Silvia M. Franciscato Cozzolino

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES



6ª EDIÇÃO
atualizada
e ampliada

MANOLE

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

Silvia M. Franciscato Cozzolino

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES



6ª EDIÇÃO
atualizada
e ampliada

MANOLE

Copyright © Editora Manole Ltda., 2020, por meio de contrato com a organizadora.

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editora responsável: Ana Maria da Silva Hosaka
Produção editorial: Ana Cristina Garcia
Projeto gráfico e capa: Departamento Editorial da Editora Manole
Diagramação: Luargraf Serviços Gráficos Ltda.
Imagens da Figura 25.2: Freepik

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B512
6. ed.

Biodisponibilidade de nutrientes / organização Silvia Maria Franciscato Cozzolino. - 6. ed., atual. e ampl. - Barueri [SP] : Manole, 2020.

Inclui índice
ISBN 978-65-557-6111-5

1. Nutrição. 2. Nutrigenômica. 3. Nutrição - Aspectos fisiológicos. I. Cozzolino, Silvia Maria Franciscato.

20-64228 CDD: 612.3
CDU: 612.3

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária CRB-7/6439

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 fotocópia.

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
6ª edição – 2020

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000
www.manole.com.br
https://atendimento.manole.com.br/

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Durante o processo de edição desta obra, foram tomados todos os cuidados para assegurar a publicação de informações precisas e de práticas geralmente aceitas. Do mesmo modo, foram empregados todos os esforços para garantir a autorização das imagens aqui

reproduzidas. Caso algum autor se sinta prejudicado, favor entrar em contato com a editora.

Os autores e os editores eximem-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por quaisquer consequências decorrentes da aplicação das informações presentes nesta obra. É responsabilidade do profissional, com base em sua experiência e conhecimento, determinar a aplicabilidade das informações em cada situação.

Editora Manole

Dedico esta obra aos meus amados netos Valentina, Helena, Athina e Daniel, que fazem os meus dias mais felizes.

Aos meus queridos filhos, Flavia e Ciro, e ao meu marido, Federico Cozzolino, com muito amor.

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. Foi responsável por disciplinas da área de Nutrição Humana tanto na graduação como na pós-graduação e orientadora dos programas de pós-graduação em Ciências dos Alimentos (FCF-USP) e Nutrição Humana Aplicada (FEA-FCF-FSP-USP). Foi coordenadora e presidente da comissão de pós-graduação do programa de pós-graduação Interunidades de Nutrição Humana Aplicada; e 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. Foi presidente do Conselho Regional de Nutricionistas da 3ª Região (CRN-3) e atualmente é conselheira federal do Conselho Federal de Nutricionistas.

Sobre os colaboradores

Acsa Nara de A. Brito Barros

Nutricionista, especialista em Obesidade e Emagrecimento, mestre em Nutrição pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Atua como nutricionista na UFRN.

Adriana Gisele Hertzog da Silva

Nutricionista graduada pela New York University (EUA) e pela Universidade Paulista (Unip). Farmacêutica bioquímica graduada pela Universidade de São Paulo. Pós-graduada em Nutrição Clínica pela New York University (EUA). Doutoranda em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Alessandro de Carvalho Cruz

Farmacêutico bioquímico pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Atualmente é professor de cursos da área de Saúde de instituições de ensino superior.

Alexandre Rodrigues Lobo

Nutricionista, mestre e doutor em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Pós-doutorando junto ao Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da FCF-USP.

Aline Nogueira Queiroz

Nutricionista pela Universidade Paulista (Unip). Pós-graduada em Fitoterapia pelo Instituto Sejana Martins (Instituto SM). Mestranda em Nutrição e Saúde pela Faculdade de Nutrição (Fanut) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Andrea Bonvini

Graduada em Nutrição pela Faculdade de Medicina do ABC. Possui especialização em Nutrigenômica e Nutrigenética Clínica pela Faculdade Unyleya. Doutora em Ciências pelo Programa de Ciência dos Alimentos da Universidade de São Paulo. Docente da Universidade Anhembi Morumbi.

Ariana Vieira Rocha

Nutricionista pela Faculdade São Lucas (FSL-RO). Mestre em Ciência dos Alimentos e doutora em Ciências, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Atualmente é nutricionista das clínicas EndoHealth e Endocentro, em São Paulo, e Mestieri, em Salto (SP).

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.

Audrey Yule Coqueiro

Nutricionista pelo Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU). Doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP). Nutricionista clínica, professora e palestrante convidada em cursos de graduação e pós-graduação. Pesquisadora do Hospital do Coração (HCor).

Bárbara Rita Cardoso

Nutricionista pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional pela Unicsul/VP. Mestre em Nutrição Humana Aplicada e doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP). Pós-doutora pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (USP), pelo Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne (Austrália), e pelo Institute for Physical Activity and Nutrition (IPAN), Deakin University (Austrália).

Bruna Zavarize Reis

Nutricionista pela Universidade Federal de Sergipe. Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (Pronut-USP). Doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP). Professora de graduação e pós-graduação em Nutrição em instituições particulares de ensino.

Carla Cristina de Morais

Nutricionista pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestre em Nutrição e Saúde pela Faculdade de Nutrição (Fanut) da UFG. Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). Docente e coordenadora do curso de graduação em Nutrição do Centro Universitário de Goiânia (Uniceug).

Carla Soraya Costa Maia

Nutricionista. Mestre e doutora em Nutrição Humana pela USP. Professora associada do curso de graduação em Nutrição da Uece. Docente e coordenadora do programa de pós-graduação em Nutrição e Saúde da Uece.

Caroline Gieseler Dias

Graduada em Nutrição. Atua na área de nutrição clínica. Mestranda no Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Pesquisadora na área de Fisiologia da Nutrição.

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). Professora doutora aposentada do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP).

Cintia G. B. Giora

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

Claudine Lamanna Schirmer

Nutricionista pela PUCRS. Residência multiprofissional em Saúde da Família e Comunidade pela PUCRS. Especialista em Gerontologia pela SBGG. Doutora em Gerontologia Biomédica pela PUCRS. Membro dos

Grupos de Interesse em Saúde Pública e Envelhecimento (Gispe) e Nutrição e Envelhecimento (GI Nutri), ambos da SBGG-RS.

Cley Rocha de Farias

Doutorado em Endocrinologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Membro da diretoria do Instituto da Tireoide (Indatir). Especialização em Psicossomática Psicanalítica pelo Instituto Sedes Sapientiae de São Paulo.

Cristiane Cominetti

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da USP. Pós-doutora em Ciência dos Alimentos pela FCF-USP. Professora associada da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (Fanut-UFG). Professora permanente do programa de pós-graduação em Nutrição e Saúde (PPGNUT) da Fanut-UFG. Coordenadora do PPGNUT-Fanut-UFG (gestão 2019-2021).

Daphne Santoro Leonardi de Carvalho

Nutricionista pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). 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). Pesquisadora aposentada da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Denise Mafra

Professora titular da Faculdade de Nutrição e dos programas de pós-graduação (PPG) em Ciências Cardiovasculares, em Ciências Médicas e em Ciências da Nutrição da Universidade Federal Fluminense (UFF). Pós-doutora em Nefrologia na Université Claude Bernard Lyon I (França) e no Karolinska Institutet (Estocolmo, Suécia). Doutora e mestre em Ciências dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Graduada em Nutrição pela UFSC.

Dennys Esper Cintra

Nutricionista pela Unifenas. Mestre em Ciência da Nutrição pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor e pós-doutor em Clínica Médica pela Unicamp. Especialista em Jornalismo Científico pelo Labjor-Unicamp. Coordenador do Centro de Estudos em Lipídios e Nutrigenômica e do Laboratório de Genômica Nutricional da Unicamp. Membro consultor da área clínica da Associação Brasileira de Nutrição (Asbran).

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 (FCF-USP). Professora titular do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Eric de Castro Tobaruela

Farmacêutico pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestre e doutorando 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

Mestre e doutora em Ciência dos Alimentos e Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Docente no curso de Nutrição da Universisdade Católica Dom Bosco (MS) e da Unifenas (MG). Docente nos cursos de Educação Física, Enfermagem, Farmácia e Psicologia da Faculdade Pitágoras (Poços de Caldas, MG). Nutricionista clínica da Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte.

Fernanda Camboim Rockett

Nutricionista com especialização em Nutrição Clínica Personalizada pela Faculdade Monteiro Lobato. Mestre em Medicina – Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutora pelo programa de pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos da UFRGS.

Fernanda Grande

Nutricionista pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Especialização em Adolescência pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e em Obesidade pelo Instituto de Pesquisa, Capacitação e Especialização (IPCE). Mestre e doutora em Ciências pelo programa Nutrição Humana Aplicada da Universidade de São Paulo. Consultora internacional na área de composição de alimentos na Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO).

Fernando Hélio Alencar

Médico e doutor em Metabolismo e Nutrição pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Pesquisador do Instituto Nacional de Pesquisa do Amazonas (Inpa) e da Coordenação de Pesquisa em Sociedade, Ambiente e Saúde (Cosas). Docente da pós-graduação em Ciência de Alimentos da Universidade Federal do Amazonas (Ufam).

Fernando Salvador Moreno

Médico e doutor em Medicina Interna pela Universidade de Düsseldorf (Alemanha). Pós-doutor pela Universidade de Toronto (Canadá). Professor titular sênior 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 (FCF-USP).

Flávia Troncon Rosa

Nutricionista graduada pelo Instituto de Biociências de Botucatu (IBB/Unesp). Mestre em Alimentos e Nutrição pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCFAR/Unesp). Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Professora doutora na Universidade Estadual de Londrina (UEL).

Flavio Finardi Filho

Farmacêutico bioquímico pela Universidade de São Paulo. Mestre e doutor em Ciência dos Alimentos. Professor associado aposentado 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

Graduado em Farmácia e Bioquímica. Doutorado em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo. Pós-doutorado pelo Massachusetts Institute of Technology (MIT, EUA). Membro titular da Academia de Ciências do Estado de São Paulo e da International Academy of Food Science and Technology. Professor sênior da USP. Professor emérito da FCF-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 (FCF-USP). Professor associado da Universidade

Federal de Minas Gerais (UFMG), curso de Nutrição.

Graziela Biude Silva Duarte

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Mestre e doutora em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Docente convidada no curso de pós-graduação em Nutrição Clínica do Centro Universitário São Camilo.

Hélio Vannucchi

Nutrólogo. Professor titular sênior da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (Sban) e da Sociedade Latino-Americana de Nutrição (Slan). Ex-coordenador do curso de Nutrição e Metabolismo da FMRP-USP.

Helyde Albuquerque Marinho

Farmacêutica bioquímica. Mestre em Ciência de Alimentos/Nutrição pela Universidade Federal do Amazonas/Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (Ufam-Inpa). Doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (FSP-USP). Pesquisadora titular do laboratório de Alimentação e Nutrição (LAN) do Inpa.

Isabela Saraiva de Almeida

Nutricionista pela Universidade Estadual do Ceará (Uece). Mestre em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Pós-graduada em Nutrição Pediátrica, Escolar e na Adolescência pela Universidade Gama Filho (UGF). Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional pela Universidade Cruzeiro do Sul (Unicsul).

Izabel de Arruda Leme

Nutricionista pela Universidade Norte do Paraná (Unopar). Mestre e doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Nutricionista vinculada ao Programa Nacional de Alimentação Escolar.

Janaina Lombello Santos Donadio

Nutricionista pela FSP-USP. Mestre e doutora em Ciências dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), com período sanduíche em Newcastle University (UK). Pós-doutora em Epidemiologia Genética do Câncer pela University of Illinois, Chicago (EUA). Estagiária de pós-doutorado no Laboratório de Cultivo Celular no FoRC (Food Research Center).

Jarlei Fiamoncini

Graduado em Ciências Biológicas com doutorado no Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Realizou pós-doutorados na mesma instituição, na Universidade Técnica de Munique (TUM) e no Instituto Francês de Pesquisa Agropecuária (INRA). Professor doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP).

José Fernando Rinaldi de Alvarenga

Graduado em Farmácia Bioquímica pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Doutor em Alimentos e Nutrição pela Universidade de Barcelona (UB). Pós-doutorando na Universidade de São Paulo (USP).

José Luiz de Brito Alves

Nutricionista. Professor adjunto do departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFPE.

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). Mestre em Ciências dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Doutoranda em Internal Medicine e Nutrição Clínica pela Faculty of Medicine and Health Technology (Finlândia) e pela Faculdade de Ciências de Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (Portugal).

Julio Tirapegui

Professor associado da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Bioquímico pela Universidad do Chile. Mestre, doutor e livre-docente pela USP. Pós-doutorado na Universidade de Londres (Inglaterra).

Kaluce Gonçalves de Sousa Almondes

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Mestre e doutora em Ciências dos Alimentos na área de Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Consultora do ValorP Consultoria e Estatística.

Karla Cristina Nogueira Maciel

Nutricionista pós-graduada em Nutrição Clínica pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduada em Nutrição Ortomolecular pela Fapes-Saúde. Coordenadora do departamento científico da E4 Agência.

Kátia Rau de Almeida Callou

Nutricionista. Professora-adjunta do departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Gama Filho (UGF). Mestre e doutora em Ciências pelo Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Universidade de São Paulo (USP).

Kyria Jayanne Climaco Cruz

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Mestre e doutora em Alimentos e Nutrição pela UFPI. Atua na área de Nutrição com ênfase em bioquímica da nutrição e minerais e doenças crônicas.

Leila Leiko Hashimoto

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública (USP). Doutora em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP), área de Nutrição Experimental. Nutrigeneticista do Laboratório Centro de Genomas. Especialização em Nutrição Esportiva pelo Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício (Cefit).

Liliane Viana Pires

Nutricionista pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Mestre e doutora em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Pós-doutora em Ciência dos Alimentos pela FCF-USP. Foi pesquisadora visitante no Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos da Universidad de Granada (Espanha). Docente da Universidade Federal de Sergipe (DNUT/UFS).

Lina Yonekura

Bacharel em Química pela Universidade Federal do Amazonas (Ufam). Mestre em Ciência de Alimentos pela Kagawa University. Doutora em Nutrição pela Ehime University (Japão). Pós-doutorados realizados no National Food Research Institute (Japão), na University of Nottingham (Inglaterra) e na Faculdade de Saúde

Pública da Universidade de São Paulo. Professora associada na Faculty of Agriculture, Kagawa University (Japão).

Lívia de Almeida Alvarenga

Doutoranda no programa de pós-graduação em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Doutorado sanduíche na Wayne State University, Detroit (EUA). Mestre em Saúde e Nutrição pela Universidade Federal de Ouro Preto (Ufop). Especialista em Nutrigenômica e Nutrigenética na Prática Clínica pela Faculdade Unyleya. Graduada em Nutrição pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Lucia de Fátima Campos Pedrosa

Nutricionista, doutora em Ciência dos Alimentos, área Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Professora titular da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), departamento de Nutrição.

Lucia Kiyoko Ozaki Yuyama (*in memoriam*)

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência de Alimentos, área de concentração em Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Atuou como pesquisadora do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia e da Coordenação de Pesquisas em Ciência da Saúde. Foi docente de pós-graduação no programa de Ciência de Alimentos da Universidade Federal do Amazonas.

Luciana C. Antunes

Professora adjunta na área de Nutrição Clínica do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Graduada em Nutrição pelo Instituto Metodista de Educação e Cultura (IPA/Imec). Mestre e doutora pelo programa de pós-graduação em Medicina – Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Famed/UFRGS). Pós-doutora pela UFRGS.

Luciane Luca de Alencar

Nutricionista, mestre e doutora em Ciências dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

Marcelo Macedo Rogero

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública (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 da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Pós-doutor em Ciência dos Alimentos pela FCF-USP e pela Faculdade de Medicina da Universidade de Southampton (Inglaterra). Professor associado da FSP-USP.

Maria Aderuza Horst

Graduada em Nutrição pela Universidade Estadual do Centro-Oeste. Doutora e pós-doutora em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FSF-USP). Pós-doutora pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professora da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Marisilda de Almeida Ribeiro

Nutricionista e mestre em Nutrição, na área de Saúde Pública, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Especialista em Alimentação Coletiva pela Associação Brasileira de Nutrição. Professora associada do Núcleo de Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão, da UFPE.

Maritsa Carla de Bortoli

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (USP) e doutora em Ciência dos Alimentos, área de Nutrição Experimental, pela USP. Foi assessora técnica do Ministério da Saúde. Pesquisadora científica e diretora do Núcleo de Fomento e Gestão de Tecnologias da Saúde no Instituto de Saúde-SP.

Myrian Abecassis Faber

Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (Ufam). Mestre em Gestão e Auditoria Ambiental pela Universidad Politécnica de Catalunya (Espanha). Pós-graduada em Docência do Ensino Superior pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e em Didática do Ensino Superior pelo Centro Universitário Nilton Lins. Cinesióloga. Docente da Universidade Estadual do Amazonas (UEA).

Nadir do Nascimento Nogueira

Nutricionista, mestre e doutora em Ciência de Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Professora titular do Departamento de Nutrição. Orientadora, em nível de mestrado e doutorado, nos programas de pós-graduação em Ciências e Saúde e de Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Vice-reitora da UFPI.

Natássia Ellen Rodrigues Paiva Barros

Graduada em Nutrição pela Universidade de Fortaleza (Unifor). Especialista em Nutrição Clínica e Atividade Física pelo Instituto de Pesquisa, Ensino e Gestão em Saúde (IPGS). Mestranda em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (Uece).

Neuza Maria Miranda dos Santos

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestre em Ciência de Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP). Professora adjunta da UFBA.

Paula Garcia Chiarello

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Mestre e doutora pelo programa de pós-graduação em Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF-USP). Professora associada no Curso de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).

Pedro Miguel R. Simões

Nutricionista pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Membro nível 1 da International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK).

Raquel Raizel

Graduada em Nutrição pela Universidade de Cuiabá. Especialista em Nutrição Esportiva e Clínica pelo Instituto Centro-Oeste de Pós-graduação (Icop) e em Exercício Físico e Nutrição na Saúde, na Doença e no Esporte pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Mestre em Biociências pela UFMT. Doutora pelo programa de pós-graduação em Ciência dos Alimentos, área de Alimentos e Nutrição Experimental, pela Universidade de São Paulo (USP), com período sanduíche na Curtin University of Technology (Austrália).

Regina Márcia Soares Cavalcante

Nutricionista. Especialista em Saúde Pública. Mestre em Ciências e Saúde e doutoranda do programa de pós-graduação em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Professora assistente do Curso de Nutrição da UFPI.

Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento Freitas

Nutricionista. Pós-doutoranda pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Mestre e doutora pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Renato Heidor

Farmacêutico bioquímico pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Mestre e doutor em Nutrição Experimental pela FCF-USP. Pesquisador no Laboratório de Dieta, Nutrição e Câncer da FCF-USP.

Roberta Freitas Celedonio

Nutricionista pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia (IFCE). Especialista pelo programa de pós-graduação na modalidade de Residência em Assistência Hospitalar à Saúde, com ênfase em Diabetes, pelo Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestranda em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (Uece).

Roberta Soares Lara

Proprietária e responsável técnica do Instituto de Nutrição Roberta Lara. Residência em Nutrição Clínica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP). Mestre e doutora em investigação Biomédica, área de concentração Clínica Médica do HC-FMRP. Membro do Núcleo de Nutrição e Saúde Cardiovascular do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e do Comitê Científico do Life Sciences Institute (ILSI).

Roberto José Negrão Nogueira

Professor doutor da Faculdade São Leopoldo Mandic (Campinas, SP). Coordenador clínico da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTC-HC-Unicamp). Nutrólogo pela Abran e pela AMB. Pediatra pela SBP e pela AMB. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Braspen e pela AMB. Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica pela Amib e pela AMB.

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo

Doutoranda em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Graduada em Nutrição pela UFPI. Especialista em Nutrição com Ênfase em Obesidade e Emagrecimento e mestre em Alimentos e Nutrição pela UFPI. Professora substituta do curso de Nutrição na UFPI.

Túllia M. C. C. Filisetti

Farmacêutica bioquímica, mestre e doutora em Ciências dos Alimentos, área de Bromatologia, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). Professora doutora aposentada 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 (Ufop). Doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP).

Vanuska Lima da Silva

Nutricionista pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Especialista em Controle de Qualidade de Alimentos, Nutrição e Saúde Pública. Mestre e doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP). Professora associada do curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

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 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 (FCF-USP). Professora titular aposentada do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Verônica da Silva Bandeira Marques

Nutricionista. Mestre pela Universidade de São Paulo (USP), pelo programa de pós-graduação em Ciências dos Alimentos, área de Nutrição Experimental. Atuação em consultório com foco clínico em doenças crônicas não transmissíveis e na área hospitalar pelo Serviço de Nutrição do Hospital Geral de Guanambi. Docente do curso de Nutrição da UniFG (Centro Universitário Guanambi).

Sumário

Prefácio
Apresentação

PARTE I
INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

CAPÍTULO 1 Biodisponibilidade: conceitos, definições e aplicabilidade
Adriana Gisele Hertzog da Silva; Fernanda Beraldo Michelazzo; Marisilda de Almeida Ribeiro; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 2 Recomendações de nutrientes
Cristiane Cominetti; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 3 Genômica nutricional e biodisponibilidade de nutrientes
Cristiane Cominetti; Marcelo Macedo Rogero; Maria Aderuza Horst

CAPÍTULO 4 Metabolômica nutricional
José Fernando Rinaldi de Alvarenga; Caroline Gieseler Dias; Jarlei Fiamoncini

CAPÍTULO 5 Biomarcadores para nutrientes essenciais
Gilberto Simeone Henriques; Pedro Miguel R. Simões; Silvia M. Franciscato Cozzolino

PARTE II
BIODISPONIBILIDADE DE MACRONUTRIENTES

CAPÍTULO 6 Biodisponibilidade de proteínas
Audrey Yule Coqueiro; Andrea Bonvini; Julio Tirapegui

CAPÍTULO 7 Biodisponibilidade de carboidratos
Eric de Castro Tobaruela; Fernanda Grande; Gilberto Simeone Henriques

CAPÍTULO 8 Biodisponibilidade de lipídios
Dennys Esper Cintra

CAPÍTULO 9 Fibra alimentar e seu efeito na biodisponibilidade de minerais
Túllia M. C. C. Filisetti; Alexandre Rodrigues Lobo; Célia Colli

PARTE III
BIODISPONIBILIDADE DE MICRONUTRIENTES

CAPÍTULO 10 Vitamina A (retinol) e carotenoides
Lina Yonekura; Helyde Albuquerque Marinho; Fernando Hélio Alencar; Lucia Kiyoko Ozaki Yuyama (in memoriam)*; Myrian Abecassis Faber*

CAPÍTULO 11 Vitamina D (calciferol)
Carla Cristina de Morais; Cristiane Cominetti; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 12 Vitamina E (tocoferol)
Verônica da Silva Bandeira Marques; Maritsa Carla de Bortoli; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 13 Vitamina K
Bruna Zavarize Reis; Liliane Viana Pires; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 14 Vitamina C (ácido ascórbico)
Vanuska Lima da Silva; Luciana C. Antunes; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 15 Vitamina B1 (tiamina)
Vanuska Lima da Silva; Fernanda Camboim Rockett; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 16 Vitamina B2 (riboflavina)
Hélio Vannucchi; Daphne Santoro Leonardi de Carvalho; Paula Garcia Chiarello

CAPÍTULO 17 Vitamina B6
Carla Cristina de Morais; Cristiane Cominetti; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 18 Niacina
Hélio Vannucchi; Flávia Troncon Rosa; Paula Garcia Chiarello

CAPÍTULO 19 Ácido fólico
Denise Mafra; Lívia de Almeida Alvarenga

CAPÍTULO 20 Vitamina B12 (cobalamina)
Denise Mafra; Lívia de Almeida Alvarenga

CAPÍTULO 21 Biotina e ácido pantotênico
Hélio Vannucchi; Izabel de Arruda Leme; Paula Garcia Chiarello

CAPÍTULO 22 Colina
Nadir do Nascimento Nogueira; Regina Márcia Soares Cavalcante

CAPÍTULO 23 Sódio, cloro e potássio
Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte; Bruna Zavarize Reis; Kátia Rau de Almeida Callou; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 24 Cálcio
Adriana Gisele Hertzog da Silva; Liliane Viana Pires; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 25 Fósforo
Kátia Rau de Almeida Callou; José Luiz de Brito Alves; Adriana Gisele Hertzog da Silva

CAPÍTULO 26 Magnésio
Denise Mafra; Lívia de Almeida Alvarenga; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 27 Ferro
Luciane Luca de Alencar; Gilberto Simeone Henriques; Silvia M. Fransciscato Cozzolino

CAPÍTULO 28 Cobre
Lucia de Fátima Campos Pedrosa; Acsa Nara de A. Brito Barros; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 29 Zinco
Graziela Biude Silva Duarte; Bruna Zavarize Reis; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 30 Selênio
Janaina Lombello Santos Donadio; Graziela Biude Silva Duarte; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 31 Iodo
Leila Leiko Hashimoto; Liliane Viana Pires; Gilberto Simeone Henriques; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 32 Manganês

Adriana Gisele Hertzog da Silva; Janaina Lombello Santos Donadio; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 33 Boro
Liliane Viana Pires; Adriana Gisele Hertzog da Silva; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 34 Cromo
Adriana Gisele Hertzog da Silva; Ariana Vieira Rocha; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 35 Molibdênio
Adriana Gisele Hertzog da Silva; Liliane Viana Pires; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 36 Elementos tóxicos
Vera Akiko Maihara ; Déborah I. T. Favaro

CAPÍTULO 37 Biodisponibilidade de compostos bioativos de alimentos
Maria Aderuza Horst; Alessandro de Carvalho Cruz; Franco Maria Lajolo

PARTE IV
NUTRIENTES EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

CAPÍTULO 38 Nutrição e sistema imune
Marcelo Macedo Rogero

CAPÍTULO 39 Proteínas alergênicas da dieta
Flavio Finardi Filho; Cintia G. B. Giora; Valdinéia A. O. T. Castro

CAPÍTULO 40 Distúrbios associados ao glúten
Bárbara Rita Cardoso; Juliana Xavier de Miranda Cerqueira

CAPÍTULO 41 Minerais e obesidade
Dilina do Nascimento Marreiro; Kyria Jayanne Climaco Cruz; Stéfany Rodrigues de Sousa Melo

CAPÍTULO 42 Cirurgia bariátrica e aspectos gerais sobre microbiota intestinal
Aline Nogueira Queiroz; Arthur Belarmino Garrido Júnior; Cristiane Cominetti

CAPÍTULO 43 Micronutrientes e resistência à insulina
Dilina do Nascimento Marreiro; Kyria Jayanne Climaco Cruz

CAPÍTULO 44 Minerais e diabetes melito
Liliane Viana Pires; Lucia de Fátima Campos Pedrosa; Luciane Luca de Alencar; Maritsa Carla de Bortoli; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 45 Minerais e doença cardiovascular
Roberta Soares Lara; Karla Cristina Nogueira Maciel; Maritsa Carla de Bortoli

CAPÍTULO 46 Aspectos da quimioprevenção do câncer com compostos bioativos presentes nos alimentos
Renato Heidor; Juliana Festa Ortega; Fernando Salvador Moreno

CAPÍTULO 47 Micronutrientes e leucemia linfoide aguda
Kaluce Gonçalves de Sousa Almondes; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 48 Minerais e doença renal crônica
Denise Mafra

CAPÍTULO 49 Selênio, iodo e glândula tireoide
Carla Soraya Costa Maia; Cley Rocha de Farias; Natassia Ellen Rodrigues Paiva Barros; Roberta Freitas Celedonio

CAPÍTULO 50 Nutrientes e a doença de Alzheimer
Bárbara Rita Cardoso; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 51 Biodisponibilidade de nutrientes em dietas enterais

Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento Freitas; Roberto José Negrão Nogueira

CAPÍTULO 52 Aspectos das interações fármacos-nutrientes
Renato Heidor

CAPÍTULO 53 Biodisponibilidade de nutrientes na gestação
Isabela Saraiva de Almeida; Graziela Biude Silva Duarte

CAPÍTULO 54 Minerais e envelhecimento
Vanuska Lima da Silva; Claudine Lamanna Schirmer; Silvia M. Franciscato Cozzolino

CAPÍTULO 55 Nutrientes e desempenho esportivo
Audrey Yule Coqueiro; Raquel Raizel; Julio Tirapegui

CAPÍTULO 56 Nutrientes e dietas vegetarianas
Neuza Maria Miranda dos Santos; Maritsa Carla de Bortoli; Silvia M. Franciscato Cozzolino

Prefácio

Biodisponibilidade de nutrientes reúne especialistas e pesquisadores da área de Nutrição em uma obra atualizada e de referência sobre o tema.

Destinado a acadêmicos, professores e pesquisadores – em um momento no qual a produção científica séria e a divulgação de qualidade são cruciais para o mundo todo –, o livro aborda novos e significativos temas, como os avanços nos métodos de estudo da biodisponibilidade de nutrientes desenvolvidos em animais e humanos, novos biomarcadores, metabolômica, aspectos da interação fármacos-nutrientes e situações especiais, como biodisponibilidade de nutrientes em dietas enterais, na gestação e no desempenho esportivo.

A atualização não é, porém, o único aspecto importante da obra. A autora não cedeu à simplificação, nem se esquivou da árdua tarefa de retomar, rever pesquisas, ampliar temas, inserir novos colaboradores e apresentar referências científicas de forma criteriosa, oferecendo, assim, uma primorosa sexta edição.

Quinze anos se passaram desde a primeira edição, o que representa uma caminhada significativa em termos de conhecimento acumulado e de investimentos realizados em estudos e pesquisas.

Por fim, ressalto minha admiração e respeito pela autora, pela grandeza de sua trajetória como docente e como pesquisadora na Universidade de São Paulo. Sempre generosa com colaboradores, alunos, orientandos e colegas, por meio do acolhimento, da partilha e da construção conjunta, valorizou experiências, ensinando que o conhecimento se constrói coletivamente e por sucessivas gerações.

Aproveitemos desta obra, pois certamente ela representa parte de uma vida inteira de empenho, rigor e dedicação à ciência.

Boa leitura!

Dra. Dulce Lopes Barboza Ribas

Docente e pesquisadora aposentada da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)



Apresentação

O mérito de termos chegado à sexta edição do livro *Biodisponibilidade de Nutrientes* pertence a todos vocês, leitores, que encontraram em nosso trabalho um meio de obter informações científicas sobre esse tema apaixonante voltado aos alimentos, às interações destes com o organismo humano e o seu produto final, traduzido pelo estado nutricional do indivíduo e a promoção da saúde.

Desde a primeira edição, nosso intuito foi trazer, por meio de levantamentos bibliográficos realizados com todo o rigor científico, conhecimentos balizados do caminho percorrido pelos alimentos desde o momento da ingestão pelo indivíduo até a completa utilização de nutrientes e compostos bioativos pelo organismo, passando por todas as etapas de digestão, absorção, metabolismo, utilização e excreção, ou seja, sua biodisponibilidade.

Além disso, procuramos abordar os efeitos dos nutrientes relacionados tanto à deficiência como ao excesso, assim como as recomendações de ingestão emitidas por entidades nacionais e internacionais. Paralelamente, com o conhecimento de que algumas doenças, principalmente aquelas consideradas crônicas e que exigem medicamentos de uso frequente, podem interferir na biodisponibilidade de alguns nutrientes, dedicamos um espaço para discussão dessas condições especiais.

Dentre as novidades da sexta edição podemos destacar os capítulos: Metabolômica nutricional, apresentando os avanços tecnológicos que hoje permitem avaliar profundamente o que ocorre com determinado composto no organismo, seus metabólitos e seus eventuais efeitos; Biodisponibilidade de lipídios, que foi totalmente reformulado; Biodisponibilidade de nutrientes em dietas enterais, uma demanda dos profissionais que atuam nessa área; Aspectos das interações fármacos-nutrientes, que certamente será de grande valia para todos os profissionais que atuam em nutrição clínica; Biodisponibilidade de nutrientes na gestação, mostrando a importância da dieta materna para a programação gênica do seu concepto; e, finalmente, Biodisponibilidade de proteínas, que foi subdividido para trazer uma abordagem mais voltada para a prática de atividade física, com a inclusão do capítulo Nutrientes e desempenho esportivo.

Novos autores de mérito reconhecido tanto em nosso meio como no exterior foram convidados para essas abordagens. Queremos ressaltar a importância de cada contribuição e agradecer a todos os colaboradores, autores dos capítulos, pois somente com essa participação foi possível concluir a nova edição. Saliento o papel dos meus orientados, enquanto alunos e mesmo após titulados, que participaram da elaboração de vários capítulos e de suas revisões, aos meus colegas professores da FCF-USP, e de outras unidades da USP, Unesp, Unicamp e das universidades federais, que sempre responderam aos nossos convites e se dispuseram a fazer parte deste trabalho coletivo. A vocês, todo o meu reconhecimento e minha admiração.

Muito obrigada,

Silvia M. Franciscato Cozzolino

PARTE I

INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES

CAPÍTULO 1

Biodisponibilidade: conceitos, definições e aplicabilidade

Adriana Gisele Hertzog da Silva
Fernanda Beraldo Michelazzo
Marisilda de Almeida Ribeiro
Silvia M. Franciscato Cozzolino

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 ocorria.[17] 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-alvo.[18]

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 tóxicas.[19]

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 armazenamento.[1]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".[18]

O'Dell,[14] 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".[30]

Nessa mesma Conferência adotou-se ainda a utilização do termo *slamanghi*, proposto por West e De Pee,[29] 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 retinol.[23]
- **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 retinol.[29]
- **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 maternos.[13]

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.[2,10] 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 organismo.[11]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.[5,13,21] Consequentemente, 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 valores 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), lípides 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,[5,11] sendo dependente da precisão da coleta e cálculo de dados do consumo alimentar.[8,9] 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 indivíduos.[2] 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 alimentos.[7] O método recordatório de 24 horas,[16] 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 efetiva,[25] e a tabela TACO, da Unicamp,[22] 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 absortivo, 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 (Biomarcadores para nutrientes essenciais) para mais informações sobre esse tema.

As metodologias do estudo da biodisponibilidade de nutrientes vêm crescendo nos últimos anos. Métodos *in vitro* para simular o processo digestivo são extensamente usados para se estudar o comportamento gastrintestinal de alimentos. Embora estudos em humanos ainda sejam o "padrão ouro" para endereçar questões relacionadas à alimentação, os métodos *in vitro* têm a vantagem de serem mais rápidos, menos dispendiosos, menos trabalhosos, e não há restrições éticas.[12]

Métodos de simulação da digestão tipicamente incluem fases oral, gástrica e intestinal no intestino delgado e ocasionalmente a fermentação no intestino grosso. Esses métodos tentam mimetizar as condições fisiológicas *in vivo*, levando em consideração a presença e concentração de enzimas digestivas, o pH, o tempo de digestão, a concentração de sais, entre outros. Por exemplo, a digestão pode ser estudada *in vitro* pela adição comercial de enzimas digestivas em alimentos a serem estudados.[12] Existem tanto modelos estáticos (a maioria deles) como modelos dinâmicos para mimetizar o processo de digestão. Um modelo estático pode ser manipulado para se tornar dinâmico e mimetizar processos físicos e mecânicos que ocorrem durante a digestão onde elementos como motilidade e movimentação de fluidos são levados em consideração.[6,15]

Os modelos estáticos de digestão humana são usados para se estudar uma variedade de questões relacionadas à digestibilidade e a bioacessibilidade de medicamentos, micotoxinas e de macronutrientes. Eles também são usados para se estudar a liberação de micronutrientes como minerais e elementos-traço e compostos secundários de plantas incluindo carotenoides e polifenóis. Alguns métodos de digestão são utilizados para produzir frações bioacessíveis que podem ser usadas para resolver questões mecânicas.[28]

A absorção de micronutrientes ocorre por difusão passiva ou por transporte ativo envolvendo interação proteína membrana. O transporte passivo pode ser estudado usando uma membrana sintética e princípios de diálise, apropriados para minerais. Já o transporte ativo pode ser estudado usando intestino dissecado de animais ou através de cultura de células. O sistema de câmara *Ussing* mede a absorção de micronutrientes através da camada epitelial de intestinos dissecados e é considerado um método *ex vivo*. A absorção também pode ser avaliada *in vitro* usando a linhagem de células de carcinoma de cólon (células Caco-2). A vantagem do uso de modelos *in vitro* e *ex vivo* é que eles podem ser prontamente usados para se estudar os efeitos quelantes ou potencializadores de determinados agentes na matriz alimentar na absorção de nutrientes. A determinação de biodisponibilidade pode ser avaliada combinando estudos de digestão e absorção.[4] No entanto, o trato digestório é um sistema bastante complexo que tem por objetivo proporcionar ao corpo uma nutrição ótima e energia adequada. Assim, há sistemas de *feedback* para se regular cada etapa da digestão, o que pode variar em cada indivíduo de acordo com a idade, constituição física e hábitos de vida. O sistema de digestão *in vitro* acaba tendo a limitação por não considerar a complexa interação entre alimentos e corpo humano.

Já em estudos com humanos, a biodisponibilidade pode ser estudada usando-se diferentes métodos, como o método do balanço, onde a quantidade ingerida de um nutriente é comparada com a quantidade excretada durante horas e dias após a ingestão. Um outro método é medir a resposta de um marcador bioquímico frente ao consumo de alimentos. Um aspecto negativo desses dois métodos é que eles não permitem a distinção entre nutrientes provindos da dieta de nutrientes endógenos presentes no organismo. Tal questão pode ser solucionada através do uso de marcadores tecnológicos, onde átomos são substituídos por radioisótopos ou isótopos estáveis com massa molecular diferente. O micronutriente marcado é então medido separadamente, resultando em uma quantificação precisa da biodisponibilidade ou bioeficácia. O uso de isótopos estáveis tem uma série de vantagens em relação aos radioisótopos pois nestes não há exposição à radiação e alguns minerais não têm marcadores de isótopos radioativos.[24]

A distribuição e estoque em humanos são avaliados com o uso de biomarcadores bioquímicos no sangue, enquanto medidas de estoque em tecidos, como fígado e biópsia de tecido adiposo, são prioritariamente realizadas em modelos animais por questões éticas. Finalmente, a bioeficácia funcional pode ser medida por meio dos sintomas de cura, mudanças em marcadores bioquímicos apropriados, ganho de peso e crescimento, ou usando outros marcadores específicos correspondentes à função do nutriente.[4]

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

Os avanços tecnológicos tanto no campo da bioinformática como da metabolômica estão abrindo novos caminhos para a pesquisa dos determinantes moleculares das variações interindividuais na biodisponibilidade, principalmente de elementos-traço, o que possibilitará determinar a biodisponibilidade de nutrientes com mais precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bender AE. Nutritional significance of bioavailability. In: Southgate, IT; Fenwick GR (eds.). Nutrient availability: chemical and biological aspects. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1989. p. 3-9.
2. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de minerais. R. Nutr., Campinas: PUC. 1997;10(2):87-98.
3. Daranyi G, et al. The bioavailability of biomineral compounds: Nutritional and pharmacological significance. Cejoem, 2000;6(2-3):156-60. Disponível em: http://www.geocities.yahoo.com.br. Acesso em: 12 abr. 2003.
4. Degerud EM, et al. Bioavailability of iron, vitamin A, zinc, and folic acid when added to condiments and seasonings. Ann N Y Acad Sci. 2015;1357(1):29-42.
5. 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.
6. Guerra A, et al. Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. Trends Biotechnol. 2012;30:591-600.
7. Gibson RS. Nutritional assessment: a laboratory manual. Nova York: Oxford University Press, 1993.
8. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Nova York: Oxford University Press, 1990.
9. Guenther PM, et al. Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level. J. Nutr., Bethesda. 1997;127:1106-12.
10. Jackson MJ. The assessment of bioavailability of micronutrients: Introduction. Eur. J. Clin. Nutr. 1997;51(Supl 1):1S-2S.
11. Lowe JA, Wiseman J. A comparison of the bioavailability of three dietary zinc sources using four different physiologic parameters in dogs. J. Nutr., Bethesda. 1998;128(12):2809S-11S.
12. Minekus M, et al. A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. Food Funct. 2014;5(6):1113-24.
13. Molloy AM. Folate bioavailability and health. In: Interlaken Congress: bioavailability, 2001. Resumos… [Plenary lecture, Session III], 1 jun. 2001.
14. O'dell BL. Bioavailability of trace elements. Nutr. Rev. 1984;42:301-8.
15. Parada J, Aguilera JM. Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. J. Food Sci. 2007;72:R21-32.
16. Samuelson G. An epidemiological study of child health and nutrition in a northern Swedish County. II. Methodological study of the recall technique. Nutr. Metab. 1970;12(2):321-40.
17. Sheth UK. Bioavailability – plea for a rational approach. Ind. J. Pharmac. 1974;6(2):54-60.
18. Southgate DAT. Conceptual issues concerning the assessment of nutrient availability. In: Southgate, DAT, et al. Nutrient availability: chemical and biological aspects. Norwich: Institute of Food Research, 1989. p.10-2.
19. Southgate DAT. Minerals, trace elements and potencial hazards. Am. J. Clin. Nutr. 1987;45:1256-66.
20. Southgate DAT, et al. Nutrient availability: chemical & Biological aspects. Nowich: Institute of Food Research, 1989.
21. Sunde RA. Genetic polymorphisms and mineral nutrition. In: Interlaken Congress: bioavailability, 2001. Resumos… [Plenary lecture, Session I], 30 maio 2001.
22. [Taco] Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Nepa – Unicamp (Taco). Versão 2. Campinas: Nepa – Unicamp, 2006.
23. Tanumihardjo SA. Factors influencing the conversion of carotenoids to retinol. In: Interlaken Congress: bioavailability, 2001. Resumos…[Plenarylecture, SessionIII], 1 jun. 2001.
24. Turnlund JR. Mineral bioavailability and metabolism determined by using stable isotope tracers. J Anim Sci. 2006;84:73-8.
25. 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.
26. Van Lieshout M, et al. Bioefficacy of b-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.
27. Van Lieshout M, West CE, Van Breemen RB. Isotopic tracer techniques for studying the bioavailabilityand bioefficacy of dietary carotenoids, particularly beta-carotene, in humans: a review. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:12-28.
28. Vors C, et al. Coupling in vitro gastrointestinal lipolysis and Caco-2 cell cultures for testing the absorption of different food emulsions. Food Funct, 2012;3(5):537-46.
29. West CE, De Pee S. Dietary carotenoids and their role in combating vitamin A deficiency: a review of the literature. Eur. J. Clin. Nutr. 1996;50(Supl 3):38S-53S.
30. Young VR. Re-examination of the concept of bioavailability. In: Wageningen International Conference: bioavailability'97, 28 maio 1998.

CAPÍTULO **2**

Recomendações de nutrientes

Cristiane Cominetti
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Este capítulo visa apresentar os conceitos 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 desses países. Vale ainda lembrar que esses conceitos foram baseados nos informes publicados pelo IOM.[6-13]

HISTÓRICO

Em 1941, o FNB definiu as *Recommended Dietary Allowance* (RDA) para a população dos Estados Unidos, com objetivo de "servir como meta para a boa nutrição e como 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-lo em alimentos que forneçam tais nutrientes em quantidades adequadas. As RDA foram reavaliadas periodicamente até 1989.[14] 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 1990.[5]

Após as duas últimas publicações, pelos Estados Unidos[14] e Canadá,[5] os cientistas desses países trabalharam em conjunto para revisar as recomendações existentes, tendo finalizado essa tarefa com o estabelecimento das DRIs.[6-13]

RECOMENDAÇÕES – DRI

O conjunto das DRIs difere 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 desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), quando 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 valores superiores de ingestão de nutrientes quando havia dados disponíveis sobre os riscos de efeitos adversos à saúde.
- Foram sugeridos mais estudos para o estabelecimento de recomendações de ingestão de compostos bioativos dos alimentos (CBAs) 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.).

