetarianos como “subnutridos em potencial”

e, ademais, as dietas vegetarianas vêm sendo utilizadas na prática clínica, com sucesso, no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis^{5,12,17,77,103}.

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES EM DIETAS VEGETARIANAS

As dietas vegetarianas baseiam-se largamente no consumo de vegetais (cereais, leguminosas, frutas, nozes, castanhas etc.), excluindo as carnes (ver Quadro 52.1). Esse padrão alimentar elege como alimento fundamental a soja e seus subprodutos (extrato, “queijo”, proteína vegetal texturizada – PVT). Portanto, a maior parte dos estudos conduzidos na área do vegetarianismo aborda as características das dietas, a motivação para a adoção dessa prática e as consequências nutricionais advindas dela.

Uma das formas de se avaliar o estado nutricional de uma população é pela análise da composição de alimentos de sua dieta básica. Em geral, essa tarefa é realizada com o auxílio de tabelas de composição de alimentos, utilizadas por nutricionistas, que calculam a ingestão dos diferentes nutrientes necessários para o bem-estar fisiológico do organismo, como proteínas, carboidratos, lipídios, fibra alimentar, vitaminas e minerais. Muitos autores criticam essa abordagem por considerá-la limitada, uma vez que não trata da biodisponibilidade dos nutrientes.

Atualmente, na ciência da nutrição, tem-se dado grande importância ao conceito de biodisponibilidade de nutrientes. Esse conceito vem sendo desenvolvido desde 1960, e sua aplicação às dietas vegetarianas é fundamental em virtude das características especiais destas, conhecidas por inibirem a absorção e a utilização de diversos nutrientes. Os nutrientes considerados de maior importância no conceito de biodisponibilidade para as dietas vegetarianas são a proteína e os minerais ferro, cálcio, zinco e selênio.

O conceito de biodisponibilidade, amplamente aceito, foi o proposto por Southgate *et al.*¹¹⁰: “a proporção do nutriente realmente utilizada pelo organismo”. Esse conceito persistiu até 1997, quando, no Congresso de Biodisponibilidade realizado em Wageningen, na Holanda, foi proposta nova

definição conceitual: “biodisponibilidade é a fração de qualquer nutriente ingerido que tem o potencial para suprir demandas fisiológicas em tecidos-alvo”²².

Proteína

Os vegetarianos em geral obtêm proteínas a partir de fontes de origem vegetal, conhecidas por sua deficiência em aminoácidos essenciais e por possuírem fatores antinutricionais (fibra, fitato, taninos, inibidores enzimáticos), que reduzem sua biodisponibilidade (Quadro 52.2).

A qualidade nutricional de proteínas é expressa por medidas relativas de eficiência, pelas quais as proteínas são usadas para alcançar as recomendações de aminoácidos e nitrogênio. O valor nutritivo de uma proteína depende de sua composição em aminoácidos e de sua digestibilidade. Portanto, se uma proteína contém quantidade desproporcional de um ou mais aminoácidos, ela não será completamente utilizada, e a quantidade necessária para atender às recomendações será maior que para uma proteína que possua um padrão de aminoácidos balanceado e tenha elevada digestibilidade⁵⁰.

De acordo com Harper e Yoshimura⁵⁰, em populações cuja ingestão média de proteína exceda as recomendações em, pelo menos, 50%, há pequena probabilidade de adultos saudáveis ou crianças maiores não alcançarem suas necessidades de aminoácidos e nitrogênio, mesmo nas dietas com padrões aminoacídicos desbalanceados, a menos que a ingestão energética total seja baixa.

Diferentes métodos para avaliação da qualidade de uma proteína e a comparação de fontes animais e vegetais podem ser vistos no Quadro 52.3. As proteínas do leite e da carne possuem alto valor biológico, e a da clara de ovo é a de melhor valor. Entre as proteínas de origem vegetal, a da soja possui um valor biológico inferior ao do arroz integral, embora apresente elevada concentração de proteínas – em torno de 40%. A proteína do milho possui valor biológico moderado: é o bastante para sustentar a manutenção, mas não o crescimento. Proteínas do amendoim são de baixo valor biológico.

Quadro 52.2. Fatores que influenciam na biodisponibilidade das proteínas das dietas vegetarianas^{1,66,78,79}

Fator dietético	Alimentos implicados	Efeitos na biodisponibilidade
Fibra (hemicelulose, celulose e lignina) Ácido fítico	Sementes, farelos, cereais integrais, hortaliças Sementes, farelos, cereais integrais, leguminosas	Aumenta a excreção fecal de nitrogênio Formação de complexo fitato-proteína, inibição de enzimas digestivas
Taninos (polifenólicos)	Chás, chocolates, café, casca de cereais e leguminosas, condimentos, pão, biscoitos, granola	Aumenta a excreção fecal de nitrogênio, redução da biodisponibilidade de lisina, metionina e triptofano (aminoácidos essenciais)
Processamento e armazenamento dos alimentos		Perdas de aminoácidos essenciais (reação de Maillard), escurecimento do produto
Tratamento alcalino	PVT – soja, amendoins (destruição de aflatoxina)	Destruição de aminoácidos (treonina, lisina, cisteína e cistina), formação de ligações cruzadas (lisinoalanina), redução da biodisponibilidade da lisina
Rancidez	Alimentos ricos em proteínas e gorduras (nozes, castanhas, amendoins etc.)	Redução da biodisponibilidade de aminoácidos (lisina, metionina, triptofano, cisteína e cistina)
Inibidores enzimáticos da tripsina	Ervilhas, feijões, soja, amendoim (cru)	Redução da biodisponibilidade de aminoácidos (diminui o crescimento em animais e humanos)

Quadro 52.3. Comparação da qualidade proteica de alimentos de origem animal e vegetal¹¹⁸

Alimentos	Escore químico	VB	NPU
Ovo	100	100	94
Leite de vaca	95	93	82
Peixe	71	76	–
Carne de boi	69	74	67
Arroz integral	67	86	59
Amendoim	65	55	55
Aveia	57	65	–
Arroz polido	57	64	57
Trigo integral	53	65	49
Milho	49	72	36
Soja	47	73	61
Ervilha	37	64	55

Escore químico: comparação de uma proteína com outra proteína-padrão de referência, para saber se a proteína estudada é balanceada em aminoácidos essenciais; VB: valor biológico é a quantidade de proteína absorvida retida no organismo; NPU: utilização proteica líquida – quantidade de proteína retida no organismo em relação ao ingerido.

Vegetarianos usualmente têm dietas que são menos adequadas em proteínas. Como as fontes vegetais contêm menos proteínas que as animais e apresentam aminoácidos limitantes, vegetarianos necessitam consumir mais proteínas. Uma melhor recomendação de proteínas para vegetarianos estritos (excluindo lactovegetarianos e ovolactovegetarianos) é de 1 g de proteína por kg de peso corporal, comparada a 0,8 g/kg de peso corporal recomendado para não vegetarianos^{8,116}.

Pesquisas indicam que a disponibilidade de alimentos vegetais ingeridos ao longo de um dia pode fornecer todos os aminoácidos essenciais e assegurar retenção adequada de nitrogênio em adultos saudáveis, de modo que a complementação de proteínas não precisa ser feita na mesma refeição¹²³.

Com base principalmente na mais baixa digestibilidade das proteínas vegetais, outros autores admitem que as recomendações de proteínas de *vegans* podem estar aumentadas em cerca de 30 a 35% para crianças até 2 anos de idade, 20 a 30% para crianças de 2 a 6 anos de idade, e 15 a 20% para aquelas com mais de 6 anos de idade, em comparação com as não vegetarianas^{81,82}.

Profissionais da área de saúde precisam estar conscientes de que as necessidades de proteínas de vegetarianos são mais elevadas que as de os não vegetarianos^{3,76}. Portanto, na prática clínica, as recomendações devem partir de conceitos que melhorem a qualidade deste nutriente na dieta. Um exemplo de recomendação é a utilização diária de fontes de leguminosas e cereais. A combinação entre esses grupos alimentares pode suprir as necessidades de aminoácidos essenciais na dieta, uma vez que as leguminosas fornecem quantidades adequadas de lisina, leucina e arginina, e os cereais são boas fontes de triptofano e metionina, melhorando, dessa forma o perfil de aminoácidos²³.

Biodisponibilidade de minerais em dietas vegetarianas

A maioria dos estudos de biodisponibilidade de nutrientes em dietas vegetarianas concentra-se na avaliação da biodisponibilidade de minerais. Alguns minerais, como ferro, zinco e cálcio, podem ter sua utilização prejudicada pelas características especiais das dietas vegetarianas e são aqui analisados.

Zinco

As dietas vegetarianas, com consumo reduzido de carnes e mais centradas no consumo de vegetais, elevam a possibilidade de inadequação no estado de nutrição relativo ao zinco⁶⁸.

Solomons¹⁰⁹ exemplifica alguns fatores dietéticos e não dietéticos que podem afetar a biodisponibilidade de zinco. Fatores dietéticos são subdivididos em fatores intrínsecos e extrínsecos. Os intrínsecos relacionam-se à

natureza química do próprio mineral. Os extrínsecos incluem o ferro não hemínico (ferro do leite, ovo e vegetais), ácido etilenodiamina tetracético (EDTA), fibra dietética, ácido fítico, cálcio, cobre e alimentos específicos, como leite de vaca, queijo, café, ovos, limão e aipo, que diminuem a biodisponibilidade do zinco.

O ácido fítico é um agente quelante que se liga ao zinco formando um composto insolúvel no pH intestinal normal. O fitato prejudica a absorção de zinco da dieta e também a reabsorção desse elemento secretado endogenamente^{27,49,78}.

O ácido fítico é um ácido orgânico que pode alterar o valor nutritivo do alimento no qual está presente e também do alimento em que não está, mas que é ingerido concomitantemente na dieta. Ele é encontrado em todas as proteínas de sementes, várias raízes e tubérculos (Quadro 52.4). Essa substância não é destruída no processamento normal das proteínas (cozimento) nem alterada durante sua passagem pelo trato gastrointestinal¹⁰⁹.

O cálcio excessivo na dieta, na presença de fitato, produz efeitos adversos sobre a absorção do zinco. Tal fato ocorre com frequência nas dietas ovo-lactovegetarianas^{68,94}.