O conjunto das DRIs abrange quatro valores de referência de ingestão de nutrientes, possui maior abrangência que as RDAs e foi concebido 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 DCNTs 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.

As DRIs de cada nutriente referem-se à sua ingestão por indivíduos aparentemente saudáveis, ao longo do tempo. Para sua determinação consideraram-se os seguintes pontos:

- 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 vêm sendo utilizadas para avaliação e planejamento de dietas,[4] embora alguns grupos ainda prefiram 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 seus erros associados.
- As interações possíveis nas dietas considerando os hábitos alimentares das diferentes regiões.
- O grau de morbidade da população.
- As diferentes etnias.
- Os perfis antropométricos.

Ainda, 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 exposto anteriormente, foram estabelecidos quatro valores de referência, conforme descritos a seguir.

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

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

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

A RDA é a quantidade 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)

Valores de AI são utilizados quando não há dados suficientes para a determinação da EAR e, consequentemente, da RDA. Pode-se dizer que a AI é um valor estimado, prévio à RDA. Baseia-se em valores de ingestão ajustados experimentalmente ou em aproximações da ingestão observada de nutrientes de um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis. Esses valores devem ser reavaliados com base em novos estudos que proporcionem maior grau de confiabilidade.

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

O UL é o valor mais alto de ingestão diária continuada de um nutriente, que aparentemente não oferece risco de efeitos adversos à saúde para a maioria dos indivíduos de determinado estágio de vida e sexo. O estabelecimento dos valores de UL surgiu com o crescimento da prática de fortificação de alimentos e do uso de suplementos alimentares. Todavia, os valores de UL ainda não foram estabelecidos para todos os nutrientes e não devem ser utilizados como recomendação de ingestão.

ESTABELECIMENTO DA RDA

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 também não poderá ser estabelecido.

Considerando a curva normal de distribuição das necessidades nutricionais, a RDA é situada a dois desvios-padrão positivos da EAR. 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 EAR.

ESTABELECIMENTO DO UL

Em relação aos valores de UL, o termo “ingestão tolerável” foi escolhido para evitar implicações com possíveis efeitos benéficos, uma vez que à medida que a ingestão excede o UL, o risco de efeitos adversos aumenta. Por outro lado, o termo tem a intenção de caracterizar o maior valor de ingestão que pode, com grande probabilidade, ser tolerado biologicamente. A ingestão de nutrientes por indivíduos saudáveis, em valores superiores aos de RDA ou AI atualmente fixados, aparentemente não traz benefícios.

ULs são baseados na ingestão total de determinado 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 efeitos adversos resultantes da ingestão elevada. Quando os dados sobre efeitos adversos forem extremamente limitados, cuidados extras podem ser necessários.

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 discussão das incertezas científicas daquela informação. No contexto dos valores de UL, os agentes de interesse são nutrientes e o meio ambiente refere-se aos alimentos, 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 indivíduos da população exposta. 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 distinção única 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 realizados com animais).

O *National Research Council* (NRC) propõe um modelo de avaliação de risco contendo as etapas de 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. Etapa importante, não incluída nesse processo, é a discussão sobre as recomendações para a redução do risco e da abrangência do chamado controle de risco.

Limiares

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. Para dado efeito adverso, se fosse possível identificar a distribuição do limiar de toxicidade para a população, os valores de UL poderiam ser estabelecidos por meio da definição de pontos na extremidade inferior da curva de distribuição, os quais confeririam 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 indivíduos 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 esse 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/WHO 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. UFs 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 valor de ingestão (ou dose oral experimental) de um nutriente que não resultou em efeito adverso observado nos indivíduos estudados. O Noael 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 dos valores de 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). Os problemas dos dados e inferências aparecem em todos os passos da avaliação do risco.

Os valores de UL não são, 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 valores 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 do 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 efeitos adversos em quantidades equivalentes às de fontes naturais encontradas nos alimentos.

Interações nutrientes *versus* nutrientes

Diversos efeitos adversos podem ocorrer como resultado da interação entre nutrientes. Os riscos potenciais de interações adversas entre nutrientes aumentam quando existe 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 de nutrientes, 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 valor 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 considerados 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 estudados. 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. Valores de 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 DRIs PARA AVALIAÇÃO DE INDIVÍDUOS E DE GRUPOS

Aplicação das DRIs para indivíduos

Uma forma simples de abordar os aspectos gerais das DRIs é utilizá-las na avaliação qualitativa, da seguinte forma:

- EAR: examina a possibilidade de inadequação.
- RDA: ingestão habitual acima desse valor tem baixa probabilidade de inadequação.
- AI: ingestão habitual igual ou acima desse valor tem baixa probabilidade de inadequação.
- UL: ingestão habitual acima desse valor coloca o indivíduo em risco de efeito adverso à saúde.

Entretanto, na prática, a aplicação da avaliação qualitativa pode ser limitada. Em vista disso, serão abordados em seguida alguns aspectos importantes para a aplicação das DRIs para indivíduos.

As DRIs podem ser utilizadas a fim de avaliar a adequação aparente de ingestão alimentar de um indivíduo, ou seja, a quantidade suficiente para manter seu 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.

O termo “recomendação” é entendido como a menor quantidade de ingestão continuada de determinado nutriente capaz de manter o estado nutricional em relação àquele nutriente adequado, segundo critério definido. Já o termo “ingestão habitual” é definido como a média de ingestão individual por 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 custo muito alto e, na maioria das vezes, proibitivo.

Para a determinação da recomendação de ingestão individual exata de determinado nutriente seria necessário controle clínico rígido, 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. Assim, 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 outros parâmetros, como antropométricos, índices bioquímicos (albumina sérica, nitrogênio ureico no sangue, creatinina, proteína ligadora de retinol, hemoglobina etc.), diagnósticos (doença renal, má absorção etc.), estado clínico e outros fatores, entre eles, a própria dieta.

As DRIs podem ser utilizadas para avaliação da adequação aparente ou do excesso de ingestão alimentar de um indivíduo. Para tanto, é necessário o conhecimento da ingestão média habitual e do valor da EAR para o nutriente a ser avaliado, considerando estágio de vida e sexo. Para os nutrientes que apresentam apenas AI, pode-se somente avaliar se os valores ingeridos são superiores ou inferiores à recomendação, o que sugere provável adequação quando superiores e incerteza quando inferiores. Para os nutrientes que apresentam UL, ingestão habitual inferior aos valores determinados, provavelmente não resultará em 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 para aplicação da EAR e da RDA na avaliação da ingestão alimentar de indivíduos é a obtenção de dados precisos dessa ingestão (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 para 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, desde que alguns cuidados sejam tomados. Entretanto, por causa da variação da ingestão dia a dia (variação intraindividual), a ingestão observada provavelmente não será a mesma da habitual. 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 resultar em menos erros para a variação intraindividual, mas o tamanho do equívoco não poderá ser quantificado. É claro que a estimativa de ingestão habitual para um nutriente poderá resultar em sub ou superestimação, mas esse erro poderá ser avaliado se for conhecida a magnitude da variação intraindividual 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 intraindividual 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 intraindividual de ingestão poderão ser utilizados na avaliação alimentar individual.

O segundo passo na avaliação do consumo alimentar 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 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 dado nutriente apresentar 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 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 da ingestão 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 efeitos adversos?

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 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 interindividual 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 intraindividual na ingestão. O desvio-padrão intraindividual da ingestão é um indicador de quanto a ingestão observada pode desviar da ingestão habitual.

Assim, uma inferência sobre a adequação da ingestão alimentar individual pode ser feita por meio do cálculo da 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] de acordo com o estágio de vida e o sexo do indivíduo:

$$D = y - r$$

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.

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 intraindividual 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 (Tabela 2.1)

Será reproduzido aqui o exemplo fornecido pelos autores das DRIs:[6]

> EAR magnésio (Mg) = 265 mg/dia (mulher de 31 a 50 anos, com ingestão habitual de 320 mg avaliada com base em três recordatórios alimentares). O desvio-padrão da recomendação para Mg é de 10%, o que resulta no valor de 26,5 mg/dia. A variação (DP) dia a dia para a ingestão de Mg para mulheres nessa faixa etária é de 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.

TABELA 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 inadequada	0,70
$D/DP_D >$ -1,00	Ingestão habitual inadequada	0,85
$D/DP_D >$ -1,50	Ingestão habitual inadequada	0,93
$D/DP_D >$ -1,65	Ingestão habitual inadequada	0,95
$D/DP_D >$ -2,00	Ingestão habitual inadequada	0,98

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:

O valor de DP_D é computado como segue:

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

Vr = variância da distribuição das necessidades no grupo.
$V_{dia\ a\ dia}$ = variância média da ingestão dia a dia do nutriente.
n = número de dias de avaliação da ingestão alimentar.

Ambas as variâncias (Vr e $V_{dia\ a\ dia}$) 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). Em resumo, as seguintes etapas são aplicadas para o cálculo:

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 mg/dia]^2 = 702 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 valores fixos de ingestão que considerem adequados para 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. Essas inferências não devem ser adotadas quando a ingestão diária observada não tem distribuição normal ao redor da ingestão habitual individual.

Uma indicação de que a distribuição intraindividual não é normal ou simétrica pode ser obtida observando-se a grandeza do desvio-padrão da ingestão individual, desde que avaliada por mais de um dia. Quando esse desvio-padrão for tão alto que o CV é maior que 60 a 70%, esse critério não deve ser aplicado. Exemplos de nutrientes e CBA que geralmente estão nessa condição são vitamina A, carotenoides, vitamina E, vitamina C e folato, entre outros.

Também é possível calcular valores 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, pode-se considerar que a ingestão observada de um nutriente abaixo da EAR e, possivelmente, também aquelas entre EAR e RDA, muito provavelmente necessitam ser melhoradas. Somente se a ingestão observada por grande número de dias estiver acima das RDAs, ou se estiver bem acima das RDAs por menor número dias, pode-se ter alto nível de confiança de que a ingestão esteja adequada.

Fontes adicionais de erro nessas avaliações:

- Não está claro se os CVs entre 10 e 15% são estimativas seguras.
- O desvio-padrão da ingestão 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 apresentar ingestão habitual que excede a AI, pode-se concluir que quase certamente estará adequada, mas, se a ingestão estiver abaixo do valor da AI, 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 detalhado anteriormente para avaliação da ingestão habitual em relação à AI. Há uma equação semelhante que utiliza as variabilidades das ingestões 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:

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

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 da Tabela 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 não é normal. Nesses casos, somente é possível realizar interpretação qualitativa da ingestão média observada.

UTILIZAÇÃO DO UL PARA INDIVÍDUOS

Ingestões iguais ou superiores que as determinadas para o UL observadas em 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 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.

Nesse caso, 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, nesses casos, somente avaliações qualitativas da ingestão do indivíduo podem ser realizadas.

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

Sendo:
$\bar{y}$ = média da ingestão observada durante determinado período.
UL = valor 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 da Tabela 2.2 para verificar o nível de confiança com o qual se pode concluir que a ingestão habitual do indivíduo está abaixo dos valores de UL para determinado nutriente. Porém, quando esse 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

Na avaliação da ingestão alimentar de grupos, o conjunto das DRIs deve ser interpretado da seguinte forma:

- 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 efeitos adversos 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.

TABELA 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
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)

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 de nutrientes. 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 essas informações, 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, a prevalência de ingestão inadequada pode somente ser aproximada utilizando outros cálculos, dentre os quais o método do ponto de corte da EAR é um dos mais utilizados.

Método do ponto de corte da 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 DRIs 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 (alfa-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.

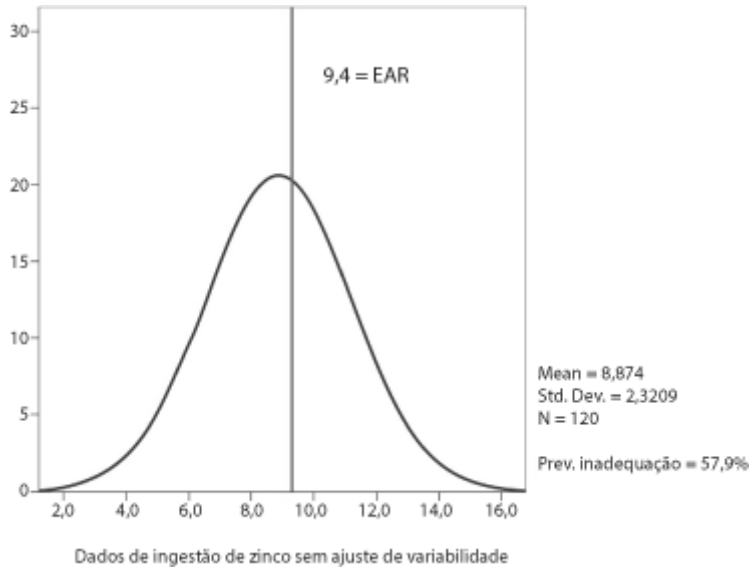


FIGURA 2.1 Distribuição não ajustada de ingestão de zinco em grupos de 40 indivíduos. Não remover a variabilidade individual resulta em uma curva de distribuição mais larga e achatada, com prevalência incorreta de ingestões inadequadas.

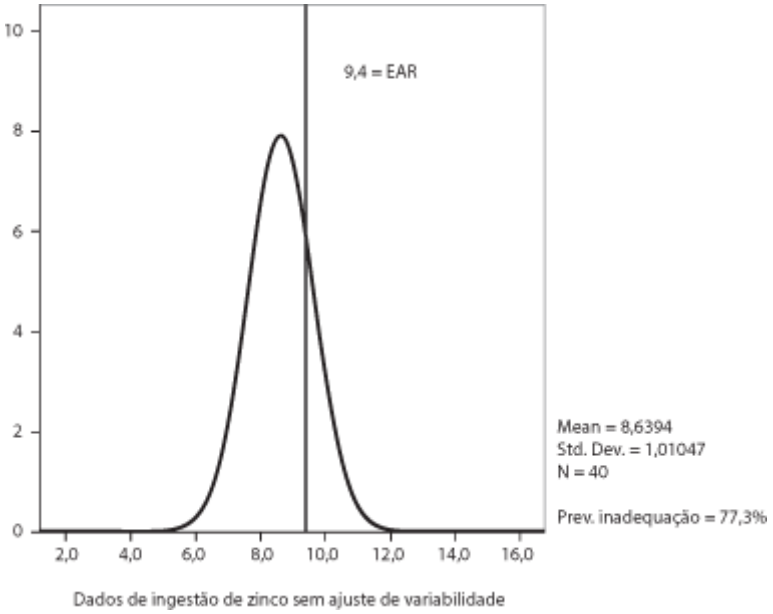


FIGURA 2.2 Distribuição ajustada de ingestão de zinco em grupos de 40 indivíduos. O ajuste reduz o desvio-padrão e fornece prevalência mais acurada de indivíduos com ingestões inadequadas.

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:

Variância intraindividual = $MQ_w = S_w^2 \rightarrow S_w^2 = MQ_w$
Variância interindividual = $MQ_b = S_w^2 + k\,S_b^2 \rightarrow S_b^2 = (MQ_b - S_w^2) / k$ (Quadro 2.1)

QUADRO 2.1 Análise de variância (Anova)

Interindividual Intraindividual	n – 1 n (k – 1)	MQb MQw	$S_w^2+kS_b^2$ 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:

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

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 anterior:

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

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

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

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

Valor ajustado do nutriente = média + (x_i – média) × 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 com base nos valores da última equação. Por fim, verifica-se a prevalência de ingestões inadequadas com a seguinte equação:

z = (EAR – média) / DP, 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 (Tabela 2.3).

Exemplo de cálculo de prevalência de ingestões inadequadas

Dados de ingestão de zinco foram obtidos de registros alimentares de três dias não consecutivos. O grupo foi constituído de 40 homens adultos. Esses cálculos foram realizados com o auxílio do *software* SPSS versão 13.0. Inicialmente, verificou-se a distribuição dos dados por meio do teste *One-Sample Kolmogorov-Smirnov*. 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 aplicação do mesmo teste, 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 interindividuais. O resultado desse 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		

	Soma dos quadrados	df	Mean Square	F	Sig.
Total	8,068	119			

TABELA 2.3 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

A próxima fase dos cálculos foi estimar as variâncias intra e interindividuais com base nas equações descritas:

$S_w^2 = MQ_w$	$S_b^2 = (MQ_b - S_w^2) / k$	$S_{obs}/S_b = 1 + [S_w^2 / k(S_b^2)]^{1/2}$	$S_b/S_{obs} = 1 / S_{obs}/S_b$

S_w^2 = 0,055	S_b^2 = (0,094 - 0,055)/3	S_{obs}/S_b = 1+ (0,055/3 x 0,013)$^{1/2}$	S_b/S_{obs} = 1/ 1,5525
	S_b^2 = 0,013	S_{obs}/S_b = (2,4103)$^{1/2}$	S_b/S_{obs} = 0,644
		S_{obs}/S_b = 1,5525	

Depois de obtidos esses dados, agruparam-se as médias de cada indivíduo para criar um novo banco de dados com os valores médios dos três 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:

Valor ajustado do nutriente = média + (x_i – média) x 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 (nesse caso).

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

Em seguida, foi realizada a reconversão das variáveis transformadas logaritimicamente para a unidade original e, com base em 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:

$$z = (EAR – média) / DP$$
$$z = (9,4 – 8,6394) / 1,01047$$
$$\mathbf{z = 0,750}$$

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 nesse 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 inadequado 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:

- Selecionar metodologia apropriada.
- De todo alimento consumido, certificar-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.
- Determinar o mais acuradamente possível os tamanhos das porções consumidas:
  - Utilizar alimentos ou modelos de porções.
  - Treinar para usar esses modelos.
- Determinar o uso de suplementos.
- Considerar se a ingestão pode variar sistematicamente como resultado de:
  - Sazonalidade ou periodicidade do uso do alimento.
  - Doenças sistemáticas ou crônicas.
  - Transições alimentares rápidas.
- Considerar a unidade de observação:
  - Individual.
  - Familiar.
  - Populacional.
- Utilizar 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 e CBA que apresentam maior problema quanto à biodisponibilidade são zinco, niacina, ferro e carotenoides pró-vitamina A.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cominetti C, Cozzolino SMF. Ingestões dietéticas de referência. In: Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS. 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 RM, 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. DRIs: 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. DRIs: 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. 2004;38(4):599-605.

CAPÍTULO 3

Genômica nutricional e biodisponibilidade de nutrientes

Cristiane Cominetti
Marcelo Macedo Rogero
Maria Aderuza Horst

INTRODUÇÃO

A relação entre a alimentação e a saúde envolve aspectos relacionados à biodisponibilidade de nutrientes e de compostos bioativos de alimentos (CBA). Tais aspectos podem ser investigados em nível molecular por meio da aplicação de técnicas modernas de biologia molecular, como sequenciamento de nova geração (NGS – *Next Generation Sequence*), reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR – *quantitative polymerase chain reaction*), plataformas de microarranjos — que possibilitam a avaliação da expressão de milhares de genes e microRNAs (miRNAs) simultaneamente — e espectrometria de massas, que permite a análise simultânea de milhares de metabólitos e outros compostos. Todas essas metodologias possibilitam a realização de estudos de genômica nutricional.

Resumidamente, genômica nutricional é uma área de estudos da nutrição que avalia a interação entre a alimentação e o genoma e o impacto dessa relação no balanço saúde/doença. A genômica nutricional pode ser didaticamente subdividida em nutrigenética, nutrigenômica e epigenômica nutricional. Estudos de metabolômica também têm importância no cenário de biodisponibilidade. Tais aspectos estão contemplados neste capítulo com enfoque na biodisponibilidade de nutrientes e de CBA.

NUTRIGENÉTICA

As diferenças fenotípicas observadas entre seres humanos, incluindo aspectos relativos à composição corporal, ao risco para ocorrência de doenças e às necessidades de nutrientes são determinadas por apenas 0,5% de variações no genoma, ou seja, existe uma identidade de 99,5% na sequência de nucleotídeos do DNA de humanos.[58,73]

Quando variações genéticas ocorrem em frequência relativamente alta (em mais de 1% dos indivíduos de uma população), são conhecidas como polimorfismos, do latim *poli* = muitas; *morfismo* = formas. Do contrário, quando a prevalência é inferior a 1% na população, são classificadas como mutação. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) são o tipo mais comum de variação encontrada no genoma humano. No projeto 1000 Genomas (*The 1000 Genomes Project*) foram avaliados 2.504 indivíduos de 26 diferentes populações e verificou-se que mais de 88 milhões de variações podem ocorrer ao longo do genoma humano, das quais 84,7 milhões foram representadas por SNP (> 95%) e 3,6 milhões, por polimorfismos do tipo inserção/deleção (Indel).[1]

Um SNP refere-se à troca de apenas um nucleotídeo em determinada posição, que pode ocorrer ao longo de toda a molécula de DNA.[12,20] Quando a troca do nucleotídeo ocorre em um éxon (região codificadora do gene) (Figura 3.1), pode resultar ou não na alteração da estrutura e/ou função da proteína traduzida, em razão da degeneração do código genético, ou pode, ainda, dar origem a um códon de terminação da tradução (*stop códon*) prematuro (Figura 3.2).

Um polimorfismo pode ocorrer também em outras regiões do DNA, como na região promotora ou regulatória dos genes e nas regiões 5’ e 3’ não traduzidas, o que pode influenciar a regulação da expressão gênica, de forma positiva (hiper-regulação) ou negativa (hiporregulação). SNP também ocorrem em íntrons,

com possível influência na síntese da proteína, por meio de modificações no processo de *splicing*.[12,20,85] A identificação de um SNP por meio de sua nomenclatura é feita de diferentes maneiras, conforme exemplos descritos no Quadro 3.1.

Em relação ao impacto biológico atribuído a um SNP, sua ocorrência em homozigose ou em heterozigose tem, geralmente, grande relevância, sendo que muitas vezes a presença de apenas um alelo variante já é suficiente para promover efeitos positivos ou negativos do polimorfismo em determinado aspecto de saúde/doença.

No contexto da nutrição, a subárea da genômica nutricional que estuda as influências das variações no DNA nas necessidades nutricionais e as respostas individuais a componentes da alimentação é a nutrigenética. Tais aspectos são de importância fundamental no entendimento de como essas interações afetam o estado de saúde dos indivíduos e o risco de desenvolvimento de doenças.[12,19]

Nesse sentido, a distinção entre quais SNP têm real importância no contexto da nutrição é de extrema relevância, uma vez que não são todos os genes que respondem às modificações na alimentação. Quando variações genéticas são encontradas em regiões codificadoras, devem estar relacionadas a proteínas-chave no metabolismo e com papel hierárquico nas cascatas biológicas, o que, possivelmente, resultará em consequências funcionais importantes. Além disso, é importante que a prevalência da variação genética na população de interesse não seja baixa e que seja possível combinar a avaliação de biomarcadores (sanguíneos, salivares, urinários etc.).[36]

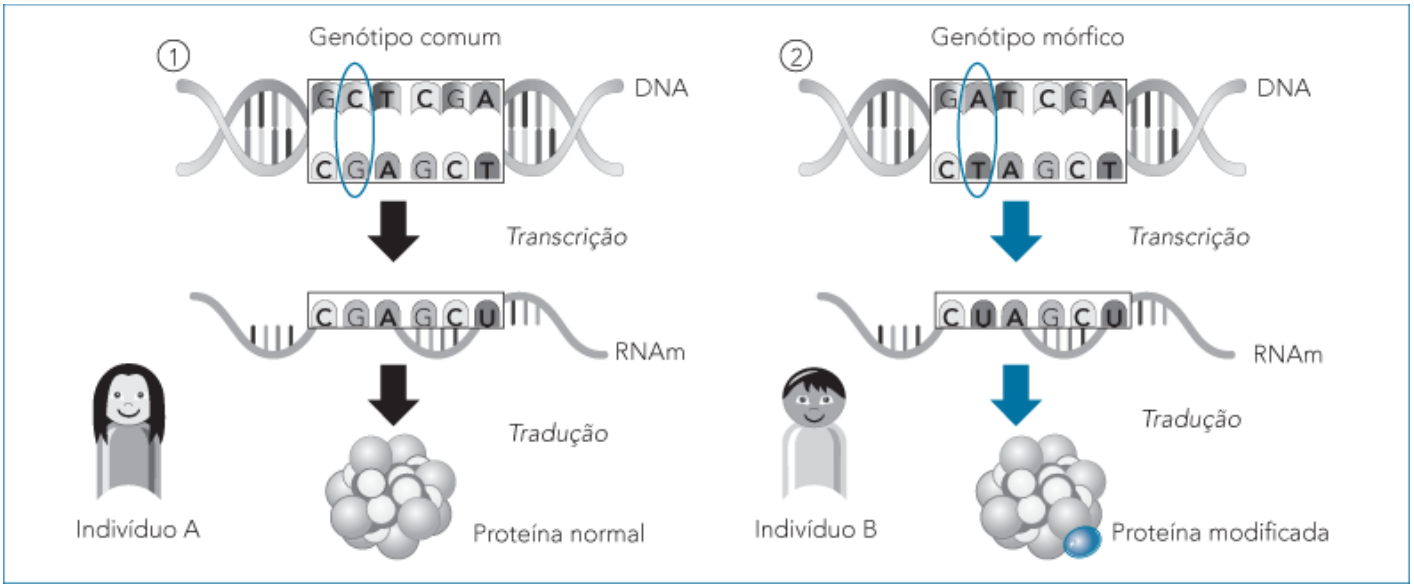


FIGURA 3.1 **Polimorfismo de nucleotídeo único em região codificadora:** variações em nucleotídeos podem ocorrer ao longo de toda a sequência do DNA. (1) no genótipo comum observa-se um códon GCT, que é transcrito em CGA no RNAm, o qual codifica uma arginina; (2) no genótipo polimórfico verifica-se a troca da citosina (C) por adenina (A) no segundo nucleotídeo do códon (em relação ao genótipo comum). O códon GAT será transcrito em CUA no RNAm, o qual codifica uma leucina, promovendo, portanto, modificação na proteína traduzida.[12]

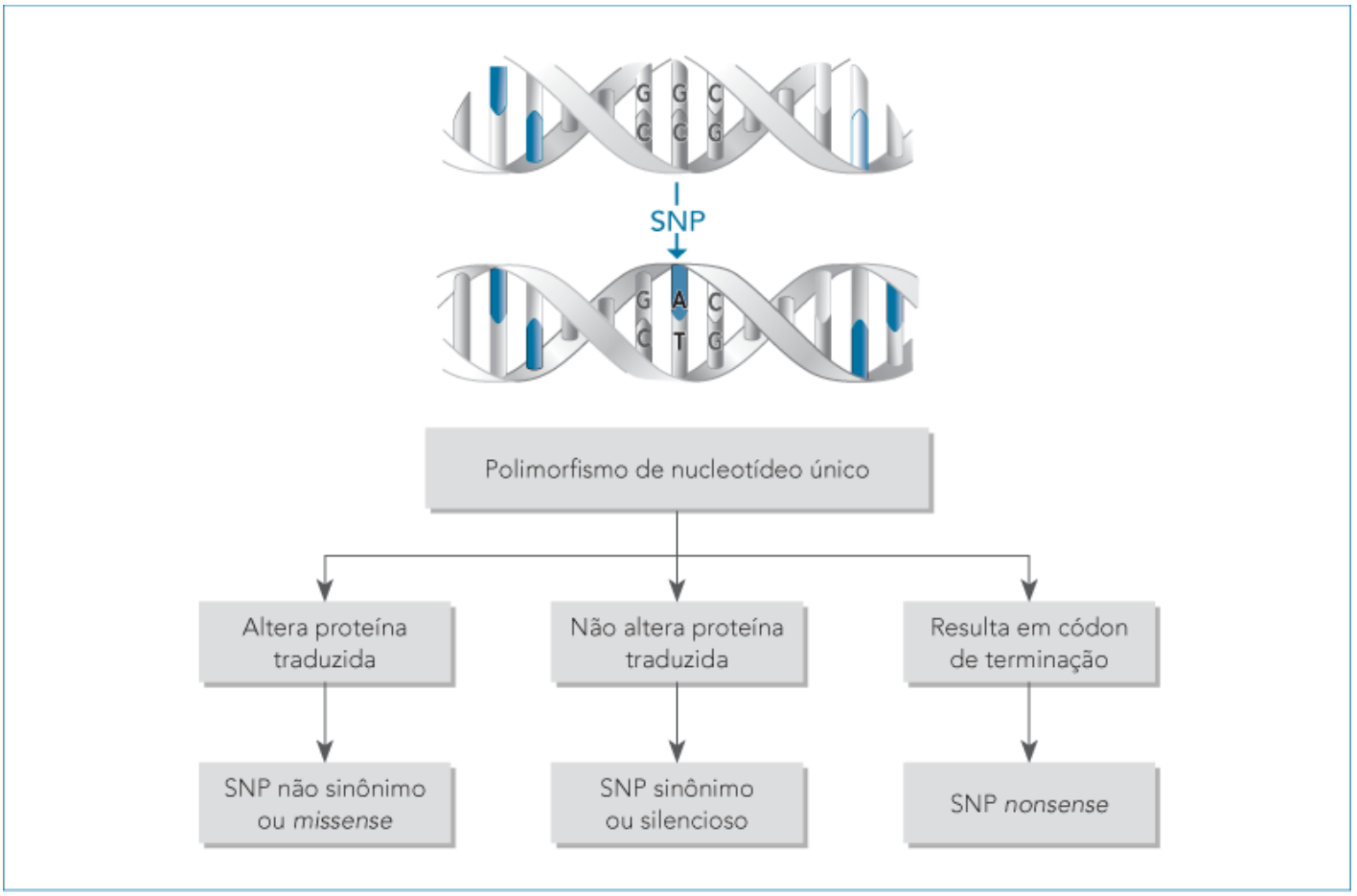


FIGURA 3.2 Possibilidades de polimorfismos em regiões codificadoras: quando a troca de nucleotídeo não altera o aminoácido codificado, o SNP é denominado sinônimo ou silencioso, pois não ocorre modificação na proteína traduzida (ex.: AUU → AUC; ambos códons dão origem ao aminoácido isoleucina). Se a troca de nucleotídeo resultar em alteração do aminoácido codificado, denomina-se SNP não sinônimo ou missense (ex.: CAU → CGU, o primeiro codifica uma histidina e o segundo, uma arginina). Caso a troca de nucleotídeo dê origem a um códon de terminação da tradução ou stop códon prematuro, o SNP é denominado nonsense (ex.: CAA → UAA, em que o primeiro codifica uma glutamina e o segundo é um códon de terminação).

QUADRO 3.1 Exemplos de identificação de polimorfismos de nucleotídeo único

Gene	Identificação do SNP	Interpretação
GPX1	1. rs1050450 2. C593T ou 593 C>T 3. Pro198Leu	1. Número de registro (do inglês *register* SNP) do SNP. Pode ser utilizado para consulta detalhada em banco de dados público (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/). 2. Refere-se à troca de citosina por timina na posição 593 do gene. 3. Indica que a troca está localizada em um éxon, o que resulta na codificação de leucina em vez de prolina no códon 198 da proteína.
MT2A	-209 A/G ou -209 A>G ou A-209G	O sinal negativo indica que a troca de nucleotídeo ocorre na região promotora do gene. No exemplo, o SNP é o rs1610216.

QUADRO 3.1 Exemplos de identificação de polimorfismos de nucleotídeo único

Gene	Identificação do SNP	Interpretação
VKORC1	1173 C>T ou C1173T (sem indicação de troca de aminoácidos)	Refere-se a SNP em um íntron, pois indica apenas a troca de nucleotídeo, sem referência à mudança de aminoácido. No exemplo, o SNP é o rs9934438.
VDR	Taq I Bsm I Apa I Fok I	Referem-se às enzimas de restrição utilizadas na avaliação das variações genéticas. Taq I refere-se ao SNP rs731236; Bsm I, ao SNP rs1544410; Apa I, ao SNP rs7975232; e Fok I, ao SNP rs2228570.

GPX1: gene que codifica a enzima glutationa peroxidase 1; *MT2A*: gene que codifica a metalotioneína 2; *VKORC1*: gene que codifica a enzima vitamina K epóxido redutase subunidade 1; *VDR*: gene que codifica o receptor de vitamina D.

Alguns polimorfismos têm relação importante com a biodisponibilidade de nutrientes e o consequente risco de alterações no metabolismo que pode resultar em maior ou menor propensão para algumas doenças, como é o caso de SNP relacionados ao metabolismo de vitaminas, minerais e CBA. Todavia, é importante ressaltar que o estudo da biodisponibilidade e do metabolismo de nutrientes é complexo e influenciado por grande número de genes e de polimorfismos. Serão aqui destacadas algumas variações genéticas relacionadas a tais aspectos, com destaque para nutrientes como vitamina D, folato, vitamina A, ferro, selênio e zinco.

Os eventos biológicos de maior relevância mediados pela vitamina D ocorrem a partir da interação entre a 1,25 di-hidroxivitamina D3 [$1,25(OH)_2D_3$] ou calcitriol (forma ativa) com o receptor de vitamina D (VDR) em tecidos-alvo.[41,74] Tal interação resulta na formação de um complexo capaz de induzir a expressão de diversos genes.

No entanto, a formação do complexo vitamina D (VDR) pode ser influenciada por variações genéticas no receptor, as quais têm sido amplamente estudadas em relação ao risco de desenvolvimento de doenças, com destaque para o câncer.[10,87] O SNP identificado pela enzima de restrição Fok I (rs2228570) está localizado no início da região de transcrição do *VDR* e promove a troca de uma timina por uma citosina (T/C), o que resulta na tradução de proteínas com diferenças na cadeia polipeptídica. Em indivíduos carreadores do alelo F (protetor), o VDR traduzido apresenta 424 aminoácidos em sua estrutura, ao passo que, em carreadores do alelo f (de risco), apresenta 427 aminoácidos e funcionalidade prejudicada.[40,80]

Os polimorfismos Fok I, Taq I (rs731236), Bsm 1 (rs1544410), Apa I (rs7975232) e Tru91 (rs757343) são frequentemente analisados como haplótipo (por serem encontrados em locais próximos na sequência de nucleotídeos do *VDR*, bem como tendem a ser herdados em conjunto). Todos esses SNP têm sido associados ao risco de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer.[33,37,40,51,59,80] Entretanto, fatores de estilo de vida e biológicos, como ingestão de cálcio e de vitamina D, ingestão energética, concentração sérica de $25(OH)D_3$, nível de exposição à luz solar, presença de obesidade, tabagismo, entre outros, são de grande importância na relação das variações no *VDR* com o risco de desenvolvimento de câncer. Ainda, o impacto de diversas outras variações genéticas associadas ao risco ou à proteção em relação ao desenvolvimento do câncer deve ser considerado.

Em metanálise que avaliou 2.112 indivíduos caucasianos com fraturas e 4.521 controles, foi analisada a influência dos diferentes polimorfismos do gene do VDR, como FokI, BsmI, ApaI (C>A, rs17879735) e TaqI, sobre a densidade mineral óssea e o risco de fraturas. Os resultados sugerem que existe associação

modesta, mas significativa, entre o genótipo TT do SNP BsmI e o risco de fratura, o que pode ocorrer em razão de alterações no metabolismo e na biodisponibilidade de vitamina D e de cálcio.[48]

Mulheres idosas diagnosticadas com insuficiência de vitamina D (concentração sérica de $25(OH)D_3 < 25$ ng/mL), suplementadas durante quatro semanas, com megadoses dessa vitamina (200.000 UI/dia) e carreadoras do genótipo *VDR* BsmI TT apresentaram alterações menos pronunciadas nas concentrações de vitamina D, do hormônio da paratireoide (PTH), de proteína C reativa ultrassensível (PCR-us) e de alfa 1-glicoproteína ácida, em comparação às mulheres com genótipos CC ou CT.[24]

Com relação ao metabolismo do folato e nutrigenética, é interessante destacar o papel da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), a qual catalisa a conversão do 5-10 metiltetra-hidrofolato (5,10 MTHF) em 5-metiltetra-hidrofolato (5 MTHF) no ciclo metionina/homocisteína. Este último é o doador do grupamento metil para o processo de remetilação da homocisteína em metionina.[15]

O gene da MTHFR é um dos mais estudados em nutrigenética e dentre as variações mais importantes encontradas nesse gene destaca-se o polimorfismo rs1801133 ou C677T, o qual resulta na codificação de valina em vez de alanina no códon 222 da proteína.[30,75] Nos indivíduos carreadores do alelo de risco em relação a esse SNP, a MTHFR sintetizada é mais termolábil e apresenta menor atividade (cerca de 30% inferior em carreadores do genótipo heterozigoto e de 65% em homozigotos para o alelo de risco T). Dessa forma, a biodisponibilidade do folato alimentar torna-se ainda mais importante, uma vez que as modificações na atividade enzimática são associadas a menores concentrações plasmáticas de ácido fólico, bem como a maiores concentrações plasmáticas de homocisteína, a qual é considerada fator de risco independente para doenças cardiovasculares.[62]

Nesse sentido, em metanálise com mais de 70 estudos caso-controle que incluíram número superior a 16 mil indivíduos, observou-se que os homozigotos para o alelo de risco em relação ao SNP *MTHFR* C677T apresentaram 21% mais chance de desenvolver doença isquêmica do miocárdio. Adicionalmente, a análise de outros 20 estudos prospectivos com quase 4 mil indivíduos revelou que um aumento de 5 µmol/mL nas concentrações plasmáticas de homocisteína resultou em risco 23% maior de ocorrência de doença isquêmica do miocárdio.[90]

De maneira geral, alimentos de origem animal fornecem vitamina A pré-formada e os de origem vegetal são fontes de provitamina A ou carotenoides. Dentre os mais de 750 carotenoides existentes na natureza, os que se destacam como principais componentes da alimentação são alfacaroteno, betacaroteno, betacriptoxantina, luteína e licopeno. Todavia, não são todos os carotenoides que apresentam atividade de provitamina A.[63]

Dentre os fatores que influenciam as taxas de conversão de alguns carotenoides (p. ex.: betacaroteno) em vitamina A, a presença de outros componentes alimentares, a matriz alimentar e o método de preparo/processamento são bastante importantes.[78] Além deles, polimorfismos em genes que codificam enzimas necessárias à essa conversão, como a betacaroteno 15,15'-mono-oxigenase (BCMO1) e a retinaldeído redutase, podem influenciar de maneira significativa o processo. Nesse sentido, indivíduos podem apresentar diferenças importantes nas taxas de conversão e têm sido classificados como conversores deficientes e conversores normais.[43,92]

Os SNP mais estudados no gene *BCMO1* são o A801T ou Arg267Ser (rs12934922) e o C1139T ou Ala379Val (rs7501331). Já foi demonstrado que a combinação dos alelos 379Val e 267Ser reduz a atividade catalítica *in vitro* da BCMO1 em 57%. Além disso, mulheres com genótipo 379Val ou a combinação dos genótipos 379Val e 267Ser apresentaram capacidade significativamente reduzida (-32% e -69%, respectivamente) de converter betacaroteno em vitamina A, o que influencia a sua biodisponibilidade. Assim, indivíduos que apresentem esses genótipos em relação a BCMO1 podem se beneficiar de maior ingestão de fontes de vitamina pré-formada.[57]

A biodisponibilidade de minerais também pode ser influenciada, positiva ou negativamente, por variações genéticas. No caso do ferro, foi sugerido que as diferenças de absorção na presença ou ausência de cálcio são bastante significativas, mesmo após a correção da biodisponibilidade em função do estado nutricional do indivíduo em relação ao ferro, o que sugere que existem outros fatores influenciadores.[7] Estudo de associação do genoma amplo (*genome-wide association studies* – GWAS) revelou que polimorfismos no gene da transferrina (TF) influenciam o estado nutricional do indivíduo em relação ao ferro. Dois SNP no gene *TF*, um intrônico (rs3811647 – A/G) e outro na região codificadora

(rs1799852 – C739T ou Leu247Leu) e um intrônico no gene *RAB6B* (rs2280673 – A/C), em combinação com a mutação C282Y no gene da proteína da hemocromatose humana (*HFE*), são responsáveis por cerca de 40% da variação nas concentrações séricas de TF atribuídas a causas genéticas.[67]

Com relação ao selênio, variações genéticas podem influenciar tanto a síntese de selenoproteínas quanto as funções da maquinaria necessária para que essa síntese ocorra, o que pode resultar em modificações na biodisponibilidade do mineral. O processo de incorporação da selenocisteína (Sec) em proteínas ocorre a partir da decodificação na região 3'UTR (*untranslated region* – região não traduzida de um RNAm) dos genes e depende, dentre outros fatores, da recodificação de um códon de parada de tradução (UGA) mediada pelo elemento Secis (do inglês, *selenocysteine insertion sequence*), com auxílio da proteína ligadora de Secis (do inglês, *Secis-binding protein 2* – SBP2) e do fator de elongação específico da selenocisteína (do inglês, *selenocysteine-specific elongation factor* – eF-Sec). Dessa forma, polimorfismos na região 3'UTR de genes que dependem da incorporação da Sec ou no gene que codifica a SBP2 podem se relacionar a alterações no metabolismo e biodisponibilidade do selênio e a possíveis doenças associadas.[22,70]

O selênio que é ingerido por meio da alimentação é incorporado à selenoproteína P (SePP) no fígado, a qual é a principal transportadora do selênio hepático para outros tecidos (até 60% do conteúdo total absorvido). A SePP também parece atuar como antioxidante, pois reduz a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a formação de hidroperóxidos.[11,27,83] Assim, polimorfismos no gene que codifica a SePP têm grande importância na distribuição de selênio para o cérebro, a próstata, os testículos e o cólon. Os SNP G→A na posição 25191 da região 3'UTR (rs7579) e Ala234Thr (rs3877899) no gene *SEPP1* parecem interferir na resposta do indivíduo à suplementação com selênio, com influência no padrão das isoformas plasmáticas da SePP e na atividade de outras selenoproteínas em linfócitos, eritrócitos e plasma.[44,68]

Ainda em relação ao selênio, variações genéticas associadas às glutationas peroxidases (GPx), com destaque para a GPx1, podem influenciar as funções dessas enzimas antioxidantes. O SNP *GPX1* Pro198Leu (rs1050450) tem sido associado à redução da atividade da enzima e ao maior risco de desenvolvimento de algumas doenças, como certos tipos de câncer, síndrome metabólica e doença de Keshan.[18,69]

Outro mineral de grande importância para a saúde humana é o zinco. Esse nutriente exerce influência em diversos aspectos do metabolismo de macronutrientes e nos processos de síntese e degradação de ácidos nucleicos, visto que é constituinte de aproximadamente 3 mil enzimas. O zinco atua nessas enzimas principalmente como catalisador, mas pode também apresentar função estrutural, de substrato ou de regulador da atividade enzimática.[4,31]Essas funções estão relacionadas com o papel do zinco nas respostas inflamatória e imune, bem como no estresse oxidativo, aspectos que, por sua vez, podem ser associados ao maior risco de desenvolvimento de determinadas doenças.[14]

O transporte transmembrana e a homeostase sistêmica do zinco são coordenados por dois grandes grupos de proteínas transportadoras, as ZnT (do inglês, *zinc transportes – 1 a 10)*, codificadas pelos genes *SLC30A*, e as ZIP (do inglês, *Zrt- and Irt-like proteins – 1 a 14*), codificadas pelos genes *SLC39A*.[23] Dessa forma, variações em genes que codificam essas proteínas transportadoras podem influenciar a biodisponibilidade do zinco, o estado nutricional do indivíduo em relação a esse mineral, bem como o estado de saúde geral.