Desde que fibra, fitato e ferro não hemínico sejam normalmente fornecidos em grandes quantidades em dietas vegetarianas, pressupõe-se que o conteúdo de zinco nessas dietas seja bem menos utilizado que o das dietas onívoras⁶⁸.

No entanto, ainda que o ácido fítico presente nos alimentos de origem vegetal tenha grande influência na biodisponibilidade do zinco, algumas práticas culinárias podem auxiliar na redução do impacto dessa substância, como a fermentação de pães e o remolho de grãos, que ativam a fitase e dessa forma reduzem em parte a concentração dos fitatos⁶.

Erdman Jr. *et al.*²⁹ estudaram a biodisponibilidade de zinco em produtos processados de soja e constataram efeitos negativos do ácido fítico e do cálcio. Esses resultados são importantes para dietas vegetarianas, já que os produtos de soja são largamente consumidos pelos adeptos desse tipo de dieta. A interação desses fatores em sistemas alimentares complexos, como a dieta vegetariana, e seu efeito sobre o estado de nutrição em relação ao zinco em humanos não estão ainda bem entendidos.

Quadro 52.4. Conteúdo de fitato em alimentos selecionados⁴⁹

Alimentos	Porção (g)	Fitato (g/porção)
Cereais e subprodutos		
Farelo de trigo cru	28	0,8
Gérmen de trigo cru	6 (1 c. sopa)	0,2
All-bran®	28	0,9
Granola	28	0,2
Cereais pré-cozidos	28	0,1
Desjejum		
Pão branco	27 (1 fatia)	0,01
Pão de trigo integral	28 (1 fatia)	0,1
Farinha de aveia crua	28	0,3
Farinha de milho crua	80 (1/2 copo)	0,8
Arroz polido branco cru	25 (1/2 copo)	0,06
Arroz integral cru	25 (1/2 copo)	0,1
Leguminosas e subprodutos		
Feijões cozidos	92 (1/2 copo)	0,3
Feijões verdes cozidos	124 (1 copo)	0,1
Soja crua	105 (1/2 copo)	2,4
Concentrado de soja	28	0,4
Proteína vegetal de soja texturizada (PVT)	28	0,4
Lentilha crua	95 (1/2 copo)	0,4
Amendoins tostados	28	0,3
Ervilha cozida	85 (1/2 copo)	0,02
Vegetais		
Cenoura crua	81	0,008
Batata com pele	78 (1/2 copo)	0,06
Tomate cru	120 (1/2)	0,008
Maçã	150 (1)	0,09
Pepino cru	92 (1/2 copo)	0,02
Sementes e nozes		
Sementes de abóbora	28	0,5
Sementes de girassol	8 (1 c. sopa)	0,1
Sementes de gergelim	8 (1 c. sopa)	0,1
Castanha-do-brasil	70 (1/2 copo)	1,3

Segundo Erdman Jr. *et al.*²⁹, os fatores que afetam a biodisponibilidade de zinco dos produtos de soja são:

- Estado nutricional dos consumidores desses produtos.
- Conteúdo de ácido fítico da dieta.
- Conteúdo de cálcio da dieta.
- Fonte de zinco (intrínseca/extrínseca).
- Operações do processamento de soja:
 - Ajuste do pH;
 - Nível do refinamento; e
 - Adição ou remoção de inibidores/promotores.
- Digestibilidade do produto.
- Conteúdo de magnésio, ferro e outros minerais na dieta.
- Estágio de vida.

Diversos autores têm demonstrado que vegetarianos podem apresentar ingestão de zinco significativamente abaixo das recomendações^{9,38,60,71}.

Necessidades de zinco para vegetarianos cujas dietas são ricas em fitato podem exceder a necessidade dietética recomendada (RDA)¹¹⁵.

A restrição da ingestão de fontes alimentares ricas em zinco, associada à diminuição na eficiência absorptiva do mineral pela presença de grandes quantidades de ácido fítico e fibras, é uma das preocupações que envolvem a dieta vegetariana⁵⁹. Conforme alguns estudos internacionais, a ingestão do mineral por vegetarianos variou de 5,8 mg/dia⁹ a 17,7 mg/dia para mulheres e de 8,1 a 12,3 mg/dia para homens^{74,75}.

Em um estudo nacional, o valor médio da ingestão de zinco encontrado, obtido por meio de registros alimentares, foi de 7,6 mg/dia para os homens e de 5,5 mg/dia para as mulheres. Para ambos os gêneros, os valores obtidos encontram-se abaixo dos valores recomendados pelas necessidades médias estimadas (EAR), que são de 9,4 mg/dia para o sexo masculino e 6,8 mg/dia para o feminino. Entre todos os participantes do estudo, cerca de 88% não atingiram a ingestão recomendada do nutriente e, quando separados por gêneros, representavam 100% dos homens e 80% das mulheres; portanto, os

dados encontrados sobre a ingestão de zinco nessa pesquisa são consistentes em relação às preocupações que envolvem o estado nutricional relativo a esse mineral na população vegetariana. No mesmo estudo, foram avaliados os teores de zinco plasmático e eritrocitário em ovolactovegetarianos, nos quais se obtiveram valores médios no plasma de 66,1 $\mu\text{g/dL}$ (homens, de 71 $\mu\text{g/dL}$; mulheres, de 62,5 $\mu\text{g/dL}$), e nos eritrócitos de 37,3 $\mu\text{g/gHb}$ (homens, de 37,1 $\mu\text{g/gHb}$; mulheres, de 37,6 $\mu\text{g/gHb}$). De acordo com esses resultados, 38,5% dos homens e 76,5% das mulheres não atingiram o valor mínimo de referência para o zinco plasmático, e 70% dos participantes de ambos os sexos não atingiram os valores mínimos de referência para o zinco eritrocitário¹⁵.

No estudo desenvolvido por Santos e Cozzolino¹⁰⁶, o estado nutricional relativo ao zinco apresentou-se comprometido em vegetarianos (VEG) quando comparado aos não vegetarianos (NVEG), utilizando-se a saliva e o plasma sanguíneo como parâmetros clínicos. Os resultados evidenciaram que, em média, os VEG tiveram níveis mais baixos de zinco na fração sobrenadante salivar ($24,9 \pm 12,9 \text{ mg/L}$) quando comparados aos NVEG ($34,1 \pm 18,3 \text{ mg/L}$). Também ficou demonstrada a associação negativa significativa entre ingestão de fibra dietética e zinco na saliva em VEG. Esses resultados são condizentes com os encontrados por Freeland-Graves *et al.*³⁷

Ferro

A maior ingestão de alimentos de origem vegetal em dieta vegetariana exerce grande efeito no estado nutricional relativo ao ferro dos indivíduos. Tais dietas tendem a ter baixa concentração de ferro hemínico (ferro das carnes) e alta concentração de fibras e fitatos, que inibem a utilização desse elemento. Ademais, sabe-se que as dietas vegetarianas tendem a ter baixa concentração de ferro total. Contudo, estudos controlados em laboratório mostram que os vegetarianos utilizam melhor o ferro da sua dieta que onívoros que consomem a mesma dieta vegetariana⁵⁷.

A absorção de ferro é determinada não só por fatores dietéticos, mas também pelo estado nutricional dos indivíduos em relação a esse elemento.

Estudos concluíram que mais ferro é absorvido por indivíduos deficientes nesse mineral^{11,21,31,45,84}.

Os principais fatores que influenciam a absorção de ferro da dieta são⁴⁴:

- As quantidades de ferro hemínico e não hemínico.
- O conteúdo dos fatores dietéticos que influenciam a biodisponibilidade do mineral.
- O estado nutricional relativo ao ferro dos indivíduos.

Não é possível prever a adequação dietética do ferro conhecendo seus teores em alimentos isolados⁸⁴, mas sim avaliando sua biodisponibilidade contida na dieta (Quadro 52.5).

Estudos realizados com vegetarianos identificaram poucos indivíduos deficientes em ferro; a partir disso pressupõe-se que fatores encontrados nas dietas expliquem esse resultado, como a vitamina C e o ferro disponível na soja e em outros alimentos, que compensam a pobre absorção de ferro dos alimentos vegetais^{20,24}.

Segundo Christoffel²⁰, vegetarianos deveriam estar cientes da necessidade de aumentar a ingestão de alimentos ricos em ferro, já que podem estar em risco de deficiência neste mineral.

Estudo realizado por Brune *et al.*¹⁶, para avaliar a absorção de ferro em dieta rica em farelo de trigo (que contém grandes quantidades de fitato), em vegetarianos estritos e não vegetarianos, concluiu que o efeito inibitório do farelo sobre a absorção do ferro não hemínico foi quase idêntico no grupo vegetariano (93%) e no grupo controle (92%), o que sugere que nenhuma adaptação pode ser observada entre os vegetarianos, a despeito de sua elevada ingestão de fitato por cerca de 25 anos.

Kies e McEndree⁶⁷, em um trabalho controlado em laboratório, observaram que os vegetarianos utilizaram melhor o ferro de uma dieta lactovegetariana que os onívoros que consumiram a mesma dieta. Esses resultados sustentam a teoria de que a absorção do ferro é, em parte, mediada pelas necessidades nutricionais do indivíduo e pelo estado de nutrição em relação ao mineral.

Segundo Narasinga Rao e Prabhavathi⁸⁵, a deficiência em ferro é amplamente prevalente na Índia, país com padrão alimentar que varia de lacto a

Quadro 52.5. Fatores que influenciam a absorção do ferro não hemínico²⁴

Substâncias inibidoras da absorção

Fitatos

Polifenólicos

Elevadas quantidades de zinco e outros cátions divalentes da dieta

Proteína da soja

Farelo

Ovos

Leite

Chá e café

Antiácidos ricos em cálcio

Fosfatos

Substâncias estimuladoras da absorção

Ácido ascórbico

Carne, aves e pescado

Ácidos cítrico, málico, láctico, tartárico e outros ácidos orgânicos

Produtos de fermentação da soja

Outros fatores

Reservas de ferro orgânicas reduzidas

Baixo conteúdo de ferro nas refeições

Ferro na forma ferrosa

ovolactovegetariano, a despeito de ingestão satisfatória (média de ingestão de 30 mg/dia).

Estudo realizado por D'Souza *et al.*²⁶, com 112 crianças caucasianas, indianas e asiáticas, mostrou que as diferenças na ingestão dietética estavam relacionadas ao maior consumo de fitato e fibra nos grupos étnicos minoritários. Dietas asiáticas diferiram no conteúdo de carne como fonte de ferro, enquanto feijões e chapatis (pão de trigo integral de frigideira) forneceram mais fitato e fibra. Os autores sugeriram que ingestões dietéticas de fitato e fibra são importantes na diminuição dos níveis de ferritina no soro (indicador de reservas de ferro), provavelmente pela absorção reduzida do ferro.

Gillooly *et al.*⁴¹ mediram a absorção do ferro não hemínico proveniente de uma variedade de refeições com cereais e fibras em mulheres indianas pela medida de utilização do ferro radioativo. A remoção das camadas externas dos grãos de sorgo reduziu o conteúdo de polifenóis e fitato para 96% e 92%, respectivamente. Esse tratamento aumentou de maneira significativa a absorção do ferro de 0,017 para 0,035. Frações da fibra contidas nos cereais (hemicelulose e lignina) reduziram a absorção do ferro.

Estudo realizado na cidade de São Paulo por Santos e Cozzolino¹⁰⁶ com estudantes universitários adventistas do sétimo dia demonstrou que os vegetarianos apresentaram estado nutricional relativo ao ferro comprometido, já que 20% destes estavam anêmicos, contra 7,7% dos não vegetarianos. Entre os vegetarianos, 35% estavam deficientes em ferro, de acordo com o modelo tri-índice. No modelo de regressão múltipla, a variável fitato apresentou correlação inversa significativa com as variáveis ferritina no soro e capacidade de fixação do ferro sérico no grupo vegetariano quando comparado ao grupo não vegetariano, o que demonstra o efeito adverso do fitato sobre a biodisponibilidade do ferro não hemínico, em concordância com os resultados obtidos por Brune *et al.*¹⁶ e Huang *et al.*⁵⁴.

Cálcio

Em dietas vegetarianas com predominância de vegetais e ingestões inadequadas de alimentos de origem animal, os vegetais verdes passam a ser as maiores fontes de cálcio dietético. A biodisponibilidade do cálcio em cereais é menor que no leite e em outros alimentos de origem animal, porque os primeiros contêm baixo teor de proteína e substâncias inibidoras da absorção do cálcio⁵¹.

Sendo o leite o alimento com maior concentração e biodisponibilidade de cálcio, as dietas vegetarianas serão enquadradas em dois grupos com relação à adequação desse mineral: as que incluem e as que não incluem leite e derivados na dieta.

A maior parte do cálcio dos alimentos de origem vegetal está combinada com compostos inibidores de absorção, os quais incluem ácidos oxálico e fítico, fosfato e fibras. A biodisponibilidade do cálcio e do fósforo nas dietas vegetarianas, teoricamente, é menor^{90,120}.

O ácido oxálico, presente em alimentos vegetais folhosos verde-escuros e em outros alimentos (Quadro 52.6), interfere na absorção do cálcio, que, ao se tornar insolúvel, é facilmente excretado³⁰.

O fitato também pode inibir a absorção do cálcio. Entretanto, alguns alimentos com conteúdos elevados de fitato e oxalato, como a soja, ainda fornecem cálcio com boa capacidade de absorção¹²⁰. Fatores que aumentam a absorção de cálcio incluem ingestão adequada de vitamina D e de proteína⁷⁶.

A absorção de cálcio de vegetais com baixo teor de oxalato, como brócolis e couve, varia de 52 a quase 59%, comparada a 32% para o leite. A absorção de cálcio de outros alimentos, como feijão, nozes e sementes, é consideravelmente mais baixa⁸¹.

Quadro 52.6. Teor de ácido oxálico nos alimentos (mg/100 g)³⁰

Alimento	Ácido oxálico
Ruibarbo	257 – 1.336
Azedinha	270 – 730
Espinafre	320 – 1.260
Acelga	300 – 920
Alface	5 – 20
Dente-de-leão	5 – 25
Batata	20 – 141
Tomate	5 – 35
Chocolate	500 – 900
Café	50 – 150
Chá (folhas)	300 – 2.000
Chá (infusão)	10,1 – 18,5

Uma boa prática culinária que pode promover em parte a eliminação do ácido oxálico contido nos alimentos é a fervura dos vegetais, ricos nesta substância, com o descarte da água de cocção. Entretanto, nem todos os vegetais ricos em ácido oxálico são preparados dessa maneira; portanto, a dieta rica em ácido oxálico deve ser compensada com o aumento na ingestão de alimentos ricos em cálcio³⁰.

A biodisponibilidade de cálcio em dietas vegetarianas foi avaliada em ratos por meio da captação do ⁴⁵Ca no fêmur em estudo conduzido por Nickel *et al.*⁸⁹ Não houve diferença significativa na absorção de cálcio de dietas vegetarianas e dieta controle. Isso demonstra que as quantidades de fitato, oxalato e fibra dietética nas dietas vegetarianas não afetaram a absorção do cálcio.

Selênio

Apesar de o foco inicial no estudo do selênio ter sido a toxicidade, em 1973 foi evidenciada sua importância como componente da glutathione peroxidase (GPx) e, atualmente, como parte importante das iodotironinas deiodinases^{113,114}. Ele também é constituinte de outras selenoproteínas, tem papéis estruturais e/ou enzimáticos e ação antioxidante. É necessário para o funcionamento apropriado do sistema imune e para a motilidade dos espermatozoides. Uma grande ingestão do mineral pode estar associada ao risco reduzido de câncer⁹⁸.

A ingestão dietética do selênio é variável na dieta vegetariana e depende do conteúdo do mineral no solo; tal fato permite que vegetarianos tenham ingestão do mineral similar aos onívoros^{58,97}. O mineral pode ser obtido de fontes alimentares, como cereais, leguminosas e outros vegetais, tendo como principal fonte a castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, L.), mas também está presente em fontes alimentares animais, como ostras e crustáceos, carne suína, aves e carne bovina^{46,112}. Em seu estudo, Bortoli¹⁵ também avaliou o estado nutricional relativo a esse mineral em ovolactovegetarianos, obtendo valores médios de ingestão de 71,8 e 55,5 µg Se/dia, para homens e mulheres,

respectivamente; resultados que se encontram adequados, conforme as recomendações de EAR, ou seja, 45 µg Se/dia, para ambos os sexos; no entanto, apenas 40% das participantes do gênero feminino atingiram as recomendações. Na avaliação dos valores sanguíneos do mineral, foram obtidos valores médios de selênio plasmático de 75,4 µg/L (homens, de 73,5 µg/L; mulheres, 77,3 µg/L), e 47% dos homens e 46% das mulheres não atingiram o valor mínimo de referência para esse parâmetro, que é de 53 µg/L². A concentração média do mineral obtida nos eritrócitos foi de 60 µg/L (homens, de 51,4 µg/L; mulheres, de 66,9 µg/L), entretanto, 50% dos participantes não atingiram o valor de referência, que é de 60 µg/L⁹¹. Conforme esses resultados, observou-se que existem riscos com relação ao estado nutricional relativo ao selênio na população vegetariana. Isso pode ser explicado pela ingestão muito variada e inconstante observada nos participantes do estudo e também pela ingestão insuficiente do mineral entre as mulheres.

Efeitos antioxidantes de dietas vegetarianas

O efeito benéfico da dieta vegetariana sobre a doença cardiovascular também pode ser decorrência da presença de vitaminas antioxidantes, como vitamina E, vitamina C, β-caroteno e flavonoides, assim como ácido fólico, ácido linolênico e fibras presentes em frutas e vegetais. Como a oxidação do LDL colesterol é um importante passo na patogênese da aterosclerose, a vitamina E, vitamina C, β-caroteno e flavonoides previnem essa oxidação¹⁰⁷.

Rauma e Mykkänen⁹⁷ demonstraram que os vegetarianos exibem níveis de antioxidantes teciduais mais elevados quando comparados aos onívoros, avaliados pelo estado de vitaminas antioxidantes no plasma ou soro (vitamina C, vitamina E, β-caroteno). De acordo com esses autores, o bom estado de vitaminas antioxidantes é explicado pelo consumo elevado de frutas, vegetais e nozes. É provável que os efeitos benéficos à saúde das frutas e vegetais sejam

mediados por meio de muitos componentes dietéticos e vários mecanismos protetores, incluindo a defesa antioxidante.

Além dos hábitos alimentares, outros fatores do estilo de vida, como atividade física, consumo de álcool e fumo, exercem efeitos sobre o estado antioxidante. De acordo com Rauma e Mykkänen⁹⁷, para avaliar o potencial antioxidante de uma dieta vegetariana *versus* o de uma dieta onívora, mais estudos são necessários, nos quais a capacidade antioxidante total seja avaliada mais que a determinação do estado isolado de um único antioxidante.

Estudos epidemiológicos indicam que pessoas que consomem quantidades mais elevadas de frutas e vegetais possuem um risco mais baixo de certos tipos de câncer, como o de mama, pulmão, oral, pâncreas, laringe, esôfago, bexiga e estômago. Essa redução no risco de câncer associada com o consumo de frutas e vegetais está relacionada à presença de antioxidantes, como as vitaminas E, C e β -caroteno¹⁰⁷.

Riscos e benefícios de dietas vegetarianas

A análise do Quadro 52.7 sugere que as dietas vegetarianas *per se* não são necessariamente saudáveis, pois podem incluir quantidades inadequadas de alimentos benéficos e quantidades excessivas de carboidratos refinados, gorduras parcialmente hidrogenadas que contêm ácidos graxos *trans* e que são pobres em ácido α -linolênico. Por exemplo, uma versão americana de uma dieta vegetariana selecionada por alguns adolescentes consiste de pizza, sorvete e bebidas carbonatadas à base de cola, a qual pode ser considerada inadequada e quase destituída de vegetais. É necessário, portanto, uma informação sistematizada e atualizada para melhor definir as características de dietas vegetarianas saudáveis em níveis ótimos¹²².

O Quadro 52.7 ilustra de forma resumida os possíveis riscos e benefícios advindos da prática dietética vegetariana em diferentes ciclos de vida.