Um exemplo de doença crônica não transmissível associada ao zinco é o diabetes melito tipo 2 (DM2), uma vez que esse nutriente parece atuar diretamente nas vias intracelulares envolvidas com o metabolismo da insulina. Nesse contexto, o SNP 807 C/T ou Arg325Trp (rs13266634) no gene que codifica o ZnT8 (*SLC30A8)* foi associado ao aumento do risco de desenvolvimento de DM2.[81]Todavia, de forma interessante, o maior risco de desenvolver DM2 apresentado pelos indivíduos carreadores do alelo C foi dependente das concentrações plasmáticas de zinco, de forma que, a cada 10 μg/dL a mais nas concentrações do mineral, o risco de desenvolver a doença foi 22% menor nos indivíduos com genótipo TT, 17% inferior nos heterozigotos e apenas 7% menor nos homozigotos CC.[79] Ainda em relação a esse polimorfismo, foi realizado estudo que testou a suplementação de zinco (50 mg de zinco elementar, duas vezes ao dia, durante 14 dias) em homens e mulheres Amish com idade média de 52 anos, sem DM2 diagnosticado e de acordo com o genótipo (CT/TT n = 32 e CC n = 23) nas respostas agudas da insulina a uma carga de glicose intravenosa. Após o período de suplementação, os indivíduos que carreavam o genótipo CT/TT apresentaram melhoras de 15 e 14% na resposta da insulina após 5 e 10 minutos, respectivamente, da carga de glicose intravenosa em comparação ao período pré-suplementação. Em comparação aos indivíduos CC, aqueles CT/TT também apresentaram resposta da insulina 26% superior nos 5 minutos após a carga de glicose. As

razões pró-insulina:insulina e peptídeo C:insulina também foram menores nos indivíduos CT/TT, tanto em comparação ao período anterior à suplementação quanto às alterações observadas nos indivíduos CC após a sobrecarga com glicose.[66]

Os dados apresentados demonstram a importância de variações genéticas na biodisponibilidade de nutrientes, no risco de desenvolvimento de doenças e nas respostas a protocolos de suplementação. Todavia, é necessário destacar que outros genes e polimorfismos podem estar envolvidos nesses aspectos e que os resultados dos estudos podem diferir entre populações de diferentes etnias.

NUTRIGENÔMICA

A nutrigenômica estuda o efeito de nutrientes e de CBA sobre a expressão gênica e, consequentemente, sobre o proteoma e metaboloma. As interações que envolvem a nutrigenômica podem ocorrer de modo direto ou indireto. A regulação pelo modo indireto é representada pela capacidade que nutrientes e CBA têm de modular a ativação de vias de sinalização intracelulares. Nesse sentido, pode ocorrer aumento ou redução da translocação de fatores de transcrição do citoplasma para o núcleo celular, sendo que a ligação de fatores de transcrição na região promotora de genes específicos promove a transcrição gênica. No tocante à regulação pelo modo direto, verifica-se que nutrientes ou CBA interagem diretamente como ligantes de receptores nucleares e, desse modo, promovem alteração da atividade transcricional dos genes.[12,19]

No tocante à biodisponibilidade de nutrientes, destaca-se que a homeostase do colesterol no organismo é mantida, em grande parte, pela síntese *de novo*, absorção/efluxo intestinal e excreção biliar e fecal. A proteína *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) medeia a absorção intestinal de colesterol e a reabsorção de colesterol biliar. De forma oposta à ação da NPC1L1, os transportadores cassetes de ligação de ATP (*ATP binding cassette subfamily G members 5 and 8* – ABCG5 e ABCG8) promovem o efluxo de colesterol a partir dos enterócitos para o lúmen intestinal.[91,64]

O ABCG5 e o ABCG8 são expressos na membrana apical dos enterócitos, sendo a expressão gênica dessas proteínas reguladas pelo receptor nuclear X hepático (*Liver X receptor* — LXR), o qual apresenta como ligantes diretos alguns metabólitos do colesterol (oxisterois). Há dois tipos de receptores LXR, que são codificados por genes distintos: o LXR-alfa, mais comumente expresso no fígado e em macrófagos; e o LXR-beta, que é expresso de forma ubíqua. O LXR combina-se com o RXR, formando um heterodímero, que se liga aos seus elementos de resposta (*LXR response elements* – LXRE) localizados na região promotora de genes-alvo. A ligação do oxisterol ao LXR favorece a interação de coativadores com o heterodímero LXR/RXR, o que promove o início da transcrição de diversos genes, como aqueles relacionados ao controle da absorção intestinal de colesterol (ABCG5 e ABCG8).[20,64,72,91]

Dentre os nutrientes identificados em estudos de nutrigenômica que atuam de modo direto, destaca-se a vitamina D. O calcitriol regula a expressão gênica de forma direta, uma vez que transloca diretamente para o núcleo, onde se liga a seu receptor, o VDR. Esse complexo se liga em uma região do DNA conhecida como elemento de resposta à vitamina D (*vitamin D response element* – VDRE), forma um heterodímero com o RXR e, após a ligação de outros fatores de transcrição auxiliares e da RNA polimerase 2, ativa a transcrição de diversos genes. Dentre os genes regulados pelo calcitriol, destacam-se aqueles envolvidos nos mecanismos relacionados à absorção intestinal de cálcio.[19,29,82] Cabe destacar que existem duas potenciais fontes de calcitriol para as células da mucosa intestinal, a partir da circulação sanguínea e por meio da síntese *de novo* em enterócitos. Esta última é conhecida como "calcitriol intrácrino", cuja síntese decorre do fato de células duodenais expressarem a enzima 1 alfa-hidroxilase, a qual converte 25OHD em calcitriol, que transloca do citoplasma para o núcleo e ativa o VDR.[17,61,76]

A absorção intestinal do cálcio ocorre por uma via saturável (transcelular) e outra via não saturável (difusão paracelular), sendo que o mecanismo saturável é predominante no intestino delgado proximal (duodeno e jejuno) e está sob regulação nutricional e fisiológica, enquanto o mecanismo não saturável ocorre ao longo de todo o intestino. A absorção de cálcio pela via transcelular é dependente de energia, uma vez que pode ocorrer contra um gradiente de concentração.[28]

O percentual de cálcio absorvido a partir da alimentação está relacionado à quantidade total de cálcio ingerida e à eficiência do processo de absorção desse mineral. Nesse contexto, destaca-se o papel do calcitriol, o qual favorece a absorção de cálcio na membrana apical por meio do aumento da expressão gênica

do canal de cálcio designado t*ransient receptor potential cation channel subfamily V member 6* (TRPV6). Além disso, o calcitriol também aumenta a expressão gênica da calbindina — proteína citoplasmática que se liga ao cálcio —, a qual participa do transporte de cálcio intracelular da região próxima à membrana apical até a membrana basolateral. É importante mencionar que estudos tanto em animais deficientes em vitamina D quanto *knockout* em relação ao VDR evidenciam redução significativa da expressão gênica e do conteúdo proteico de calbindina intestinal, o que comprova o papel relevante do calcitriol nos mecanismos de absorção intestinal do cálcio.[5,45,76]

Outro nutriente importante no contexto da nutrigenômica e biodisponibilidade é o ferro, mineral fundamental nos processos de oferta de oxigênio para os tecidos e na utilização do oxigênio em níveis celular e subcelular. Esse mineral atua como componente funcional de proteínas que contêm ferro, incluindo hemoglobina, mioglobina, citocromos e enzimas específicas. Quanto à absorção do ferro não heme pelos enterócitos, duas proteínas presentes na membrana apical dessas células estão envolvidas no transporte: o citocromo b duodenal (Dcyt b) e o transportador de metal divalente (DMT1). A Dcyt b é uma redutase férrica ligada à membrana apical que converte ferro férrico em ferro ferroso. Cabe ressaltar que o Dcyt b tem um local de ligação ao ácido ascórbico, que é um potencial doador de elétrons. O ferro ferroso é transportado através da membrana apical dos enterócitos pelo DMT1, o qual pode também transportar outros íons divalentes. Tanto a expressão de Dcyt b quanto de DMT1 são aumentadas em indivíduos com deficiência em ferro.[55]

Em relação ao mecanismo de regulação da expressão do DMT1, verifica-se que o seu transcrito contém um elemento responsivo ao ferro (*iron-responsive elemento* – IRE) na região 3' não traduzida, que interage com proteínas regulatórias do ferro (*iron-responsive element-binding protein* – IRP) designadas IRP 1 e 2, as quais estão presentes no citoplasma. Quando a concentração intracelular de ferro está baixa, as IRP 1 e 2 ligam-se à região 3' do RNAm da DMT1 e promovem a estabilidade desse transcrito, o que, por consequência, favorece o aumento da síntese da proteína DMT1. Por outro lado, quando há aumento da concentração intracelular de ferro no enterócito, as IRP 1 e 2 não se ligam ao IRE na região 3' não traduzida, o que acarreta menor estabilidade do transcrito e, desse modo, redução do conteúdo intracelular da proteína DMT1.[39]

Outro aspecto relacionado à concentração intracelular de ferro e regulação da expressão gênica refere-se à resposta molecular frente à hipóxia, a qual é mediada pelo fator de transcrição designado fator induzível por hipóxia (*hypoxia-inducible fator* – HIF), o qual se apresenta na forma de heterodímeros contendo uma subunidade alfa (HIF 1, 2 e 3alfa) e uma unidade beta constitutivamente expressa (HIF 1beta). Quando os valores de pressão de oxigênio são adequados (~21% O_2), as subunidades alfa são hidroxiladas, ubiquitinadas e, posteriormente, degradadas em lisossomos. Contudo, em condições de hipóxia, as subunidades alfa são estabilizadas (ou seja, não hidroxiladas), o que permite que esse fator de transcrição transloque para o núcleo e interaja com a subunidade beta, o que resulta na ligação desse heterodímero na região promotora de genes envolvidos com a regulação da absorção intestinal de ferro.[3,32]

Cabe destacar que as enzimas que hidroxilam as subunidades alfa – o que resulta em subsequente degradação –, designadas prolil-hidroxilases, são dependentes de ferro. Portanto, quando a concentração de ferro é baixa, há redução da atividade da prolil-hidroxilase, e as subunidades da HIFalfa tornam-se mais estáveis. A redução da concentração intracelular de ferro em células intestinais promove aumento da expressão e da atividade do fator de transcrição HIF2alfa, cujos genes-alvo codificam as proteínas Dcyt b, DMT1 e ferroportina 1.[3,32]

Os CBA também estão envolvidos em mecanismos de nutrigenômica, os quais são dependentes da sua biodisponibilidade. As catequinas, que são monômeros de flavanois, como a epicatequina, a epigalocatequina, a epicatequina galato (ECG) e a epigalocatequina-3-galato (EGCG), regulam a expressão gênica pelo modo indireto. A EGCG, o principal polifenol presente no chá-verde (*Camellia sinensis*), tem ação anti-inflamatória, atenuando *in vitro* a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), ao mesmo tempo em que reduz a degradação do inibidor do kappa B (IκB)-alfa induzido pela ativação celular mediada pelo fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (Figura 3.3). O mecanismo de ação anti-inflamatória da EGCG parece estar associado à diminuição da atividade da proteína quinase do inibidor do kappa B (IKK)-beta, a qual promove a fosforilação do IκB-alfa. Como consequência desse efeito sobre a via de sinalização do NF-κB, as catequinas reduzem a expressão gênica da enzima ciclo-oxigenase (COX)-2. A EGCG atua como um

composto bioativo com ação anti-inflamatória na via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), reduzindo a fosforilação da p38. As catequinas também reduzem a expressão gênica da proteína c-jun amino terminal quinase (JNK) e da proteína ativadora 1 (AP-1).[16,65,88,93]

A partir de estudos de nutrigenômica, evidencia-se que um nutriente pode influenciar a sua própria biodisponibilidade por meio da regulação da expressão de genes envolvidos na absorção, metabolismo e excreção, bem como um nutriente pode influenciar a biodisponibilidade de outro nutriente (por exemplo, vitamina D e cálcio). A compreensão desses mecanismos moleculares é relevante no tratamento de indivíduos que apresentem deficiência ou excesso de ingestão de nutrientes.

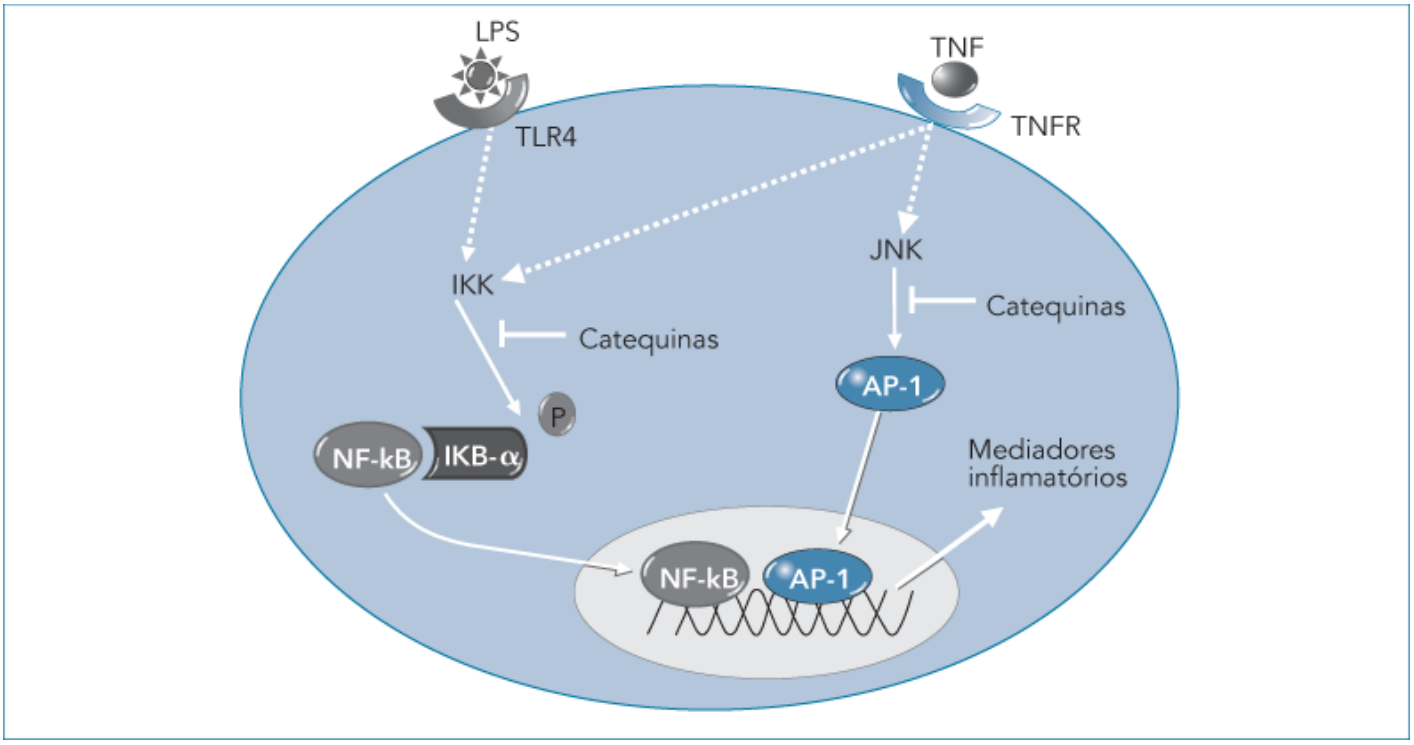


FIGURA 3.3 Vias de sinalização dos fatores de transcrição NF-κB e AP-1. A presença de lipopolissacarídeos (LPS) estimula a via de sinalização do fator nuclear *kappa* B (NF-κB), enquanto a presença do TNF-alfa estimula tanto a via de sinalização do NF-κB quanto da proteína-1 ativadora (AP-1). A ativação dessas vias resulta no aumento da expressão de genes que codificam proteínas envolvidas na resposta inflamatória. As catequinas promovem redução da resposta inflamatória por meio da redução da ativação dos fatores de transcrição NF-κB e AP-1.

IkBα: inibidor do κB; IKK: quinase do inibidor do kappa B; TNF-α: fator de necrose tumoral-α; JNK: c-Jun amino terminal quinase; TNFR: receptor do TNF-α; TLR-4: receptor do tipo Toll-4).

METABOLÔMICA

Estudos de metabolômica avaliam o conjunto de metabólitos que são gerados em um organismo sob determinadas circunstâncias, como em estudos de intervenção nutricional, e possibilitam determinar a biodisponibilidade de nutrientes e CBA. Esses estudos são de interesse para as investigações em nutrição, pois permitem avaliar vieses ou monitorar o consumo alimentar de indivíduos e populações, considerando componentes alimentares, qualidade alimentar, intervenções nutricionais ou modificações nutricionais. Nesse contexto, possibilitam melhor compreensão das implicações e alterações no metabolismo, mesmo que sutis, ocasionadas por padrões alimentares, alimentos, nutrientes e CBA em diferentes condições fisiológicas ou patológicas e, ainda, de acordo com diferentes genótipos.[34]

Estudos epidemiológicos que abordam o consumo alimentar, geralmente baseados em registros ou recordatórios alimentares, podem apresentar vieses em função do método empregado e pela omissão de informações fornecidas pelos participantes da pesquisa. A avaliação do consumo alimentar por meio de estudos de metabolômica tem potencial para minimizar esses erros, identificando biomarcadores nutricionais e possibilitando a confirmação das informações coletadas.[38] Ao avaliar o perfil metabolômico de indivíduos saudáveis e sua alimentação, pode-se realizar a comparação com o metaboloma de indivíduos não saudáveis e avaliar a influência de intervenções nutricionais. Isso permite estabelecer padrões de alimentação

que promovam a saúde de indivíduos ou de determinadas populações. Dessa forma, a análise metabolômica pode ser aplicada para identificar a biodisponibilidade de nutrientes e de CBA relacionados à promoção da saúde.[50]

Soro, plasma e urina são os fluidos biológicos mais utilizados em estudos de metabolômica nutricional. A maioria dos metabólitos da urina é excretada mais rapidamente em comparação àqueles presentes no plasma e pode servir como biomarcador agudo de alimentos consumidos com frequência. Por exemplo, a excreção urinária de betaína-prolina é característica por apresentar pico dentro de algumas horas após a ingestão de frutas cítricas e é quase que completamente excretada dentro de 14 horas.[77] Gibbons e colaboradores[35] utilizaram a abordagem metabolômica para a quantificação da betaína-prolina urinária em indivíduos que consumiram café da manhã padronizado e com a ingestão de suco de laranja sendo reduzida gradualmente ao longo das semanas. A concentração de betaína-prolina apresentou relação dose-resposta com a ingestão de suco de laranja em 24 horas e em jejum. Em um conjunto de testes, a ingestão prevista de suco de laranja mostrou excelente concordância com a ingestão verdadeira. Os autores concluíram que a expansão dessa abordagem para outros alimentos será importante para o desenvolvimento de medidas objetivas de consumo e para determinação da biodisponibilidade de nutrientes e CBA.

EPIGENÔMICA NUTRICIONAL

A epigenômica nutricional estuda a relação entre eventos epigenéticos e a alimentação. O termo epigenética diz respeito a eventos reversíveis herdados durante a divisão celular e que acarretam alteração na expressão gênica e, consequentemente, no fenótipo, sem que ocorram alterações na sequência de nucleotídeos do DNA. Assim como acontece com a informação genética, as marcas epigenéticas devem ser transmitidas para a geração seguinte para serem qualificadas como informação epigenética verdadeira. Além disso, em contraste com a informação genética, que é altamente estável, a informação epigenética apresenta elevado grau de plasticidade e é inerentemente reversível.[9]

Muitas marcas epigenéticas, obtidas ainda na fase embrionária, são intimamente relacionadas com os mecanismos de *imprinting* genômico e programação metabólica e são dinamicamente reguladas por meio da remodelação epigenética ao longo de toda a vida adulta do organismo. Sabidamente, o desenvolvimento de padrões epigenéticos é influenciado por fatores ambientais ainda na fase embrionária. Já foi comprovado que, em diferentes espécies, fatores ambientais, como temperatura ou presença de predadores, afetam o fenótipo da prole. Em humanos e ratos, a fisiologia do feto é influenciada pelos estados nutricional e emocional (especialmente o nível de estresse) da mãe.[42] Nesse contexto, tais eventos poderiam influenciar a biodisponibilidade de nutrientes e CBA, em especial por influenciar o nível de expressão de genes que estão associados com a absorção e o metabolismo dessas substâncias.

Há alguns anos existe a discussão acerca de quais mecanismos ou sinalizações moleculares devem ser considerados, de fato, epigenéticos. Nesse sentido, Bonasio, Tu e Reinberg[9] sugerem três critérios: (1) ter mecanismo de autopropagação, isto é, caminhos que expliquem como a assinatura molecular é fielmente reproduzida após a replicação do DNA e divisão celular; (2) ser hereditário, ou seja, apresentar forma de transmissão autossustentada para os descendentes; e (3) ser reversível são condições para que um evento seja considerado epigenético. Dessa forma, os mecanismos epigenéticos conhecidos são metilação do DNA; modificações pós-traducionais em histonas, como a acetilação e/ou metilação de resíduos de lisina; e regulação pós-transcricional mediada por microRNAs (miRNA).[49]

A modificação epigenética mais amplamente estudada em mamíferos é a metilação do DNA, que consiste na adição de grupos metil (CH_3) em citocinas seguidas de guaninas (ilhas CpG), as quais são encontradas frequentemente no genoma. A metilação fornece mecanismo estável de silenciamento gênico (quanto mais metilada a região regulatória de um gene, menor é sua expressão) com papel fundamental na regulação da expressão gênica e na organização da arquitetura da cromatina.[8]

Em se tratando de metilação, tanto a escassez quanto o excesso de alguns nutrientes podem modular diretamente o epigenoma.[54] Por exemplo, o estado nutricional do indivíduo em relação ao ácido fólico, à vitamina B12, à metionina, à colina e à betaína pode influenciar o padrão de metilação do DNA. Isso ocorre especialmente porque esses nutrientes têm papel relevante na disponibilidade de grupamentos CH_3 e regulam

coletivamente o metabolismo de um carbono (vias de transferência de grupamentos CH_3 entre moléculas biológicas).[3]

Poucos estudos relacionando eventos epigenéticos e biodisponibilidade de nutrientes foram conduzidos em humanos. Coneyworth e colaboradores[21] discutiram em uma revisão sobre a relação entre o estado nutricional dos indivíduos relativo ao zinco e o envelhecimento que o declínio no *status* de zinco é resultado da ingestão reduzida e/ou da menor absorção intestinal do mineral. O transportador de zinco, ZnT5, codificado pelo gene *SLC30A5* é essencial para absorção de zinco da alimentação. Foi hipotetizado que a metilação da região promotora do *SLC30A5* aumenta com a idade, o que ocasiona redução na expressão de ZnT5 e, consequentemente, contribui para o declínio no *status* de zinco observado com o envelhecimento. Contudo, apesar de os autores afirmarem que estavam conduzindo um estudo com uma coorte de indivíduos adultos para testar tal hipótese, os resultados ainda não foram publicados.

Com relação às modificações pós-traducionais em histonas, é importante contextualizar que estas são proteínas que se organizam em octâmeros proteicos, contendo duas moléculas de cada uma das quatro principais histonas: H2A, H2B, H3, H4. Os complexos DNA-histonas são os componentes principais da cromatina, sendo que a unidade básica da cromatina é o nucleossomo (estrutura constituída por 147 pares de bases de DNA enovelado ao redor do octâmero de histonas). A estrutura dos nucleossomos é altamente conservada e repetida ao longo do genoma.[2]

Há pelo menos 16 modificações pós-traducionais que ocorrem em histonas e as principais são a metilação, a acetilação e a fosforilação de resíduos de aminoácidos específicos. Por essa razão, há na literatura a descrição do código das histonas, pois cada modificação influencia de maneira única o estado de compactação da cromatina e, consequentemente, a expressão gênica. Isso ocorre porque tais modificações são responsáveis por dois estados da cromatina, que são definidos conforme o nível de compactação da estrutura dos nucleossomos: a eucromatina e a heterocromatina.[84]

A eucromatina é pouco condensada e, em razão do aumento da acessibilidade ao DNA da estrutura do nucleossomo, geralmente representa regiões ativas de transcrição gênica. Em contraste, a heterocromatina é densamente enovelada e pode ser classificada em (1) constitutiva ou permanentemente silenciada (que jamais é descompactada) e (2) facultativa, que representa a heterocromatina silenciada que pode tornar-se ativa em resposta a estímulos apropriados. Isso significa que, ao longo do ciclo de vida de uma célula, a conformação da cromatina é fluida, específica para cada tipo celular e propensa à reestruturação em resposta a sinais ambientais ou fisiológicos.[9]

De modo geral, a eucromatina ocorre em regiões com atividade transcricional elevada, sendo caracterizada por altos níveis de acetilação e pela trimetilação das lisinas 4, 36 e 79 da histona H3 (H3K4me3, H3K36me3 e H3K79me3). A heterocromatina é, por sua vez, transcricionalmente inativa, caracterizada por baixos níveis de acetilação e frequente metilação das lisinas 9 e 27 de H3 (H3K9me3, H3K27me3) e da lisina 20 da histona H4 (H4K20).[52] Como esses estados estão ligados à expressão gênica, é plausível supor que podem também controlar o nível de expressão de enzimas e transportadores que influenciam a biodisponibilidade de nutrientes.

Já o terceiro mecanismo epigenético descrito é representado pelos miRNA, os quais são fragmentos de 18 a 25 nucleotídeos de RNA não codificante que atuam na regulação pós-transcricional ao se ligarem com a sequência de bases nitrogenadas do (RNAm-alvo e regulam negativamente a sua tradução.[6] A ligação entre miRNA e RNAm-alvo ocorre por complementariedade de suas sequências de bases nitrogenadas. Quando essa complementariedade é completa, o miRNA pode induzir à degradação do seu RNAm-alvo. Quando a complementaridade é incompleta, pode ocorrer a inibição da tradução, mas nesse caso não há degradação do RNAm-alvo.

Os miRNA têm expressão tecido-específica e são capazes de controlar grande variedade de processos biológicos com papel importante na manutenção de padrões de expressão gênica global.[53]Por exemplo, o termo Let-7 define uma família de miRNA conhecido por seu papel no controle metabólico do organismo. Sabe-se que a glicose e a glutamina são nutrientes essenciais para o sistema imunológico, sendo que o aumento da glicólise e da glutaminólise faz parte do metabolismo que culmina na ativação de linfócitos B.[13]Ainda não está claro como esses dois nutrientes são regulados de maneira sincronizada para manter os níveis de energia necessários para a síntese de anticorpos. Jiang e colaboradores[47] sugerem que a família Let-7 tem papel central em tal regulação. Em um trabalho que envolveu vários modelos de camundongos

geneticamente modificados, com a superexpressão ou *knockout* da família let-7 (*cluster* let-7a-1/let-7d /let-7f-1 – let-7adf), tanto a superexpressão quanto a deleção do let-7 resultam na síntese alterada da imunoglobulina (Ig) M induzida por antígeno (TI) independente de células T (TI-IgM). Mecanisticamente, o *cluster* let-7adf atenua a captação celular e utilização de nutrientes essenciais, incluindo glicose e glutamina. Os autores identificaram como alvos diretos do *cluster* let-7adf o RNAm que traduz a hexoquinase 2 (Hk2), enzima essencial na etapa inicial da via glicolítica e o c-Myc. Este último, indiretamente, é responsável pela captação celular de glutamina, pois induz a ativação do transportador de glutamina SLC1A5, bem como favorece a sua metabolização, uma vez que ativa a enzima glutaminase, que é responsável pela hidrólise da glutamina, convertendo-a em glutamato e amônia.

O padrão de expressão de miRNA nos enterócitos também poderia modificar a expressão de proteínas responsáveis pela biodisponibilidade de nutrientes. Contudo ainda não foram realizados estudos com tal abordagem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de genômica nutricional podem ser de grande valia para elucidação de mecanismos de absorção, metabolismo e excreção de nutrientes e de CBA. Além disso, estudos de metabolômica poderiam auxiliar no estabelecimento de biomarcadores de ingestão de nutrientes e de CBA ou de padrões alimentares específicos, reduzindo vieses em estudos que avaliam a influência da alimentação em desfechos clínicos. O padrão de expressão de miRNA também é sugerido como uma possibilidade de biomarcadores de exposição nutricional e podem ser associados ao diagnóstico e prognóstico de doenças crônicas não transmissíveis. Dessa forma, com o avançar das pesquisas poderá ser possível sugerir intervenções nutricionais mais precisas que auxiliem na correção de deficiências e carências nutricionais para promover a homeostase do organismo e, consequentemente, a saúde humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 1000 Genomes Project Consortium et al. A global reference for human genetic variation. Nature. 2015;526(7571):68-74.
2. Allan J, Hartman PG, Crane-Robinson C, Aviles FX. The structure of histone H1 and its location in chromatin. Nature. 1980;288:675-9.
3. Anderson CP, Shen M, Eisenstein RS, Leibold EA. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. Biochim Biophys Acta. 2012;1823:1468-83.
4. Andreini C, Bertini I. A bioinformatics view of zinc enzymes. J. Inorg. Biochem. 2012;111:150-6.
5. Barbáchano A, Fernández-Barral A, Ferrer-Mayorga G, Costales-Carrera A, Larriba MJ, Muñoz A. The endocrine vitamin D system in the gut. Mol Cell Endocrinol. 2017;453:79-87.
6. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. Cell. 2004;116:281-97.
7. Benkhedda K, L'abbé MR, Cockell KA. Effect of calcium on iron absorption in women with marginal iron status. Br J Nutr. 2010;103(5):742-8.
8. Bogdanović O, Lister R. DNA methylation and the preservation of cell identity. Curr Opin Genet Dev. 2017;46:9-14.
9. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. Science 2000;330(6004):612-6.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008;29(6):726-76.
11. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. Annu Rev Nutr. 2005;25:215-35.
12. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. J Acad Nutr Diet. 2014;114(2):299-312.
13. Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, Kuraoka M, Milasta S, Sun LD, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells. J. Immunol. 2014;192:3626-36.
14. Chasapis CT, et al. Zinc and human health: an update. Arch Toxicol. 2011;86:1-14.
15. Chen NC, Yang F, Capecci LM, Gu Z, Schafer AI, Durante W, et al. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. Faseb J. 2010;24(8):2804-17.
16. Cheng HL, Kuo CY, Liao YW, Lin CC. EMCD, a hypoglycemic triterpene isolated from Momordica charantia wild variant, attenuates TNF-α-induced inflammation in FL83B cells in an AMP-activated protein kinase-independent manner. Eur J Pharmacol. 2012;689(1-3):241-8.

17. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol. Rev. 2016;6:365e408.
18. Cominetti C, Bortoli MC, Abdalla DSP, Cozzolino SMF. Considerações sobre estresse oxidativo, selênio e nutrigenética. Nutrire. 2011;36(3):131-53.
19. Cominetti C, Horst MA, Rogero MM. Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests. Nutrire. 2017;42:10.
20. Cominetti C, Rogero MM, Horst MA. Genômica nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular. 1. ed. Barueri: Manole; 2017. 528p.
21. Coneyworth LJ, Mathers JC, Ford D. Does promoter methylation of the SLC30A5 (ZnT5) zinc transporter gene contribute to the ageing-related decline in zinc status? Proc Nutr Soc. 2009;68(2):142-7.
22. Crosley LK, Bashir S, Nicol F, Arthur JR, Hesketh JE, Sneddon AA. The single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene influences endothelial cell function: interaction with selenium and fatty acids. Mol Nutr Food Res. 2013;57(12):2185-94.
23. Day KJ, Adamski MM, Dordevic AL, Murgia C. Genetic Variations as Modifying Factors to Dietary Zinc Requirements-A Systematic Review. Nutrients, 2017;9(2):E148.
24. de Medeiros Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJ, Persuhn DC, Issa CT, de Luna Freire TL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. Exp Gerontol. 2015;66:10-6.
25. Di Rosa M, et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology. 2011;134(2):123-39.
26. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. Annu Rev Nutr. 2000;20:627-62.
27. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011;14(7):1337-83.
28. Fleet JC, Schoch RD. Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium Absorption by Vitamin D and Other Factors. Crit Rev Clin Lab Sci. 2010;47(4):181-95.
29. Fleet JC. The Role of Vitamin D in the Endocrinology Controlling Calcium Homeostasis. Mol Cell Endocrinol. 2017;453:36-45.
30. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet. 1995;10(1):111-3.
31. Fukada T, et al. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases – Zinc signaling. J Biol Inorg Chem. 2011;16:1123-34.
32. Galy B, Ferring-Appel D, Kaden S, Grone HJ, Hentze MW. Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. Cell Metab. 2008;7:79-85.
33. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health. 2006;96(2):252-61.
34. Gibbons H, Brennan L. Metabolomics as a tool in the identification of dietary biomarkers. Proc Nutr Soc. 2017;76(1):42-53.
35. Gibbons H, Michielsen CJR, Rundle M, Frost G, McNulty BA, Nugent AP, et al. Demonstration of the utility of biomarkers for dietary intake assessment; proline betaine as an example. Mol Nutr Food Res. 2017;61(10):1700037.
36. Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. J Am Diet Assoc. 2003;103(12 Suppl 2):S50-5.
37. Gnagnarella P, Pasquali E, Serrano D, Raimondi S, Disalvatore D, Gandini S. Vitamin D receptor polymorphism FokI and cancer risk: A comprehensive meta-analysis. Carcinogenesis. 2014;35(9):1913-9.
38. Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, Hu FB. The use of metabolomics in improving assessment of dietary intake. Clin Chem. 2018;64:82-98.
39. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014;307(4):G397-409.
40. Guy M, Lowe LC, Bretherton-WD, Mansi JL, Peckitt C, Bliss J, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. Clin Cancer Res. 2004;10(16):5472-81.
41. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular sinaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. Nutr Rev. 2008;66(10):S98-S112.
42. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:17046-9.
43. Hendrickson SJ, et al. Beta-Carotene 15,15'-monooxygenase 1 single nucleotide polymorphisms in relation to plasma carotenoid and retinol concentrations in women of European descent. Am J Clin Nutr. 2012;96(6):1379-89.
44. Hesketh J. Nutrigenomics and selenium: gene expression patterns, physiological targets, and genetics. Annu Rev Nutr. 2008;28:157-77.
45. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium Absorption Across Epithelia. Physiol Rev. 2005;85(1):373-422.
46. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. J Invest Medicine. 2011;59(6):872-80.
47. Jiang S, Yan W, Wang SE, Baltimore D. Let-7 Suppresses B Cell Activation through Restricting the Availability of Necessary Nutrients. Cell Metab. 2018;27(2):393-403.

48. Ji GR, Yao M, Sun CY, Li ZH, Han Z. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: a meta-analysis. Bone. 2010;47(3):681-6.
49. Jones P, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. 2007;128(4):683-92.
50. Kohlmeier M, De Caterina R, Fergunson LR, Görman U, Allayee H, Prasad C, et al. Guide and position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on personal nutrition: part2 – ethics, challanges and endeavours of precision nutrition. J. Nutrigenet Nutrigenomics. 2016;9:28-46.
51. Köstner K, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. Anticancer Res. 2009;29(9):3511-36.
52. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell, 2007;128:693-705.
53. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. Nat Rev Genet. 2010;11(9):597-610.
54. Kussmann M, Van Bladeren PJ. The Extended Nutrigenomics - Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. Front Genet. 2011;2:21.
55. Latunde-Dada GO, Van der Westhuizen J, Vulpe CD, Anderson GJ, Simpson RJ, McKie AT. Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. Blood Cells Mol Dis. 2002;29:356-60.
56. Le Blanc S, Garrick MD, Arredondo M. Heme carrier protein 1 transports heme and is involved in heme-Fe metabolism. Am J Physiol Cell Physiol. 2012;302:C1780-5.
57. Leung WC, et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding beta-carotene 15,15'-monoxygenase alter beta-carotene metabolism in female volunteers. Faseb J. 2009;23(4):1041-53.
58. Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The diploid genome sequence of an individual human. PLoS Biol. 2007;5(10):e254.
59. Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. Cell. 2007;128:707-19.
60. Li J, Li B, Jiang Q, Zhang Y, Liu A, Wang H, et al. Do genetic polymorphisms of the vitamin D receptor contribute to breast/ovarian cancer? A systematic review and network meta-analysis. Gene. 2018;677:211-27.
61. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. J Clin Invest. 2012;122:1803-15.
62. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. Eur J Med Genet. 2015;58(1):1-10.
63. Lima ACS, Ferreira TJ, Horst MA. Compostos bioativos de alimentos. In: Cominetti C, Cozzolino SMF (orgs.). Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição: das diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2. ed. Barueri: Manole; 2020.
64. Ma Z, Deng C, Hu W, Zhou J, Fan C, Di S, et al. Liver X Receptors and their Agonists: Targeting for Cholesterol Homeostasis and Cardiovascular Diseases. Curr Issues Mol Biol. 2017;22:41-64.
65. Marinovic MP, Morandi AC, Otton R. Green tea catechins alone or in combination alter functional parameters of human neutrophils via suppressing the activation of TLR-4/NFκB p65 signal pathway. Toxicol In Vitro. 2015;29(7):1766-78.
66. Maruthur NM, Clark JM, Fu M, Linda Kao WH, Shuldiner AR. Effect of zinc supplementation on insulin secretion: interaction between zinc and SLC30A8 genotype in Old Order Amish. Diabetologia. 2015;58(2):295-303.
67. Mathers JC, Méplan C, Hesketh JE. Polymorphisms affecting trace element bioavailability. Int J Vitam Nutr Res. 2010;80(4-5):314-8.
68. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, Beckett GJ, Howie AF, Hill KE, 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. 2007;21:3063-74.
69. Méplan C, Hesketh J. Functional aspects of the genomics of selenoproteins and selenocysteine incorporation machinery. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN (Eds.). Selenium: its molecular biology and role in human health. 3. ed. New York: Springer Science; 2012. p. 505-16.
70. Méplan C, Hughes DJ, Pardini B, Naccarati A, Soucek P, Vodickova L, et al. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. Carcinogenesis. 2010;31(6):1074-9.
71. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. Annu. Rev. Nutr. 2003; 23:283-301.
72. Moschetta A. Nuclear receptors and cholesterol metabolism in the intestine. Atheroscler Suppl. 2015;17:9-11.
73. NHGRI – National Human Genome Research Institute. Whole Genome Association Studies (2011). Disponível em http://www.genome.gov/17516714. Revisado em 15 de julho de 2011. Acesso: 14 dez. 2019.
74. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. Curr Opin Lipidol. 2004;15(2):101-8.
75. Papa A, De-Stefano V, Danese S, Chiusolo P, Persichilli S, Casorelli I, et al. Hyperhomocysteinemia and Prevalence of Polymorphisms of Homocysteine Metabolism – Related Enzymes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol. 2001;96(9):2677-82.
76. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(4):815-43.
77. Pujos-Guillot E, Hubert J, Martin J-F, Lyan B, Quintana M, Claude S, et al. Mass spectrometry-based metabolomics for the discovery of biomarkers of fruit and vegetables intake: citrus fruit as a case study. J Proteome Res. 2013;12:1654-9.

78. Reis BZ, Yuyama L, Yonekura L, Aguiar JPL, Souza AS, Enriconi A, et al. Vitamina A. In: Cominetti C, Cozzolino SMF (orgs.). Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição: das diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2. ed. Barueri: Manole; 2020.
79. Shan ZL, Bao W, Zhang Y, Rong Y, Wang X, Jin Y, et al. Interactions Between Zinc Transporter-8 Gene (SLC30A8) and Plasma Zinc Concentrations for Impaired Glucose Regulation and Type 2 Diabetes. Diabetes. 2014;63:1796-803.
80. Sinotte M, Rousseau F, Ayotte P, Dewailly E, Diorio C, Giguère Y, et al. Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case–control studies within French Canadian population. Endocr Relat Cancer. 2008;15(4):975-83.
81. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2007;445(7130):881-5.
82. Song Y, et al. Calcium transporter 1 and epithelial calcium channel messenger ribonucleic acid are differentially regulated by 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the intestine and kidney of mice. Endocrinology. 2003;144:3885-94.
83. Steinbrenner H, Bilgic E, Alili L, Sies H, Brenneisen P. Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. Free Radic Res. 2006;40(9):936-43.
84. Tan M, Luo H, Lee S, Jin F, Yang JS, Montellier E, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. Cell. 2011;146:1016-28.
85. Tefferi A. Genomics Basics: DNA structure, gene expression, cloning, genetic mapping, and molecular tests. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;10(4):282-90.
86. Theil EC. Iron, ferritin, and nutrition. Annu. Rev. Nutr. 2004;24:327-43.
87. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries. Int J Cancer. 2004;108(1):104-8.
88. Ukil A, Maity S, Das PK. Protection from experimental colitis by theaflavin-3,3'-digallate correlates with inhibition of IKK and NF-kappaB activation. Br J Pharmacol. 2006;149(1):121-31.
89. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermato-Endocrinology. 2013;5(1):51-108.
90. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. Br Med J. 2002;325(7374):1-7.
91. Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(8):452-63.
92. Wang Z, et al. Beta-Carotene-vitamin A equivalence in Chinese adults assessed by an isotope dilution technique. Br J Nutr. 2004;91(1):121-31.
93. Wheeler DS, Catravas JD, Odoms K, Denenberg A, Malhotra V, Wong HR. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1 beta-dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells. J Nutr. 2004;134(5):1039-44.
94. Wu S, Zhang J, Li F, Du W, Zhou X, Wan M, et al. One-Carbon Metabolism Links Nutrition Intake to Embryonic Development via Epigenetic Mechanisms. Stem Cells Int. 2019;3894101.

CAPÍTULO 4

Metabolômica nutricional

José Fernando Rinaldi de Alvarenga
Caroline Gieseler Dias
Jarlei Fiamoncini

INTRODUÇÃO

Assim como outras características fenotípicas, o estado de saúde é determinado por processos metabólicos dependentes da informação genética de cada indivíduo, das alterações no padrão de expressão gênica e no conteúdo de proteínas das células em resposta a fatores dietéticos e ambientais. A regulação do metabolismo dependente da expressão gênica e a tradução do RNAm é lenta quando comparada às alterações na concentração de metabólitos, sejam eles derivados endógenos ou sintetizados a partir de compostos exógenos, como nutrientes e xenobióticos. Dessa forma, a expressão mais fiel dos processos metabólicos é dada pelo perfil de compostos (metabólitos) presentes nas células e fluidos biológicos.[12] A **metabolômica** é a análise dos metabólitos presentes em sistemas biológicos como biofluidos, células e tecidos, utilizando tecnologias baseadas em ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas com o objetivo de caracterizar quali ou quantitativamente esse conjunto de compostos denominado **metaboloma.**[19]

A metabolômica é uma ciência jovem: o termo foi cunhado em 2001, ligeiramente após o termo "metabonômica", ter sido introduzido em 1999. Apesar destes diferirem ligeiramente no conceito, ambos são atualmente utilizados de forma intercambiável, sendo que o termo metabolômica é o de uso mais frequente. A própria Sociedade de Metabolômica (Metabolomics Society) foi criada apenas em 2004.[9,24] Com o passar dos anos, novos termos foram adicionados como foodômica (*foodomics*), descrita como a disciplina que estuda a aplicação das tecnologias de "omica" no campo dos alimentos e nutrição para melhorar o bem-estar, saúde e segurança do consumidor.[4] Ao mesmo tempo, o termo nutrimetabolômica (*nutrimetabolomics*) foi sugerido para caracterizar a resposta do metaboloma em relação a padrões dietéticos.[20]

O METABOLOMA NUTRICIONAL (*FOOD METABOLOME*)

O conjunto de metabólitos presentes em um organismo derivados de compostos oriundos dos alimentos é denominado metaboloma nutricional. À primeira vista, podemos pensar que se trata dos compostos encontrados nos alimentos e que passam a compor o metaboloma do organismo que os ingeriu. Na verdade, o metaboloma nutricional é muito mais complexo e envolve, além dos compostos presentes nos alimentos que são absorvidos, todos os metabólitos derivados destes, sejam produzidos pela microbiota do trato gastrintestinal ou pelo metabolismo hepático, intestinal, renal etc. O metaboloma nutricional também inclui contaminantes como pesticidas e produtos gerados durante o processamento dos alimentos e compostos adicionados com o objetivo de melhorar características do alimento, como conservantes, aromatizantes e outros aditivos alimentares (Figura 4.1).[31] Dessa forma, a metabolômica nutricional integra a complexidade da composição da dieta e a variabilidade interindividual dos processos de digestão, absorção e metabolização dos alimentos, bem como a modulação desses processos pelos diferentes compostos alimentares, sejam eles nutrientes ou não.

ASPECTOS METODOLÓGICOS RELATIVOS À METABOLÔMICA NUTRICIONAL

Desenho experimental

Os experimentos em metabolômica nutricional podem atender a objetivos muito distintos, como a identificação de marcadores da ingestão de alimentos específicos ou classe de alimentos; a identificação de metabólitos produzidos pela microbiota intestinal/metabolismo humano com base em um determinado composto de uma fonte alimentar; avaliar a cinética de metabolização de determinado composto, ou, ainda, explorar a relação entre consumo de alimentos e efeitos benéficos à saúde.[20,36] O processo de elaboração do desenho experimental em metabolômica nutricional deve priorizar a hipótese desejada e deve levar em conta o tempo de estudo, conceitos éticos, recursos econômicos disponíveis e possíveis fatores de interferências como variáveis sazonais. Ademais, o levantamento bibliográfico referente a estudos pilotos prévios é aconselhável para determinar a população necessária para visualizar e confirmar a hipótese estudada estatisticamente.[1,2,36]

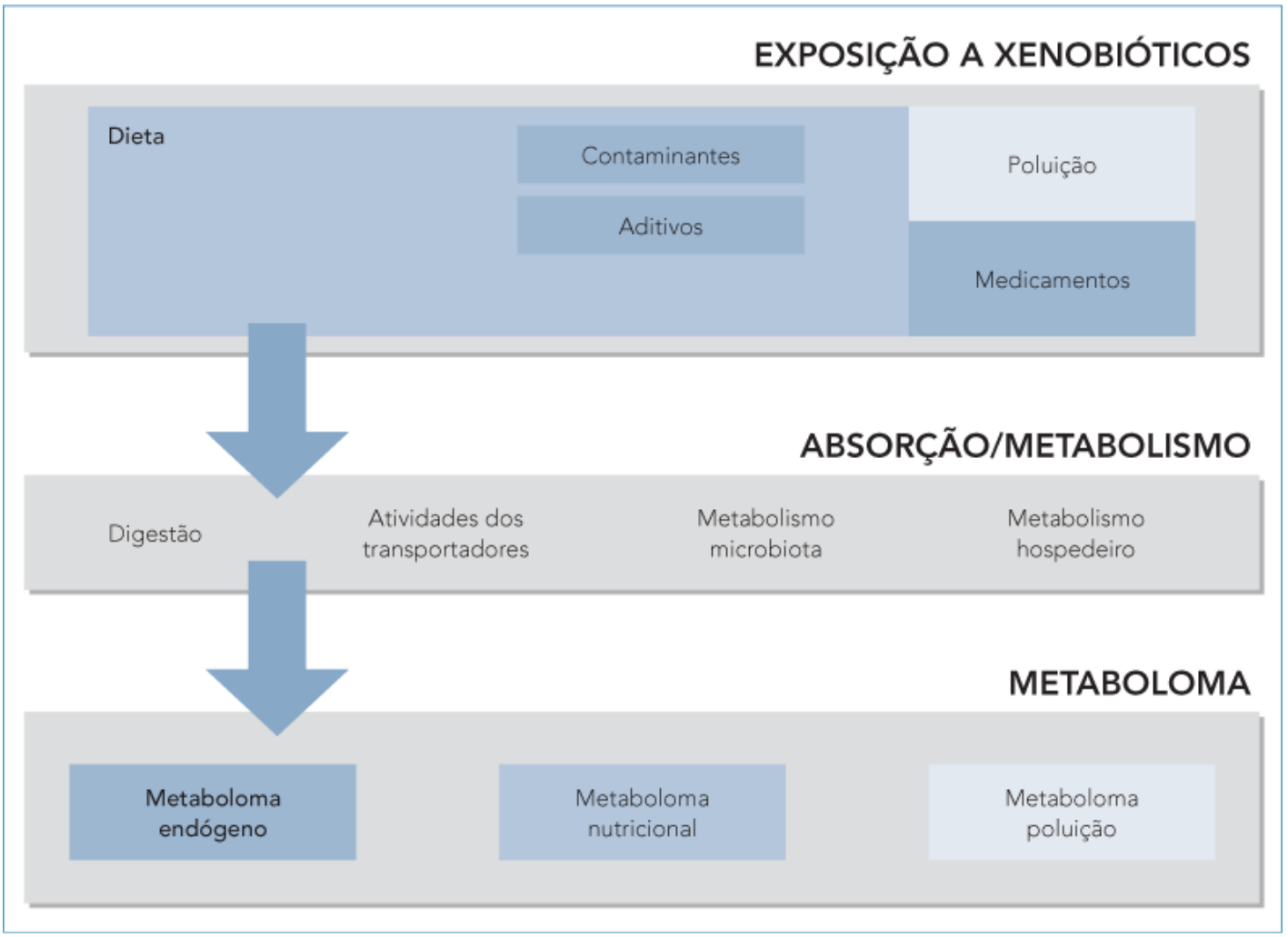


FIGURA 4.1 Relação entre dieta, fatores ambientais e metaboloma nutricional.[31]

A literatura vem explorando dois principais tipos de desenhos experimentais: estudos observacionais e estudos intervencionais. Os estudos observacionais têm carácter exploratório a fim de investigar a relação entre o estado de saúde e o perfil nutricional de uma população. Entretanto, esse tipo de desenho experimental está limitado a possíveis associações, não podendo construir uma relação de causa-efeito. Por outro lado, as intervenções, especialmente controladas e aleatorizadas, são aceitas como o padrão ouro para os estudos nutricionais, pois asseguram com precisão o consumo de determinado alimento para explorar sua relação causa-efeito.[28,33]

No caso de estudos com seres humanos, a seleção da população é um dos fatores decisivos e deve ser rigorosa. Além disso, essa população deve estar devidamente caracterizada em relação aos seus hábitos alimentares, medidas antropométricas e estilo de vida dos participantes. Iniciativas como o CONSORT desenvolveram guias para padronizar a caracterização de uma população para evitar problemas e divergências entre grupos experimentais.[18,21] Mesmo com uma amostragem homogênea, outro fator limitante é a variabilidade inter e intraindividual das respostas, uma vez que muitas variáveis afetam a produção de metabólitos de origem alimentar, endógenos e seus efeitos no organismo. Variáveis interindividuais incluem características que diferenciam indivíduos, como fatores socioeconômicos, genéticos, étnicos, gênero e outros que afetam a

digestão, composição da microbiota intestinal, absorção e metabolização dos compostos dietéticos e a própria dieta de cada indivíduo. Fatores intraindividuais são aqueles que podem afetar as respostas de um indivíduo ao mesmo estímulo, como variação circadiana, ciclo menstrual, atividade física, idade, presença de doenças e muitos outros também contribuem para a variação fisiológica individual.[17,36]

Dessa forma, a escolha de um desenho apropriado, a padronização da dieta e a seleção de controles apropriados para o experimento são importantes para a realização de um estudo de intervenção clínica. Estudos cruzados, nos quais o mesmo indivíduo serve de controle e também de teste para um determinado experimento, são os mais aceitos por permitirem maior grau de independência da variação interindividual na análise dos resultados.[27]

Amostra

Compostos derivados da dieta, seus metabólitos e variações nos níveis endógenos de metabólitos podem ser encontrados potencialmente em todos os biofluidos, secreções e excreções humanas, incluindo sangue, urina, saliva, leite materno, fezes e outros.[14] A escolha da amostra e seu processo de obtenção será dependente da pergunta de pesquisa e hipótese, mas em virtude de facilidade, baixo custo e pouca invasão, os biofluidos mais utilizados em estudos de metabolômica nutricional são o plasma/soro e a urina. O plasma traz informações imediatas sobre absorção e transporte de compostos vindos da dieta e também reflete mudanças individuais no metabolismo. Entretanto, por conter quantidades consideráveis de proteínas e lipídios, torna a detecção de compostos presentes em baixas concentrações mais complexa. A urina, uma das mais prováveis rotas de excreção de compostos endógenos e exógenos, acumula os metabólitos de xenobióticos, como fitoquímicos e aditivos alimentares. Ademais, a urina é uma matriz biológica de análise muito mais simples que o plasma, pelo processo não invasivo de coleta, disponibilidade de grandes quantidades de amostra e fácil processo de extração/análise dos metabólitos em razão do baixo conteúdo de proteínas e lipídios. As coletas de amostras são geralmente realizadas de acordo com o desenho experimental: em estudos de cinética de metabolização, a escolha dos compostos de interesse é que determina o planejamento da coleta das amostras, podendo variar desde poucas horas, como no caso dos monoterpenos, até alguns dias, como para os metabólitos de compostos como o licopeno. Em estudos mais longos, obtém-se as amostras pontuais no início e ao final da intervenção para buscar as diferenças no metabolismo dos participantes.[29,32,36]

Análise

Em consequência da grande diversidade química dos diferentes componentes do metaboloma, não existe um único protocolo de processamento de amostras e análise que seja suficientemente abrangente para cobrir sua totalidade. Por isso, combinam-se diferentes metodologias de extração e análise para maximizar o espectro de metabólitos detectados/quantificados.[41] Cada estratégia é definida de acordo com as características físico-químicas dos analitos de interesse e também da técnica analítica que será empregada na detecção desses compostos, sendo as principais a ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectrometria de massas. Um dos principais desafios da metabolômica é controlar a variabilidade analítica para garantir a qualidade dos dados obtidos. Muitos estudos clínicos apresentam grandes quantidades de amostras que levam tempo para serem analisadas, podendo sofrer deterioração ou variações nos equipamentos utilizados. Portanto, a utilização de controles de qualidade é imprescindível para assegurar a precisão e remover tendências por diferentes tempos do método de extração e análise. Ademais as amostras devem ser aleatorizadas, balanceando entre casos e controles, para evitar desvios analíticos que podem influenciar a interpretação dos resultados.[36,39]

De forma bastante simples, as análises em metabolômica apresentam duas grandes estratégias: não dirigida e dirigida (*untargeted* e *targeted*). As análises não dirigidas são normalmente geradoras de hipóteses e buscam identificar diferenças qualitativas entre dois ou mais grupos de amostras (controle *versus* tratamento; tempo 1 *versus* tempo 2 etc.). Estas indicam a presença/ausência ou diferentes concentrações de analitos que não foram predeterminados antes da análise. Esse tipo de abordagem apresenta como vantagem uma visão global do metabolismo e de diferentes processos fisiológicos, entretanto, é necessário o uso de técnicas analíticas de alta precisão para a identificação dos analitos. As análises dirigidas são geralmente quantitativas e empregadas quando existe um grupo de moléculas predeterminadas das quais se deseja conhecer a concentração nas amostras. Nessa abordagem é necessário o desenvolvimento e a validação de métodos, tornando a análise mais laboriosa.[16,36,40]

Os avanços tecnológicos na área de instrumentação têm impulsionado o desenvolvimento da metabolômica nutricional, por permitirem a detecção de compostos presentes em concentrações muito baixas, mantendo-se a confiabilidade das análises. Esse progresso, porém, encontra fatores limitante que são a ausência de bases de dados espectrais de moléculas de baixo peso molecular e a carência de padrões isolados. Apesar de ser possível detectar uma quantidade muito grande de metabólitos de compostos de alimentos encontrados em baixas concentrações, ainda não existem padrões isolados para confirmar a identificação e realizar a quantificação da maioria dessas moléculas. Isso faz com que a identificação dos metabólitos detectados seja realizada de forma muito laboriosa, por meio de experimentos de fragmentação em espectrometria de massas ou da caracterização das moléculas por RMN.[37] Segundo a *Metabolomics Standard Iniciative*, considera-se como padrão ouro para confirmar a identificação de um determinado composto a sua comparação com um padrão isolado. Dessa forma, a obtenção de padrões por meio de síntese ou isolamento de compostos presentes em alimentos e seus metabólitos em amostras biológicas é fundamental para o avanço da área.[6,38]

Análise dos dados

Se considerarmos que a ambição da metabolômica é detectar todos os metabólitos de uma amostra, podemos imaginar o alto volume de dados gerados nessas análises. Particularmente no caso da metabolômica não dirigida, em que os dados coletados não são predeterminados, pode-se extrair de cada amostra dezenas de milhares de moléculas. Para lidar com a complexidade dos dados coletados, utilizam-se ferramentas de bioinformática que buscam uniformizar as informações de diferentes amostras, removendo contaminações, ruídos e valores nulos.[6] Além disso, diferentes técnicas de processamento de dados, como a normalização e o escalonamento, também são aplicadas. Em busca de observar a similaridade ou diferença entre grupos de amostras e que se identifiquem variáveis discriminantes entre os grupos experimentais, são aplicadas diferentes estratégias como modelos estatísticos, *data mining* e validação/testes estatísticos. Os testes estatísticos apresentam duas principais abordagens: a análise univariada e a multivariada. A univariada traz as técnicas clássicas de estatística em que a diferença entre os grupos é validada pelo *p-value.* Em virtude do grande número de comparações (por causa do grande número de metabólitos detectados na análise) são necessárias estratégias para reduzir o *False Discovery Rate* (FDR) aplicando testes de correções como Bonferroni, Benjamini-Hochberg, entre outros. As técnicas de estatística multivariada como análise de componentes principais (PCA) ou análise discriminante por mínimos quadrados parciais (PLS-DA) não utilizam o *p-value*, mas requerem a validação dos modelos gerados a fim de identificar moléculas discriminantes ou mais importantes para a diferenciação das amostras.[6,8,10,37]

POSSIBILIDADES DA METABOLÔMICA NUTRICIONAL

A metabolômica nutricional pode ser vista como uma ferramenta de fenotipagem metabólica bastante minuciosa. A principal busca da metabolômica nutricional está na identificação de biomarcadores que segundo o consórcio FoodBAll é uma “medida objetiva usada para caracterizar a condição atual de um sistema biológico”, e que foram classificados em três grandes classes por Ulaszewska e colaboradores: marcadores de exposição/consumo, refletindo o nível de exposição a dietas e componentes alimentares nutrientes e não nutrientes; marcadores de efeito (estado de saúde), caracterizando a resposta do corpo humano a uma exposição; e de susceptibilidade/fator intrínseco, que caracteriza a resposta individual à exposição.[37]

Marcadores de exposição/consumo de alimentos

Grande parte da pesquisa em nutrição busca compreender a relação entre o consumo de alimentos ou compostos presentes neles e a manutenção da saúde.[6,24] Para isso, podem-se realizar estudos transversais, associando a ingestão de um alimento com parâmetros de interesse e estudos experimentais, nos quais um grupo de voluntários é suplementado com o alimento em questão. Pode-se ainda realizar estudos longitudinais, nos quais se acompanha a evolução do estado de saúde de uma população que apresenta alta ingestão de um alimento, comparada à uma população com baixa ingestão deste.[37] Em todos esses casos, é fundamental que exista uma medida segura do padrão alimentar dos participantes do estudo. Para esse fim, o meio mais utilizado é o emprego de questionários de frequência alimentar, nos quais os participantes registram detalhadamente os alimentos consumidos. Entretanto, sabe-se que existe um viés nessa avaliação em virtude da dificuldade de percepção para mensurar as porções ingeridas e a tendência (mesmo que involuntária) de omitir a ingestão de

alimentos que são considerados não saudáveis.[23] A alternativa a esse problema é a descoberta de marcadores de ingestão de alimentos, sejam eles compostos encontrados exclusivamente em um alimento ou classe de alimentos e seus metabólitos, cuja detecção em biofluidos é indicativa da sua ingestão. A busca por esse tipo de marcador tem sido o foco de muitos grupos de pesquisa e é uma tarefa de alta complexidade em consequência do pouco conhecimento sobre a composição dos compostos fitoquímicos de vários alimentos e seu metabolismo.[5]Além disso, é importante que se conheça a cinética de metabolização desses compostos e a relação entre a quantidade de alimento consumida e a presença dos marcadores nos biofluidos. É muito raro que um determinado composto seja exclusivamente encontrado em um único tipo de alimento e, portanto, busca-se um painel de marcadores, ou uma assinatura química dos diferentes itens da dieta. Além de marcadores de alimentos específicos, existe interesse também em marcadores associados a padrões alimentares, identificando, por exemplo, consumidores de uma dieta saudável ou não, ou ainda dietas ricas em determinado grupo de alimento.[13]

Recentemente, foi publicada uma coletânea de artigos de revisão buscando os principais candidatos a biomarcadores relacionados a ingestão de alimentos e classes de alimentos segundo estudos clínicos intervencionais e observacionais (alguns exemplos no Quadro 4.1).[11,26,30,34,35,42]

Marcadores de estado de saúde

Os marcadores de estado de saúde servem para orientar o tratamento ou sinalizar a necessidade de medidas para prevenir o desenvolvimento de diferentes doenças. Nessa categoria, temos, por exemplo, a concentração plasmática de colesterol, do ácido úrico, de diferentes hormônios e muitos outros associados ao desenvolvimento de patologias específicas. Ademais, esses marcadores são apresentados em intervalos de valores relativos e atualmente ainda segue a discussão de um perfil saudável em relação aos biofluidos humanos. A metabolômica oferece a possibilidade de analisar com precisão e de forma cada vez mais acessível um número bastante alto de metabólitos endógenos, o que permite refinar esse conceito. A sensibilidade dos métodos baseados em espectrometria de massas e o avanço das bases de dados permitem que se quantifique marcadores que antes não poderiam ser detectados. Além disso, em muitos casos, a metabolômica permite avaliar diferentes moléculas da via de síntese desses marcadores e não apenas uma molécula específica, auxiliando na compreensão do seu metabolismo. A combinação desses avanços com conceitos em farmacologia já é aplicada com sucesso na descoberta e no desenvolvimento de novos medicamentos.[3,15]

Nutrição personalizada

A variabilidade interindividual é um dos principais fatores limitantes para que se estabeleçam recomendações dietéticas generalistas para a população. Existem inúmeros exemplos na literatura que demonstram que diferentes indivíduos, mesmo que rigorosamente selecionados para que apresentem um fenótipo homogêneo, apresentam respostas distintas e muitas vezes opostas à mesma intervenção dietética.[25] Mesmo a resposta a um desafio simples como o teste de tolerância à glicose (GTT) pode apresentar resultados completamente distintos em diferentes indivíduos e quanto mais se aumenta o número de variáveis analisadas (como no caso da metabolômica), maior é a probabilidade de se encontrar diferenças fenotípicas.[7,22]

QUADRO 4.1 Possíveis candidatos a biomarcadores do consumo de alimentos ou classe de alimentos

Alimento	Tipo de amostra	Biomarcador	Desvantagens	Vantagens	Referência
Batata	Plasma/soro	Solanidina	Alcaloides glicosilados foram encontrados em tomate e bebidas alcoólicas		42

QUADRO 4.1 Possíveis candidatos a biomarcadores do consumo de alimentos ou classe de alimentos

Alimento	Tipo de amostra	Biomarcador	Desvantagens	Vantagens	Referência
Batata	Soro	Alfa-solanina	Alcaloides glicosilados foram encontrados em tomate e bebidas alcoólicas		42
Batata	Soro	Alfa-chaconina	Alcaloides glicosilados foram encontrados em tomate e bebidas alcoólicas		42
Batata-doce roxa	Plasma/urina	Peonidin 3-caffeoylsophoroside-5-glucoside	Antocianinas acetiladas são encontradas em frutas vermelhas e repolho-roxo		42
Batata-doce roxa	Urina	Cyanidin 3-caffeoylsophoroside-5-glucoside	Antocianinas acetiladas são encontradas em frutas vermelhas e repolho-roxo		42
Mandioca	Urina	Linamarina	Encontrado em baixas quantidades em produtos como linhaça e manteiga de feijão		42
Nozes	Plasma/soro/eritrócitos	Ácido alfa-linoleico	Ácido graxo encontrado em óleos vegetais como de linhaça e colza (canola)		11
Nozes	Plasma/urina	Urolitina A/isourolitina A/urolitina B/urolitina C	Encontrada baixa quantidade de metabólitos similares depois do consumo de romã, morango, framboesa e amora	Associado a marcadores de ácidos graxos aumenta a especificidade do biomarcador	11

QUADRO 4.1 Possíveis candidatos a biomarcadores do consumo de alimentos ou classe de alimentos

Alimento	Tipo de amostra	Biomarcador	Desvantagens	Vantagens	Referência
Nozes	Soro/urina	Ácido 5-hidroxiindole-3-acético	Derivado de serotonina também encontrado no consumo de banana	Associado a marcadores de ácidos graxos aumenta a especificidade do biomarcador	11
Amêndoa	Plasmas/Soro/Eritrócitos	Alfa-tocoferol	Tocoferol também encontrado em sementes, óleos vegetais, verduras, cereais e tomate		11
Avelã	Plasma/soro/eritrócitos	Alfa-tocoferol	Tocoferol também encontrado em sementes, óleos vegetais, verduras, cereais e tomate		11
Pistache	Soro	Beta-sitosterol	Fitoesteroide encontrado em fontes de origem vegetal		11
Pistache	Plasma/soro	Luteína-zeaxantina	Carotenoides também encontrados em diversas frutas, verduras e na gema de ovo		11
Castanha-do-pará	Plasma/urina	Selênio	Mineral encontrado em diferentes fontes de alimentos	Quantidades de selênio muito superiores a outros alimentos	11
Azeite de oliva	Plasma/células sanguíneas	Ácido oleico	Ácido graxo encontrado em outros óleos vegetais	Ácido graxo majoritário do azeite de oliva	11
Azeite de oliva extravirgem	Plasma/urina	Hidroxitirosol	Feniletanoide encontrado também em vinho tinto	Encontrada resposta dose-dependente e boa especificidade	11

QUADRO 4.1 Possíveis candidatos a biomarcadores do consumo de alimentos ou classe de alimentos

Alimento	Tipo de amostra	Biomarcador	Desvantagens	Vantagens	Referência
Azeite de oliva extravirgem	Plasma/urina	Hidroxitirosol sulfato		Metabólito do hidroxitirosol	11
Azeite de oliva extravirgem	Plasma/urina	Hidroxitirosol acetato sulfato		Metabólito do hidroxitirosol	11
Azeite de oliva extravirgem	Urina	3-O-metilhidroxitirosol		Metabólito do hidroxitirosol	11
Óleo de linhaça	Plasma/soro/ eritrócitos/plaquetas	Ácido alfa-linoleico	Ácido graxo encontrado também em outros óleos vegetais de maior consumo	Maior conteúdo de ácido alfa-linoleico comparado a outros óleos vegetais	11
Óleo de colza/canola	Plasma/plaquetas/leite materno	Ácido alfa-linoleico	Ácido graxo encontrado também em óleo de linhaça		11
Óleo de girassol	Plasma/plaquetas	Ácido linoleico	Ácido graxo encontrado também em outros óleos vegetais		11
Maçã	Urina	Phloretin		Alta especificidade ao consumo de maçã e produtos de maçã	35
Maçã	Urina	Phloretin glucuronide		Metabólito do phloretin	35
Pera	Plasma	Arbutin		Usado como biomarcador na adulteração de produtos com pera	35
Chá	Urina	Epigalocatequina galato	Polifenol encontrado também no vinho tinto		30

QUADRO 4.1 Possíveis candidatos a biomarcadores do consumo de alimentos ou classe de alimentos

Alimento	Tipo de amostra	Biomarcador	Desvantagens	Vantagens	Referência
Chá	Urina	Epigalocatequina	Polifenol também encontrado em amêndoas	Metabólitos específicos aumentam especificidade como 4'-O-metil-1-epigalocatequina	30
Chá	Urina	Epicatequina galato	Polifenol encontrado também em uvas		30
Alho	Urina	S-allylmercapturic acid			26
Alho	Alento	Allyl methyl sulfide			26
Cebola/alho	Urina	N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine		Possível biomarcador para a família *Allium*	26
Soja	Plasma/soro/urina	Genisteína		Maior conteúdo de genisteína comparado com outros alimentos	34
Soja	Plasma/soro/urina	Daidzeína		Maior conteúdo de daidzeína comparado com outros alimentos	34

A metabolômica nutricional pode mostrar como cada indivíduo metaboliza diferentes alimentos e compostos alimentares. Também permite que se observe como diferentes vias do metabolismo intermediário são afetadas por uma intervenção ou desafio dietético. Além disso, tem-se reconhecido o valor da análise das respostas a desafios dietéticos (como refeições isoladas) ou intervenções nutricionais associadas à metabolômica como ferramenta diagnóstica do fenótipo metabólico de cada indivíduo – também chamado de metabotipo (*metabotype*).[8] A compreensão da diversidade de respostas e de metabotipos é o primeiro passo para que se alcance o conhecimento necessário para gerar recomendações dietéticas personalizadas.

FUTURO DA METABOLÔMICA NUTRICIONAL

Considerando o estágio inicial da metabolômica e sua contribuição para o desenvolvimento de diversas áreas de pesquisa em nutrição, espera-se que nos próximos anos sua participação seja ainda mais relevante. Interpretar uma expressiva quantidade de dados e compreender de forma global os fatores envolvidos na modulação do perfil de metabólitos ainda é o maior desafio para a metabolômica nutricional. É necessária a atuação multidisciplinar entre especialistas em alimentos, nutrição, saúde e estatística para extrair o verdadeiro significado dos resultados gerados pelas tecnologias analíticas e de bioinformática. Apesar dos rápidos avanços, vários desafios ainda devem ser superados como: estabelecer requisitos de qualidade no processamento de dados em metabolômica; aprimorar as bases de dados em espectrometria de massas e RMN para a identificação de marcadores; aumentar a disponibilidade de substâncias padrões para confirmar a identificação de marcadores; expandir o conhecimento sobre a composição dos alimentos e o metabolismo dos compostos alimentares;

compreender a participação da microbiota no metabolismo dos hospedeiros; identificar marcadores de ingestão de alimentos com sensibilidade e seletividade.

Por sua capacidade de identificar/quantificar a presença de um grande número de compostos derivados do metabolismo endógeno ou presentes na dieta e seus metabólitos, a metabolômica nutricional tornou-se uma ferramenta indispensável para o desenvolvimento de diversas áreas da nutrição. Sua contribuição já se faz sentir e com certeza assumirá maior importância no futuro, em que a descoberta e validação de marcadores da ingestão de alimentos, marcadores do efeito de compostos dietéticos e marcadores do estado de saúde serão de grande valor para o desenvolvimento da nutrição e medicina personalizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boushey C, Harris J, Bruemmer B, Archer SL, Van Horn L. Publishing nutrition research: A review of study design, statistical analyses, and other key elements of manuscript preparation, part 1. J Am Diet Assoc. 2006;106(1):89-96.
2. Boushey CJ, Harris J, Bruemmer B, Archer SL. Publishing Nutrition Research: A Review of Sampling, Sample Size, Statistical Analysis, and Other Key Elements of Manuscript Preparation, Part 2. J Am Diet Assoc. 2008 Apr;108(4):679-88.
3. Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HWL, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using 1H-NMR-based metabonomics. Nat Med. 2002 Dec 25;8(12):1439-45.
4. Cifuentes A. Food analysis and Foodomics. J Chromatogr A. 2009 Oct;1216(43):7109.
5. Dragsted LO, Gao Q, Scalbert A, Vergères G, Kolehmainen M, Manach C, et al. Validation of biomarkers of food intake-Critical assessment of candidate biomarkers. Genes Nutr. 2018;13(1):1-14.
6. Dunn WB, Erban A, Weber RJM, Creek DJ, Neumann S, Kopka J, et al. Mass appeal : metabolite identification in mass spectrometry-focused untargeted metabolomics. 2013;44-66.
7. Fiamoncini J, Yiorkas AM, Gedrich K, Rundle M, Alsters SI, Roeselers G, et al. Determinants of postprandial plasma bile acid kinetics in human volunteers. Am J Physiol – Gastrointest Liver Physiol. 2017 Oct 1;313(4):G300-12.
8. Fiamoncini J, Rundle M, Gibbons H, Thomas EL, Geillinger-Kästle K, Bunzel D, et al. Plasma metabolome analysis identifies distinct human metabotypes in the postprandial state with different susceptibility to weight loss-mediated metabolic improvements. FASEB J. 2018;32(10):5447-58.
9. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. Comparative and Functional Genomics. 2001;2:155-68.
10. Franceschi P, Giordan M, Wehrens R. Multiple comparisons in mass-spectrometry-based -omics technologies. TrAC – Trends in Analytical Chemistry, Elsevier B.V. 2013;50:11-21.
11. Garcia-Aloy M, Hulshof PJM, Estruel-Amades S, Osté MCJ, Lankinen M, Geleijnse JM, et al. Biomarkers of food intake for nuts and vegetable oils: an extensive literature search. Genes Nutr. 2019 Dec 19;14(1):7.
12. German JB, Bauman DE, Burrin DG, Failla ML, Freake HC, King JC, et al. Metabolomics in the Opening Decade of the 21st Century: Building the Roads to Individualized Health. J Nutr. 2004 Oct 1;134(10):2729-32.
13. Gibbons H, Carr E, McNulty BA, Nugent AP, Walton J, Flynn A, et al. Metabolomic-based identification of clusters that reflect dietary patterns. Mol Nutr Food Res. 2017 Oct 1;61(10).
14. Gibney MJ, Walsh M, Brennan L, Roche HM, German B, van Ommen B. Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges. Am J Clin Nutr. 2005;82(3):497-503.
15. Kohler I, Hankemeier T, van der Graaf PH, Knibbe CAJ, van Hasselt JGC. Integrating clinical metabolomics-based biomarker discovery and clinical pharmacology to enable precision medicine. Eur J Pharm Sci. 2017;109(May):S15-21.
16. Kwon YK, Higgins MB, Rabinowitz JD. Antifolate-induced depletion of intracellular glycine and purines inhibits thymineless death in E. coli. ACS Chem Biol. 2010 Aug 20;5(8):787-95.
17. Lampe JW, Chang JL. Interindividual differences in phytochemical metabolism and disposition. Seminars in Cancer Biology. 2007;17:347-53.
18. Madurasinghe VW, Eldridge S, Bower P, Hughes-Morley A, Collier D, Forbes G, et al. Guidelines for reporting embedded recruitment trials. Trials. 2016 Jan 14;17(1).
19. Manach C, Hubert J, Llorach R, Scalbert A. The complex links between dietary phytochemicals and human health deciphered by metabolomics. Molecular Nutrition and Food Research. 2009;23:1303-15.
20. Mancano G, Mora-Ortiz M, Claus SP. Recent developments in nutrimetabolomics: from food characterisation to disease prevention. Curr Opin Food Sci. 2018;22:145-52.
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010 Mar 23;340:c869-c869.
22. Morris C, O'Grada C, Ryan M, Roche HM, Gibney MJ, Gibney ER, et al. Identification of Differential Responses to an Oral Glucose Tolerance Test in Healthy Adults. PLoS One. 2013 Aug 22;8(8).
23. Neuhouser ML, Tinker L, Shaw PA, Schoeller D, Bingham SA, Horn L Van, et al. Use of recovery biomarkers to calibrate nutrient consumption self-reports in the Women's Health Initiative. Am J Epidemiol. 2008 May;167(10):1247-59.
24. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. Xenobiotica, Taylor and Francis Ltd. 1999;29:1181-9.

25. O'Sullivan A, Gibney MJ, Connor AO, Mion B, Kaluskar S, Cashman KD, et al. Biochemical and metabolomic phenotyping in the identification of a vitamin D responsive metabotype for markers of the metabolic syndrome. Mol Nutr Food Res. 2011 May;55(5):679-90.
26. Praticò G, Gao Q, Manach C, Dragsted LO. Biomarkers of food intake for Allium vegetables. Genes Nutr. 2018 Dec 27;13(1):34.
27. Rezzi S, Ramadan Z, Fay LB, Kochhar S. Nutritional metabonomics: Applications and perspectives. Journal of Proteome Research. 2007;6:513-25.
28. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. Adv Nutr. 2014 May 1;5(3):330S-336S.
29. Ross AB, Vuong LT, Ruckle J, Synal HA, Schulze-König T, Wertz K, et al. Lycopene bioavailability and metabolism in humans: an accelerator mass spectrometry study. Am J Clin Nutr. 2011 Jun 1;93(6):1263-73.
30. Rothwell JA, Madrid-Gambin F, Garcia-Aloy M, Andres-Lacueva C, Logue C, Gallagher AM, et al. Biomarkers of intake for coffee, tea, and sweetened beverages. Genes Nutr. 2018;13(1):1-18.
31. Scalbert A, Brennan L, Manach C, Andres-Lacueva C, Dragsted LO, Draper J, et al. The food metabolome: A window over dietary exposure. Am J Clin Nutr. 2014 Jun 1;99(6):1286-308.
32. Schmidt L, Göen T. R-Limonene metabolism in humans and metabolite kinetics after oral administration. Arch Toxicol. 2017 Mar 21;91(3):1175-85.
33. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. Public Health Nutrition, Cambridge University Press. 2015;18:1292-9.
34. Sri Harsha PSC, Wahab RA, Garcia-Aloy M, Madrid-Gambin F, Estruel-Amades S, Watzl B, et al. Correction to: Biomarkers of legume intake in human intervention and observational studies: a systematic review. Genes Nutr. 2018;13(1):1-16.
35. Ulaszewska M, Vázquez-Manjarrez N, Garcia-Aloy M, Llorach R, Mattivi F, Dragsted LO, et al. Food intake biomarkers for apple, pear, and stone fruit Lars Dragsted. Genes Nutr. 2018;13(1):1-16.
36. Ulaszewska MM, Weinert CH, Trimigno A, Portmann R, Andres Lacueva C, Badertscher R, et al. Nutrimetabolomics: An Integrative Action for Metabolomic Analyses in Human Nutritional Studies. Mol Nutr Food Res. 2019;63(1):1-38.
37. Ulaszewska MM, Weinert CH, Trimigno A, Portmann R, Andres Lacueva C, Badertscher R, et al. Nutrimetabolomics: An Integrative Action for Metabolomic Analyses in Human Nutritional Studies. Mol Nutr Food Res. 2019 Jan;63(1):1800384.
38. Viant MR, Kurland IJ, Jones MR, Dunn WB. How close are we to complete annotation of metabolomes? Current Opinion in Chemical Biology, Elsevier Ltd. 2017;36:64-9.
39. Want EJ, Wilson ID, Gika H, Theodoridis G, Plumb RS, Shockcor J, et al. Global metabolic profiling procedures for urine using UPLC-MS. Nat Protoc. 2010;5(6):1005-18.
40. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of g ut microflora on mammalian blood metabolites. Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Mar 10;106(10):3698-703.
41. Yanes O, Tautenhahn R, Patti GJ, Siuzdak G. Expanding coverage of the metabolome for global metabolite profiling. Anal Chem. 2011 Mar 15;83(6):2152-61.
42. Zhou X, Gao Q, Praticò G, Chen J, Dragsted LO. Biomarkers of tuber intake. Genes Nutr. 2019;14(1):1-15.

CAPÍTULO **5**

Biomarcadores para nutrientes essenciais

Gilberto Simeone Henriques
Pedro Miguel R. Simões
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

Biomarcadores podem ser definidos como medidas parametrizadas de indicadores biológicos que por meio de amostras de sangue, urina, cabelo ou saliva conseguem representar determinada condição do indivíduo, como processos biológicos normais, processos patogênicos, respostas medicamentosas, respostas fisiológicas a estímulos, dentre outros. A depender de sua sensibilidade e dos dados que certificam a sua validade, podem ser aplicados tanto em âmbito populacional quanto individual, com maior certeza e maior eficácia, além de fornecer um meio de prever condições de forma mais segura e padronizada. Em geral, constitui-se um caminho importante para o entendimento das relações existentes entre a ingestão de nutrientes e a determinação de seu estado nutricional, além de constituir-se parâmetro para a manutenção de um organismo saudável.[40]

O conceito de biomarcador nutricional foi primeiramente proposto por Solomons há mais de 30 anos, segundo o qual pode ser definido objetivamente como um indicador bioquímico da ingestão dietética, ou do estado nutricional de um indivíduo ou população, ser um índice preditivo do metabolismo de certo nutriente, ou mesmo um marcador da consequência ou da resposta biológica à ingestão desse nutriente.[53]

Para o Instituto Nacional de Saúde Americano, 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".[31]

Potischman[74] definiu um biomarcador como "qualquer espécime biológico que seja um indicador do estado nutricional em relação à ingestão ou ao metabolismo dos constituintes da dieta. Pode ser um índice bioquímico, funcional ou clínico, que reflita o estado de um nutriente essencial, ou outro constituinte dietético".

Um biomarcador dietético ideal deveria refletir de maneira precisa a ingestão e possuir especificidade e sensibilidade para ser aplicável a qualquer população que fosse alvo de estudo. Na realidade os biomarcadores reconhecidos até o momento não se encaixam perfeitamente nessa categoria, mas são indicadores funcionais, e, mesmo que de forma discutível, têm servido como preditores mais ou menos acurados da ingestão de nutrientes e do estado nutricional de indivíduos, utilizados tanto para estudos de consumo como epidemiológicos e da biodisponibilidade de nutrientes.[69] 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 e ruídos associados aos sujeitos e aos métodos de determinação dos nutrientes nas dietas.

Em geral a natureza dos biomarcadores pode ser considerada de acordo com sua aplicação, como sendo de recuperação, preditivos, de concentração, de tempo e de repleção (Quadro 5.1). Marcadores de recuperação classicamente são os mais utilizados para corroborar a precisão e exatidão de dados epidemiológicos coletados de dietas. São exemplos os métodos da água duplamente marcada (utilizada para medidas da taxa metabólica e gasto energético total) e o método do nitrogênio urinário total, utilizado 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 cujos 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 nutrientes.[7] Esses biomarcadores não podem ser traduzidos em valores 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 uma subclasse desses, para os quais ainda não há informações plenamente confiáveis, tais como alguns compostos bioativos recentemente pesquisados como xantinas, fitoestrógenos e alguns tipos de carotenoides, ou mesmo fatores metabolômicos (enzimas ou fatores de transcrição).[32] Uma aplicação comum dos biomarcadores de concentração e repleção é a estimativa das associações entre o consumo de determinadas dietas e o risco do desenvolvimento de doenças.[74] Esse tipo de abordagem tem sido muito utilizada em estudos populacionais prospectivos de coorte, nos quais amostras biológicas são coletadas antes da instalação de determinada patologia 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 utilizando 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.

QUADRO 5.1 Definição de biomarcadores segundo suas categorias e seus empregos

Categorias de biomarcadores	Definição
Recuperação	São produtos biológicos diretamente ligados à ingestão que não são sujeitos à homeostase ou a diferenças interindividuais. São baseados na excreção após determinado período de tempo (p. ex.: nitrogênio urinário, potássio e água duplamente marcada dentre os mais conhecidos).[51] São utilizados para medir a taxa metabólica, o gasto energético total, a ingestão de proteínas, entre outros.
Concentração	São biomarcadores ligados à ingestão, mas que só são capazes de mostrar a concentração do nutriente e não a ingestão total, em razão da influência do metabolismo e das características pessoais (idade, sexo, estilo de vida, peso, alimentação) que interferem na absorção e na concentração.[51]
Reposição	São diretamente ligados aos biomarcadores de concentração, no qual se diferem, pois fazem referência a produtos em que as informações dos bancos de dados não são disponíveis, ou ainda não são suficientes, como: aflatoxinas, fitoestrogênios ou outros biomarcadores mais recentes.[32]
Tempo/exposição	São biomarcadores baseados na ingestão alimentar, levando em consideração o tempo de exposição, curto (referentes a horas/dias), médio (referente a dias/meses) ou crônica (referentes a meses/anos) que ajudam na mensuração da ingestão dietética.[69]

QUADRO 5.1 Definição de biomarcadores segundo suas categorias e seus empregos	
Categorias de biomarcadores	**Definição**
Preditivos	Biomarcadores relacionados à ingestão, semelhantes aos de concentração, mas com uma elevada correlação tempo-resposta.[51]

Há que se considerar que as concentrações de substâncias medidas no sangue ou em outras amostras biológicas devem ser decompostas em uma série de metabólitos, originários de modificações sofridas durante o processo de absorção, influências da microbiota intestinal (bioconversão, liberação de componentes ativos da dieta, circulação entero-hepática), interações entre nutrientes no lúmem 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 indivíduos relativo a micronutrientes podem servir tanto como padrões comuns de diagnóstico quanto para 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-se 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 (e.g. suplementando-se zinco é possível aumentar a expressão da enzima conversora de angiotensina testicular e consequentemente otimizar o processo de fertilização).[79]

Portanto, torna-se fundamental perguntar quais biomarcadores de fato são capazes de refletir mudanças no estado nutricional. Para tanto, seus estudos de validação têm mantido o foco nas evidências que demonstram que ao modificar a ingestão do micronutriente, o biomarcador é de tal maneira sensível, que também altere sua concentração ou conformação. Há que 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 no qual, mediante uma determinada concentração em compartimentos do organismo, um marcador passa a indicar uma condição patológica ou mesmo de carência nutricional.[26]

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 para 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 tais como: Esse marcador serve como um parâmetro de avaliação do estado nutricional intra e interindividual? Há evidências que a deficiência do nutriente e consequente menor expressão do biomarcador, seja relacionada a menor eficiência? Qual a relação dose-resposta de um biomarcador perante variações no estado nutricional relativo a 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 positivamente ou negativamente a medida de biomarcadores dietéticos. Esses fatores encontram-se sumarizados no Quadro 5.2.

NOVOS BIOMARCADORES BASEADOS NAS "ÔMICAS" – NUTRIGENÔMICA, PROTEÔMICA LIPIDÔMICA E METABOLÔMICA

Com o advento da nutrigenômica, que se ocupa em verificar como os componentes da dieta influenciam a transcrição de genes, a expressão de proteínas e o metabolismo (Figura 5.1), 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. O Quadro 5.3 sugere uma classificação desses biomarcadores de acordo com os diferentes níveis de detecção molecular.