Quadro 52.7. Riscos e benefícios de dietas vegetarianas em diferentes ciclos de vida

Ciclo de vida/ tipo de dieta vegetariana	Riscos	Benefícios
Gestação		
Vegetariana	Deficiência em Fe, ácido fólico, Zn e vitamina D	Excesso de peso, fumo, álcool e abuso de drogas são raros
<i>Vegan</i>	Deficiência em energia, Fe, ácido fólico, vitamina D, Ca, Zn, vitamina B ₁₂ ; e qualidade e quantidade de proteína	
Lactação		
Vegetariana	Deficiência em Fe, ácido fólico, vitamina D e Zn	Longa lactação (amenorreia pós-parto e retorno ao peso pré-gestacional) Obesidade, problema raro
<i>Vegan</i>	Deficiência em energia, Fe, ácido fólico, vitamina D, Ca, Zn, vitamina B ₁₂ ; e qualidade e quantidade de proteína	
Infância		
Vegetariana	Deficiência em Fe e vitamina D, se suplementos não forem ministrados	Obesidade, problema raro em vegetarianos ou <i>vegans</i>
<i>Vegan</i>	Volume da dieta é elevado; deficiência em energia, proteína, Fe, vitamina D, Ca, Zn e vitamina B ₁₂	
Adolescência		
Vegetariana <i>Vegan</i>	Deficiência em Fe Deficiência em energia (especialmente na puberdade), Fe, vitamina D, Ca, vitaminas B ₂ e B ₁₂ e baixa qualidade de proteína	Obesidade, abuso de álcool e fumo raramente são problemas

(continua)

Quadro 52.7. Riscos e benefícios de dietas vegetarianas em diferentes ciclos de vida (*continuação*)

Ciclo de vida/ tipo de dieta vegetariana	Riscos	Benefícios
Jovens, adultos e meia-idade		
Vegetariana <i>Vegan</i>	Raros Magreza excessiva, deficiência em Fe, vitamina D, Ca, Zn e vitamina B ₁₂	Ingestão de Ca satisfatória; peso, abuso de álcool, hiperlipidemia, fumo e hipertensão são raros em vegetarianos ou <i>vegans</i>
Idosos		
Vegetariana <i>Vegan</i>	Volume da dieta pode ser excessivo, ingestão de vitamina D pode ser baixa Magreza excessiva, deficiência em Fe, vitamina D, Ca, Zn e vitamina B ₁₂	Idem ao anterior

RECOMENDAÇÕES PARA A OTIMIZAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES EM DIETAS VEGETARIANAS^{41,57,59,63,104}

1. Enfatizar a variedade na dieta, especialmente de alimentos com densidade elevada de micronutrientes.
2. Incluir grande variedade de leguminosas, inclusive na forma de brotos.
3. Incluir o consumo de alimentos fermentados à base de soja.
4. Selecionar frutas secas para a sobremesa.
5. Enfatizar o consumo de frutas frescas e de vegetais folhosos verdes.
6. Evitar o consumo de alimentos ricos em fitato e em cálcio, como laticínios, na mesma refeição.

7. Evitar consumir alimentos ricos em cálcio e ferro na mesma refeição.
8. Consumir chá e café somente nos intervalos das grandes refeições.
9. Enfatizar o consumo de alimentos ricos em vitamina C com as refeições.
10. Avaliar, regularmente, a ingestão de ferro, zinco, cálcio e fitato com o auxílio de tabela de composição de alimentos.
11. Usar alimentos fortificados com ferro e zinco, se houver recomendação de profissional da área de nutrição.
12. Em caso de dietas *vegans*, consultar um médico ou nutricionista para discutir a possibilidade do uso de uma suplementação com vitamina B₁₂, uma vez que esta não estará presente na alimentação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sementes, cereais integrais e legumes fornecem grande variedade de fitoquímicos e antioxidantes, que reduzem o risco de doenças cardiovasculares, hipertensão, câncer e diabetes²⁵. Esses alimentos são, frequentemente, boas fontes de cálcio, ferro e zinco^{57,104}. Estes, entretanto, exibem pobre biodisponibilidade nos vegetais⁶². Os vegetarianos podem evitar problemas potenciais no estado nutricional com relação aos minerais se limitarem a ingestão de fibra, fitato e oxalato a um grau razoável. Além disso, devem evitar o uso exclusivo de produtos de soja, manter ingestão adequada de energia e consumir alimentos variados com alta densidade de nutrientes^{40,57,58}.

Vegetarianos necessitam, portanto, de planejamento adequado e seleção apropriada dos alimentos que deverão constituir sua dieta habitual^{40,57,58,62,104}.

Todos os tipos de dieta, incluindo a vegetariana, estão associados tanto a riscos como a benefícios à saúde. Os nutricionistas e outros profissionais da saúde devem estar atentos aos riscos nutricionais associados às dietas vegetarianas, especialmente as restritivas e/ou desbalanceadas, e sugerir meios de minimizá-los⁸⁶. Portanto, o papel dos nutricionistas não é de ditar o que as pessoas devem comer, mas assegurar que, seja qual for o padrão alimentar escolhido pelo indivíduo, haja possibilidade de ajustá-lo para que seja

o mais útil possível, com benefícios à saúde²⁸. A dieta vegetariana, quando bem planejada e bem orientada pelos profissionais da nutrição, pode ser considerada saudável e auxiliar na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis, principalmente por seus baixos teores de gordura saturada e colesterol, e por seus níveis adequados de carboidratos, fibras, minerais e vitaminas antioxidantes e fitoquímicos⁷². Para tanto, já existem guias alimentares para vegetarianos que servem de ferramenta para a seleção dos tipos e quantidades de grupos de alimentos variados, os quais, combinados, podem promover uma dieta nutricionalmente adequada⁴³. Entre esses guias, estão os modelos de pirâmides alimentares modificadas para vegetarianos, como as propostas por Haddad *et al.*⁴⁴ e por Venti e Johnston¹¹⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOSTA, P. B. Bioavailability of essential aminoacids and nitrogen in vegan diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 868S-74S, 1988.
2. ALEGRIA, A. et al. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, Jena, v. 10, p. 223-8, 1996.
3. AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets technical support paper. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 88, p. 352-5, 1980.
4. AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 97, n. 11, p. 1317-21, 1997.
5. ANDERSON, J. W.; GUSTAFSON, N. J. Hypocholesterolemic effects of oat and bean products. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 749S-53S, 1988.
6. ANTONY, U.; CHANRA, T. S. Antinutrient reduction and enhancement in protein, starch and mineral availability in fermented flour of finger millet. *J. Agri. Food Chem.*, Washington, v. 46, p. 2578-82, 1998.
7. APPLEBY, P. N. et al. The Oxford vegetarian study: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 525S-31S, 1999.
8. ATUKORALE, D. P. Vegetarians and the proteins. Daily News, 2001. Disponível em: <http://www.origin.dailynews.lk/2001/08/10/fea04.html>. Acessado em: 09 mar. 2004.
9. BALL, M. J.; ACKLAND, M. L. Zinc intake and status in Australian vegetarians. *Br. J. Nutr.*, Londres, v. 83, n. 1, p. 27-33, 2000.
10. BATTISTINI, N. et al. Food intake in university students: impact on nutritional status. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 12, p. 223-33, 1992.
11. BAYNES, R. D.; BOTHWELL, T. H. Iron deficiency. *Annu. Rev. Nutr.*, Palo Alto, v. 10, p. 133-48, 1990.

12. BEILIN, L. J. Vegetarian and other complex diets, fats, fiber, and hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1130S-5S, 1994.
13. BEILIN, L. J. et al. Vegetarian diet and blood pressure levels: incidental or causal association? *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 806S-10S, 1988.
14. BERKEL, J.; DE WARD, F. Mortality pattern and life expectancy of Seventh-day Adventists in the Netherlands. *Int. J. Epidemiol.*, Londres, v. 12, p. 455-9, 1983.
15. BORTOLI, M. C. *Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de ovo-lactovegetarianos, pacientes de Yôga, na cidade de São Paulo*. São Paulo, 2005. 105p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
16. BRUNE, M. et al. Iron absorption: no intestinal adaptation to a high-phytate diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 49, p. 542-5, 1989.
17. BURR, M. L.; BUTLAND, B. K. Health and disease in British vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 830S-2S, 1988.
18. CALKINS, B. M. Consumption of fiber in vegetarians and non vegetarians. In: SPILLER, G. A (ed.). *CRC handbook of dietary fiber in human nutrition*. Boca Raton, CRC Press, p. 407-14, 1986.
19. CAMPBELL, T. C.; CHEN, J. Diet and chronic degenerative diseases: perspectives from China. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1153S-61S, 1994.
20. CHRISTOFFEL, K. A. Pediatric perspective on vegetarian nutrition. *Clin. Pediatr.*, Filadélfia, v. 20, p. 632-43, 1981.
21. COOK, J. D. et al. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr. Res. Rev.*, Norwich, v. 5, p. 189-202, 1992.
22. COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de minerais. *R. Nutr. PUCCAMP*, Campinas, v. 10, n. 2, p. 87-98, 1997.
23. COZZOLINO, S. M. F. et al. Grupo dos feijões e oleaginosas In: PHILPPI, S. T. *Pirâmide dos alimentos, fundamentos básicos da nutrição*. Barueri: Manole, 2008, p. 211-39.
24. CRAIG, W. J. Iron status of vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1233S-7S, 1994.
25. CRAIG, W. J. Phytochemicals: guardians of our health. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 97, n. 10, p. 199S-204S, 1997.
26. D'SOUZA, S. W. et al. Iron deficiency in ethnic minorities: associations with dietary fibre and phytate. *Early Hum. Diet.*, Amsterdã, v. 15, p. 103-11, 1987.
27. DAVIES, N. T. Antinutrient factors affecting mineral utilization. *Proc. Nutr. Soc.*, Cambridge, v. 38, p. 121-8, 1979.
28. DWYER, J. T. Health aspects of vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, p. 712-38, 1988.
29. ERDMAN JR., W. et al. Zinc bioavailability from processed soybeans products. In: INGLET, G.E. (ed.). *Nutritional bioavailability of zinc*. Washington, American Chemical Society, p. 173-83, 1983.
30. FERRANDO, R. From analysis to reality: bioavailability in nutrition and toxicology – a misunderstood concept. *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, Nova York, v. 3, p. 28-68, 1987.
31. FINCH, C. A.; COOK, J. D. Iron deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 39, p. 471-7, 1984.
32. FONNEBO, V. The healthy Seventh-day Adventist lifestyle: what is the Norwegian experience? *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1124S-9S, 1994.