Alguns exemplos disso, sobre os quais já há evidências, mas que necessitam de ampliação de dados analíticos em diferentes populações, são o folato e o gene MTHFR (metiltetrahidrofolatoredutase), a vitamina D e gene VDR (receptor de vitamina D), e o ferro com o gene HFE (hemocromatose). Todos eles são bons candidatos a biomarcadores nutricionais em nível molecular, que podem com alto grau de sensibilidade refletir a exposição dietética aos nutrientes e que sugerem fortemente que a validade de alguns biomarcadores dietéticos populacionais ou individuais podem estar relacionados à carga genética ou a outras características correlatas.[48]

QUADRO 5.2 Fatores que podem afetar a medida e a utilização de biomarcadores em estudos individuais e populacionais[47]

Variabilidade genética	▪ Genes que podem afetar os modelos de ingestão dietética, sabor, atração por tipos específicos de alimentos ou grupos de alimentos. ▪ Variação biológica da absorção de nutrientes, metabolismo, reciclagem tecidual e excreção. ▪ Variação epigenética e interações gene-gene.
Fatores fisiológicos ou do estilo de vida	▪ Fumar, consumir álcool, exercício físico, gênero, idade, peso e tamanho corporal, *status* socioeconômico. ▪ Influência da microbiota do colón (bioconversão, liberação de compostos bioativos da dieta). ▪ Circulação entero-hepática dos nutrientes (e.g. fitoestrógenos, ligninas). ▪ Desordens metabólicas ou inflamatórias, estresse, doenças ocultas ou mal diagnosticadas.
Fatores da dieta	▪ Tamanho ou frequência de consumo de um determinado tipo de nutriente. ▪ Interações nutriente-nutriente. ▪ Biodisponibilidade do nutriente, influência da matriz alimentar.
Qualidade e quantidade da amostra biológica	▪ Tipo de amostra coletada para a análise de biomarcadores (e.g. sangue total, plasma, soro, urina). ▪ Condições da coleta da amostra, transporte, tratamento, condições de estocagem, tempo de estocagem. ▪ Variações diurnas, entre dias da semana ou de estações do ano.
Metodologia analítica utilizada	▪ Precisão, exatidão, limites de detecção da técnica analítica eleita. ▪ Variações interlaboratoriais do método utilizado.

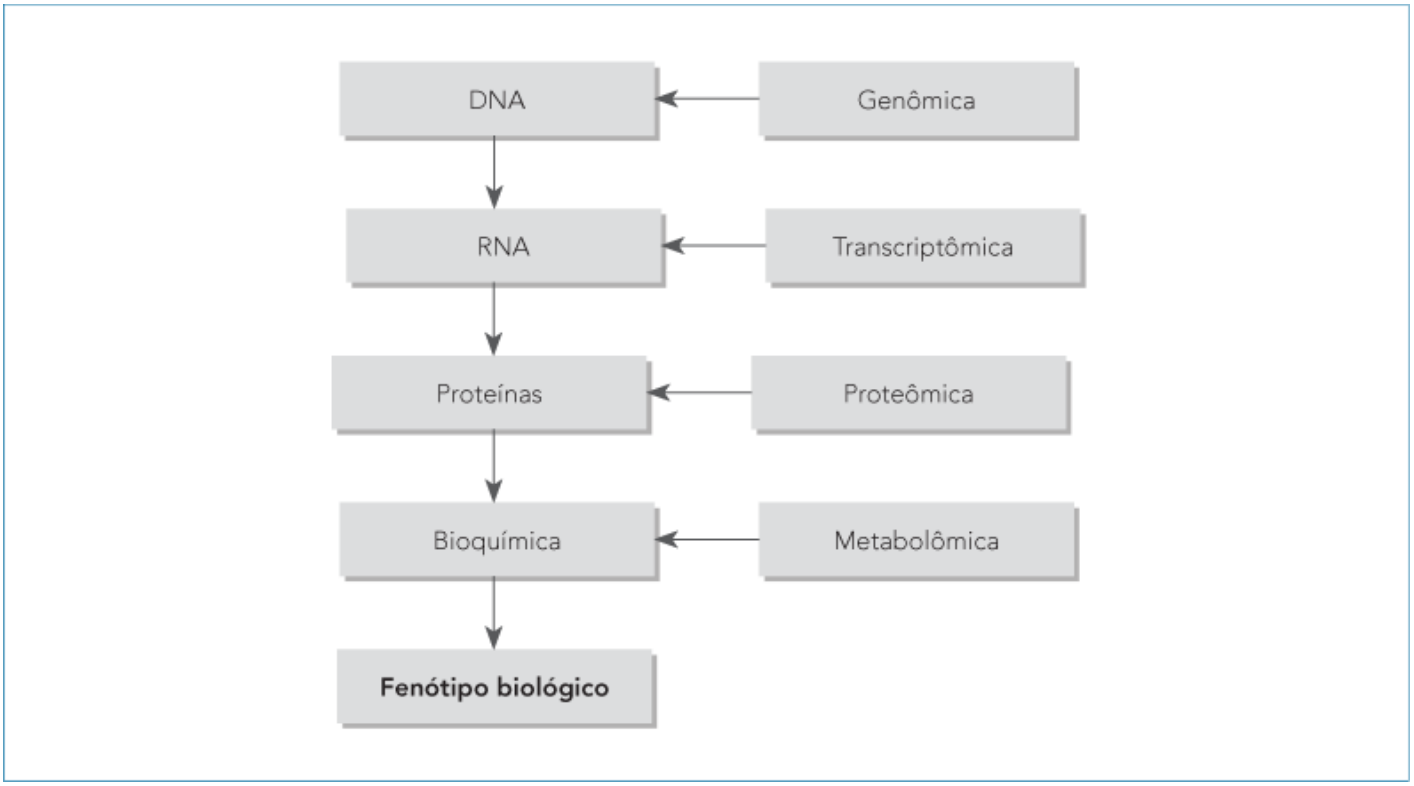


FIGURA 5.1 Domínios de investigação molecular, segundo o tipo de biomolécula e sua expressão

QUADRO 5.3 Classificação dos novos biomarcadores baseados em "ômicas"	
Biomarcadores genéticos	São baseados em mudanças do DNA, principalmente polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP). Ex: polimorfismos na enzima lactase (LCT).
Biomarcadores epigenéticos	São biomarcadores baseados nos principais reguladores epigenéticos: metilação de DNA e modificação de histonas. Ex: hiper ou hipometilação do DNA de genes específicos dependente da ingestão alimentar; nível de circulação de microRNAs associados com doenças nutricionais.
Biomarcadores transcriptômicos	São baseados na diferença de expressão do RNA de determinados genes. Ex: diferenças no perfil de expressão gênica apresentadas por indivíduos seguindo a dieta mediterrânea comparados a outros que não a seguem.
Biomarcadores proteômicos	São baseados no estudo do proteoma. Ex: análise do proteoma de participantes em dietas com baixa de folato, e participantes controles.
Biomarcadores lipidômicos	São baseados no estudo da lipidômica. Ex: perfil lipidômico do plasma humano em pacientes com DM2 em dietas com alto teor de gordura *versus* alto teor de carboidratos.
Biomarcadores metabolômicos	Baseado no estudo do proteoma. Ex: o perfil urinário de 1H NMR em sujeitos seguindo a dieta mediterrânea em comparação com sujeitos seguindo dieta com baixo teor de gordura.

Outra família de genes que tem sido recentemente colocada no foco da discussão dos biomarcadores genômicos são as sirtuínas (SIRTS), descobertas em 1990, sendo inicialmente referidas como diacetilases classe III NADC dependentes, conservadas no processo evolutivo, com influências em diversas doenças degenerativas relacionadas com o envelhecimento, como câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas, dentre outras.[85] Atualmente, estudos apontam uma forte relação da expressão dessa família de genes com o envelhecimento, de forma positiva, relacionado à longevidade, e a uma variedade de processos celulares, que vão desde o metabolismo energético até a resposta ao estresse oxidativo.

Esse é um gene que já foi encontrado em diversos organismos, de leveduras e bactérias a seres humanos, mas nem sempre da mesma forma. O genoma humano consegue codificar sete tipos de sirtuínas que são categorizadas em grupos de I a IV.[65] Dentro destes, o grupo SIRT1 tem sido associado ao aumento da gliconeogênese, da mobilização de gorduras, da secreção de insulina e da regulação de oxidação de ácidos graxos no fígado,[34] sendo ainda capaz de inibir a glicólise.[62,63,77,78] Estudos *in vivo* demonstraram que a restrição calórica regula os níveis da proteína SIRT1 em tecidos de mamíferos, tais como músculo, cérebro, tecido adiposo e rim. No tecido adiposo branco, Sirt1 mostrou desacetilar e inibir o PPAR gama. Esse receptor nuclear, induzido por ácidos graxos, ativa a síntese de gordura e a adipogênese. Assim, a inibição do PPAR por Sirt1 levou à perda de gordura. Uma diminuição no tecido adiposo geralmente diminui a relação leptina/adiponectina, favorecendo a sensibilidade à insulina e correlacionando-se a um envelhecimento saudável. Estudos adicionais mostraram que a relação entre a restrição calórica e os genes SIRT2 de leveduras sugere um caminho no qual a restrição calórica afeta a respiração, na forma de um subproduto NAD^+, enquanto reduz os níveis de seu par oxidado (NADH). O NADH inibe a sirtuína, afetando a razão NAD^+/NADH da célula, que por sua vez influencia profundamente a atividade do SIRT2.[80]

Em se tratando do próximo nível molecular, com o avanço das técnicas analíticas como a espectrometria de massa, foi possível estabelecer análises extremamente refinadas do produto da expressão gênica, seja no que tange aos aspectos qualitativos como quantitativos. Um biomarcador proteômico é um marcador associado à condição de determinada proteína que é capaz de representar processos biológicos normais, de doenças ou de respostas a intervenções.[61] Tais biomarcadores são ainda capazes de expressar o metabolismo e a regulação de nutrientes, além de esclarecer o papel de diversas substâncias bioativas sobre os sistemas de defesa imunológica, antioxidante e na apoptose celular.[92] Tais tipos de biomarcadores e as técnicas físico-químicas e moleculares de quantificá-los elevam o patamar de uso dessas ferramentas como preditoras de doenças degenerativas ainda em estágios iniciais, com base na avaliação dessas proteínas em nível celular e molecular.[19,28,86]

A pesquisa da proteômica avançada investiga o metabolismo de nutrientes (síntese e catabolismo) e regulação, transporte de nutrientes, metabolismo de nutrientes em tecidos específicos, o papel de substâncias bioativas, minerais e moléculas orgânicas essenciais, no crescimento, transdução de sinal, defesa celular contra estresse oxidativo, proliferação e diferenciação celular, apoptose e expressão gênica induzida em resposta a nutrientes e outros fatores dietéticos.[92]A proteômica tem a vantagem sobre os microarranjos de cDNA de quantificar o produto funcional da expressão gênica (a proteína) e permite a identificação de certas modificações que podem estar relacionadas à ativação ou inativação de proteínas por influência ou controle de intervenções dietéticas. Trata-se de uma tecnologia central em pesquisas nutricionais pós-genômicas para avaliar os efeitos da composição da dieta, nutrientes específicos e componentes não nutrientes no genoma e no metabolismo dos mamíferos.

No terceiro e mais complexo nível de integração de marcadores encontra-se a metabolômica. Esta pode ser definida como o estudo dos metabólitos provenientes dos processos fisiológicos, sendo estes úteis para fornecer uma imagem mais completa do metabolismo humano de forma individualizada,[30] permitindo que não só o metabolismo seja observado, mas também os resultados das intervenções realizadas. Permite, por suas técnicas analíticas refinadas e de alto poder de resolução, ampliar a pesquisa com novos componentes alimentares cujos dados de inter-relação com o metabolismo são pouco definidos ou de difícil exploração.

Estudos de coorte com grandes amostras como o Predimed (*Prevención con Dieta Mediterránea*), financiado pelo governo espanhol em 2013 e com 7.447 indivíduos observados por 5 anos, têm utilizado a metabolômica para a detecção de novos biomarcadores de ingestão. Em um dos recortes, foi avaliado o efeito da intervenção com a dieta mediterrânea (suplementada com azeite extravirgem ou nozes) em uma subamostra de participantes não diabéticos. Foram examinados perfis urinários dos sujeitos por ressonância

magnética (NMR de H^1), no início e após 1 e 3 anos de acompanhamento. Em comparação com o grupo de controle (dieta com baixo teor de gordura), os resultados mais relevantes encontrados para os grupos que ingeriram a dieta mediterrânea foram a identificação de um perfil característico relacionado com o metabolismo dos carboidratos (3-hidroxibutirato, citrato, e cis-aconitato), creatina, creatinina, aminoácidos (prolina, N-acetylglutamina, glicina, aminoácidos de cadeia ramificada, e metabólitos derivados), lípidios (ácido oleico e subérico), e cometabólitos microbianos (fenilacetilglutamina e p-cresol). Esses resultados mostraram que a aplicação da metabolômica baseada em resultados de NMR tornou possível a classificação dos indivíduos em relação ao seu padrão alimentar, bem como mostrando a resposta em relação a intervenções dietéticas específicas.[19]

Uma das variantes importantes da metabolômica, a lipidômica tem ganhado grande destaque na literatura e parece ser um dos mais promissores braços de pesquisa aplicada na área. Trata-se da análise quantitativa e qualitativa dos componentes lipídicos do soro, do plasma, dos tecidos, do corpo inteiro ou de células específicas. Lipídios são metabólitos essenciais que têm muitas funções celulares cruciais e podem fornecer uma leitura direta do estado metabólico celular. O conteúdo lipídico total em uma célula é chamado de lipidoma. A lipidômica está focalizada na identificação completa e quantificação de todos os lipídios e na caracterização de suas interações com outros lipídios e proteínas, bem como expressão proteica associada com o metabolismo lipídico e função, regulação gênica em resposta a uma estimulação ou perturbação.[35]

Esse braço aparentemente forte da metabolômica fornece uma ferramenta poderosa para o desenvolvimento de biomarcadores lipídicos, sobretudo para o estudo de estados de doença. É importante ressaltar que essa abordagem nos permite rastrear o metabolismo celular, quantificando as mudanças de classes individuais de lipídios, subclasses e espécies moleculares que refletem as diferenças metabólicas. Como as vias e redes do metabolismo lipídico têm sido extensivamente estudadas,[35] quaisquer alterações nas quantidades lipídicas podem, simultaneamente, revelar variações de diferentes graus nas concentrações enzimáticas, atividades e/ou padrões de expressão gênica.

A lipidômica usa os princípios e técnicas da química analítica para estudar o conteúdo lipídico completo de uma célula, que é conhecido como lipidoma. Técnicas lipidômicas baseadas em espectrometria de massa (MS), como cromatografia líquida acoplada do espectro de massa, lipidômica *shotgun*, espectrometria de massa de imagem e mobilidade iônica, são as mais promissoras e utilizadas pela lipidômica. Permitem o conhecimento das vias e redes metabólicas lipídicas, associadas a ferramentas de bioinformática, que têm se tornado essenciais para o estudo do metabolismo lipídico. As aplicações da lipidômica para o estudo do metabolismo lipídico ampliam a compreensão dos mecanismos moleculares que sustentam os estados de doença metabólica, considerando o aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis.

O Quadro 5.4 mostra resumidamente as funções metabólicas individuais de diferentes classes de lipídios, sendo todos eles elegíveis como possíveis biomarcadores na lipidômica, à medida que as técnicas analíticas avançam.

QUADRO 5.4 Biomoléculas elegíveis como marcadores lipidômicos[95]

Componentes da membrana:
▪ Glicerofosfolipídios de colina (incluindo todas as subclasses) (PC)
▪ Glicerofosfolipídios de etanolamina (incluindo todas as subclasses) (PE)
▪ Fosfatidilinositol (PI)
▪ Fosfatidilglicerol (PG)
▪ Ácido fosfatídico (PA)
▪ Fosfatidilserina (PS)
▪ Esfingomielina (SM)

QUADRO 5.4 Biomoléculas elegíveis como marcadores lipidômicos[95]
▪ Cardiolipina (CL)
▪ Colesterol
▪ Galactosilceramida (GalCer)
▪ Glucosilceramida (GluCer)
▪ Glicolipídios
▪ Sulfatidil Sulfatida
▪ Gangliosídios
Armazenamento de energia e metabolismo:
▪ Ácidos graxos não esterificados (Nefa)
▪ Triacilglicerol (TAG)
▪ Diacilglicerol (DAG)
▪ Monoacilglicerol (MAG)
▪ Acil-CoA
▪ Acilcarnitina
Sinalização:
▪ Todos os lisolipídios
▪ DAG
▪ MAG
Sinalização:
▪ Acil-CoA
▪ Acilcarnitina
▪ NEFA
▪ Eicosanoides e outros ácidos graxos oxidados
▪ Ceramida
▪ Esfingosina
▪ Esfingoide-1-fosfato (S1P)
▪ Psicossina
▪ Esteroides
▪ N-acil etanolamina
Outras funções especiais:

QUADRO 5.4 Biomoléculas elegíveis como marcadores lipidômicos[95]
▪ Plasmalogênio (antioxidante)
▪ Acilcarnitina (transporte lipídico)
▪ CL (respiração mitocondrial)
▪ PS (cofator, substrato de síntese de PE)

BIOMARCADORES, BIOACESSIBILIDADE 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 dieta e externos.

Um método para se entender a biodisponibilidade é olharmos para o passo que a antecede, a bioacessibilidade. Esta é definida como a quantidade de um nutriente ingerido que está disponível para absorção no intestino após a digestão. Sendo assim, certa quantidade de um constituinte alimentar que está presente no intestino, como consequência da liberação desse constituinte da matriz sólida do alimento, estará apta a atravessar a barreira intestinal. Nesses termos, a biodisponibilidade depende estritamente da bioacessibilidade.

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 gastrintestinal durante o processo digestório, estando pois bioacessível, pode então ser ligado e captado por estruturas ligadas à mucosa intestinal em diferentes regiões absortivas, transferido para o meio interno por meio da transposição ao longo da membrana da borda em escova por transportadores transcelulares ou paracelulares para a circulação portal, sistêmica ou linfática, distribuído então em lotes circulantes (*pools*) que atingirão tecidos-alvo onde serão sequestrados para funções metabólicas ou estocados para posterior utilização. Finalmente, o que não for nem utilizado e nem estocado estará disponível para excreção pelas vias renal, hepatobiliar ou intestinal.[2]

Com base nessa 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 ou são provenientes de amostras de pequeno porte, utilizam padronização metodológica duvidosa ou contém grande variabilidade e ruído, imprimindo graus razoáveis de incerteza às mensurações realizadas e pouca fidedignidade aos dados encontrados. Considerando-se 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 gastrintestinal. Se por um lado esse parâmetro é mais confiável e simples de mensurar, traz consigo uma série de dúvidas quanto ao real aproveitamento dos nutrientes após a etapa absortiva, 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. Estas incluem diferenças interindividuais, de adaptação fisiológica a determinado componente da dieta, expressão 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 uma determinada população, utilizados para

inferir fenômenos observados em outra (e.g. dados obtidos em adultos sendo utilizados para aplicação em crianças, de homens para mulheres etc.[8]

Dentro dos processos que levam à mensuração da biodisponibilidade, o estabelecimento de biomarcadores, ou seja, moléculas mensuráveis que podem definir o *status* de um determinado nutriente, e marcar seus pontos de corte, ou seja, o intervalo padrão no qual pode-se considerar "normal" ou "adequado" o nível de uma dada substância ou elemento químico no organismo.

O Institute of Medicine[44] define um ponto de corte para um biomarcador como uma medida quantitativa especificada usada para demarcar a presença ou ausência de uma condição relacionada à saúde, frequentemente usado em medidas de interpretação obtidas de análises que utilizam como material biológico o sangue e seus componentes.

Os pontos de corte geralmente refletem o estado de saúde da população e são necessários para traduzir, estratificar e distinguir com segurança o espectro de resultados que representa e demarca a deficiência ou excesso, obtido de uma análise de biomarcadores.[50,75]

A existência ou demarcação mais precisa dos pontos de corte são importantes para a tomada de decisão em relação aos padrões de cuidados ou programas baseados em evidências, e são importantes para comparar dados entre estudos, regiões e países.[83]

Os métodos utilizados para identificar um ponto de corte raramente são documentados na literatura, e os pontos de corte ótimos são frequentemente escolhidos de maneira não muito sistemática – às vezes selecionados estrategicamente para minimizar o valor de p e melhorar a significância estatística relacionada aos desfechos do fator prognóstico.[1,8]

Idealmente, um ponto de corte distingue com precisão indivíduos com valores ideais daqueles com valores subótimos. Em situações reais, no entanto, os valores nas áreas deficiente e ótima geralmente são categorizados corretamente, mas o *status* daqueles na área de deficiência subclínica é de difícil interpretação e muitas vezes leva a classificações errôneas.[72]

Uma opção é usar a abordagem da "zona cinzenta", o que implica fornecer dois pontos de corte separados por uma zona cinzenta.[76]Nesse método, o primeiro ponto de corte é escolhido para incluir a quase certeza da deficiência, e o segundo ponto de corte é escolhido para excluir a quase certeza de deficiência.[10] Quando os valores dos biomarcadores caem na zona cinza (sugerindo deficiência subclínica), ferramentas de avaliação adicionais podem ser usadas para validar os resultados. Essa opção resulta em menor perda de informação e parece ser mais útil do que o resultado binário dos extremos historicamente utilizados.[10,76]

Os pontos de corte representam uma referência em relação a quais intervenções, que tipo de vigilância e levantamentos em nível clínico e populacional devem ser medidos e qual o espectro de sua representatividade. Quando os pontos de corte são inconsistentes, o que mede pode e deve ser contestado. Os resultados encontrados são classificados como "bons" e "ruins", distinguindo assim pessoas com problemas nutricionais de pessoas saudáveis. Eles são importantes para nos ajudar a aproximar o que sabemos na teoria, com o que é possível realizar na prática em intervenções e analisar os resultados obtidos.[83] O problema crucial está em definir pontos de corte passíveis de validação e acreditação, visto que há uma enorme variação metabólica inter e intrapessoal dentro dos estudos, de modo que há uma grande dificuldade em encontrar valores que sirvam para todas as pessoas com a mesma sensibilidade e especificidade.

Como exemplo do desafio para se determinar pontos de corte, pode-se citar os biomarcadores para a vitamina B12. As inconsistências na literatura para os pontos de corte para biomarcadores de vitamina B12 podem ser atribuídas a uma variedade de fatores, incluindo a falta de um padrão ouro, se 2 ou 3 desvios-padrão de uma média de referência foram usados para definir o ponto de corte, e a população da qual a distribuição foi obtida.[4,12,93]Dependendo do ponto de corte, a prevalência de deficiência de vitamina B12 pode ser tão baixa quanto 3% ou tão alta quanto 26%.[94]Da mesma forma, os pontos de corte do ácido metilmalônico são bastante variáveis, e a literatura relata pontos de corte variando de 210 a 480 nmol/L, às vezes até dentro dos mesmos métodos laboratoriais.[12] A validade das concentrações séricas de vitamina B12 como biomarcadores do *status* da vitamina B12 tem sido questionada há algum tempo.[44] Aproximadamente 2,5 a 5,2% dos pacientes diagnosticados com deficiência de vitamina B12 têm valores normais espúrios (> 148 pmol/L).[42,44] Entretanto, 20 a 40% dos idosos apresentam concentrações baixas de vitamina B12 sérica, mas nenhum sinal clínico ou metabólico de deficiência de vitamina B12.[11,93] O descompasso entre os pontos de corte séricos de vitamina B12 e a presença de deficiência ou suficiência complica a interpretação dos

dados de *status* da vitamina B12 em populações e dificulta a comparação. As pesquisas para descoberta de novos biomarcadores que sejam confiáveis para a medida do estado nutricional real de um micronutriente devem necessariamente passar pela mensuração correta da sua biodisponibilidade, ou pelo menos da melhor aproximação possível, reduzindo ao máximo as incertezas a ele atribuídos. Deve ser apresentado de forma clara com 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 a disponibilidade de um nutriente quando em processo de interação com as estruturas fisiológicas.

Biomarcadores de zinco

O zinco (Zn) é um metal necessário a múltiplos processos metabólicos como íon estrutural, regulador ou catalítico. A homeostase desse metal, seja ao nível celular, tecidual ou de corpo inteiro, é rigorosamente controlada para manter as funções metabólicas em uma ampla faixa de ingestão, dificultando a avaliação da insuficiência ou do excesso de zinco. O Painel de Especialistas em Zinco do BOND (Biomarcadores de Nutrição para o Desenvolvimento)[53] recomenda três medições para estimar o estado nutricional de zinco: ingestão de zinco na dieta, concentração de zinco no plasma e altura para crianças em crescimento e desenvolvimento. Dados insuficientes estão disponíveis sobre as respostas de zinco de cabelo, urina, unha e sangue a mudanças no zinco dietético para recomendar esses biomarcadores para avaliar o *status* de zinco. Dos indicadores funcionais potenciais do zinco, o crescimento é o único recomendado até o momento.

Zinco no plasma e nos eritrócitos

O zinco é um exemplo de metal de transição para o qual durante muitos anos, por ausência de técnicas analíticas de execução e custo viáveis, teve sua mensuração limitada a parâmetros de baixa sensibilidade, tais 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 tem como objetivo mensurar o 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, ingestão de fitato), mas são insuficientes para explicar outros parâmetros de biodisponibilidade, uma vez que mostram pouca correlação com a excreção endógena de zinco e possíveis inibidores da sua absorção tais como EDTA, cálcio e ferro.[13] Embora esses argumentos sejam bastante convincentes para colocar em xeque esses parâmetros isoladamente como biomarcadores elegíveis da biodisponibilidade de zinco, há que se considerar que são relativamente fáceis de mensurar e a um custo acessível. Os valores médios padrão para a medida de zinco no plasma é de 75 a 110 μg/dL e para o zinco no eritrócito é de 40 a 44 μg/g de memoglobina (Hb).

Particularmente, as concentrações plasmáticas de zinco são responsivas à ingestão muito baixa na dieta e à suplementação do metal. Elas também mudam com alterações no equilíbrio de zinco no corpo inteiro e sinais clínicos de sua deficiência. Os pontos de corte do zinco plasmático estão disponíveis para identificar indivíduos e populações em risco de deficiência. No entanto, existem limitações no seu uso para avaliar o estado nutricional dos indivíduos em relação ao zinco. As concentrações plasmáticas respondem menos ao zinco suplementar fornecido em alimentos do que a um suplemento administrado entre as refeições, há considerável variabilidade interindividual quando o zinco é alterado na dieta, e as concentrações circulantes são influenciadas pelo consumo recente de refeições, a hora do dia, na presença de inflamação e de concentrações de certos medicamentos e hormônios.

Dados obtidos em diferentes populações, demonstram a larga variabilidade dos valores encontrados para o zinco no plasma e nos eritrócitos. Nogueira e Cozzolino (2003)[64] 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 e Cozzolino (2004)[55] também encontraram valores de zinco no plasma e no eritrócito diminuídos em crianças obesas. Marques e Cozzolino (2006)[56] verificaram uma diminuição significativa nos níveis eritrocitários de zinco de indivíduos com síndrome de Down (média de 36 μg Zn/g Hb em portadores de Down). Essa diminuição não foi acompanhada de mudanças no zinco plasmático.

Cominetti e Cozzolino (2006)[16]relataram níveis plasmáticos e eritrocitários limítrofes de zinco em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (média de 65 µg/dL no plasma e 40 µg/g de Hb nos eritrócitos, respectivamente). Mafra e Cozzolino (2004),[54] estudando pacientes com doença renal, encontraram concentrações limítrofes de zinco no plasma (média de 74 µg/dL) e um aumento significativo nas concentrações de zinco eritrocitário (média de 49 µg/g Hb). Pedrosa e Cozzolino (1993),[71]mensurando o zinco no plasma de crianças diabéticas, se depararam com níveis plasmáticos elevados (média de 105 µg/dL) associados à elevada excreção urinária do metal. Henriques (2005),[38] em estudo experimental com ratos jovens cuja ração era deficiente em zinco, encontrou valores médios de a 48 µg/dL de zinco no plasma e uma eventual conservação do zinco eritrocitário com média de 42 µg/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, com as quais mantém intensa atividade bioinorgânica. No Quadro 5.5 podemos visualizar algumas das mais importantes estruturas até o momento estudadas e com nível de evidência alto em relação à dependência da ligação de átomos de zinco. Em seguida utilizaremos para ilustrar essa relação, o exemplo das metalotioneínas (MT´s) e da enzima conversora de angiotensina (ECA).

Metalotioneínas

As metalotioneínas (MT's), proteínas de baixo peso molecular e ricas em enxofre (S) (em virtude do seu 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 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 vivos.[27]

A constante de dissociação média das Zn7-MT's 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 metalotioneínas contendo esse metal servem como doadoras de zinco para apoenzimas nele deficientes, restaurando sua atividade catalítica. Um exemplo dessa propriedade importante das metalotioneínas pode ser visualizado na transferência de íons metálicos para a glutationa peroxidase (GSH-Px) ou para a timulina em animais de laboratório.[73]

QUADRO 5.5 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

Maior importância foi dada ao zinco e à sua regulação pelas metalotioneínas 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 leveduras.[91]

Baseando-se nos estudos anteriores, nos quais se observou que em tecidos de ratos a síntese de RNA mensageiro (mRNA) para metalotioneínas é diretamente proporcional à ingestão alimentar de zinco, Sullivan e Cousins[84] determinaram que um ensaio experimental baseado na medida das concentrações de mRNA para metalotioneínas serviria como um indicador da ingestão de zinco e provavelmente do estado nutricional do zinco em seres humanos. Teria-se assim uma medida baseada na regulação trancricional 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 mRNA.

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), os autores[84] avaliaram a possibilidade de empregar o mRNA 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 metalotioneínas modificam-se em resposta ao zinco alimentar ingerido, ou seja, o zinco é um indutor direto da expressão do mRNA também em seres humanos. O mRNA para metalotioneínas em monócitos, assim como a medida das concentrações de metalotioneínas 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 tal avaliar a responsividade do mRNA de metalotioneínas de monócitos à depleção e a 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 metalotioneínas e sua deficiência é provavelmente a única condição capaz de reduzi-las. As concentrações plasmáticas de metalotioneínas são reduzidas para valores 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, portanto deve ser interpretada com cuidado e não deve ser tomada unicamente para o diagnóstico da deficiência de zinco. Se as concentrações desse mineral e de metalotioneínas no plasma estiverem baixas, a deficiência de zinco poderá então ser confirmada.[15]

De maneira mais significativa que no plasma, as metalotioneínas 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, descoberta em 1954, por meio de sua detecção no plasma de equinos[81] é uma metaloprotease (dipeptidil carboxipeptidase) dependente de zinco, que catalisa a hidrólise de dipeptídeos carboxi-terminais com base em 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. Já a isoforma testicular da enzima conversora de angiotensina, isolada e sequenciada a partir da obtenção do DNA complementar (cDNA), é um polipeptídeo constituído de 732 resíduos de aminoácidos, incluindo-se um peptídeo sinalizador amino-terminal de 21 resíduos de aminoácidos. Os primeiros 67 aminoácidos da ECA testicular são exclusivos dessa isoforma, caracterizando uma extremidade amino-terminal diferente entre as duas isoformas, enquanto que o restante da proteína é idêntica à metade carboxi-terminal da enzima sistêmica.

Em estudos nos quais a deficiência de zinco foi induzida em ratos pré-púberes, a expressão da ECA, EC 3.4.15.1, 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 enzima conversora de angiotensina em sua isoforma testicular. Estudando a transcrição do RNA mensageiro (mRNA) que codifica para a ACE testicular, Stallard e Reeves (1997)[82] concluíram que a deficiência de zinco em ratos adultos pode levar à redução do RNA mensageiro (mRNA) que codifica para a ACE. Consequentemente, a queda da atividade da enzima está diretamente associada à diminuição de sua concentração. Henriques (2001),[39] em estudo sobre o efeito da suplementação com zinco sobre a indução de metalotioneínas, encontrou níveis expressivos dessa 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 às custas da diminuição da concentração de zinco nos fêmures dos animais, sugerindo uma redistribuição do *pool* de zinco para tecidos em que há maior síntese e expressão de metaloproteínas e metaloenzimas. As metalotioneínas, particularmente por suas baixas constantes de dissociação, são as grandes responsáveis pelo fornecimento de átomos de zinco para proteínas como as CRIP's nos enterócitos e fatores de trancrição 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. Dentre estas se encontram: 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, consequentemente aumentando o conhecimento a respeito de sua biodisponibilidade.

Estudos conduzidos no Brasil comprovaram a eficiência e a sensibilidade da técnica de RT-PCR para a detecção da expressão gênica da isoforma testicular da enzima conversora de angiotensina como parâmetro das quantidades de zinco administradas pela dieta e consequentemente do estado nutricional de zinco em um tecido-alvo (Figuras 5.2 e 5.3).[38]

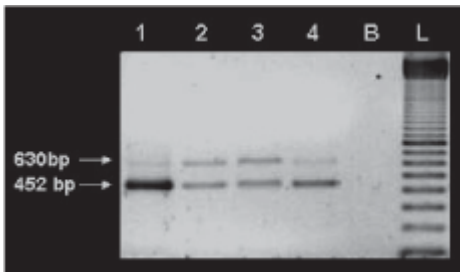


FIGURA 5.2 Eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos de PCR dos genes da GAPDH (452 bp) e da ECA testicular (630 bp) gerados com base no cDNA sintetizado do RNA total de amostras de um grupo de animais deficientes em zinco.

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

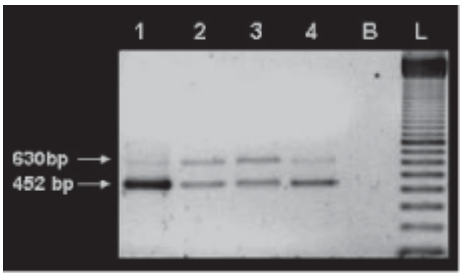


FIGURA 5.3 Eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos de PCR dos genes da GAPDH (452 bp) e da ECA testicular (630 bp) gerados com base em cDNA sintetizado do RNA total de amostras de um grupo de animais suplementados com zinco.

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 avaliação 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 propriedades bioinorgânicas, tem sido ao longo dos tempos um dos metais mais bem estudados e para o qual há 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 de fonte endógena, ou seja, do compartimento circulatório de células vermelhas.[42,66]Cerca de 1 a 2 mg de ferro é absorvido 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, dentre outras, que são supridas pelo mecanismo de reciclagem endógena do ferro.[14]

Deve-se levar em consideração também que o ferro dietético encontra-se sobre 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 contribua com 10 a 15% do total de ferro consumido em populações que consomem carne, mas em virtude de sua melhor absorção (entre 15 a 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 dieta.[57]

Como a deficiência de ferro sempre foi muito prevalente e considerada um problema grave de saúde pública, o estabelecimento de biomarcadores para o 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-se que a carência de ferro ocorre no organismo progressivamente em três estágios, um primeiro no qual há a depleção dos estoques de ferro, o que representa um período de maior vulnerabilidade em relação ao balanço marginal de ferro, podendo progredir até uma deficiência mais grave; um segundo estágio no qual 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 um terceiro; e último estágio, no qual tem-se a anemia ferropriva propriamente dita com diminuição drástica das concentrações de hemoglobina, fazendo-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 populações.[68]

Ferro nos eritrócitos e em outras células sanguíneas

Dosagem dos índices hematimétricos e de hemoglobina

São os indicadores que primeiro sinalizam uma possível anormalidade. O VCM, que avalia o tamanho dos eritrócitos, apesar de não ser específico para a deficiência de ferro, em associação com o índice CHCM e com a hemoglobina corpuscular média (HCM), pode refletir a quantidade relativa de hemoglobina no eritrócito médio.[43]

O índice de anisocitose (ou RDW – *red cell distribution width*) pode auxiliar na diferenciação entre anemia ferropriva e beta-talassemia heterozigótica, ambas anemias microcíticas. Na anemia ferropriva, em geral, as hemácias microcíticas possuem uma variabilidade no grau de redução do seu tamanho, com um valor de RDW mais elevado do que na beta-talassemia heterozigótica, na qual o grau de microcitose em geral é maior e mais homogêneo. Os valores de referência vão de 11 a 14.[33]

Apesar de serem comumente utilizados para avaliar a deficiência de ferro, os índices de células vermelhas (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 anemia.[33]

O estágio final da carência de ferro (no qual a anemia ferropriva está definitivamente instalada) associa-se a um significativo decréscimo na concentração de hemoglobina. Esse é, portanto, o parâmetro universalmente utilizado para definir anemia. Porém, não possui boa especificidade e sensibilidade para avaliar o estado nutricional do indivíduo relativo ao ferro, uma vez que pode se encontrar alterado em condições de infecção e inflamação, hemorragia, hemoglobinopatias, desnutrição proteico-calórica, deficiência de folato e/ou 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 raça). Em crianças, a concentração de hemoglobina modifica-se com o progredir da idade, exibindo diferenças significativas no padrão das mudanças entre os sexos.[5,6,18]Tem-se observado que o hematócrito fornece informações similares à concentração de hemoglobina, podendo ser utilizado conjuntamente no diagnóstico de anemia. A Organização Mundial da Saúde (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, 12 e 11 g/dL, respectivamente.[67]

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, usa quantidade muito pequena de sangue e pode ser medido 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, sendo medida a fluorescência da ZPP. 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 zinco-protoporfirina, acima do qual caracterizaria uma deficiência de ferro, é 60 µmol/mol de heme, variando entre 40 e 70 µmol/mol de heme.[43,45]

Alguns equipamentos hematológicos fornecem a porcentagem de eritrócitos hipocrômicos circulantes, considerados indicadores diretos da deficiência funcional de ferro. Valores reduzidos detectam a eritropoese 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 hemácias hipocrômicas e acontece poucos dias após a instalação da deficiência de ferro. Nessa fase, a eritropoese 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 ferritina sérica (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 ferritina sérica corresponde a 8 a 10 mg de ferro em estoque em um indivíduo adulto.[18,33] 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 hipertireoidismo.[5] 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 ferro.

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 ferritina sérica são imunoenzimáticos, utilizando anticorpos antiferritina humana, por meio de técnicas de ELISA ou eletroquimioluminescência, disponibilizados em *kits* comerciais. A automatização dessas técnicas tem assegurado resultados confiáveis e rápidos a um custo bastante razoável.[43]

É importante ressaltar que a ferritina sérica 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, nas quais os valores médios observados frequentemente encontram-se próximos aos considerados como deficientes.

Transferrina sérica

É uma proteína de transporte que carreia 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 beta-talassemias; e apresentam-se reduzidos em anemias aplásicas.[43] Estudos apontam uma boa sensibilidade desses receptores, sendo demonstrada uma boa correlação entre eles com outros parâmetros, como FeS e FS.[89]

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 inflamatórios.[89] 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, este 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 numa reação de cor. Na redução das reservas corporais de ferro há um correspondente declínio da concentração do FeS.[18] 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, processos neoplásicos e após infarto agudo do miocárdio.[33] Altas concentrações são encontradas na doença hepática, anemia hipoplásica, eritropoese ineficaz e sobrecarga de ferro. O intervalo de referência normal depende principalmente do método utilizado e, em geral, varia entre 75 e 175 µg/dL (13 a 31 µmol/L) em homens adultos, e aproximadamente entre 65 e 165 µg/dL (12 a 29 µmol/L) nas mulheres. A determinação do ferro sérico isoladamente é de valor limitado, devendo ser analisado em combinação com os outros parâmetros como a saturação da transferrina e ferritina sérica.[41]

Receptor solúvel da transferrina (sTfR)

Este biomarcador tem sido apontado como um bom indicador funcional do estado nutricional do indivíduo relativo ao ferro porque não sofre as influências sistêmicas a que estão sujeitos o ferro sérico e a

ferritina. A síntese do receptor solúvel de transferrina é regulada pela concentração de ferro nos tecidos 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 trasferrina e os níveis de sTfR elevam-se. Indivíduos com insuficiência renal crônica podem apresentar níveis diminuídos de sTfR já que a atividade eritropoética, em geral, está reduzida em virtude da síntese inadequada de eritropoetina pelos rins. Valores elevados de sTfR são encontrados na deficiência de ferro e quando a atividade eritropoética está acelerada, como em diversos tipos de anemias hemolíticas hereditárias e adquiridas.[18]

A principal indicação para a dosagem do sTfR é visando à diferenciação entre anemia ferropriva e anemia por inflamação (ou anemia de doença crônica), já que esse parâmetro está 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 deles. A determinação do sTfR pode ser realizada por testes imunoenzimáticos, como teste de ELISA, e por nefelometria.[18]

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 µmol/L (250 a 390 µg/dL). Em consequência 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 transferrina (ST).[18]

Saturação de transferrina (ST)

A saturação de transferrina é definida como a relação em o ferro sérico (FeS)/capacidade total de ligação do ferro (CTLF), que é expressa em porcentagem. Normalmente essa relação é de 16 a 50% e valores inferiores a 16% são indicativos de um deficit de suprimento de ferro para o desenvolvimento das células vermelhas. A especificidade do teste é limitada, porque tanto o ferro como a CTLF apresentam valores reduzidos na inflamação. Alguns autores sugerem que a ST é mais útil na identificação da sobrecarga de ferro (ST > 55%) do que na sua deficiência. A ST é de grande valor no diagnóstico diferencial de talassemia e da anemia ferropriva. Ambas as patologias 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, no sentido de aumentar a especificidade do diagnóstico da deficiência de ferro. Não existe, porém, parâmetro ou combinação ideal para o diagnóstico do estado nutricional de 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 gravidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas e a frequência de doenças hematológicas (hemoglobinopatias, leucemias etc).[18,45]

Hepcidina

Em 2006, Ganz e colaboradores[29] relataram de forma bastante contundente o papel de um hormônio denominado hepcidina, na regulação do metabolismo do ferro corpóreo. A molécula é responsável pela coordenação, utilização e armazenamento desse mineral no organismo. Tem papel central na inibição da absorção intestinal e na liberação do ferro por macrófagos e enterócitos, mediando as trocas do ferro entre o fígado e o intestino.[22] A hepcidina atua geralmente por meio do receptor, ferroportina, proteína presente nos enterócitos, macrófagos e hepatócitos, necessária ao transporte do Fe^2 para o plasma.[22] Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina são expressas na membrana plasmática e exportam ferro. Quando as concentrações de hepcidina aumentam, esta se liga às moléculas de ferroportina induzindo sua internalização e degradação, e o ferro liberado diminui progressivamente. É fato relevante que a síntese de hepcidina é regulada homeostaticamente pela anemia e hipóxia, além de ser influenciada por

inflamação e estresse oxidativo. Não é à toa que sua dosagem sérica em locais como enterócitos e hepatócitos tem sido recomendada como biomarcador do estado nutricional e da fisiologia do ferro, complementando os indicadores mais utilizados de reservas corporais de ferro total, como o ferro e a ferritina séricos, além de outros como receptor de transferrina, saturação de transferrina e zinco protoporfirina.

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 cupro-dependentes. Verificou-se também como consequência 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 cobre.[87]

Dentre os principais sistemas enzimáticos em que o cobre participa, o das amino oxidases participam de reações importantes, com 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 função de oxidação do ferro do estado ferroso para o férrico (Fe2+ → 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-beta monoxigenase usa ascorbato, cobre e O_2 para converter dopamina em norepinefrina, produzida em células glandulares neurológicas e adrenais. L-dopa, um precursor da dopamina, é um metabólito usado na formação de melanina, e produzido pela oxidação de tirosina por meio da enzima do cobre tirosinase. A alfa-amidato mono-oxigenase (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 como 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 celular.[36]

Tanto os marcadores enzimáticos quanto outros parâmetros de avaliação do estado nutricional dos indivíduos relativo ao cobre têm sido estabelecidos por meio da mensuração dos efeitos da deficiência do metal em adultos. Dentre os indicadores utilizados para diagnosticar sua deficiência, incluem-se as concentrações de cobre plasmáticos diminuídos, concentração e atividade da ceruloplasmina e superóxido dismutase de cobre e zinco dos eritrócitos diminuídas, lipoproteína de baixa densidade (LDL) aumentada, lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuída, dentre 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 dos indivíduos relativo ao cobre é necessário que sejam consideradas não apenas as concentrações séricas do metal e de algumas proteínas que o carreiam, 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 seguir.[21]

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 a concentração normal de cobre sérico é de 10 umol/L (porém com variações de 10 a 25 umol/L). 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 biodisponível.[21]

Concentração de ceruloplasmina

A concentracão de ceruloplasmina também é um indicador confiável da deficiência de cobre. A ceruloplasmina carreia 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 diminui para valores críticos com a deficiência de cobre, geralmente abaixo de 180 mg/L e reage rapidamente à repleção com o metal.[20] Assim como o cobre sérico, a 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, dentre elas doenças hepáticas, alguns tipos de câncer, doenças inflamatórias, infarto do miocárdio, entre outras.[58] Também está sensivelmente aumentada na gravidez e durante o uso de contraceptivos orais, podendo dessa forma mascarar o verdadeiro estado nutricional do indivíduo relativo ao cobre.

Atividade eritrocitária de superóxido dismutase

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 dos indivíduos relativo ao cobre, podendo 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 como valor normal para a atividade de SOD. Seu uso, pois, está restrito a estudos controlados nos quais as quantidades de cobre ingerido podem ser mensuradas precisamente.[36]

Concentracão 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 do que os indicadores já discutidos. Em geral tem-se detectado que ambos indicadores diminuem drasticamente quando há ingestões marginais de cobre (em torno de 570 μg/cobre/dia). A concentração plaquetária de cobre aumenta após a repleção com o metal, acompanhada mais tardiamente da atividade plaquetária da enzima citocromo oxidase.[60] Por seu maior nível de sensibilidade, quando comparado ao cobre sérico, as concentrações de ceruloplasmina e da 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 de cobre.[88] Vale ressaltar que assim que a ingestão alimentar aumenta, o cobre

urinário passa a não responder a aumentos na concentação do metal ingerido. Novamente, 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 alfa-amidato mono-oxigenase (PAM) e diamino oxidase (DAO)

A atividade dessas três enzimas tem sido bastante estudada como potenciais biomarcadores de cobre. A atividade de lisil oxidase em células epiteliais diminui significativamente com baixas ingestões de cobre na dieta e é sensível à repleção com o metal. A atividade de peptidil glicina alfa-amidato mono-oxigenase (PAM) em soro de ratos é sensível a ingestões alimentares do metal.[3] 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 diamino oxidase (DAO), outra cuproenzima, aumentou significativamente quando suplementos contendo 2 mg e 6 mg[49] 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 gastrintestinal 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 glutationa 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 a GPx 1, 3 e 4, têm sido amplamente utilizadas como biomarcadores de selênio.[90]

Biomarcadores funcionais só são úteis se puderem ser medidos em tecidos facilmente acessíveis, tais como o sangue. Atualmente, o marcador mais promissor parece ser a selenoproteína P, que parece atingir um platô após 2 a 4 semanas de suplementação com o metal, em testes com cobaias e humanos e está 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 do que outras selenoproteínas, como as GPx, tanto na deficiência como na suplementação e, além disso, a resposta da selenoproteína P para as diferentes formas de selênio proveniente da ingestão alimentar parece ser semelhante.[46]

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 que responderam positivamente à intervenção com suplementação, tal 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 caso.[25]

Combs e colaboradores[17] revisaram o uso e a interpretação de biomarcadores do selênio à luz da compreensão atual do metabolismo desse mineral. Dividiram esses marcadores em quatro categorias relevantes para nutrição e saúde humana: avaliação do consumo/exposição ao selênio, avaliação do risco de deficiência nutricional de selênio, avaliação da adequação de selênio à redução de risco para câncer e avaliação do risco de toxicidade de selênio (Figura 5.4).

As funções nutricionais de selênio parecem ser representadas pelo acionamento das selenoproteínas, e esse tipo de vinculação faz com que seja possível a mensuração da exposição ao selênio pela avaliação com base no conteúdo de Se dos espécimes acessíveis (p. ex., plasma, urina, cabelo/unhas e células bucais) se a forma dominante de selênio ingerida é conhecida.

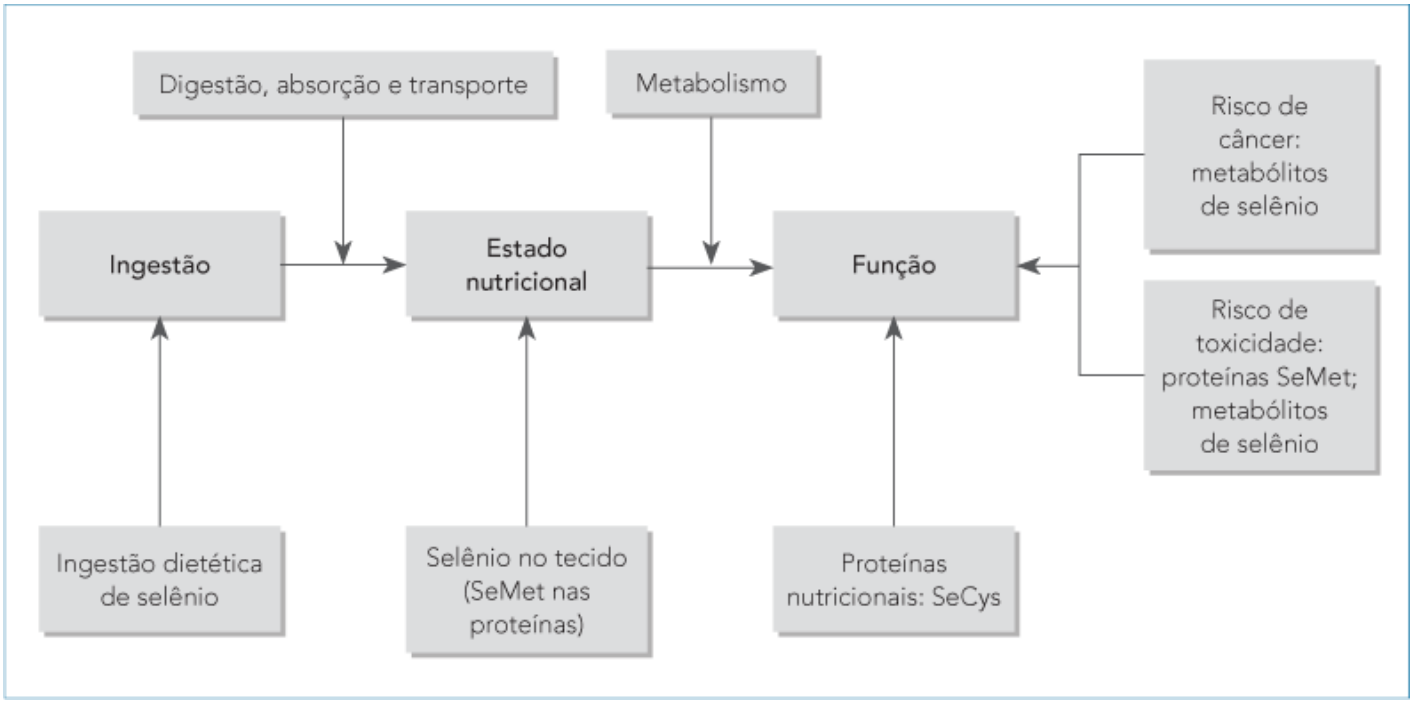


FIGURA 5.4 Tipos de biomarcadores disponíveis para avaliar a ingestão, *status* e função do Se.

Selênio no plasma

O selênio plasmático, embora não seja geralmente considerado como 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 metal. Até o momento, são considerados normais níveis de selênio plasmático da ordem de 60 a 120 µg de Se/L de plasma.[9]

Selênio nos eritrócitos

Os dados encontrados na literatura mais recente sugerem que o selênio dos eritrócitos pode constituir-se uma opção mais refinada e sensível de biomarcador do estado nutricional de selênio, sendo apontado como um indicador expressivo do estado do selênio corporal a longo prazo, porém mais estudos com maior sensibilidade são necessários para confirmar essa situação e explorar as razões para as diferentes respostas observadas em diferentes situações fisiológicas. Tem-se adotado como referência valores na ordem de 100 µg/g de hemoglobina.[37]

Selênio no sangue total

Os dados sugerem que o selênio no sangue total é um biomarcador de baixa especificidade do estado nutricional de 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.[37]

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 de selênio, quando complementados com dados da dieta e/ou suplementação dos indivíduos analisados. É sem dúvida um marcador importante da excreção do metal, mas deve-se ressaltar que só é significativo quando comparado/correlacionado aos dados de ingestão. Os valores aceitos de excreção urinária de selênio são de 30 a 40 µg de Se/L.[70]

GPx plasmática

Com a participação de um 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 dos indivíduos relativo ao metal.

A atividade GPx1 e GPx4 plaquetárias são consideradas um reflexo exato do estado nutricional dos indivíduos relativo ao selênio, embora a resposta da atividade de GPx1 em plaquetas atinge um platô, quando a concentração de selênio no plasma é relativamente baixa, ou seja, em torno de 100 µg/mL. Sendo assim, a utilização da atividade GPx plaquetária como um biomarcador do estado nutricional de selênio é potencialmente limitada em populações com baixa concentração de selênio corpóreo.[59]

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 eritrócitos como biomarcadores de selênio.[46]

Selenoproteína P

Após a absorção, o selênio dietético, na forma de selenocompostos, é captado pelo fígado e reduzido a seleneto (HSe^-), o qual será utilizado na biossíntese das selenoproteínas, em especial, da SelP hepática. É importante mencionar que a SelP realiza o transporte de selênio para os tecidos extra-hepáticos e representa 60 a 70% do conteúdo total desse oligoelemento no plasma, estando o restante presente principalmente sob a forma da selenoproteína GPx3 (20 a 30%).[24] A selenoproteína P, pela presença no eixo hepato circulatório, pode ser um biomarcador útil na marcação do selênio presente na circulação. Labunskyy e colaboradores[52] sugeriram um efeito estatisticamente significativo da suplementação com selênio sobre selenoproteína P, no entanto, não foram encontrados estudos suficientes para explorar as razões para a heterogeneidade dos dados encontrados.[23] Outros estudos confirmam que é um biomarcador relativamente viável em populações com ingestão de selênio relativamente baixa a moderada, mas não em populações com alta ingestão de selênio, nas quais a suplementação do mineral foi iniciada antes dos estudos realizados na área.[90]

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 dos indivíduos relativo ao mineral. Porém, moléculas orgânicas promissoras como a triiodotiroxina 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 B-12 e a relação T3:T4 plasmática e a tiroxina podem ser alteradas pela ingestão de iodo, de certas drogas e em decorrência de várias doenças.[2]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estabelecimento de biomarcadores confiáveis e que reflitam de forma fidedigna o estado nutricional dos indivíduos relativo a macro e micronutrientes essenciais ao ser humano está baseado em parâmetros biológicos de maior ou menor especificidade cuja mensuração vem sendo aprimorada à medida em 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 vitro* e *in vivo* são integradas de forma a mimetizar o comportamento fisiológico. O conhecimento do estado da arte de biomarcadores apresentado neste capítulo, seja utilizando técnicas moleculares para acessar a transcrição e expressão de macromoléculas com base na genômica e na metabolômica, seja para os minerais essenciais como zinco, ferro, cobre e selênio, deixa claro que esse é um longo caminho a ser percorrido, que passa necessariamente pelo detalhado conhecimento da bioacessibilidade e da biodisponibilidade e suas diversas interfaces, além da variabilidade de interações e respostas impressas pelos polimorfismos apresentados pelos diferentes tipos celulares humanos, que compõem sistemas de interação com os nutrientes. Entendê-los e entender 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 um elemento e o impacto de sua ingestão e aproveitamento sobre o estado nutricional humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, Schumacher M. Dangers of using “optimal” cutpoints in the evaluation of prognostic factors. J Natl Cancer Inst. 1994;86:829-35.
2. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, Hurst R, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2009;89:2025S-39S.
3. Bach Kristensen M, Hels O, Morberg C, Marving J, Bugel S, Tetens I. 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. 2005;94:78-83.
4. Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, et al. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. Am J Clin Nutr. 2011;94:552-61.
5. Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. Nutrition Reviews. 1996;54:295-31.
6. Beaton GH, Corey PN, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency. American Journal of Clinical Nutrition. 1989;50:575-88.
7. Bingham S, Luben R, Welch A, Low YL, Khaw KT, Wareham N, 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. 2008;37:978-98.
8. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Gyorffy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. PLoS One. 2012;7:e51862.
9. Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, Motley AK, Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:804-10.
10. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. Anesthesiology. 2011;115:231-41.
11. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med. 2000;51:357-75.
12. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. Am J Clin Nutr. 2011;94:348S-58S.
13. Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, Boza JJ, Fairweather-Tait S. Micronutrient bioavailability research priorities. Am J Clin Nutr. 2010;91(suppl):1423S-9S.
14. Chaston T, et al. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. Gut. 2008;5:374-82.
15. 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. 2000;46(2):130-6.
16. Cominetti C. Avaliação do Estado Nutricional Relativo ao Zinco de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (Gastroplastia com Derivação em Y de Roux). Tese de Mestrado – Universidade de São Paulo, 2006.
17. Combs GF, Trumbo PR, McKinley MC, Milner Studenski J, et al. Biomarkers in nutrition: new frontiers in research and application N. Y. Acad. Sci. 2013;1278:1-10.
18. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(2):319-32.
19. Corella D, Ordovás JM. Biomarkers; background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 3):177-188.
20. Danks DM. Copper deficiency in humans. Annu Rev Nutr. 1988;8:235-57.

21. Danzeisen R, Araya M, Harrison B, et al. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? Br J Nutr. 2007;98:676-83.
22. Deicher R, Hörl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. Eur J Clin Invest. 2006;36:301-9.
23. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. Endocrine. 2015;48(3):756-75.
24. Firweather-Tait SJ, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011;14(7)1337-83.
25. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. Am J Clin Nutr. 2010;91(suppl):1484S-91S.
26. Fairweather-Tait SJ, Harvey L, Heath AL, Roe M. Effect of SNPs on iron metabolism. Genes Nutr. 2007;2:15-9.
27. Fraústo da Silva JJR, Williams RJP. Zinc: Lewis acid catalysis and regulation. In: Fraústo da Silva JJR, Williams RJP, eds. The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life. New York: Oxford University Press; 1994. p. 299-318.
28. Fuchs D, Winkelmann I, Johnson IT, Mariman E, Wenzel U, Daniel H. Proteomics in nutrition research: Principles, Technologies and applications. Br. J. Nutr. 2005;94:302-14.
29. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Am J Hematol. 2006;1:29-35.
30. Gibbons H, O'Gorman A, Brennan L. Metabolomics as a tool in nutritional research. Curr Opin Lipidol. 2015;26:30-4.
31. Gibson RS. Validity in dietary assessment methods: principles of nutritional assessment. New York: Oxford University Press; 2005. p. 149-96,
32. Grace PB, Taylor JI, Low YL, Luben RN, Mulligan AA, Botting NP, 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. 2004;13:698-708.
33. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. Revista Brasileira de Hematolologia e Hemoterapia, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842010005000046&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 jul. 2010.
34. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: Biological insights and disease relevance. Annu. Rev. Pathol. 2010;5:253-95.
35. Han X. Lipidomics for studying metabolism. Nature Reviews Endocrinology. 2016;12:668-79.
36. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2009;89(suppl):2009S-24S.
37. Hassan AM. Selenium status in patients with aspirin-induced asthma. Ann Clin Biochem. 2008;45:508-12.
38. Henriques GS, Silva AGH, Hirata RDC, Hirata MH, Cozzolino SMF. Transcrição reversa na determinação da expressão do mRNA para a enzima conversora de angiotensina testicular em animais tratados com zinco. Revista de Nutrição, Campinas-SP. 2005;18(6):705-814.
39. Henriques GS, Cozzolino SMF. Determination of metallothionein levels in tissues of young rats fed zinc-enriched diets. Revista de Nutrição, Campinas. 2001;14(3):163-9.
40. Hooper L, Ashton K, Harvey J, Decsi T, Fairweather-Tait S. Assessing potential biomarkers of micronutrient status by using a systematic review methodology: methods. Am J Clin Nutr. 2009;89(suppl):1953S-9S.
41. Hristiva EM, Henry JB. Intermediários metabólicos, íons inorgânicos e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. In: Henry JB, ed. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 20. ed. Barueri: Manole; 2008. 220p.
42. Hunt JR, Beiseigel JM. Dietary calcium does not exacerbate phytate inhibition of zinc absorption by women from conventional diets. Am J Clin Nutr. 2009;89:839-43.
43. Hunt JR, Zito CA, Johnson LK. Body iron excretion by healthy men and women. Am J Clin Nutr. 2009;89:1792-8.
44. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2010.
45. [INACG] International Nutritional Anemia Consultive Group. Measurement of iron status [report]. Washington (DC); 1985.
46. Jablonska E, Gromadzinska J, Reszka E, et al. Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. Eur J Nutr (Epub ahead of print 5 May 2009).
47. Jenab M, et al. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. [S. l.]: Human Genetics; 2009.
48. Kaput J. Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. Curr Opin Biotechnol. 2008;19:110-20.
49. Kehoe CA, Turley E, Bonham MP, et al. Responses of putative indices of copper status to copper supplementation in human volunteers: the FOODCUE project. Br J Nutr. 2000;84:151-6.
50. Klee GG. Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. Clin Chem Lab Med. 2004;42:752-7.
51. Kuhnle GGC. Nutritional biomarkers for objective dietary assesment. Society of Chemical Industry. 2012;92:1145-9.
52. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. Physiol Rev. 2014;94(3):739-77.
53. Lee S, Srinivasan B, Vemulapati S, Mehta S, Erickson D. Personalized nutrition diagnostic at the point-of-need. Lab Chip. 2016;16:2408-17.
54. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do Zinco na Nutrição humana. Rev. Nutr. Campinas. 2004;17(1):79-87.
55. Marreiro DN, Fisberg RM, Cozzolino SMF. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. Biological Trace Element Research, USA. 2004;100:137-49.
56. Marques RC, Marreiro DN. Metabolic and functional aspects of zinc in Down syndrome. Revista de Nutrição. 2006;19(4).

57. Martínez-Navarrete N, et al. Iron deficiency and iron fortifield food – a review. Food Research International. 2002;35:225-31.
58. Mason KE. Aconspectus of research on copper metabolism and requirements of man. J Nutr. 1979;109:1979-2066.
59. Me´plan C, Crosley LK, 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. 2008;87:1019-27.
60. Milne DB, Nielsen FH. Effects of a diet low in copper on copper-status indicators in postmenopausal women. AmJ Clin Nutr. 1996;63:358-64.
61. Mischak H, Allmaier G, Apweiler R, Attwood, et al. Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics. Sci. Transl. Med. 2010;2:42-45.
62. Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a fork head dependent pathway. Science. 2004;306:2105-8.
63. Nie Y, Erion D, Yuan Z, Dietrich M, Shulman G, Horvath T, Gao Q. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. Nat. Cell. Biol. 2009;11:492-500.
64. Nogueira NN, Cozzolino SMF. Mudanças na concentração plasmática de zinco e ácido fólico em adolescentes grávidas submetidas a diferentes esquemas de suplementação. Cad. Saúde Pública. 2003;19(1):155-60.
65. North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denu JM, Verdin E. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NADC-dependent tubulin deacetylase. Mol. Cell. 2003;11:437-44.
66. Oates PS. The role of the hepdicin and ferroportin in iron absortion. Histology and Histopatology. 2007;22:791-804.
67. [OMS] Organización Mundial de la Salud. Anemias nutricionales. Ginebra; 1972. (Série de Informes Técnicos, 456).
68. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. Revista de Saúde Pública, São Paulo. mar. 2000;34(4):421-6.
69. Pande S, Kratasyuk VA, Medvedeva NN, Kolenchukova OA, Salmina AB. Nutritional biomarkers: Current view and future perspectives. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017. doi: 10.1080/10408398.2017.1350136.
70. Pedrero Z, Madrid Y. Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: a review. Anal Chim Acta. 2009;634:135-52.
71. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil. Rev Saúde Pública. 1993;27(4):266-70.
72. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. Am J Epidemiol. 2006;163:670-5.
73. Plum LM, Rink L, Haase H. The essencial toxin: Impact of Zinc in Human Health. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2010;7:1342-65.
74. Potischman N, Freudenheim JL. Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status: an overview. J Nutr. 2003;133(Suppl3):873S-874S.
75. Raghavan R, Ashour FS, Bailey R. A review of cutoffs for nutritional biomarkers. American Society for Nutrition. 2016;7:12-20.
76. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. Anesthesiology. 2010;112:1023-40.
77. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1a and SIRT1. Nature. 2005;434:113-8.
78. Rodgers JT, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. Proc. Natl. Acad. Sci. 2007;104:12861-6.
79. Rutjes AWS, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PMM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard: a review of methods. Health Technol Assess. 2007;11:50.
80. Sinclair DA, Guarente L. Unlocking the secrets of longevity genes. Sci. Am. 2006;294:48-57.
81. Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertensin. Journal of Experimental Medicine, New York. 1954;99:275-82.
82. Stallard L, Reeves PG. Zinc deficiency in adult rats reduces the relative abundance of testis-specific Angiotensin-converting enzyme mRNA. Journal of Nutrition, Philadelphia. 1997;127:25-9.
83. Stoltzfus RJ. Rethinking anaemia surveillance. Lancet. 1997;349:1764-6.
84. Sullivan VK, Cousins RJ. Competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction shows that dietary zinc supplementation in human increases monocyte metallothionein mRNA levels. J. Nutr., Philadelphia. 1997;127:694-8.
85. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. Mol. Cell. 2010;40:893-904.
86. Trayhurn P. Proteomics and nutrition – a science for the first decade of the new millennium. Br. J. Nutr. 2000;83:1-2.
87. Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, 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. 2004;79:1037-44.
88. Turnlund JR, Keyes WR, Kim SK, Domek JM. Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. Am J Clin Nutr. 2005;81:822-8.
89. Van Den Broek NR, et al. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? Brithish Journal of Haematology. 1998;103:817-24.
90. Van Ommen B, Fairweather-Tait S, Freidig A, Kardinaal A, Scalbert A, Wopereis S. A network biology model of micronutrient related health. Br J Nutr. 2008;99(suppl 3):S72-80.

91. Valee BL, Auld DS. Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins. Biochemistry, Washington. 1990;29:5647-59.
92. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N. Engl. J. Med. 2006;355:2631-9.
93. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. Am J Clin Nutr. 2011;94:313S-21S.
94. Yetley EA, Johnson CL. Folate and vitamin B-12 biomarkers in NHANES: history of their measurement and use. Am J Clin Nutr. 2011;94:322S-31S.
95. Wethi S, Brietzke E. Recent advances in lipidomics: Analytical and clinical perspectives. Prostaglandins & other Lipid Mediators. 2017;128-129:8-16.

PARTE II

BIODISPONIBILIDADE DE MACRONUTRIENTES

CAPÍTULO 6

Biodisponibilidade de proteínas

Audrey Yule Coqueiro
Andrea Bonvini
Julio Tirapegui

INTRODUÇÃO

A proteína foi o primeiro nutriente considerado indispensável para o organismo. Assim como os lipídios e os carboidratos, possui átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio em sua composição, entretanto, é a única que possui átomos de nitrogênio (16%), enxofre e alguns outros minerais, como fósforo, ferro e cobalto.

As proteínas são formadas por combinações de aminoácidos proteinogênicos em diversas proporções, cumprindo funções estruturais, reguladoras, de defesa, de transporte nos fluidos biológicos, entre outras.

Diversos fatores podem influenciar a biodisponibilidade de proteínas, como a conformação estrutural, a presença de compostos antinutricionais, o efeito das condições de processamento, a interação com outros nutrientes, entre outros. Logo, na avaliação da qualidade nutricional de proteínas, não se deve considerar apenas sua composição de aminoácidos indispensáveis, mas principalmente a capacidade de utilização destes pelo organismo.

Em vista da importância dessa temática no contexto da Nutrição, o presente capítulo objetiva sintetizar o conhecimento disponível acerca da biodisponibilidade de proteínas, bem como abordar aspectos importantes no tocante à ciência das proteínas.

UNIDADES BÁSICAS DAS PROTEÍNAS: AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos representam a unidade estrutural básica das proteínas e são constituídos por um átomo de carbono alfa ligado covalentemente a um átomo de hidrogênio, a um grupamento amino (contendo nitrogênio), a um grupamento carboxila e a um grupamento lateral (grupo R), sendo este responsável pela caracterização do aminoácido em relação às diferentes propriedades físico-químicas (Figura 6.1).

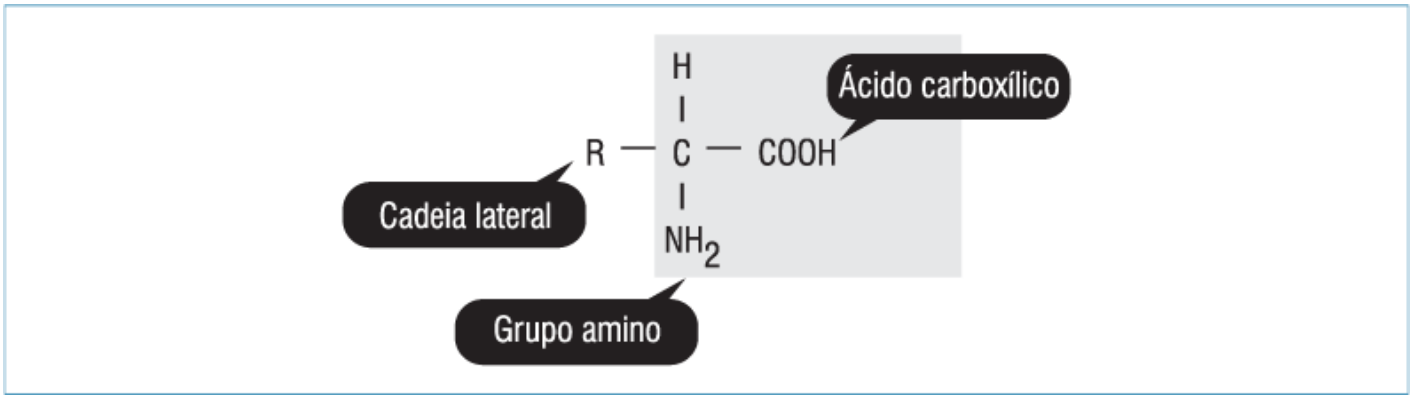


FIGURA 6.1 Fórmula estrutural dos aminoácidos.

De acordo com o arranjo tetraédrico dos ligantes do carbono alfa, esses quatro grupamentos podem ocupar dois diferentes arranjos espaciais (estereoisomeria). A isomeria óptica dos aminoácidos é especificada pelo sistema D, L (dextrogiro/levogiro), no qual essas moléculas estão alinhadas à configuração absoluta do D-gliceraldeído ou do L-gliceraldeído (Figura 6.2). Em proteínas, os aminoácidos são exclusivamente

estereoisômeros L, enquanto os estereoisômeros D são encontrados apenas em pequenos peptídeos, como na parede celular bacteriana e em peptídeos antibióticos.

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 ou hidrofílicas (Quadro 6.1). A polaridade da cadeia lateral do aminoácido, que poderá ser alterada por vários fatores, determinará seu comportamento em solução e sua tendência em reagir com outros componentes presentes tanto nos alimentos quanto no trato gastrintestinal.

Do ponto de vista nutricional, os aminoácidos podem ser classificados como indispensáveis, condicionalmente indispensáveis e dispensáveis. Os aminoácidos indispensáveis são aqueles que não são sintetizados pelo organismo humano, devendo ser obtidos por meio da dieta. Por outro lado, os dispensáveis podem ser produzidos endogenamente a partir de substâncias disponíveis para as células, em uma velocidade proporcional à demanda para atender ao crescimento normal.[18]

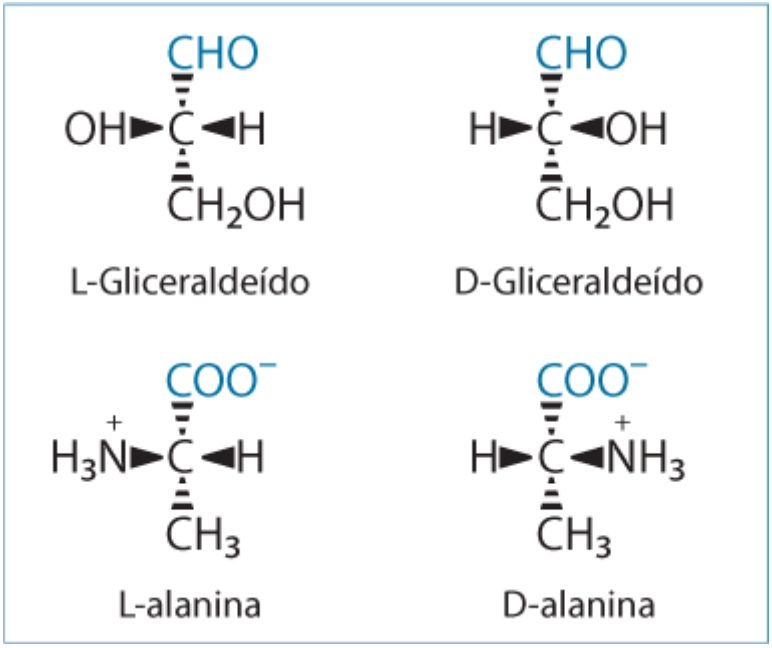


FIGURA 6.2 Configuração D e L da alanina em comparação ao gliceraldeído.

QUADRO 6.1 Aminoácidos hidrofóbicos e hidrofílicos

Hidrofóbicos	Hidrofílicos
Apolares com cadeias laterais alifáticas: alanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina e valina	**Polares carregados:** ácido aspártico, ácido glutâmico, arginina, histidina e lisina
Apolares com cadeias laterais aromáticas: fenilalanina, triptofano e tirosina	
Polares não carregados: serina, treonina, asparagina, glutamina, glicina e cisteína	

Os aminoácidos condicionalmente indispensáveis são aqueles que podem ser essenciais ao organismo em determinado estado fisiológico de desenvolvimento ou em uma condição clínica específica. Como exemplo, destaca-se a glutamina, o aminoácido mais abundante do organismo, normalmente considerada dispensável, porém, em determinadas condições patológicas, como na sepse, é considerada como indispensável, tendo em vista que nesses casos a síntese endógena não é capaz de suprir a demanda orgânica.[15]

No Quadro 6.2 são apresentados os aminoácidos categorizados como indispensáveis, condicionalmente indispensáveis e dispensáveis.

Antigamente, pensava-se que existiam apenas 20 aminoácidos proteinogênicos, porém, evidências indicaram a existência de outros dois aminoácidos – a selenocisteína (21º aminoácido) e a pirrolisina (22º aminoácido). Não obstante, estudos estão sendo desenvolvidos com o intuito de investigar a possibilidade da existência de mais aminoácidos proteinogênicos.[9,12,23]

QUADRO 6.2 Classificação nutricional dos aminoácidos[19]

Indispensáveis	Condicionalmente indispensáveis	Dispensáveis
Fenilalanina Triptofano Valina Leucina Isoleucina Metionina Treonina Lisina Selenocisteína	**Glicina** **Prolina** **Tirosina** **Serina** **Cisteína** **Cistina** **Taurina** **Arginina** **Histidina** **Glutamina**	Alanina Ácido aspártico Ácido glutâmico Asparagina

PROTEÍNAS

Proteínas são moléculas orgânicas formadas da ligação peptídica entre aminoácidos, sendo sua estrutura constituída de diferentes combinações de aminoácidos proteinogênicos (Figura 6.3), resultando em moléculas com ampla diversidade funcional.

As proteínas podem ser classificadas sob diferentes critérios, como de acordo com a sua função, estrutura e composição:

- **Função:** as proteínas podem desempenhar diversas funções de acordo com o perfil aminoacídico de sua composição, como hormônios (insulina), enzimas (tripsina), proteínas contráteis (actina e miosina), proteínas estruturais (colágeno), proteínas de reserva nutritiva (caseína), entre outras (Figura 6.4).
- **Estrutura:** dependendo da sua conformação, isto é, sua configuração espacial, as proteínas podem apresentar diferentes níveis de complexidade estrutural, desde as mais simples (primária) até a mais complexa (quaternária).
- **Composição:** classificadas com base no produto de sua hidrólise, podendo ser simples, quando resultam somente em aminoácidos, ou compostas, quando também liberam outros componentes orgânicos ou inorgânicos, designados como grupos prostéticos.

Especificamente em relação à biodisponibilidade, a classificação de maior interesse é a que considera a qualidade nutricional da proteína, definida pelo seu conteúdo de aminoácidos indispensáveis. De acordo com essa classificação, as proteínas podem ser: completas, parcialmente incompletas ou totalmente incompletas.

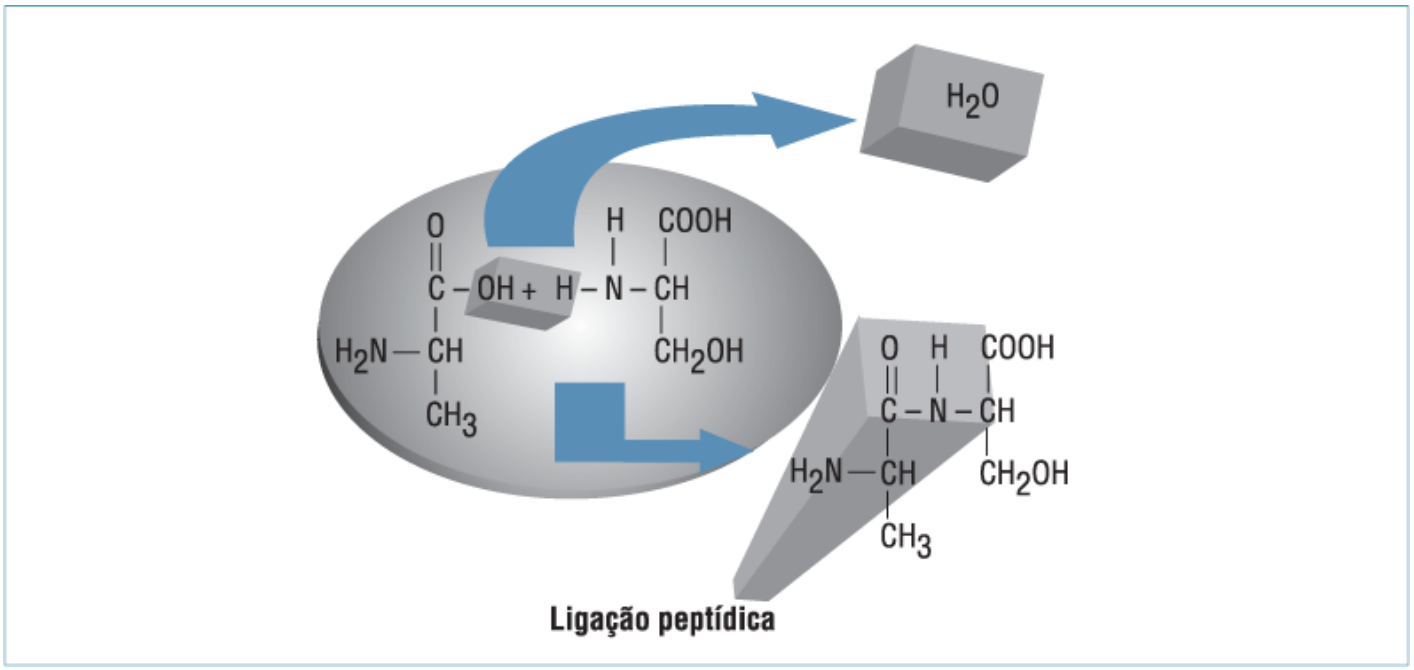


FIGURA 6.3 Ligação peptídica entre dois aminoácidos e formação de um dipeptídeo: alanil-serina.

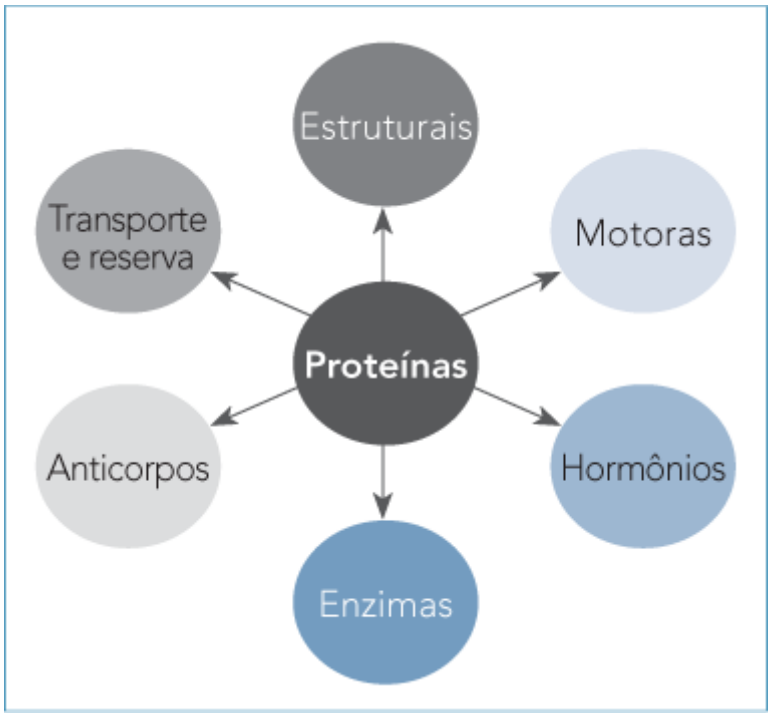


FIGURA 6.4 Principais funções biológicas das proteínas.

Exemplos de proteínas completas são aquelas derivadas de alimentos de origem animal, como carnes, peixes, aves, leite e ovos, que apresentam todos os aminoácidos indispensáveis em quantidades adequadas ao crescimento e manutenção do organismo.

As proteínas parcialmente incompletas são as que fornecem aminoácidos em quantidade suficiente apenas para a manutenção orgânica, como algumas proteínas provenientes de leguminosas, oleaginosas e cereais. 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.

Apesar da deficiência em aminoácidos indispensáveis 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.

Além disso, na dieta normal de um indivíduo, vários tipos de alimentos são consumidos simultaneamente, podendo ocorrer um efeito complementar em termos de aminoácidos indispensáveis. Desse modo, o consumo de cereais (arroz, trigo, milho) e leguminosas (feijão, soja, ervilhas) em uma mesma refeição e em proporções balanceadas pode apresentar valor nutricional, do ponto de vista proteico, equivalente àquele apresentado pelas proteínas de origem animal.

Por fim, proteínas totalmente incompletas, como a gelatina e a zeína, seriam aquelas que não fornecem aminoácidos indispensáveis em quantidade suficiente nem mesmo para a manutenção do organismo.

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

Conformação estrutural da proteína

Embora a composição de aminoácidos indispensáveis 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 na hidrólise da cadeia polipeptídica. Esse processo caracteriza a digestibilidade, que é a proporção de nitrogênio ingerido que será absorvida após a ingestão.

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, sendo que 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 arranjo geométrico mais importante 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.

As estruturas das proteínas são apresentadas na Figura 6.5.

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 peptídeos e aminoácidos para o processo de absorção.

Um dos fatores que alteram a conformação espacial das proteínas baseando-se no 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.

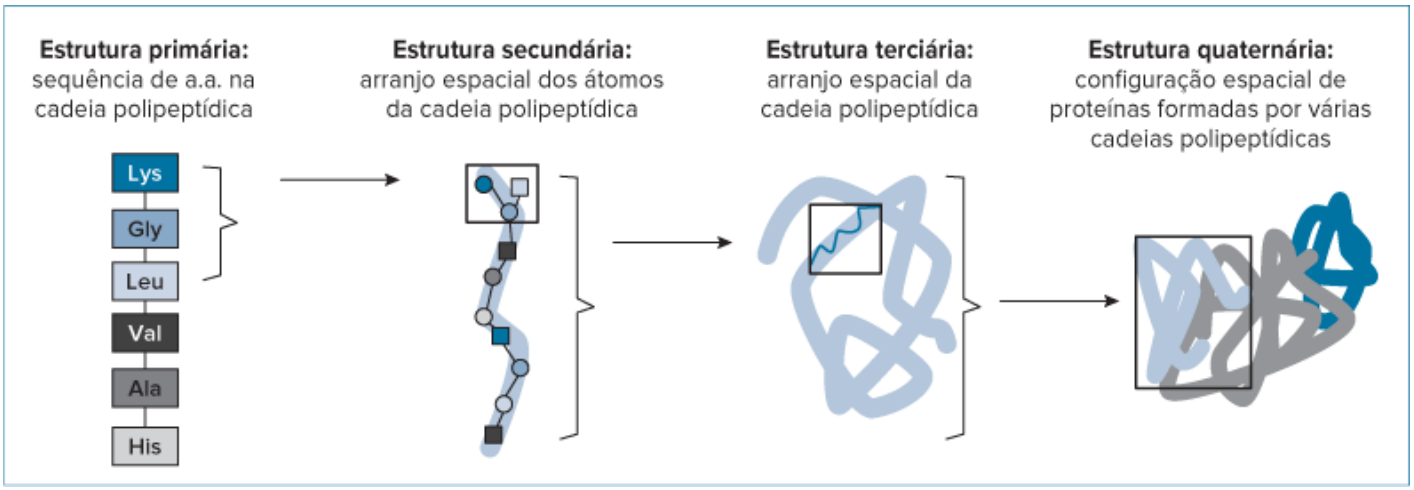


FIGURA 6.5 Estruturas das proteínas.
a.a.: aminoácidos.

Logo, 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*, a inativação de enzimas responsáveis por alterações sensoriais negativas, o 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.[2]

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, pois podem se complexar com enzimas digestivas, reduzindo sua atividade biológica.

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 facilmente 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, inibindo 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.

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% e ovoinibidores, ambos com atividade antitríptica. 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 quando expostas a temperaturas extremamente altas e pH alcalino. Essas alterações podem reduzir sua digestibilidade e, consequentemente, seu aproveitamento pelo organismo. Reações com açúcares redutores e grupamentos épsilon-amino 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".

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.

Essa reação reduz o valor nutricional da proteína e alguns de seus produtos podem ser tóxicos. 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.

O escurecimento não enzimático não causa apenas as maiores perdas de lisina, mas também provoca a oxidação de vários outros aminoácidos indispensáveis, especialmente metionina, tirosina, histidina e triptofano. 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 grupos amino das proteínas. Aldeídos bifuncionais, como os malonaldeídos, podem formar ligações cruzadas e polimerizar proteínas. Isso resulta na insolubilização, perda da digestibilidade e da biodisponibildade da lisina, e perda das propriedades funcionais das proteínas.

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 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 cisteína, histidina e metionina das 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 prolina, histidina, triptofano, arginina, tirosina e cisteína, em condições ácidas e sob elevada temperatura.

DIGESTÃO DAS PROTEÍNAS

A digestão das proteínas 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. Essa enzima inicia 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 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.

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.

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 e as dipeptidases são sintetizadas nas microvilosidades da mucosa intestinal e completam a digestão dos peptídeos em aminoácidos. Com estes, existe também absorção direta de dipeptídeos 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 locais.