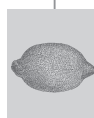
33. FRASER, G. E. Diet and coronary heart disease: beyond dietary fats and low-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1117S-23S, 1994.
34. FRASER, G. E. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 532S-8S, 1999.
35. FRENTZEL-BEYME, R.; CHANG-CLAUDE, J. Vegetarians diets and colon cancer: the German experience. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1143S-52S, 1994.
36. FREELAND-GRAVES, J. H. et al. Alterations in zinc absorption and salivary sediment zinc after a lacto-ovo-vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 23, p. 1757-66, 1980.
37. FREELAND-GRAVES, J. H. et al. Zinc status of vegetarians. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 77, p. 655-61, 1980.
38. GIBSON, R. S. *Principles of nutritional assessment*. Nova York: Oxford University Press, p. 542-8, 1990.
39. GIBSON, R. S. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1223S-32S, 1994.
40. GIBSON, R. S. et al. Dietary strategies to improve the iron and zinc nutriture of young women following a vegetarian diet. *Plant Foods Hum. Nutr.*, Londres, v. 51, n. 1, p. 1-16, 1997.
41. GILLOOLY, M. et al. Factors affecting the absorption of iron cereals. *Br. J. Nutr.*, Londres, v. 51, p. 37-46, 1984.
42. GUSSOW, J. D. Ecology and vegetarian considerations: does environmental responsibility demand the elimination of livestock?. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1110S-6S, 1994.
43. HADDAD, E. H. Development of a vegetarian food guide. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, p. 1248S-54S, 1994.
44. HADDAD, E. H. et al. Vegetarian food guide pyramid: a conceptual framework. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, suppl., p. 615S-9S, 1999.
45. HALLBERG, L. Bioavailability of dietary iron in man. *Annu. Rev. Nutr.*, Palo Alto, v.1, p. 123-47, 1981.
46. HANDS, E. S. *Nutrient in foods*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, p. 68-75, 1999.
47. HARDINGE, F. Philosophy of vegetarian dietary practices in the Seventh-day Adventist Church. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON ADVENTIST NUTRITION. 2. Silver Springs, 1992. *Papers Presented*, Yakima, Total Health Lifestyle Center, p. 5 2-19, 1992.
48. HARDINGE, M. G.; CROOKS, H. Non-flesh dietaries II. Scientific literature. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 43, p. 550-8, 1963.
49. HARLAND, B.F.; OBERLEAS, D. Phytate in foods. *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, Nova York, v. 52, p. 235-59, 1987.
50. HARPER, A. E.; YOSHIMURA, N. N. Protein quality, amino acids balance, utilization, and evaluation of diets containing amino acids as therapeutic agents. *Nutrition*, Nova York, v. 9, n. 5, p. 460-9, 1993.
51. HAZELL, T. Minerals in foods: dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability. *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, v. 46, p. 1-123, 1985.

52. HINDHEGE, M. The effect of food restriction during war on mortality in Copenhagen. *JAMA – J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v. 74, p. 381-2, 1920.
53. HU, F. B. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 544S-51S, 2003.
54. HUANG, Y. C. et al. Nutrient intakes and iron status of vegetarians. *Nutrition*, Nova York, v. 16, n. 2, p. 147-8, 2000.
55. HUANG, Y. C. et al. Nutrient intakes and iron status of healthy young vegetarians and nonvegetarians. *Nutr. Res.*, Nova York, v. 19, n. 5, p. 663-74, 1999.
56. HUNT, J. R. Moving toward a plant-based diet: are iron and zinc at risk? *Nutr. Rev.*, Nova York, v. 60, n. 5, p. 127-34, 2002.
57. HUNT, J. R. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 633S-9S, 2003.
58. HUNT, J. R. Mineral bioavailability from vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, suppl., p. 633S-39S, 2003.
59. HUNT, J. R. et al. Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovo vegetarian and omnivorous diets for 8 wk. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 67, p. 421-30, 1998.
60. JANELLE, K. C.; BARR, S. I. Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 95, n. 2, p. 180-9, 1995.
61. JENKINS, D. J. A. et al. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 610S-6S, 2003.
62. KANNAN, S. Factors in vegetarian diets influencing iron and zinc bioavailability. *Vegetarian Nutr.*, Andrews University Nutrition Department, 2002, 8p. Disponível em: <http://www.andrews.edu/NUFS/FeZnbioavail.htm>. Acessado em: 24 set. 2003.
63. KERSTETTER, J. E. et al. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 584S-92S, 2003.
64. KEY, T. J. A. et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 516S-24S, 1999.
65. KEY, T. J. A. et al. Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from EPIC-Oxford. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 533S-8S, 2003.
66. KIES, C. Bioavailability: a factor in protein quality. *J. Agric. Food. Chem.*, Washington, v. 29, p. 435-40, 1981.
67. KIES, C.; MCENDREE, L. Vegetarianism and the bioavailability of iron. In: INGLET, G. E. (ed.). *Nutritional bioavailability of iron*. Washington, American Chemical Society, p. 183-98, 1982.
68. KIES, C. et al. Zinc bioavailability from vegetarian diets: influence of dietary fiber ascorbic acid and past dietary practices. In: INGLET, G.E. (ed.) *Nutritional bioavailability of zinc*. Washington, American Chemical Society, 1983, p. 115-26.
69. KRATZER, F. W.; VOHRA, P. *Chelates in nutrition*. Boca Raton, CRC Press, 1986, p. 49-114.
70. LAMPE, J. W. Spicing up a vegetarian diet: chemopreventive effects of phytochemicals. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 579S-83S, 2003.
71. LEI, S. et al. Zinc absorption and intestinal losses of endogenous zinc in young Chinese women with marginal zinc intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 63, n. 3, p. 348-53, 1996.

72. LEITZMANN, C. Vegetarian diets: what are the advantages? *Forum Nutr.*, v. 57, p. 147-56, 2005.
73. LEWIS, S. An opinion on the global impact of meat consumption. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1055S-102S, 1994.
74. LI, D. et al. Selected micronutrient intake and status in men with differing meat intakes, vegetarians and vegans. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, Melbourne, v. 9, p. 18-23, 2000.
75. LIGHTOWLER, H. J.; DAVIES, G. J. Non-starch polysaccharide intake in vegans and the relationship with energy distribution and mineral intakes. *J. Hum. Nutr. Diet.*, Oxford, v. 13, p. 443-50, 2000.
76. MANGELS, A. R. et al. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 103, n. 6, p. 748-65, 2003.
77. MARGETTS, B. M. et al. Vegetarian diet in mild hypertension: effects of fat and fiber. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 801S-5S, 1988.
78. MARTÍNEZ-VALVERDE, I. et al. Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. *Arch. Latinoam. Nutr.*, Caracas, v. 50, n. 1, p. 5-18, 2000.
79. MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ, B. et al. Ácido fólico: aspectos nutricionales e implicaciones analíticas. *Arch. Latinoam. Nutr.*, Caracas, v. 53, n. 3, p. 219-31, 2002.
80. MEISTER, K. *Vegetarianism*. Nova York, American Council on Science and Health, 1997, 33p. Disponível em: <http://www.acsh.org/publications/booklets/vegetarian.pdf>. Acessado em: 12 nov. 2003.
81. MESSINA, V.; MANGELS, A. R. Considerations in planning vegan diets: children. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 101, n. 6, p. 661-9, 2001.
82. MESSINA, V.; MANGELS, A. R. Considerations in planning vegan diets: infants. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 101, n. 6, p. 670-7, 2001.
83. MILLS, P. K. et al. Cancer incidence among California Seventh-day Adventists, 1976-1982. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1136S-42S, 1994.
84. MONSEN, E. R. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 88, p. 786-90, 1988.
85. NARASINGA RAO, B. S.; PRABHAVATHI, T. Tannin content of foods commonly consumed in India and its influence on ionisable iron. *J. Sci. Food Agric.*, Londres, v. 33, p. 89-96, 1982.
86. NATIONAL ACADEMIES PRESS. Categories: Food & Nutrition. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Part 1 and part 2*. Washington: National Academy Press, 2002. Disponível em: <http://www.nap.edu/category.html?id=fn>. Acessado em: 10 set. 2005.
87. NATIONAL ACADEMIES PRESS. Categories: Food & Nutrition. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington: National Academy Press, 2002. Disponível em: <http://www.nap.edu/category.html?id=fn>. Acessado em: 10 set. 2005.
88. NATIONAL INSTITUTE OF NUTRITION. *Tracking Nutrition Trends IV: An update on Canadians' Nutrition-Related attitudes, knowledge and actions*, 2001. Disponível em: http://www.nin.ca/public_htmlEN/consumer_trends.html. Acessado em 24 set. 2003.

89. NICKEL, K. P. et al. Calcium bioavailability of vegetarian diets in rats: potential application in a bioregenerative life-support system. *J. Food Sci.*, Chicago, v. 62, n. 3, p. 619-21, 1997.
90. NNAKWE, N. et al. Calcium and phosphorus utilization from wheat bran by lacto-ovo vegetarians and omnivores. *Nutr. Rep. Int.*, Los Altos, v. 39, p. 897-906, 1989.
91. ORTUÑO, J. et al. Importancia nutricional del selênio. *Arch. Latinoam. Nutr.*, Caracas, v. 47, p. 6-13, 1997.
92. PHILLIPS, R. L. Role of lifestyle and dietary habits in risk of cancer among Seventh-day adventists. *Cancer Res.*, Baltimore, v. 35, p. 3513-22, 1975.
93. PRIOR, R. L. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 570S-8S, 2003.
94. RAJALAKSHMI, R.; RAMAKRISHNAN, C. V. Dietary and nutrient allowance for Indians. *Plant Foods Hum. Nutr.*, Londres, v. 1, p. 163-92, 1969.
95. RAJARAM, S. The effect of vegetarian diet, plant foods, and phytochemicals on hemostasis and thrombosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 552S-8S, 2003.
96. RAPER, N. R.; HILL, M. M. Vegetarian diets. *Nutr. Rev.*, Nova York, v. 32, suppl., p. 29-33, 1974.
97. RAUMA, A. L.; MYKKÄNEN, H. Antioxidant status in vegetarians versus omnivores. *Nutrition*, Nova York, v. 16, p. 111-9, 2000.
98. RAYMANN, M. P. The importance of selenium to human health. *Lancet.*, Londres, v. 356, p. 233-41, 2000.
99. REDDY, N. R. et al. Phytates in legumes and cereals. *Adv. Food Res.*, Nova York, v. 28, p. 1-92, 1982.
100. RIBOLI, E.; NORAT, T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 559S-69S, 2003.
101. ROE, D. A. History of promotion of vegetable cereal diets. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 116, p. 1355-63, 1986.
102. SABATÉ, J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 502S-7S, 2003.
103. SACKS, F. M.; KASS, E. H. Low blood pressure in vegetarians: effects of specific foods and nutrients. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 795S-800S, 1988.
104. SANDERS, T. A. B. The nutritional adequacy of plant-based diets. *Proc. Nutr. Soc.*, Cambridge, v. 58, n. 2, p. 265-9, 1999.
105. SANTOS, N. M. M. *Avaliação do estado de nutrição em ferro de estudantes universitários vegetarianos do Instituto Adventista de Ensino em São Paulo-SP*. São Paulo, 1996, 137p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
106. SANTOS, N. M. M.; COZZOLINO, S. M. F. Avaliação do estado nutricional com relação ao zinco em estudantes universitários vegetarianos e não vegetarianos do Instituto Adventista de Ensino em São Paulo. In: XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS, São Paulo, Resumos, p. 164, 1994.
107. SEGASOTHY, M.; PHILIPS, P. A. Vegetarian diet: panacea for modern lifestyle diseases? *Q. J. Med.*, v. 92, p. 531-44, 1999.
108. SNOWDON, D. A. Animal product consumption and mortality because of all causes combined, heart disease, stroke, diabetes, and cancer in Seventh-day Adventists. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 48, n. 3, p. 739S-48S, 1988.

109. SOLOMONS, N. W. Factors affecting the bioavailability of zinc. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 80, p. 115-20, 1982.
110. SOUTHGATE, D. A. T. et al. *Nutrient availability: chemical and biological aspects*. Norwich, AFRC Institute of Food Research, Special Publication n. 72, 1989, 404p.
111. STROM, A.; JANSEN, R. A. Mortality from circulatory diseases in Norway, 1940-1945. *Lancet*, Londres, v. 260, p. 126, 1951.
112. TAPIERO, H. et al. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed. Pharmacother.*, Paris, v. 57, p. 134-44, 2003.
113. THOMASSEN, Y. et al. *Trace elements analysis in biological specimens*. Amsterdã: Elsevier, 1994.
114. TINGGI, U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicol. Lett.* Amsterdã, v. 137, n. 1/2, p. 103-10, 2003.
115. TRUMBO, P. et al. Dietary reference intakes: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 101, n. 3, p. 294-300, 2001.
116. VENTI, C. A.; JOHNSTON, C. S. Modified food guide pyramid for lactovegetarians and vegans. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 132, n. 5, p. 1050-4, 2002.
117. VERSIECK, J.; CORNELIS, R. *Trace elements in human plasma and serum*. Boca Raton: CRC Press, 1989.
118. WARDLAW, G. M.; INSEL, P.M. *Perspectives in Nutrition*. St. Louis, Times Mirror Mosby College Publishing, 1990, 320 p.
119. WEAVER, C. M.; PLAWECKI, K. L. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1238S-41S, 1994.
120. WEAVER, C. et al. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 543S-8S, 1999.
121. WHORTON, J. C. Historical development of vegetarianism. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 59, n. 5, p. 1103S-9S, 1994.
122. WILLET, W. C. Convergence of philosophy and science: the Third International Congress on Vegetarian Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 70, n. 3, p. 434 S-8S, 1999.
123. YOUNG, V. R.; PELLETT, P. L. Protein intake and requirements with reference to diet and health. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 45, n. 5, p. 1323-43, 1987.



ÍNDICE REMISSIVO

γ -carboxiglutamato 395

γ -carboxilação 397

A

Absorção 234

Absorção de vitamina E 373

Ação da vitamina D na absorção intestinal
de cálcio e fosfato 348

Ácido fólico 511

absorção 515

anemia megaloblástica 523

avaliação do estado nutricional do indi-
víduo relativo ao folato 519

biodisponibilidade 515

defeitos no tubo neural 522

deficiência em folato 520

depressão e demência 523

digestão, absorção e biodisponibilidade
de folato 515

fontes alimentares 512, 518

hiper-homocisteinemia 521

ingestão 518

perspectivas de saúde 525

recomendações, ingestão e fontes
alimentares 518

toxicidade 524

Alzheimer 523

Ácido nicotínico 495

Ácido pantotênico 543, 550

absorção, metabolismo e funções 550

avaliação do estado nutricional em
relação ao ácido pantotênico 554

biodisponibilidade 553

deficiência de 552

fontes alimentares e biodisponibilidade
de ácido pantotênico 553

funções 550

metabolismo 550

perspectivas em saúde 555

recomendações de ácido pantotênico 552

Ácidos graxos 244, 246

Ácidos graxos insaturados 232

Ácidos graxos monoinsaturados 233

Ácidos graxos poli-insaturados 233

Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3
1005

Ácidos graxos saturados 231

Ácidos graxos trans 234

AI 23, 31

Alumínio 942

- em tecidos e fluidos corporais 942
- fontes de exposição 942
- ingestões máximas toleráveis 944
- metabolismo 943
- toxicidade 944
- Aminoácidos 133, 152
 - absorção 158
 - classificação dos aminoácidos e proteínas em uma abordagem nutricional 133
 - estrutura dos 133
- Anabolismo 159
- Anemia por deficiência em ferro 697
- Aplicação do conhecimento sobre
 - biodisponibilidade de carboidratos para a estruturação do conceito de índice glicêmico dos alimentos 215
- Arginina 1001, 1002, 1003
- Arsênio 936
 - em tecidos e fluidos corporais 936
 - fontes de exposição 937
 - ingestões máximas toleráveis 941
 - metabolismo 939
 - toxicidade 940
- Atenuantes da absorção e bioconversão (*attenuators on bioavailability of carotenoids*) 316
- Atividade de Lisil Oxidase (LO), Peptidil Glicina α -Amidato Monoxigenase (PAM) e Diamino-oxidase (DAO) 117
- Atividade de transaminase 490
- Atividade eritrocitária de superóxido dismutase (SOD) 115
- Atividade plaquetária de citocromo oxidase 116
- Avaliação do estado nutricional proteico 170
- B**
- Balanço 321
- Bioconversão 5
- Biodisponibilidade 3, 20, 96
 - da vitamina E 371
 - de carboidratos 191
 - de carotenoides 320
 - de compostos bioativos de alimentos 949
 - de Compostos Bioativos nos Alimentos 951
 - de ferro 279
 - de lipídios 229, 234
 - de minerais 253, 260, 263, 267, 269, 271, 274
 - de minerais em dietas vegetarianas 1410
 - de nutrientes
 - em dietas vegetarianas 1406
 - de proteínas 131
 - de sais de ferro 688
 - de vitamina A 312
 - de vitamina C 422
- Bioeficácia 5
- Bioeficiência 5
- Biomarcadores 89, 96
 - de cobre 112
 - de ferro 105
 - de selênio 117, 121
 - de zinco 98
 - e biodisponibilidade 96
 - e compostos bioativos 122
- Biotina 543
 - absorção, metabolismo e funções 544
 - avaliação do estado nutricional 548
 - biodisponibilidade 547
 - deficiência em 545
 - fontes alimentares e biodisponibilidade 547
 - funções 544
 - metabolismo 544
 - perspectivas em saúde 549
 - recomendações 546
- Biotina e ácido pantotênico 543
- Boro 873
 - absorção e metabolismo 877
 - avaliação do estado nutricional de indivíduos 878
 - fontes de boro e recomendações nutricionais 879
 - funções 874
 - toxicidade 882
- C**
- Cádmio 915

- em tecidos e fluidos humanos 915
- fontes de exposição 916
- ingestão máxima tolerável 921
- interação com outros metais 920
- metabolismo 916
- toxicidade 918
- Cálcio 78, 582, 599, 1074
 - absorção 601
 - avaliação do estado nutricional dos indivíduos 614
 - medidas do conteúdo mineral no osso 616
 - níveis sanguíneos 614
 - atividade física 611
 - biodisponibilidade 607
 - excreção 605
 - funções metabólicas 600
 - metabolismo 611
 - recomendações de ingestão 618
 - toxicidade 623
 - raquitismo 623
 - câncer 630
 - hipertensão e doenças cardiovasculares 627
 - obesidade 628
 - osteomalácia 623
- Cálcio e grupos especiais da população 612
 - intolerantes à lactose 613
 - mulheres amenorreicas 612
 - mulheres grávidas e lactantes 613
 - mulheres na menopausa 612
 - vegetarianos 614
- Câncer 380
- Capacidade total de ligação do ferro (CTLF) 111
- Características do processo de hidrólise 209
- Características dos sistemas transportadores 212
- Carboidratos 192
- Carcinogênese 1265
- Carotenoides 295, 312, 974
 - biodisponibilidade 974
 - concentração plasmática 978
 - digestão e absorção 975
- Catabolismo 159, 301
- Catarata 381
- Chumbo 922
 - fontes de exposição 924
 - ingestão máxima tolerável 927
 - interação com outros metais 927
 - metabolismo 922
 - nos tecidos e fluidos 922
 - toxicidade 925
- Cirurgia bariátrica 1123
- Classificação dos carboidratos alimentares 192
- Classificação físico-química do amido 204
- Cloro 575
 - absorção e excreção 578
 - aspectos metabólicos 578
 - fatores que afetam a necessidade 589
 - fontes alimentares e formas de ingestão 582
 - funções 577
- Cobre
 - absorção 711
 - avaliação do estado nutricional 715
 - biodisponibilidade 713
 - deficiência 707
 - excreção 711
 - fontes 716
 - funções metabólicas 706
 - ingestão alimentar 716
 - limites seguros de ingestão 723
 - metabolismo 711
 - recomendações de ingestão 721
 - situação no Brasil 724
 - toxicidade 722
- Cobre urinário 116
- Coleta de material biológico 62
 - fezes 64
 - sangue 63
 - urina de 24 horas 63
- Colina 559
 - biodisponibilidade 563
 - efeito clínico da ingestão inadequada 564
 - fontes e biodisponibilidade 563
 - funções e metabolismo 560
 - limite seguro de ingestão 570
 - marcadores para estimar as necessidades de colina 567