ABSORÇÃO INTESTINAL DE AMINOÁCIDOS, DIPEPTÍDEOS E TRIPEPTÍDEOS

Grande parte da proteína que entra no intestino, de origem dietética ou endógena, é digerida e absorvida na forma de aminoácidos. A absorção intestinal de aminoácidos ocorre por diversos sistemas: (i) transferência passiva por difusão simples, que é o sistema de absorção predominante para aminoácidos hidrofóbicos (como: glicina, alanina, valina, leucina e prolina), sendo dependente do gradiente de concentração; (ii) cotransporte, como o cotransporte com o sódio (Na^+), que é um dos sistemas preferenciais para a absorção de aminoácidos na bordadura em escova; (iii) transferência passiva por difusão facilitada, considerado como o principal sistema de transporte dos aminoácidos do enterócito para a circulação sanguínea, entre outros.[4,8]

É válido salientar que a absorção intestinal (transportadores) depende das características de cada aminoácido, sendo, portanto, variável em relação à forma de transporte e à velocidade de absorção. Aminoácidos com características químicas similares podem competir pelos mesmos transportadores, afetando a absorção uns dos outros, por exemplo: o triptofano pode inibir a absorção de histidina, a fenilalanina pode inibir a absorção de triptofano e a leucina pode inibir a absorção de isoleucina. Em contrapartida, alguns aminoácidos, como a glicina, apresentam afinidade por diversos transportadores intestinais, favorecendo sua absorção.[4,8]

Até o início da década de 1950, acreditava-se que os aminoácidos eram os únicos produtos da digestão de proteínas, porém, estudos evidenciaram que uma grande proporção de dipeptídeos e tripeptídeos é gerada após a digestão de proteínas. Esses compostos são absorvidos por transportadores intestinais de dipeptídeos e tripeptídeos, como o transportador de oligopeptídeos 1 (PepT-1), de forma mais rápida e eficiente quando comparada à absorção de aminoácidos livres. O PepT-1 está presente na membrana apical dos enterócitos, sendo encontrado em todos os organismos vivos (de bactérias a humanos) e tendo como substratos cerca de 400 dipeptídeos e 8.000 tripeptídeos.[7,11,16]

Rogero et al.[15] administraram glutamina livre e o dipeptídeo L-alanil-L-glutamina (forma conjugada dos aminoácidos glutamina e alanina) para ratos e observaram que, 30 minutos após a suplementação, a concentração de glutamina no plasma era significativamente maior no grupo suplementado com o dipeptídeo (2.56±0.46 mmol/L) comparado com os animais que receberam glutamina livre (2.03±0.23 mmol/L). Os

autores atribuíram esses resultados ao fato de dipeptídeos serem absorvidos de forma mais rápida e eficaz por meio do transportador PepT-1, quando em comparação ao transporte de aminoácidos livres.

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 entram 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 são depois metabolizados pelos músculos esqueléticos, pelos rins e por outros tecidos.

O fígado é o órgão regulador do catabolismo de aminoácidos indispensáveis, com exceção dos de cadeia ramificada, que são oxidados principalmente no 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 fisiológicas 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, logo, sua perda resulta em alterações da estrutura celular, prejudicando a funcionalidade dos tecidos.

A maior parte da proteína do organismo é encontrada no músculo esquelético e em menor parte no *pool* de proteínas viscerais. Este último compreende tanto as proteínas presentes no soro, quanto as provenientes do fígado, rins, pâncreas e coração. As proteínas do músculo esquelético, denominadas também de 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.

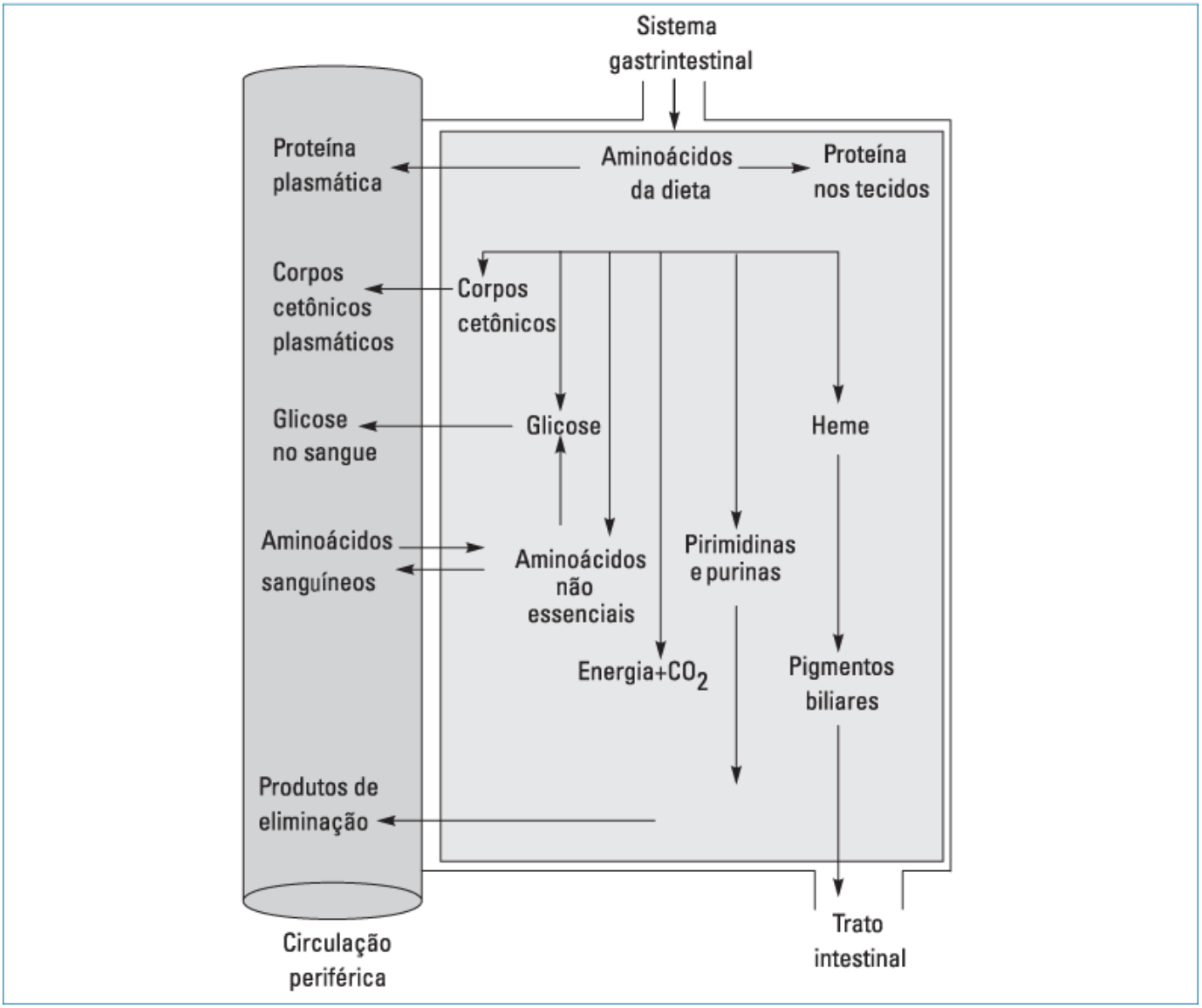


FIGURA 6.6 Participação do fígado no metabolismo proteico.

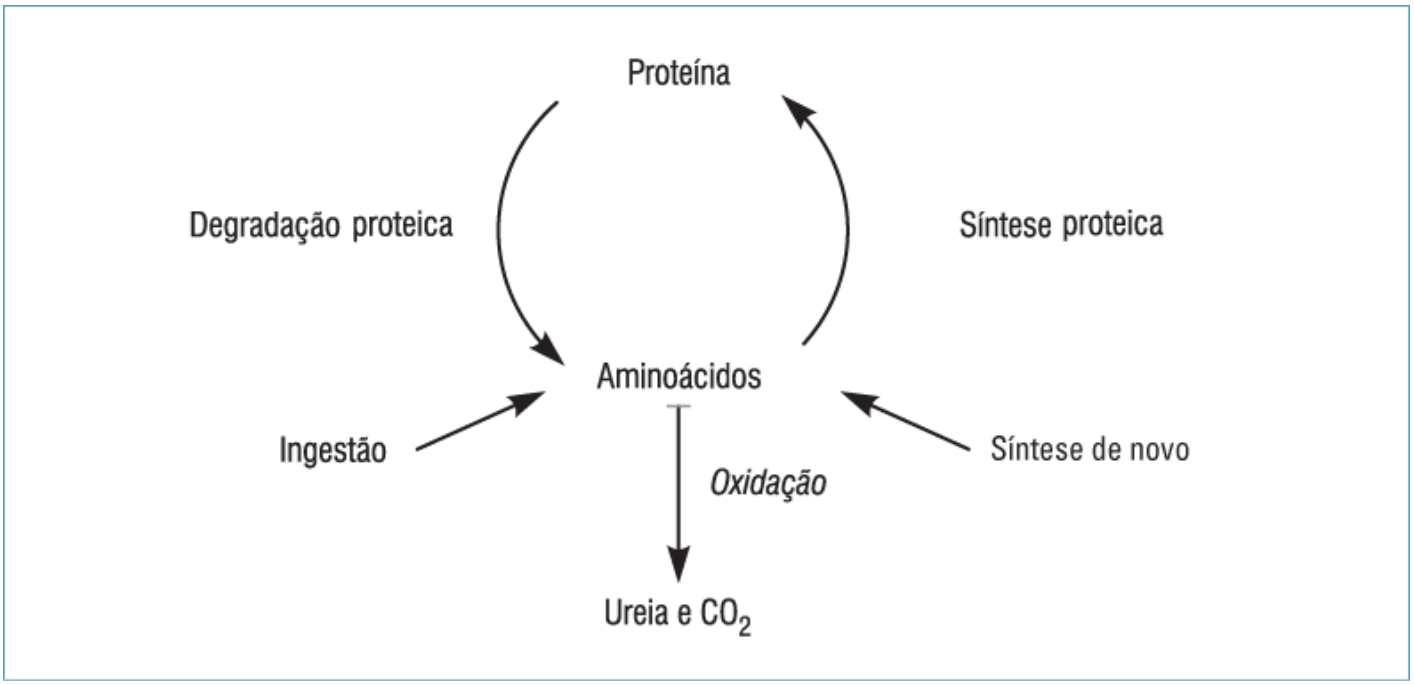


FIGURA 6.7 Principais funções dos aminoácidos.

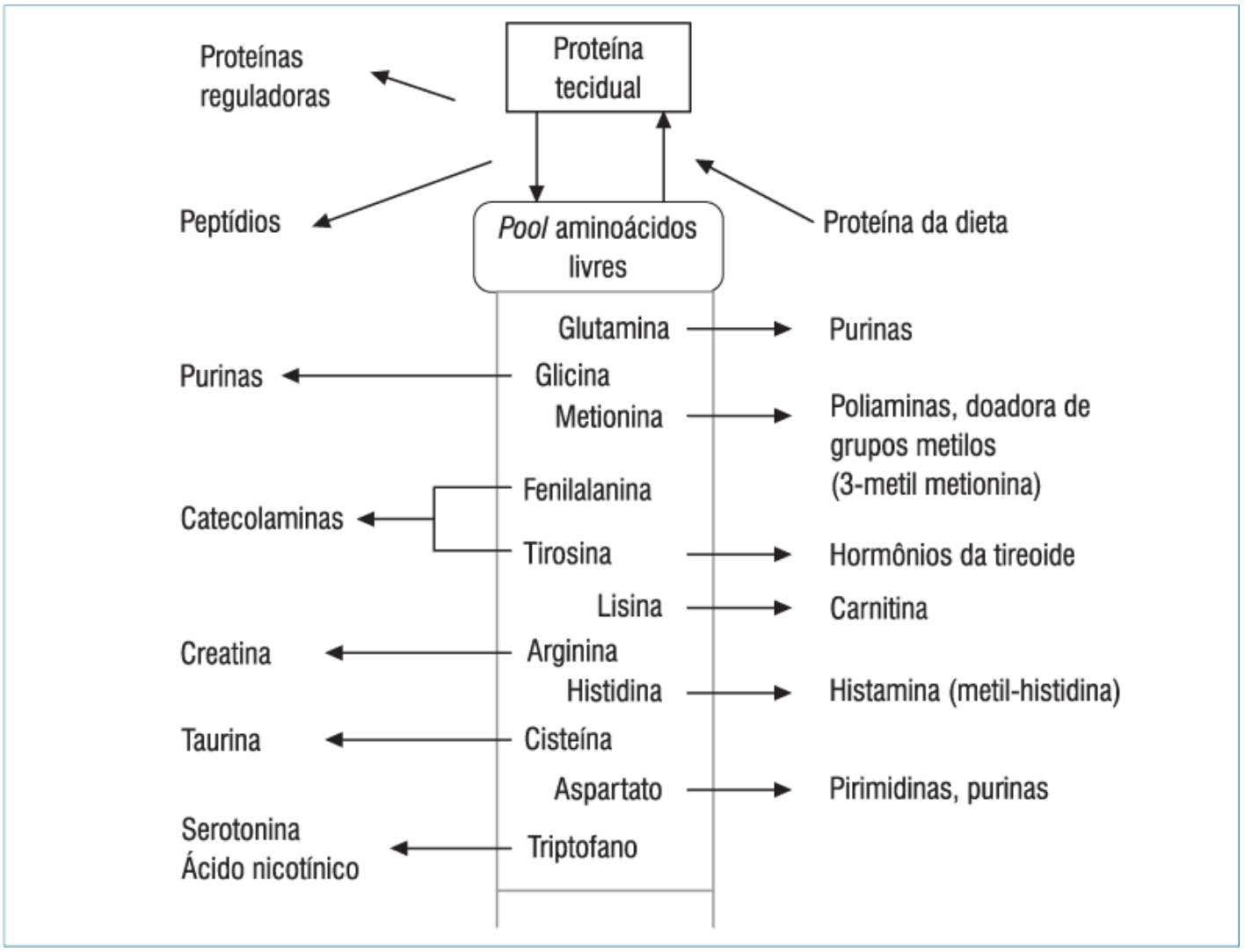


FIGURA 6.8 Formação de compostos fisiologicamente importantes derivados de aminoácidos.

Há um processo dinâmico contínuo de síntese e catabolismo proteico, específico em cada tecido, denominado como *turnover* proteico. 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, por exemplo, 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 (Figura 6.9).

Para a síntese proteica, é necessário que todos os aminoácidos proteinogênicos estejam disponíveis ao mesmo tempo. Todos os indispensáveis devem estar presentes, enquanto os dispensáveis 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 a nível celular pelo ácido desoxirribonucleico (DNA), o material genético (genes) do núcleo celular. O DNA funciona como molde para a síntese de várias formas de ácido ribonucleico (RNA) que participam da síntese proteica (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. Esse processo é realizado pela desaminação oxidativa, com consequente formação do cetoácido, processo que ocorre principalmente no fígado (Figura 6.12).

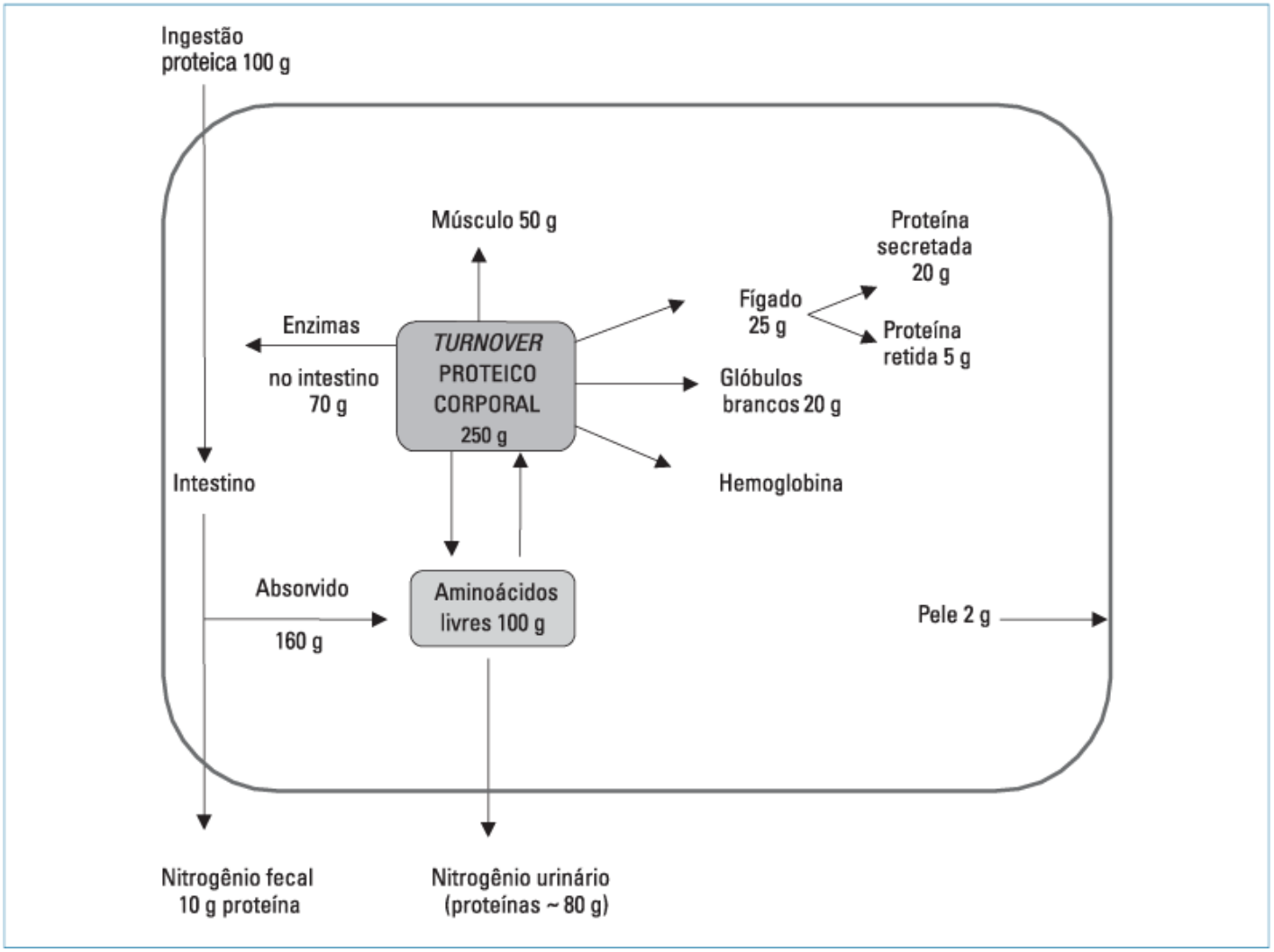


FIGURA 6.9 *Turnover* proteico diário corporal em um indivíduo de 70 kg.

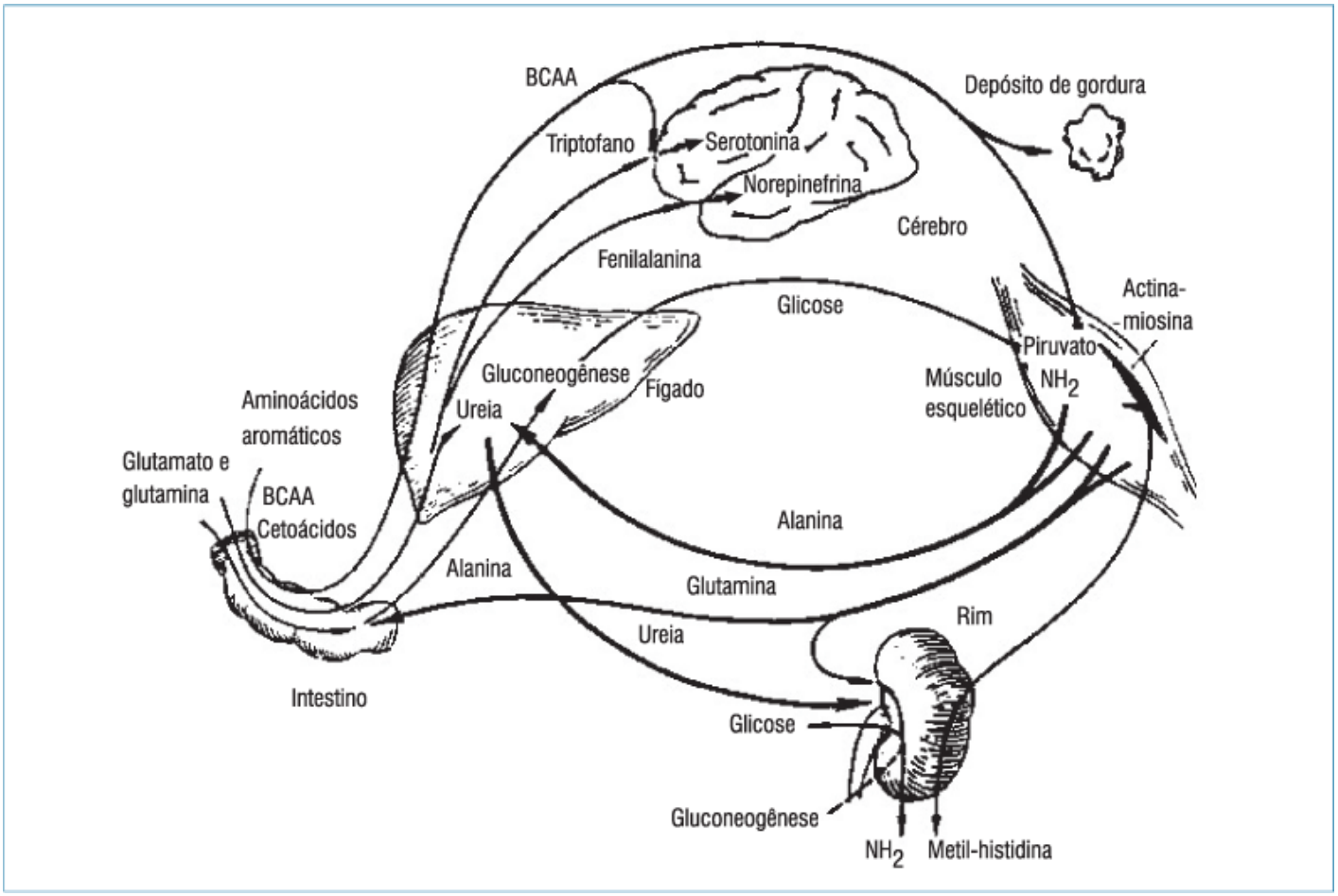


FIGURA 6.10 Destino dos aminoácidos entre os diferentes tecidos.

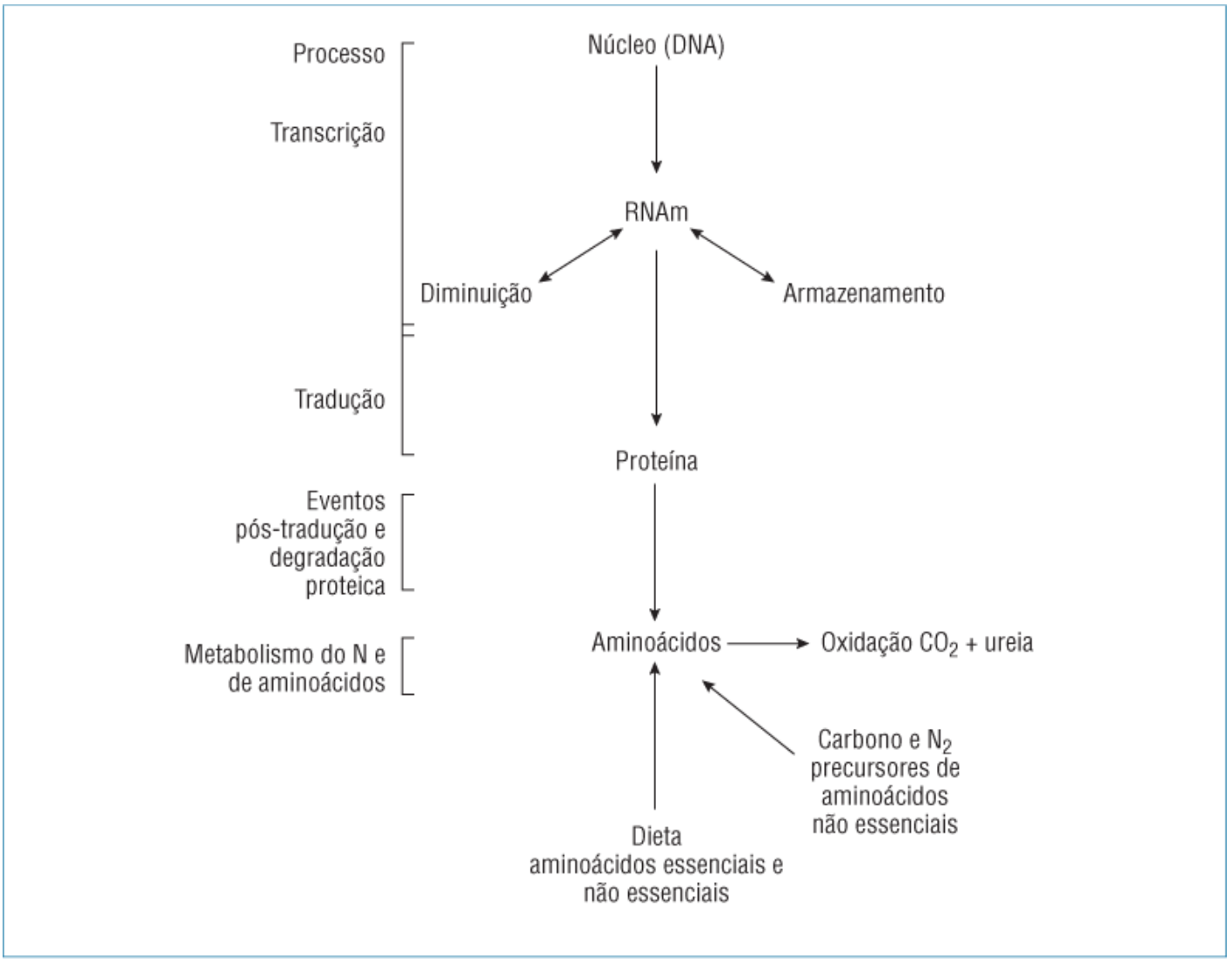


FIGURA 6.11 Esquema da síntese proteica.

O esqueleto carbônico é convertido nos mesmos compostos intermediários formados durante o catabolismo da glicose e dos ácidos graxos. Esses compostos podem ser transportados para tecidos periféricos, os quais entram no ciclo de Krebs para produzir adenosina trifosfato (ATP). Podem também ser utilizados para sintetizar glicose de lipídios. Aproximadamente 58% da proteína consumida pode, dessa maneira, ser convertida em glicose. A maioria dos aminoácidos, particularmente a alanina, é glicogênica.

O grupo amino, gerado pelo processo de desaminação, é liberado como amônia, a qual é transportada ao fígado, onde será convertida em ureia e dessa forma será eliminada pela urina (Figura 6.13). Pelo fato de a amônia ser altamente tóxica, é transportada em combinação com ácido glutâmico, formando a glutamina.

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 diminuição da produção de insulina resulta em redução da síntese proteica. A testosterona é outro hormônio que estimula a síntese proteica durante o período de crescimento.

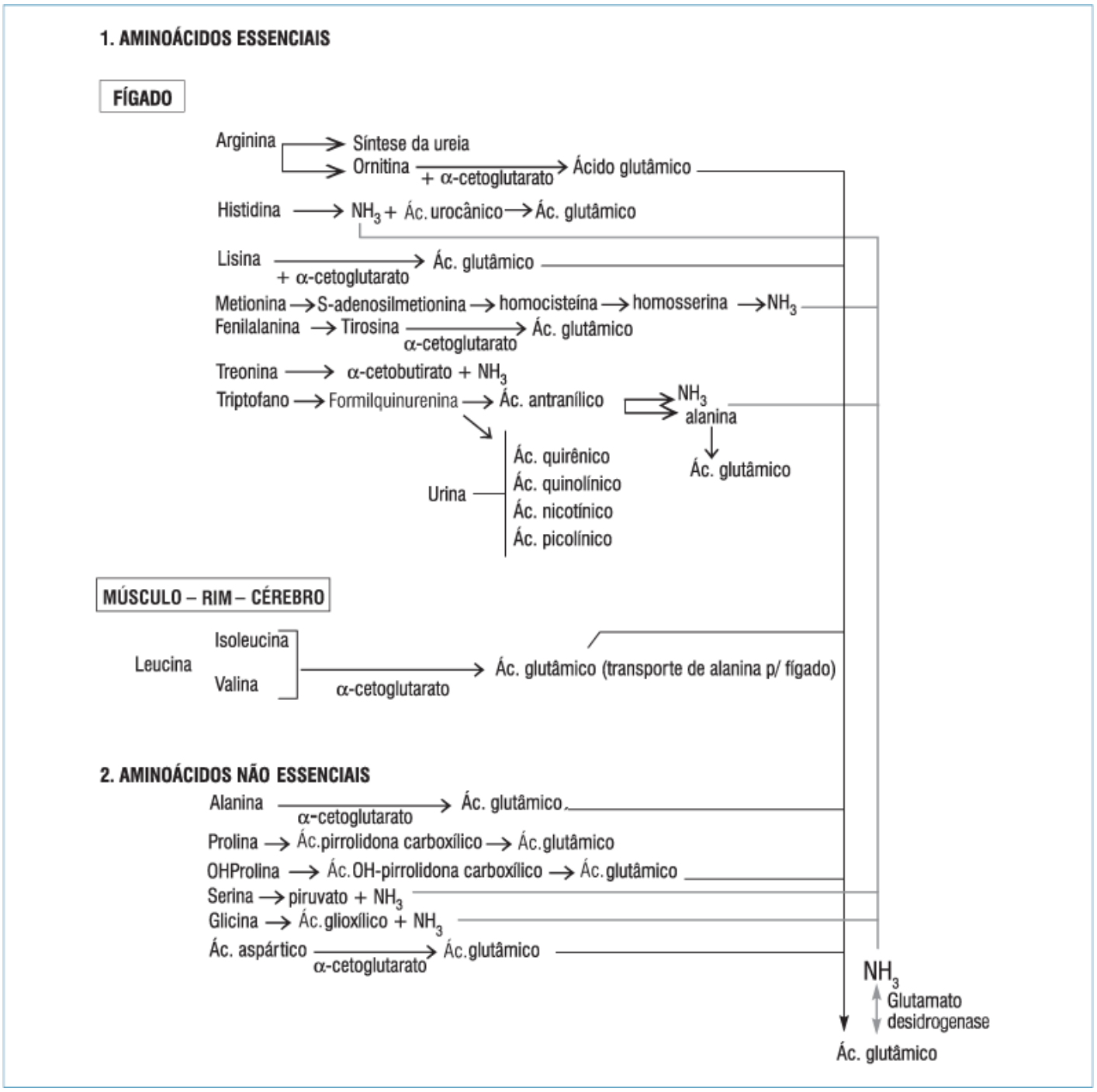


FIGURA 6.12 Oxidação dos aminoácidos.

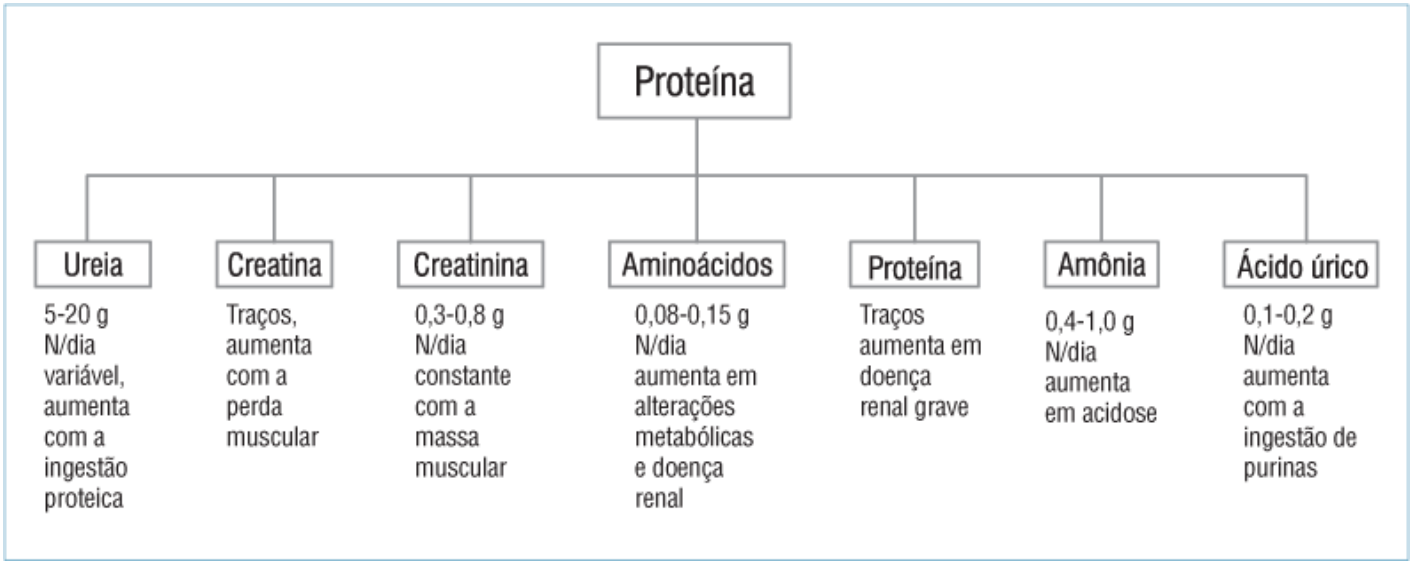


FIGURA 6.13 Eliminação de nitrogênio (N) na urina normal e as circunstâncias nas quais aumenta a excreção.

Os glicocorticoides 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, consequentemente, a velocidade das reações anabólicas e catabólicas das proteínas. Em doses fisiológicas e com adequada ingestão energética e de aminoácidos, a tiroxina aumenta a síntese proteica. No entanto, em situações de deficiência energética ou em elevadas doses (não fisiológicas), a tiroxina tem efeito contrário, ou seja, catabólico no metabolismo proteico.

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 de 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 sem proteína (aproteica). 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.[20]

O método do balanço nitrogenado (BN) indica se houve perda ou retenção de nitrogênio no organismo, as quais podem ser determinadas pela subtração da ingestão total de nitrogênio pelas 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.[20]

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.[20]

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

Na dieta aproteica, a perda de nitrogênio nas fezes é representada pelas enzimas e células descamativas 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 rotas 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.

O relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (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.

Além dos valores recomendados para ingestão diária de proteína, foram desenvolvidas também recomendações de ingestão diária de aminoácidos indispensáveis para adultos. Dessa forma, a dieta deve suprir a necessidade proteica do indivíduo, bem como as suas necessidades de aminoácidos específicos (Quadro 6.3).

Recentemente, pesquisadores têm questionado a adequabilidade da recomendação proteica, principalmente para idosos. Estudos indicam que a recomendação proteica atual é insuficiente para promover a recuperação de doenças e manter a saúde e a funcionalidade em idosos, sendo necessário o aumento do aporte diário de proteínas.[1,17,22]

Um interessante estudo denominado "PROT-AGE", realizado pela European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), recomendou a ingestão proteica diária de 1,0 a 1,2 g/kg de peso corporal para idosos acima de 65 anos, a fim de manter a massa muscular e sua funcionalidade. Para idosos engajados em exercícios físicos aeróbios ou de força, sugere-se que a ingestão seja superior a 1,2 g/kg de peso corporal/dia, levando em consideração fatores individuais do paciente, incluindo sua tolerância à ingestão de proteínas.[1]

QUADRO 6.3 Recomendação diária de aminoácidos indispensáveis para adultos[21]

Aminoácido indispensável	mg/kg/dia
Leucina	39
Lisina	30
Valina	26
Fenilalanina + tirosina	25
Isoleucina	20
Treonina	15
Histidina	10
Metionina	10
Cisteína	4
Triptofano	4

Além do fator atividade física, a presença de doenças agudas e crônicas aumenta a necessidade proteica, sendo recomendado de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, excetuando-se na doença renal crônica em tratamento conservador. Em casos de doenças severas associadas à má nutrição, sugere-se a ingestão ainda maior de proteínas,

contemplando pelo menos 2 g/kg de peso corporal/dia.[1] Logo, é possível que as recomendações proteicas sejam revisadas e atualizadas no futuro, especialmente para esse grupo populacional.

É necessário assinalar que uma 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.

CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO METABOLISMO PROTEICO

Desnutrição proteico-energética (DPE)

A desnutrição é definida como um estado patológico de diferentes graus de intensidade e variadas manifestações clínicas, sendo resultado da deficiente assimilação dos componentes dos alimentos.

O comitê de peritos em nutrição da FAO/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".

A DPE 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 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.

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

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 caso a deficiência nutricional ocorra durante a gestação e a lactação ou nos primeiros anos de vida.

Estados patológicos, como infecção, parasitismo e deficiências nutricionais, como de vitamina A e ferro, 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 DPE provoca uma variedade de alterações clínicas decorrentes de deficiência proteica e energética, normalmente acompanhadas de alterações fisiológicas, trauma e estresse.

Na recuperação do desnutrido, em geral, é necessário tratar inicialmente o episódio agudo, suprimir outras doenças associadas, como infecção, e, finalmente, administrar 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.

Marasmo e *kwashiorkor*

O marasmo é uma deficiência crônica de energia. Em estados avançados é caracterizado por perda da massa muscular e ausência de gordura subcutânea. Pode ser encontrado em crianças de todas as idades e, usualmente, é causado pela deficiência na alimentação durante o período de lactação ou pelo 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 de proteínas, que leva a um quadro de hipoalbuminemia, edema e esteatose hepática. 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.

Sarcopenia

A perda de massa muscular durante o envelhecimento, processo conhecido como sarcopenia, é responsável por diversas alterações de saúde e redução da capacidade funcional do idoso. A perda da massa

muscular se inicia, aproximadamente, aos 40 anos de idade, consistindo em uma redução anual de cerca de 0,8% do conteúdo muscular. No entanto, a partir dos 60 anos, essa taxa é aumentada para 1,5% ao ano.[10]

O processo de sarcopenia é acompanhado por modificações complexas na composição corpórea, como alterações nos tipos de fibra muscular, balanço nitrogenado negativo e aumento do percentual de gordura corporal. Evidências científicas apontam a sarcopenia como uma importante causa de disfunção endócrina, resistência à insulina, deficiências nutricionais e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as quais são consideradas como a segunda principal causa de mortalidade no país.[6,10]

Além do aumento no risco de comorbidades, a sarcopenia é responsável pela redução da capacidade funcional, imobilidade e aumento da permanência ao leito. De modo geral, esse quadro promove redução da qualidade de vida durante o envelhecimento.[10,14]

Nesse cenário, o aumento do consumo alimentar de proteínas, seja proveniente de alimentos ou de suplementos, tem sido considerado como uma importante estratégia na redução do risco e tratamento da sarcopenia.[10] É válido destacar a importância da composição da proteína da dieta, levando em consideração fatores como a digestibilidade e a composição aminoacídica.

O soro do leite (*whey protein*) é considerado como uma importante fonte de proteínas, apresentando maior teor de aminoácidos indispensáveis, incluindo a leucina (aminoácido vinculado ao metabolismo proteico), quando comparado à caseína, ao colágeno e à proteína da soja. Além disso, a biodisponibilidade de aminoácidos do soro do leite é superior em comparação a essas fontes, permitindo que a suplementação com essa proteína seja bastante utilizada com fins de hipertrofia muscular e outras alegações de saúde, como melhora da função imune.[3,10]

No entanto, evidências recentes sugerem que intervenções para atenuar a sarcopenia, como a ingestão de proteínas e a prática de exercícios físicos, sejam menos efetivas em induzir o aumento de massa muscular em idosos, comparado com adultos saudáveis. Esse desfecho estaria vinculado à redução da capacidade digestiva e absortiva com o envelhecimento, bem como à redução da sensibilidade à insulina (hormônio com importante potencial anabólico) e da fosforilação da proteína *mammalian target of rapamycin* (mTOR), que desencadeia a cascata de ativação enzimática responsável pela síntese de proteínas. A sinergia entre essas situações nos idosos tem sido denominada “resistência anabólica”.[10]

No intuito de superar a resistência anabólica, é proposto o aumento do consumo de proteínas e de aminoácidos específicos, como a leucina, responsável pela ativação da via da mTOR. Entretanto, essa estratégia pode ser comprometida pela redução do consumo alimentar comum em idosos, sendo necessária a suplementação proteica ou com aminoácidos.[10]

Yang et al. (2012)[22] constataram que a suplementação com 20 g de *whey protein*, contendo 2 g de leucina, após o exercício físico, é suficiente para promover anabolismo proteico em idosos. Esse valor representa o dobro do necessário para jovens saudáveis.[13] Nesse contexto, observou-se que a necessidade proteica é superior em idosos, no intuito de permitir a adequada recuperação de doenças, manter a funcionalidade e a saúde.[1]

Quando o consumo alimentar for suficiente, não é necessária a suplementação. Para esses pacientes, sugere-se o fracionamento de alimentos proteicos durante o dia, visto que o consumo de refeições fartas pode diminuir o apetite por longos períodos, prejudicando a ingestão alimentar e proteica.[10] A combinação de alimentos também é uma estratégia interessante, podendo aumentar a qualidade da proteína consumida. Um exemplo clássico é o consumo simultâneo de arroz e feijão, permitindo a ingestão de todos os aminoácidos indispensáveis em proporções adequadas.[5]

Finalmente, embora a definição de sarcopenia seja a perda de massa muscular durante o processo de envelhecimento, termos como “eutrofia sacorpênica” e “obesidade sarcopênica” podem ser utilizados para indivíduos de todas as idades, indicando que apesar do paciente apresentar-se eutrófico ou obeso, há uma reduzida massa muscular (“sarcopenia”), quando em comparação com a porcentagem de gordura corporal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proteína é um macronutriente indispensável ao organismo humano, desempenhando diversas funções biológicas de extrema importância. Logo, a ingestão desse nutriente em quantidades adequadas é de suma

relevância. Além da questão quantitativa, deve-se levar em consideração a qualidade da proteína, no que concerne ao seu teor e biodisponibilidade de aminoácidos indispensáveis.