- metabolismo 560
 - recomendações de ingestão e valores máximos toleráveis 567
 - Comitê de Ética 66
 - Compostos bioativos 89, 979, 1263
 - Compostos de vitamina E 370
 - Comprovação do efeito prebiótico dos frutoligossacarídeos 202
 - Concentração de ceruloplasmina 115
 - Concentração plaquetária de cobre e atividade plaquetária de citocromo oxidase 116
 - Concentrações séricas de cobre 114
 - Conformação estrutural 146
 - Conteúdo de fósforo em alimentos 647, 648
 - Conteúdo de potássio em alguns alimentos 587, 588
 - Controle homeostático de nutrientes 78
 - Cromo 887
 - absorção 888
 - biodisponibilidade 888
 - deficiência 894
 - fontes e recomendações nutricionais 895
 - função 890
 - metabolismo 888
 - toxicidade 897
- D**
- Deficiência em folato 520
 - Alzheimer 523
 - defeitos no tubo neural 522
 - demência 523
 - depressão 523
 - hiper-homocisteinemia 521
 - toxicidade 524
 - Deficiência em sódio, cloro e potássio 594
 - Deficiência em vitamina A 305-6
 - Deficiência em vitamina B6 484
 - Deficiência em vitamina C 422
 - Deficiência em vitamina D 352
 - Deficiência em vitamina E 376
 - Deficiência múltipla em iodo, selênio e zinco 834
 - Déficit cognitivo causado pela deficiência em ferro 699
 - Dermatite fotossensível 500
 - Desnutrição proteico-energética 168
 - Determinação da qualidade proteica 141
 - DHA 1005
 - Diabetes mellitus 356, 379, 1205
 - Diamino-oxidase (DAO) 117
 - Dietas vegetarianas 1399
 - Diferentes tipos de amido e sua digestibilidade 204
 - Digestão 234
 - das proteínas 157
 - e absorção de carboidratos no intestino delgado 209
 - e absorção dos carboidratos alimentares 206
 - Digestibilidade e biodisponibilidade das frações simples dos açúcares 196
 - Dissacarídeos 195
 - Distúrbios relacionados ao ferro 697
 - Doença cardiovascular 377, 1243
 - Doença de Alzheimer 1327
 - Doença renal crônica 524, 1311
 - Doenças autoimunes 1016
 - Dosagem dos índices hematimétricos e de hemoglobina 106
 - Dose de retinol modificada (MRDR) 308
 - Dose resposta relativa 308
 - DPE 169
 - DRI 12, 13, 14, 23, 34
- E**
- EAR 23, 24
 - Efeito prebiótico dos frutoligossacarídeos 200
 - Efeitos adversos do excesso de sal e potássio 593
 - Elementos tóxicos 913
 - alumínio 942
 - arsênio 936
 - cádmio 915
 - chumbo 922
 - mercúrio 928
 - Envelhecimento 1371, 1373
 - Enzima conversora de angiotensina 102
 - EPA 1005

- Equivalentes de retinol 323
 Estado nutricional (*nutrient status of the host*) 317
 Etapas iniciais da digestão de carboidratos 207
 Eventos epigenéticos 1279
 Excreção do retinol 301
 Exercício de força 181
- F**
- Fatores da coagulação sanguínea 396
 Fatores genéticos (*genetic factors*) 317
 Fatores que afetam a digestibilidade de proteínas e a biodisponibilidade de aminoácidos para o organismo 142
 Fatores relacionados aos indivíduos (*host-related factors*) 318
 Fatores relacionados à proteína em sistemas alimentares 146
 Ferritina sérica (FS) 108
 Ferro 80, 106, 673
 absorção, transporte e metabolismo 675
 alimentação vegetariana 681
 armazenamento 675
 biodisponibilidade 679, 687, 688, 690
 distúrbios 697
 fontes alimentares 692
 funções 674
 ingestão 692
 microbiota 691
 perdas 692
 recomendação 692
 situação do Brasil 700
 toxicidade 701
 transporte 675
 Ferro no plasma 108
 capacidade total de ligação do ferro (CTLF) 111
 ferritina sérica (FS) 108
 ferro sérico (FeS) 110
 receptor solúvel da transferrina (sTfR) 111
 saturação de transferrina (ST) 112
 transferrina sérica 109
 Ferro nos eritrócitos e em outras células sanguíneas 106
- Ferro sérico (FeS) 110
 Fibra alimentar 253, 255, 258, 263, 265, 267
 Folato 511-25
 avaliação do estado nutricional do indivíduo 519
 Formas graves de DPE 174
 Fosfato de retinil 304
 Fósforo 637
 absorção 639
 biodisponibilidade 644
 deficiência 651
 excreção 639
 fontes alimentares 646
 função 638
 ingestão 646
 recomendações de ingestão 650
 toxicidade 652
 Frutoligossacarídeos 198
 propriedades funcionais 199
 Função imune 381
 Funções metabólicas da tiamina 444
 Funções metabólicas da vitamina A 302
 Funções metabólicas da vitamina B6 474
 Funções metabólicas da vitamina D 342
 Funções metabólicas de vitamina E 374
 Funções metabólicas do cobre e sinais de deficiência 706
- G**
- Glândula tireoide 1353, 1354, 1361
 Glicosinolatos 967
 absorção 970
 biodisponibilidade 968
 digestão 969
 estimativas de ingestão 968
 excreção 973
 metabolismo 971
 Glutamina 1009, 1010, 1012
 Glúten 1049, 1060, 1061
 alergia ao trigo 1058
 aspectos bioquímicos 1050
 dermatite herpetiforme 1059
 dieta livre de glúten 1061
 doença celíaca 1052
 sensibilidade 1056

GPx em outros compartimentos sanguíneos 120

GPx plasmática 120

H

Hipertensão arterial 357

Histórico 1403

Hormônios tireoidianos 829

I

Idosos longevos 1377

IgE 1028

Imunocompetência 996, 999

Imunopatogênese 1030

Índices para avaliação do estado nutricional em relação ao folato e à vitamina B12 520

Inflamação 1005

Ingestão adequada (*Adequate Intake* – AI) 15

Ingestão dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowance* – RDA) 14

Ingestão habitual 24

Insulina 1151, 1152, 1158, 1182

Interação nutriente-nutriente 16,19,21,25,29,49,59 609

caféina 610

proteína 610

razão cálcio/fósforo 611

sódio 609

Iodo 823, 1353, 1354

absorção 826

avaliação do estado nutricional 836

biodisponibilidade 826

distúrbios causados pela deficiência 831

bócio endêmico 831

cretinismo endêmico 832

hipertireoidismo 833

fontes alimentares e recomendações nutricionais 840

funções 830

metabolismo 826

toxicidade e hipertireoidismo 835

Isótopos 51, 56, 57,59

como marcadores biológicos 52
estáveis 55

radioativos e estáveis 52

rastreamento fecal 59

rastreamento no plasma 60

rastreamento urinário 61

retenção nos tecidos 59

Isótopos estáveis 64, 321

L

Leucemia linfóide aguda 1295

Ligação molecular (*molecular linkage*) 313

Limite superior tolerável de ingestão (*Tolerable Upper Intake Level* – UL) 15

Lipídios e doenças 239

Lisil oxidase (LO) 117

M

Magnésio , 657, 657

absorção 659

aspectos clínicos 665

aterosclerose 668

avaliação do estado nutricional 665

biodisponibilidade 659

bioquímica 657

diabetes 667

excreção 659

exercício físico 666

fisiologia 657

fontes alimentares 660

ingestão 660

metabolismo 659

osteoporose 667

recomendações de ingestão 663

toxicidade 669

Manganês 851

absorção 852

avaliação do estado nutricional 864

biodisponibilidade 852

deficiência 865

fontes e recomendações nutricionais 859

função 854

metabolismo 852

toxicidade 865

- Manganês superóxido dismutase 855
- Marcadores para estimar as necessidades de colina 567
- Matriz alimentar (*matrix in which the carotenoid is incorporated*) 314
- Mecanismo de absorção de cálcio na deficiência 604
- Menadiona 398
- Menopausa 1376
- Mercúrio 928
 - em tecidos e fluidos 928
 - fontes de exposição 930
 - ingestões máximas toleráveis 936
 - interação com outros elementos 934
 - metabolismo 928
 - mercúrio inorgânico 929
 - mercúrio orgânico 930
 - toxicidade 932
- Metabolismo proteico 181
- Metalotioneínas 99
- Método do ponto de corte pela EAR 36
- Método estatístico de probabilidade 35
- Metodologias para a estimativa da biodisponibilidade de nutrientes 47
- Métodos de avaliação da qualidade proteica 140
- Micronutrientes 89, 1123, 1151, 1295, 1373
- Minerais 1071, 1158, 1205, 1243, 1311, 1371
- Mineralização óssea 275
- Molibdênio 903
 - absorção 903
 - biodisponibilidade 903
 - deficiência 906
 - fontes e recomendações nutricionais 907
 - função 905
 - metabolismo 903
 - toxicidade 909
- Monossacarídeos 195
- N**
- N1-metilnicotinamida 500
- Necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement – EAR*) 14
- Necessidades e recomendações 589
- Niacina 495, 496
 - absorção 499
 - avaliação do estado nutricional 502
 - biodisponibilidade 496
 - conteúdo de niacina em alimentos 497, 498
 - deficiência de 500
 - equivalentes 504
 - excreção 499
 - funções metabólicas 499
 - metabolismo 499
 - perspectivas em saúde 507
 - psicose depressiva 501
 - recomendações de ingestão 503
 - toxicidade 505
 - uso farmacológico e toxicidade 505
 - valores de DRIs para niacina 504-5
- Nicotinamida 495
- Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) 495
- Níveis de iodo no sal 845
- N-metil-2-piridona-5-carboxamida 500
- N-metil-4-piridona-5-carboxamida 500
- Nucleotídeos 1016
- Nutrição 999
- Nutrientes 1327, 1399
- Nutrigenômica 73
- O**
- Obesidade 1071, 1074, 1082, 1099, 1105
- Oligossacarídeos resistentes 271
- Osteocalcina 396
- Osteoporose 404
- Outros biomarcadores de selênio 121
- P**
- Pelagra 495
- Peptidil glicina α -amidato monoxigenase (PAM) 117
- Peroxidação lipídica 377
- Piridoxal fosfato *versus* ação hormonal nuclear 480
- Poli-ADP-ribose polimerase 499
- Polifenóis 952
 - absorção intestinal e metabolismo 956
 - biodisponibilidade 953
 - concentração nos tecidos 965
 - concentrações plasmáticas 964

- distribuição nas estruturas lipídicas 962
 excreção 966
 influência da glicosilação 958
 ingestão nutricional 955
 microflora colônica 961
 transporte plasmático 962
- Polissacarídeos 203
- Polissacarídeos resistentes 269
- Potássio 575, 581
 absorção e excreção 579
 aspectos metabólicos 578
 fontes alimentares e formas de ingestão 582
 funções 577
- Prática dietética de vegetarianos 1400
- Proteínas 134, 152, 1407
 metabolismo 159
 na atividade física 177
 vegetais e animais 138
- Proteínas alergênicas 1023
 prevalência 1025
 reações cruzadas 1033
 sensibilização 1032
- Q**
- Qualidade nutricional das proteínas 138
- Quantidade ingerida de carotenoides
(amount of carotenoids consumed in a meal) 313
- Quilomícrons 321
- Quimioprevenção do câncer 1263, 1268, 1279
- Quimioprevenção do câncer com derivados isoprênicos 1275
- Quimioprevenção do câncer com polifenóis 1271
- R**
- RBP plasmática 301
- RDA 15, 23, 24
- Receptores de calcitriol 346
- Receptor solúvel da transferrina (sTfR) 111
- Recomendações de ingestão 503
- Recomendações de nutrientes 11
- Resposta imune 995, 1001, 1007
- Retinaldeído no ciclo visual 303
- Retinol 303
 ácido retinoico 304
 hepático 300
 no leite materno 310
 sérico 310
 sérico de 30 dias (S30DR) 310
- Riboflavina
 biodisponibilidade 455
 deficiência em 462
 determinação do estado nutricional dos indivíduos 463
 fontes alimentares 458
 funções 455
 ingestão 458
 metabolismo 455
 recomendações 458
- S**
- Sais de iodo 844
- Saturação de transferrina (ST) 112
- Segurança alimentar 17
- Selênio 761, 1105, 1353, 1361
 absorção 778
 armazenamento 778, 780
 avaliação do estado nutricional 804
 biodisponibilidade 778, 783
 compostos e biodisponibilidade 765
 deficiência 798
 distribuição geográfica 762
 doença de Alzheimer 801
 doença de Kashin-Beck 800
 doença de Keshan 799
 excreção 778, 781
 fatores que devem ser monitorados para a ingestão de selênio na dieta 776
 fontes 765
 função antioxidante 786
 funções 785
 genômica nutricional 809
 limite superior tolerável de ingestão ou *tolerable upper intake level (UL)* 777
 metabolismo 778, 780

- método indireto de avaliação do estado nutricional 805
- métodos diretos de avaliação do estado nutricional 805
- no plasma 118
- no sangue total 119
- nos eritrócitos 119
- participação na conversão de T4 em T3 787
- proteção contra ação nociva dos metais pesados e xenobióticos 788
- recomendações 771
- na gestação e na lactação 776
- para adultos a partir dos 19 anos de idade 774
- para crianças de 0 a 12 meses 772
- para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos 773
- Redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis 789
- toxicidade 802
- urinário 119
- Selenoproteína P 120
- Selenoproteínas 796
- Síntese de ácidos graxos 240
- Sistema imune 991, 992, 1010, 1014
- Sistema nervoso central (SNC) 382
- Sódio 575
- absorção e excreção 578
- aspectos metabólicos 578
- conteúdo de sódio em alimentos 584, 585
- efeitos de outros minerais nas perdas urinárias de sódio 581
- fatores que afetam a necessidade 489
- fontes alimentares e formas de ingestão 582
- funções 577
- teor em alimentos não processados e processados 586
- Soro/plasma 320
- Suplementação de óleo de peixe 1007
- T**
- Técnica de balanço químico 50
- Técnica de depleção e repleção 50
- Técnica de suplementação com o nutriente 50
- Técnica *in vitro* 49
- Técnicas com utilização de isótopos radioativos e estáveis 51
- Técnicas para análise de vitamina C 435
- Tempo de protrombina 396
- Tiamina 445
- absorção e metabolismo 442
- avaliação do estado nutricional dos indivíduos 450
- deficiência em 446
- fontes alimentares 445
- ingestão 445
- necessidades 445
- Toxicidade 326, 361, 453, 466
- da vitamina B6 491, 492
- de vitamina C 431
- Traçadores estáveis 54
- Traçadores radioativos 52
- Transferrina sérica 109
- Triptofano 495
- U**
- UL 16, 17, 22, 23, 33
- V**
- Valores de AI para cloro e sódio 590
- Valores de AI para potássio 592
- Valores de UL para cloro e sódio 591
- Vitamina A (retinol) 295, 296, 307, 323, 327, 331
- absorção 296
- biodisponibilidade 296
- ingestão 296
- metabolismo 296
- Vitamina B1 (tiamina) 441
- Vitamina B2 (riboflavina) 455
- Vitamina B6
- absorção, metabolismo e excreção 472
- avaliação do estado nutricional do indivíduo 487
- concentração plasmática da vitamina 487

- excreção urinária de vitamina B6 488
- homocisteína plasmática 489
- saturação de transaminases 488
- teste de sobrecarga de metionina 489
- teste de sobrecarga de triptofano 488
- biodisponibilidade 471
- concentração plasmática 487
- deficiência 484
- determinação de atividade de transaminase 490
- excreção 472
- excreção urinária de vitamina B6 488
- fontes alimentares 482
- funções metabólicas 474
- homocisteína plasmática 489
- interações com outros nutrientes 471
- interações medicamentosas, alcoolismo e gravidez 472
- metabolismo 472
- nomenclatura 470
- piridoxal fosfato *versus* ação hormonal nuclear 480
- recomendações e fontes alimentares 482
- recomendações para crianças 483
- saturação de transaminases 488
- teste de sobrecarga de metionina 489
- teste de sobrecarga de triptofano 488
- toxicidade 492
- uso farmacológico e toxicidade 491
- vitamina B6 *versus* câncer 480
- vitamina B6 *versus* doenças genéticas e polimorfismos 474
- Vitamina B12
 - absorção, biodisponibilidade e metabolismo 533
 - avaliação do estado nutricional dos indivíduos 538
 - biodisponibilidade 533
 - deficiência em 536
 - fontes e funções 530
 - metabolismo 533
 - novas hipóteses sobre 539
 - recomendações 535
- Vitamina C (ácido ascórbico) 417
 - absorção e metabolismo 420
 - fontes 424
 - funções 418
 - recomendações e ingestão 428
- Vitamina C e dietas brasileiras 436
- Vitamina C *versus* doenças 432
- Vitamina D (calciferol) 341, 1014, 1016
 - avaliação do estado nutricional 359
 - disponibilidade 349
 - e câncer 354
 - fisiologia da absorção e biodisponibilidade 343
 - formas 343
 - metabolismo 344
 - recomendações de ingestão 351
 - regulação do metabolismo 345
 - valores máximos toleráveis 351
- Vitamina E 383
 - e doenças crônicas 377
 - estado nutricional do indivíduo 386
 - recomendação de ingestão 383
 - uso farmacológico e toxicidade 388, 491
- Vitamina E (tocoferol) 369
- Vitamina K 393
 - absorção, metabolismo e excreção 397
 - avaliação do estado nutricional 402
 - biodisponibilidade 399
 - compostos com atividade 394
 - deficiência em 402
 - determinação das necessidades 407
 - função metabólica 395
 - interações com outros nutrientes 400
 - medicamentos 401
 - metabolismo ósseo 396
 - osteoporose 404
 - processos de coagulação 395
 - relação com doenças crônicas 404
 - toxicidade 411
- Vitaminas 1182
- Z**
- Zinco 83, 98, 99, 729, 1082
 - absorção 729
 - biodisponibilidade 733
 - deficiência 749
 - excreção 729
 - fontes alimentares 751
 - funções 739

ligado a proteínas e enzimas 99
metabolismo 729
no plasma e nos eritrócitos 98
parâmetros bioquímicos de avaliação
744

recomendações de ingestão 740
Zincoprotoporfirina (ZPP) eritrocitária
107



BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

A 5ª edição do livro *Biodisponibilidade de nutrientes* foi revisada e atualizada para novamente contribuir com a divulgação do conhecimento científico dessa área, oferecendo um apanhado das últimas pesquisas realizadas no campo da Nutrição.

O livro aborda, entre outros temas:

- Metodologias para estimativa de biodisponibilidade de nutrientes.
- Nutrigenômica.
- Biodisponibilidade de micro e macronutrientes.
- Nutrição em situações especiais.

O conteúdo existente nas edições anteriores foi completamente revisado e atualizado, e novos capítulos foram introduzidos com o intuito de acompanhar alguns temas polêmicos, como as questões ligadas ao glúten e a proteínas com potencial alergênico. Contribui com fundamentos científicos para possibilitar ao leitor um posicionamento crítico quanto a dietas restritivas, nem sempre necessárias.

Dessa forma, o livro apresenta as bases do conhecimento científico atual sobre os nutrientes e as substâncias bioativas que fazem parte de nossa alimentação e que contribuem para a nutrição adequada e ao mesmo tempo para a redução do risco de doenças.

A seriedade e o comprometimento na elaboração do livro e a amplitude dos temas abordados faz desta obra de referência ferramenta essencial para estudantes, pesquisadores e profissionais da área de Nutrição.