Vale salientar que para o completo aproveitamento das proteínas é preciso que sejam satisfeitas as respectivas necessidades dos outros nutrientes, como os carboidratos e lipídios. 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE study group. JAMDA. 2013;14:542-59.
2. Bollini R, et al. Removal of antinutritional factors from bean (Phaseolus vulgaris L.) seeds. Biotechnol. Agron. Soc. Environn. 1999;3:217-9.
3. Borack MS, Reidy RT, Husaini SH, et al. Soy-dairy protein blend or whey protein isolate ingestion induces similar postexercise muscle mechanistic tardet of rapamycin complex 1 signaling and protein synthesis responses in older men. The Journal of Nutrition. 2016:2468-75.
4. Broer S. Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia. Physiol Rev. 2008;88:249-86.
5. Cozzolino SMF, Cominetti C. Livro: Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição, nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri: Manole; 2013.
6. Cuppari L. Livro: Nutrição nas doenças crônicas não transmissíveis. Barueri: Manole; 2009.
7. Daniel H, Kottra G. The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology. Eur J Physiol. 2004;447:610-8.
8. Frenhani PB, Burini RC. Mecanismos de absorção de aminoácidos e oligopeptídios. Controle e implicações na dietoterapia humana. Arq Gastroenterol. 1999;36(4).
9. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. Physiol ver. 2014;94:739-77.
10. Lancha Júnior AH, Zanella Júnior R, Tanabe SGO, et al. Dietary protein supplementation in the elderly for limiting muscle mass loss. Amino Acids. 2017;49(1):33-47.
11. Leibach FH, Ganapathy V. Peptide transporters in the intestine and the kidney. Annu Rev. Nutr. 1996;16399-119.
12. Lobanov AV, Kryukov GV, Hatfield DL, Gladyshev VN. Is there a twenty third amino acid in the genetic code? Trends Genet. 2006 Jul;22(7):357-60.
13. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. The American Journal of Clinical Nutrition. 2009;89:161-8.
14. Phillips SM. A brief review of critical processes in exercise-induced muscular hypertrophy. Sports Medicine. 2014;44(1):71-7.
15. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG, De Oliveira Pires IS, De Castro IA. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. Nutr Res. 2004;24(4):261-70.
16. Rubio-Aliaga I, Daniel H. Peptide transporters and their roles in physiological processes and drug disposition. Xenobiotica. 2008;38(7-8):1022-42.
17. Tang M, McCabe GP, Elango R, et al. Assessment of protein requirement in octogenarian women with use of the indicator amino acid oxidation technique. The American Journal of Clinical Nutrition. 2014;891-8.
18. Tirapegui J. Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2012. 455p.
19. Tirapegui J. Nutrição: Fundamento e Aspectos Atuais. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2013. 476p.
20. Tirapegui J, Ribeiro SML. Avaliação nutricional: teoria e prática. 1. ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009. 348p.
21. WHO/FAO. Protein and amino acid requirements in human nutrition. WHO Technical Report Series. 2007;935.
22. Yang Y, Breen L, Burd NA, et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. British Journal of Nutrition. 2012;108:1780-8.
23. Zhang Y, Gladyshev VN. High content of proteins containing 21st and 22nd amino acids, selenocysteine and pyrrolysine, in a symbiotic deltaproteobacterium of gutless worm Olavius algarvensis. Nucleic Acids Res. 2007;35:4952-63.

CAPÍTULO 7

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, acrescer 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 gastrintestinal, mas também o seu potencial fisiológico de suprir demandas em determinados tipos celulares.

Com base nessa 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. Consequentemente, 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 derivados.[61] 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)[18] e por Cummings e Englyst[10] 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); 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 Englyst[10](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 preconizem 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 nutricional.[2]

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 observado.[17]

Tendo em vista esses aspectos, foram desenvolvidos novos termos e conceitos, capazes de abranger grupos e subgrupos de carboidratos que possuem efeitos fisiológicos similares,[2,14] 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 Lawrence[43] após perceberem que nem todos os carboidratos podem ser digeridos, metabolizados e "utilizados", fornecendo energia para o organismo humano.

Esse 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 (AGCC) produzidos durante o processo de fermentação.[18,43]

MONO E DISSACARÍDEOS

Os carboidratos mais abundantes contidos em uma dieta são os monossacarídeos, glicose e frutose, além da sacarose, um dissacarídeo composto por uma unidade de glicose unida a uma unidade de frutose por uma ligação glicosídica α-(1→2). 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-(1→4) 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 gastrintestinal humano, embora parte da população adulta no mundo sofra de sua deficiência.

QUADRO 7.1 Classificação química e características fisiológicas dos carboidratos[10,18]

FAO (1998)			Carboidratos (exemplos)	Cummings e Englyst[10]	
GP	Grupos	Subgrupos		Tipos de carboidrato	GP
1-2	Açúcares	Monossacarídeos	Glicose	Monossacarídeos	1
			Frutose		
			Galactose		
		Polióis	Xilitol		
			Manitol		

QUADRO 7.1 Classificação química e características fisiológicas dos carboidratos[10,18]

FAO (1998)			Carboidratos (exemplos)	Cummings e Englyst[10]		
GP	Grupos	Subgrupos		Tipos de carboidrato		GP
			Sorbitol			
		Dissacarídeos	Sacarose	Dissacarídeos		2
			Maltose			
			Lactose			
		Polióis	Maltitol			
			Isomalte			
			Lactitol			
3-9	Oligossacarídeos	Maltoligossacarídeos	Maltodextrinas	Oligossacarídeos		3-10
		Outros oligossacarídeos	Rafinose			
			Estaquiose			
			Frutoligossacarídeos			
> 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.

Trealose e maltose são dois dissacarídeos compostos por duas unidades de glicose. Trealose possui uma ligação glicosídica α-(1→1), enquanto a maltose possui uma α-(1→4). A trealose é naturalmente encontrada em leveduras, cogumelos e algumas plantas[11,26,55] e é usada na indústria de alimentos como substituto da sacarose em produtos nos quais se deseja baixa doçura,[55] enquanto a maltose é largamente utilizada na indústria de alimentos e está presente em grande número de alimentos processados, mas em baixas concentrações nos alimentos *in natura*.[6,33]

Os polióis, carboidratos derivados de alcoóis, como sorbitol, maltitol, manitol e xilitol, 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 Lawrence,[43] de carboidratos glicêmicos, termo não mais utilizado. Atualmente, em vez de classificar os carboidratos como simples ou complexos, recomenda-se verificar não somente seu GP, 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. Baseando-se nesse 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. Enquanto Widdowson e McCance[65] desenvolveram os métodos para análise de açúcares redutores, sacarose e amido, em 1935, as frações de oligossacarídeos obtiveram reconhecimento e uma classificação científica fundamentada apenas na década de 1980.[31] 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 GP 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 monoméricas. A principal divergência conceitual acerca dos oligossacarídeos trata-se do GP limite para esse grupo de carboidratos, havendo classificações que preconizem 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.[10]

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. Maltodextrinas são oligossacarídeos produzidos da hidrólise de amido e são particularmente importantes para a indústria de alimentos por suas propriedades funcionais desejáveis (p. ex., solubilidade) em relação ao amido íntegro.[6,53,62] Esses oligossacarídeos, adicionados aos alimentos durante o processamento, atuam como agentes espessantes, estabilizantes e/ou umectantes.[28,53,62]

Em geral, os oligossacarídeos resultantes da hidrólise do amido são parcialmente digeridos e absorvidos no trato gastrintestinal humano, o que não ocorre com os polímeros derivados de frutose e galactose, considerados oligossacarídeos não digeríveis. Tal classificação baseia-se nas constatações quali 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 FOS tipo inulina, que vêm sendo largamente caracterizados e reconhecidos como de grande importância para a manutenção da integridade do trato gastrintestinal humano.

Frutoligossacarídeos, uma classe importante mas ainda pouco conhecida de carboidratos

Frutanos (inulina e FOS) são carboidratos de reserva natural comumente encontrados em quantidades variáveis em diversos componentes de uma dieta normal.[63] Fazem parte da fração de carboidratos de armazenamento dos vegetais, razão pela qual são encontrados em mais de 36 mil espécies de plantas.[2]

A inulina é composta de várias unidades (monômeros) de frutose, unidas, sobretudo, mas não necessariamente, por ligações β-(2→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→2) com o resíduo imediatamente anterior de frutose, assim como na sacarose.[8,52] O GP da inulina pode variar de 2 a 60 unidades de frutose, portanto, alguns tipos não são classificados como oligossacarídeos.[50]

Os FOS 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 FOS escapam da digestão típica de outras frações de carboidratos, atingindo, praticamente intactas, as regiões mais distais do trato gastrintestinal, fato pelo qual apresentam características de fibra alimentar e valor energético reduzido.[35]

Sua obtenção pode ser feita basicamente de duas maneiras: sintetizadas da sacarose ou extraídas 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 GP 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 sacarose.[46] Há ainda um tipo de inulina, denominada inulina de alto desempenho, cujo GP 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 FOS são obtidos 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→1) das cadeias de inulina, resultando em cadeias com 2 a 10 unidades e GP de cerca de 4 cadeias. Os FOS podem também ser produzidos de sacarose, por meio de reações de transfrutosilação, 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→1), apresentando um resíduo de glicose ligado à extremidade terminal da cadeia.[51]

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 FOS, 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 FOS 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 granola.

FOS 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 cerca de 30 a 50% do poder adoçante do açúcar de mesa.

Tanto a inulina quanto os FOS 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.[37,49] Por conseguinte, tais compostos são largamente empregados em alimentos com a finalidade de aumentar o seu conteúdo de 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 carboidratos, como a celulose, a goma guar e as glucomananas.[56] 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 FOS e inulina do que para outros componentes da fibra alimentar.[36]

Efeito prebiótico dos frutoligossacarídeos

O grande potencial fermentativo com a consequente produção de AGCC e diminuição do pH torna os frutanos carboidratos importantes para a manutenção da complexa microbiota existente no cólon, cuja variabilidade atinge cerca de 400 diferentes tipos de bactérias cultiváveis, benéficas ou não.[22] 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 FOS podem então ser conceituados como prebióticos,[23] 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 favorável.[51]

FOS são prebióticos autênticos. Por definição, prebióticos são ingredientes de alimentos que beneficiam o organismo do hospedeiro, seletivo para determinadas 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, 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 AGCC 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, com base no aumento da massa microbiana no cólon.

Os AGCC, 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 predomínio 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 celular.[25]Estudos recentes sugerem que a produção desses AGCC está relacionada à melhora de diversos efeitos fisiológicos, tais como a melhoria da função intestinal, da absorção de minerais, da regulação do metabolismo lipídico e glicêmico, além de reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de cólon.[12] Ainda em relação ao processo de fermentação, a quantidade de energia gerada das frações de carboidratos que atingem intactas o cólon é da ordem de 2 kcal/g, contra 4 kcal/g fornecidas pelos carboidratos disponíveis.[17,49]

Todo esse conjunto de possíveis efeitos benéficos à saúde do hospedeiro baseia-se no princípio da seletividade, orquestrada pela produção de substratos 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 FOS passam por um processo específico de fermentação,[64] fato que tem sido corroborado por estudos realizados com seres humanos, comprovando-se o efeito bifidogênico *in vivo* dos frutanos. Gibson et al.[24] analisaram amostras de fezes de oito voluntários submetidos a dietas controladas em períodos predeterminados. Nesse estudo, indivíduos saudáveis receberam, durante 15 dias, alimentação suplementada com 15 g de sacarose, que mais adiante foi substituída por 15 g de FOS pelo mesmo período, seguido por um terceiro e último período com 15 g de sacarose. Os resultados obtidos mostraram que o consumo regular de FOS, 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 FOS.[34]

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 espécies.[25]

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. Por outro lado, embora estudos em humanos[13] e animais[7,58]demonstrem que o consumo regular de FOS está associado ao crescimento de *Bifidobacteria*, nenhuma conclusão consistente ainda foi estabelecida a respeito do consumo desses prebióticos e seu efeito direto em metabolismos específicos, tal como o metabolismo da glicose.[13,39,40] Paralelamente, a fermentação colônica dos substratos prebióticos produz AGCC, 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 oriundos da digestão de carboidratos, como lactato, etanol, succinato, formato, valerato e caproato. Embora estudos continuem sendo realizados para a confirmação de todos os benefícios do consumo de FOS do tipo inulina, dados existentes na literatura científica já 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 GP é maior que 9, podendo variar de centenas 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 heteropolissacarídeos.[45]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, peptideoglicanos componentes da parede celular bacteriana.[45]

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→4), enquanto a amilopectina apresenta estrutura ramificada na qual os numerosos monômeros de glicose são unidos por ligações α-(1→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 de 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 propriedades.[2]

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.[15] 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 à glicose para posterior absorção, enquanto o amido resistente (AR) é toda a fração de amido que escapa à ação das enzimas digestivas.

Em virtude de sua propriedade de resistir à digestão humana e à possibilidade de ser fermentado no intestino grosso pela microbiota presente, o AR 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 glicose.[16] O termo AR considera basicamente quatros tipos de amido:[15]

- 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; e 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, consequentemente, 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 os provenientes de batatas, bananas e leguminosas, em geral, são mais resistentes à digestão pelas amilases do que grânulos do tipo A, em sua maioria provenientes de cereais.
- AR3 – amido retrogradado. Fenômenos físico-químicos, como a gelatinização (isto é, dispersão e homogeneização do amido na matriz alimentar provenientes 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 digestibilidade.[9]
- AR4 – amido quimicamente modificado, resistente em virtude das 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, consequentemente, 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 disponível,[29] deduz-se que no organismo existem 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 osmolalidade, à presença de proteínas transportadoras na membrana e no glicocálix 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 contêm α-amilase salivar ou ptialina (EC 3.2.1.1), enzima α-(1→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 GP, 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 salivar.[54]

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 estômago.[60] 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).

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 GP, como maltose, isomaltose e dextrinas α-limite.

No ambiente da borda em escova, ocorre o fenômeno denominado Crane[5] 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.

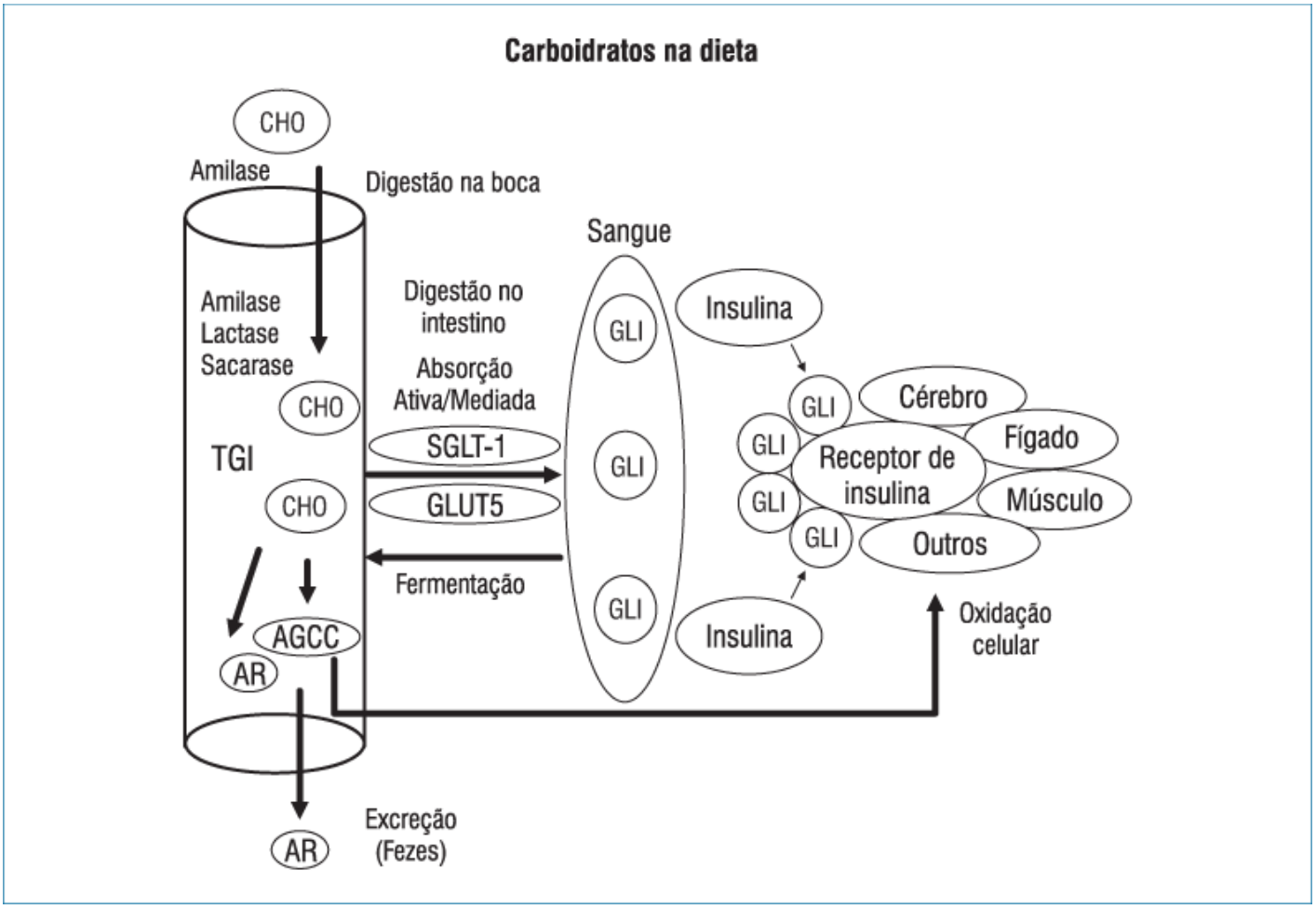


FIGURA 7.1 Representação da digestão e absorção dos carboidratos, seus produtos, destinos metabólicos e resíduos excretados.

CHO: carboidratos; SGLT-1: transportador de sódio e glicose; GLUT5: transportador de frutose; GLI: glicose; AGCC: ácidos graxos de cadeia curta; TGI: trato gastrintestinal; AR: amido resistente.

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). Lactases clivam as ligações glicosídicas β-(1→4) específicas das moléculas de lactose, enquanto SI clivam as ligações glicosídicas α-(1→2) e α-(1→6) e MGA clivam ligações α-(1→4), presentes em diversos monômeros de glicose.[41] O desenvolvimento ontogenético dessas enzimas foi elucidado[57] 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 SI quanto MGA 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, 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 SI, 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, maltose, maltotriose, amilose e dextrinas α-limite.

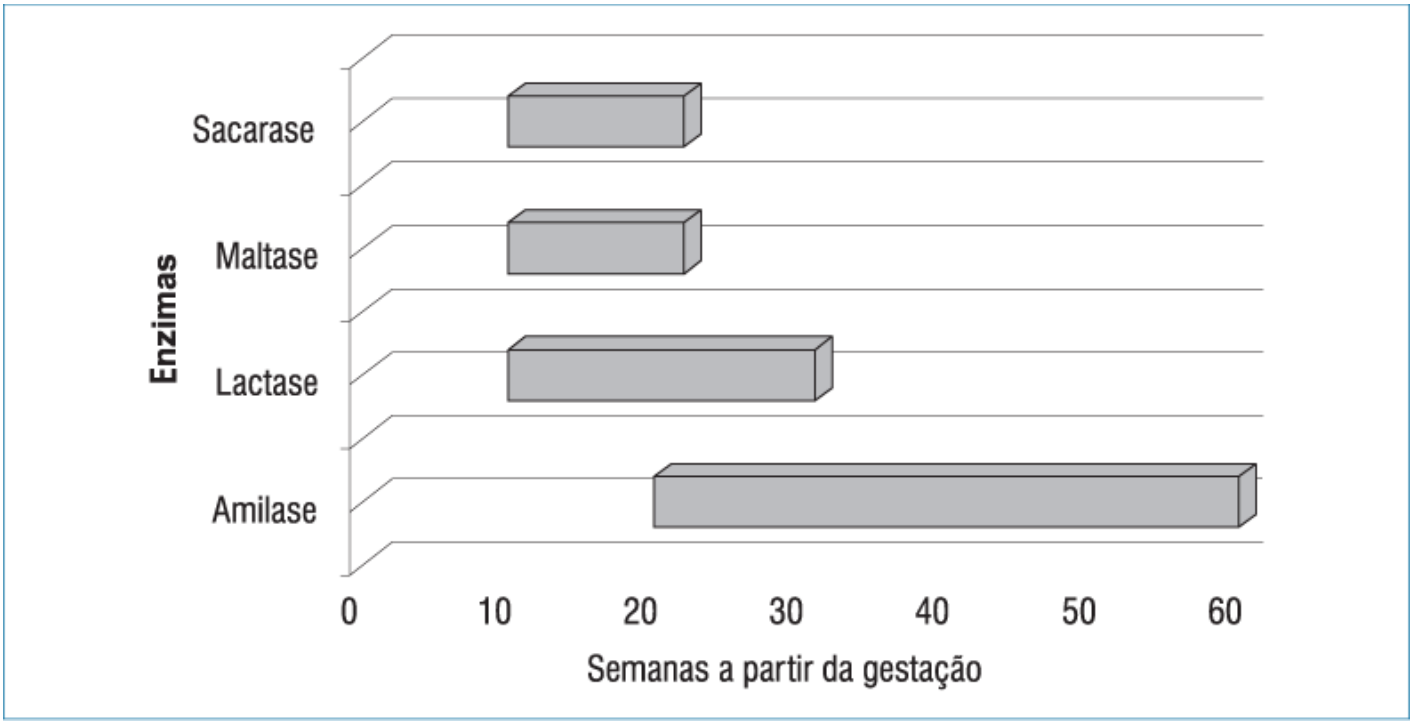


FIGURA 7.2 Período de desenvolvimento ontogenético das enzimas responsáveis pela digestão de carboidratos.

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 intracelular.[38] 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).

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 absortivas da borda em escova. Glicose e galactose compartilham um transportador comum, denominado SGLT1 (*sodium glicose 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 ATP.[60]

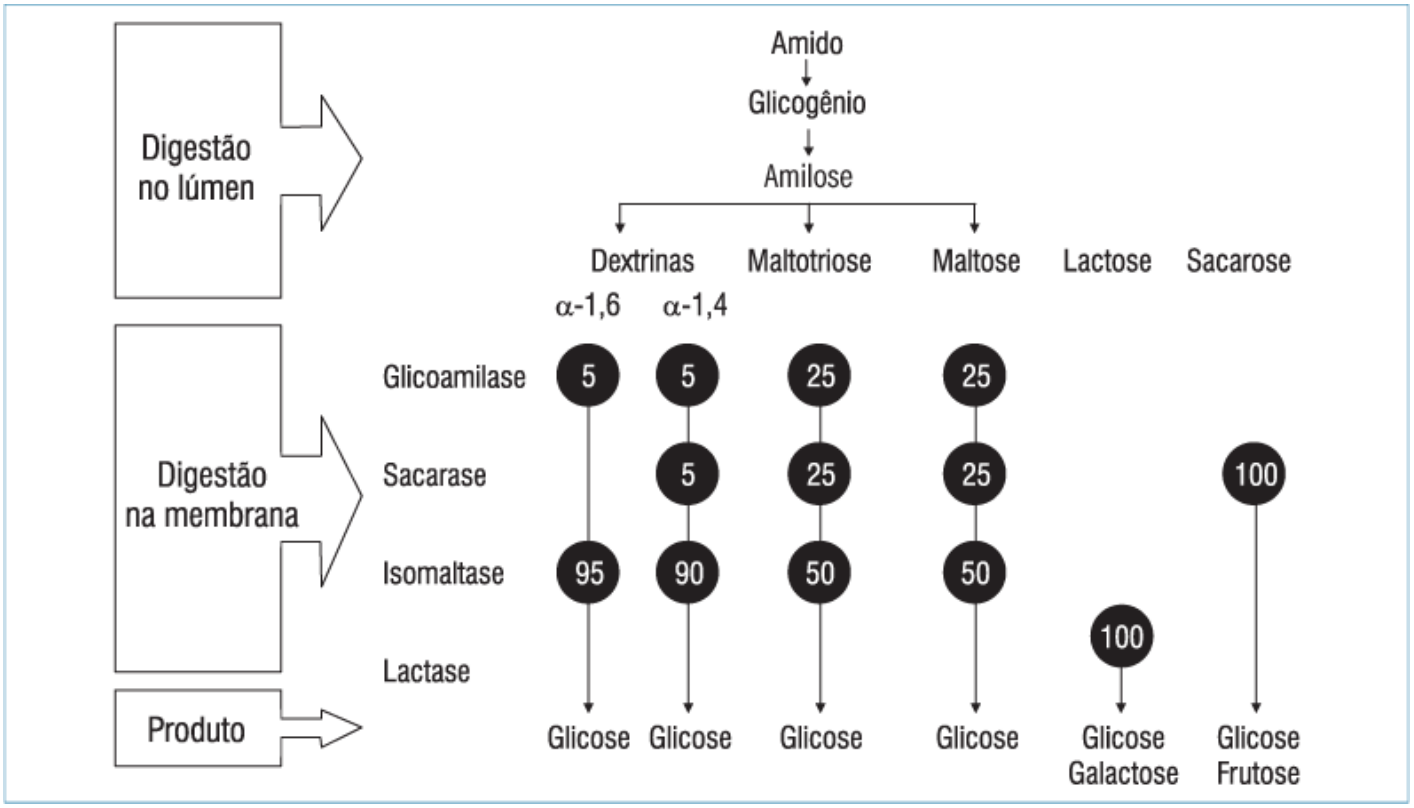


FIGURA 7.3 Resumo do processo de hidrólise dos carboidratos, demonstrando as diferentes afinidades das enzimas por determinados substratos.

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 se localiza 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 frutose.[48]

Além dos transportadores citados, diversos outros (GLUT1, GLUT3, GLUT4 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.[45,59]

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 consequente 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) e hiperplasia (maior número) 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.

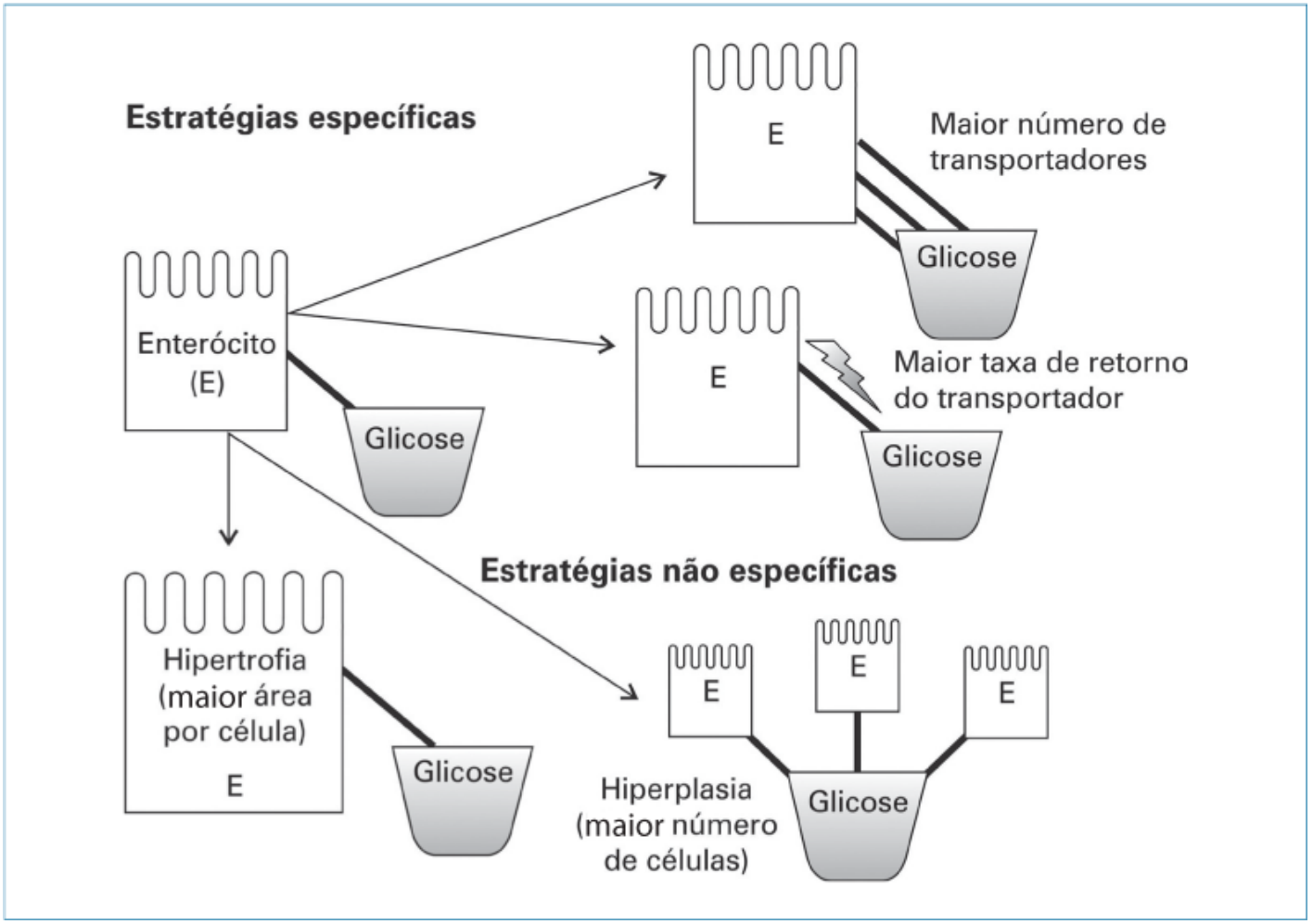


FIGURA 7.4 Possíveis estratégias de transporte adotadas pelos enterócitos para o aumento da captação de glicose.

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 osmótica.[59]

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 inicialmente apresenta expressão normal, mas diminui ao longo da vida.[59] 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 intestinal.[59]

APLICAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE BIODISPONIBILIDADE DE CARBOIDRATOS PARA A ESTRUTURAÇÃO DOS CONCEITOS DE ÍNDICE E CARGA GLICÊMICA DOS ALIMENTOS

Com base no 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. Esse 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) possa vir a ser associada a benefícios metabólicos e, consequentemente, 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.[32]propôs o estabelecimento do conceito de índice glicêmico (IG) dos alimentos. O conceito foi elaborado com base na classificação sistemática dos alimentos segundo o aumento da glicose sanguínea produzido pelo carboidrato disponível de um determinado alimento em relação a um alimento referência. 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 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 (solução de glicose ou pão branco de farinha de trigo). Aritmeticamente, o IG pode ser expresso da seguinte maneira:

$$IG = \frac{\text{Aumento da área na curva glicêmica do alimento teste}}{\text{Aumento da área na curva glicêmica do alimento padrão}} \times 100$$

Na prática, o método de determinação do IG funciona administrando-se, separadamente, a indivíduos saudáveis ou diabéticos, porções de um alimento teste que contenha 25 ou 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 sadios, e em intervalos de 30 minutos durante um período de 3 horas, no caso de indivíduos diabéticos. Baseando-se na 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 IG 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 teste, a frequência de repetição do teste e as diferentes equações matemáticas utilizadas para calcular a área de incremento sob a curva glicêmica.[69]

$$\text{Área de incremento} = \left[A + B + C + \frac{D}{2}\right] \frac{t + (D + E)\,T}{2} + \frac{E^2\,T}{2\,(E + F)}$$

É importante ressaltar que além da composição química de cada alimento o índice glicêmico considera também a influência da matriz alimentar e as propriedades fisiológicas dos alimentos no processo de digestão e absorção, portanto, o IG é uma característica individual de cada alimento. Assim, alimentos que contêm carboidratos que podem ser rapidamente digeridos e absorvidos serão classificados como alimentos de alto IG (IG ≥ 70%, considerando a glicose como referência); enquanto alimentos contendo carboidratos digeridos e absorvidos lentamente são considerados de baixo IG (IG < 55%, considerando a glicose como referência).[4]

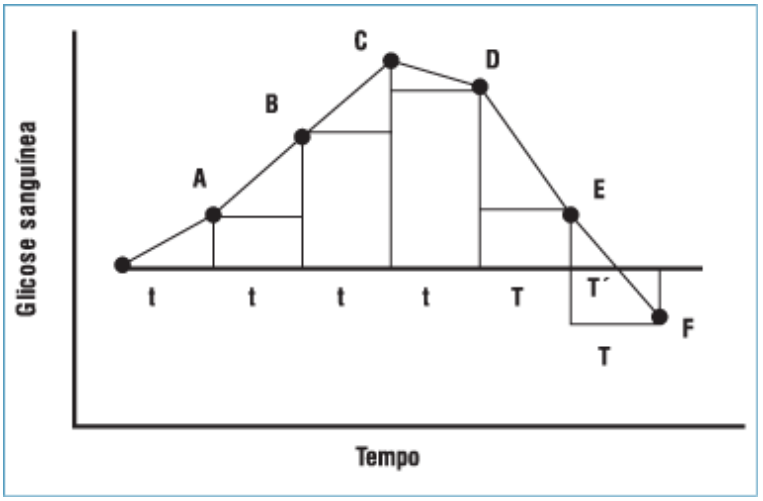


FIGURA 7.5 Aspecto geral de uma curva de resposta glicêmica, com a indicação das áreas dos triângulos utilizadas para o cálculo do incremento sob a curva, determinando o índice glicêmico dos alimentos.

Alimentos com baixo IG devem ser incluídos no contexto de uma alimentação saudável, no entanto, esse índice não deve ser utilizado como um critério isolado para guiar escolhas alimentares.[3] Tanto o IG quanto a composição química do alimento devem ser utilizados como critérios na escolha dos alimentos uma vez que alimentos com baixo IG podem apresentar quantidades elevadas de gordura.[3]

Em 1995, foi publicada a primeira edição da tabela internacional de IG, contendo 565 itens compilados de publicações científicas. 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 dados.[19] Em 2002, foi publicada uma nova tabela revisada[20] 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 havia mais de dois valores publicados, portanto, a média dos valores de IG foi calculada. 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 processados, apesar de similares, possam apresentar ingredientes diferentes ou mesmo ser preparados de modo distinto, resultando em diferenças significativas na velocidade de digestão e, por conseguinte, 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. Uma nova versão da tabela internacional de IG foi publicada em 2008 ampliando para 2.487 o número de alimentos incluídos.[3]

Ao longo dos 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 o IG 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 alimentos.[67]

Estudando alimentos típicos da dieta brasileira, Menezes et al.[44]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.

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 intraindividuais,[68] 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.

QUADRO 7.2 Exemplos de cálculo de IG de uma mistura de alimentos[62,67]

	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 (100,0)**	**–**	**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 (100,0)**	**–**	**93,5**

Os valores entre parênteses significam a representação porcentual de cada alimento em relação ao total de carboidratos da dieta.

QUADRO 7.3 Variabilidade da glicose pós-prandial em ratos[44]

Grupo	Glicose plasmática (min)				Área sob a curva (mmol x min/L)
	30	60	120	180	
Pão francês	6,5 ± 1,3	7,4 ± 0,6	4,8 ± 1,0	4,1 ± 0,5	992,5 ± 107,6

QUADRO 7.3 Variabilidade da glicose pós-prandial em ratos[44]

Grupo	Glicose plasmática (min)				Área sob a curva (mmol x min/L)
	30	60	120	180	
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

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 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.[54] 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.

$$CG = \frac{\text{IG x g de carboidrato contida no alimento consumido}}{100}$$

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. Com base nos procedimentos descritos anteriormente é possível classificar o IG e a CG dos alimentos em baixo, médio e alto.[27] Os valores utilizados nesta classificação podem ser observados no Quadro 7.4.

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.

A busca por índices preditivos do comportamento fisiológico dos carboidratos e sua aplicação no controle de doenças, como o diabetes, 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 (II) dos alimentos. Seguindo a tendência do IG e da CG 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 IG, geralmente o pão branco), ambas medidas em curvas de resposta via coleta de sangue periférico em período pós-prandial.

QUADRO 7.4 Classificação do índice glicêmico (IG) e da carga glicêmica (CG) do alimento[27]

Classificação	IG	CG
Baixo	< 55%	< 10
Médio	—	11 – 19
Alto	> 70%	> 20

IG: índice glicêmico; CG: carga glicêmica.

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 jejum.[21]

Com base na 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 metabólico.[42] Bao et al.[5] mediram o II 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 valores 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 do 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 organismo.[47]

A recomendação para a ingestão de carboidratos ao longo do ciclo de vida do ser humano apresenta pequena variabilidade, como pode ser observado na Tabela 7.1.

TABELA 7.1 Ingestão de referência (AI, EAR e RDA) em g/dia, segundo os estágios de vida[21]

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 desse macronutriente. A AMDR está associada a uma redução no risco de desenvolvimento de doenças crônicas, além de favorecer a ingestão adequada de nutrientes essenciais.[30]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [ADA] American Dietetic Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes – A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008;31:S61-S78.
2. Asp NG. Classification and methodology of food carbohydrates as related to nutritional effects. Am. J. Clin. Nutr.1995;61:930S-7S.
3. Atkinson FS, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. Diabetes Care. 2008;31:2281-3.
4. Augustin LSA, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2015;25(9):795-815.
5. Bao J, et al. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. Am. J. Clin. Nutr. 2009;45:1-7.
6. BeMiller JN, Whistler RL. Carbohydrates. 3. Ed. Food Chem. 1996. p.157-224.
7. Bingyong M, et al. Effects of Different Doses of Fructooligosaccharides (FOS) on the Composition of Mice Fecal Microbiota, Especially the Bifidobacterium. Composition Nutrients. 2018;10:1105.
8. Carpita NC, et al. Linkage structure of tructans and tructan oligomers from triticum aestivum and Festuca arund inacea leaves. J. Plant Physiol. 1989;134:162-8.
9. Crane RK. Intestinal absorption of sugars. Physiol. Rev. 1960;40:789-825.
10. Cummings JH, Englyst HN. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. Am. J. Clin. Nutr. 1995;61:938S-45S.
11. Cummings JH, Stephen AM. Carbohydrate terminology and classification. Eur. J. Clin. Nutr. 2007;61:S5.
12. Dávila I, et al. Vine shoots as new source for the manufacture of prebiotic oligosaccharides. Carbohydrate Polymers. 2019;207:34-43.
13. Dewulf EM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. Gut. 2013;62:1112-21.

14. Englyst HN, Hudson GJ. The classification and measurement of dietary carbohydrates. Food Chem. 1996; 57:15-21.
15. Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. European Journal of Clinical Nutrition. 1992;46:S33-S50.
16. Englyst HN, Macfarlane GT. Breakdown of resistant and readily digestible starch by human gut bacteria. Journal of the Science of Food and Agriculture. 1986;37:699-706.
17. [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: 29 set. 2019.
18. [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.
19. Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index. Am. J. Clin. Nutr. 1995;62:871S-90S.
20. Foster-Powell K, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values. Am. J. Clin. Nutr. 2002;76:5-56.
21. Frid AH, 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. 2005;82:69-75.
22. Gallagher D, et al. Probiotics, cecal microflora and aberrant crypts in the rat colon. J. Nutr. 1996;126:1362-71.
23. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. J. Nutr. 1999;129:1438S-41S.
24. Gibson GR, et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology. 1995;108:975-82.
25. Gibson GR, Roberfroid MD. Dietary modulation of the human colonic microbiota – introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995;125:1401-12.
26. Goldfein KR, Slavin JL. Why sugar is added to food: food science 101. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2015;14,:644-56.
27. [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: 29 set. 2019.
28. Hofman DL, et al. Brouns, Nutrition, health, and regulatory aspects of digestible maltodextrins. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2016;56.
29. [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; 2011. p. 70.
30. [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: 29 set. 2019.
31. IUB-IUPAC. Joint Commission on Biochemical Nomenclature; JCBN. Abbreviated terminology of oligossaccharide chains. Recommendations 1980. Biol. Chem. 1982;257:3347-51.
32. Jenkins DJA, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34:362-6.
33. Izydorczyk MS. Understanding the chemistry of food carbohydrates, Food Carbohydr. Chem. Phys. Prop. Appl. Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, FL. 2005:9-73.
34. Kleesen B, et al. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. Am. J. Clin. Nutr. 1997;65:1397-402.
35. Knudsen KEB, Hessov I. Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (Helian- thus tuberosus L.) in the small intestine of man. Br. J. Nutr. 1995;74:101-13.
36. Kok N, et al. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. J. Nutr. 1996;126:881-90.
37. Lee S, Prosky L. International survey on dietary fiber: definition, analysis and reference materials. J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int. 1995;78:22-36.
38. Lentze MJ. Molecular and cellular aspects of hydrolysis and absorption. Am. J. Clin. Nutr. 1995;61:946S-51S.
39. Liu F, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. Scientific Reports. 2017;7:11789.
40. Liu F, et al. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2017;71:9-20.
41. Lim J, Pullicin AJ. Oral carbohydrate sensing: Beyond sweet taste. Physiology & Behavior. 2019;202:14-25.
42. Liu S, Willet WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. Curr. Atheroscler. Rep. 2002;4,6: 454-61.
43. Mccance RA, Lawrence RD. The carbohydrate content of foods. Londres: Her Majesty's Stationery Office; 1929.
44. Menezes EW, et al. Starch availability in brazilian foods. In vivo and in vitro assays. Nutr. Res. 1996;16(8):1425-36.
45. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 5.ed. Nova York: W.H. Freeman; 2008.
46. Niness K. Inulin and oligofructose: What are they? J. Nutr. 1999;129:1402S-6S.
47. [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.
48. Riby JE, Fujisawa T. Fructose absorption. Am J. Clin. Nutr. 1993;58:748S-53S.
49. Roberfroid MD. Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1993;33:103-48.
50. Roberfroid MD. Inulin-type fructans: Functional food ingredients. J. Nutr. 2007;11(Suppl 137):2493S-2502S.
51. Roberfroid MD, Delzenné NM. Dietary fructans. Annu. Rev. Nutr. 1998;18:117-43.

52. Roberfroid MD. Concepts in functional foods: the case of inulin and olig fructose. J. Nutr. 1999;(129):1398S-401S.
53. Sajilata M, Singhal R. Specialty starches for snack foods. Carbohydr. Polym. 2005;59:131-51.
54. Salmeron J, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. Journal of the American Medical Association. 1997;27:472-7.
55. Schiraldi C, et al. Trehalose production: exploiting novel approaches. Trends Biotechnol. 2002;20:420-25.
56. Schneeman BO. Fiber, inulin and oligofructose: similarities and differences. J. Nutr. 1999;129:1424S-7S.
57. Semenza G. Anchoring and biosynthesis of stalked brush border membrane proteins: glycosidases and peptidases of the enterocyte and renal tubuli. Annu. Rev. Cell Biol. 1986;2:255-313.
58. Shang Y, et al. Effect of Dietary Fructooligosaccharide (FOS) Supplementation on Ileal Microbiota in Broiler Chickens. Poult Sci. 2018;97(10):3622-34.
59. Shils ME, et al. Nutrição moderna na saúde e na doença. 10.ed. Barueri: Manole; 2009.
60. Southgate DAT. Digestion and metabolism of sugars. Am. J. Clin. Nutr. 1995;62:203S-11S.
61. Styryer LS. Biochemistry. 4.ed. Nova York: W.H. Freeman and Company; 1995.
62. Takeiti CY, et al. Morphological and physicochemical characterization of commercial Maltodextrins with Different Degrees Of Dextrose-Equivalent. Int. J. Food Prop. 2010;13:411-25.
63. Van LJ, et al. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1995;35:525-52.
64. Wang X, Gibson GR. Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. J. Appl. Bacteriol. 1993;75:373-80.
65. Widdowson EM, Mccance RA. The available carbohydrate of fruits: determination of glucose, fructose, sucrose and starch. Biochem. J. 1935;29(1):151-6.
66. Wolever TMS, Jenkins DJA. Application of the glycemic index to mixed meals. Lancet. 1985;2:944.
67. Wolever TMS. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. Am. J. Clin. Nutr. 1986;43:167-72.
68. Wolever TMS. The glycemic index: variation between subjects and predictive difference. J. Am. Coll. Nutr. 1989;8:235-47.
69. Wolever TMS. The glycemic index: methodology and clinical implications. Am. J. Clin. Nutr. 1991;54:846-54.

CAPÍTULO 8

Biodisponibilidade de lipídios

Dennys Esper Cintra

INTRODUÇÃO

A discussão sobre *biodisponibilidade de lipídios* tem se tornado tema cada vez mais relevante e, naturalmente, complexo. O tema não pode ser tratado de forma generalizada, uma vez que o termo lipídio aborda uma classe enorme de substâncias. E, justamente pela dimensão do tema, a literatura científica ainda apresenta grandes lacunas para a compreensão dos mecanismos absortivos, de liberação à corrente sanguínea e aproveitamento dessas substâncias pelo organismo de humanos e animais.

A ideia de complexidade do tema é apresentada sob o ponto de vista da categorização química dessas moléculas. A unidade fundamental de um lipídio é o ácido graxo. De forma geral, os ácidos graxos podem ser separados pela presença ou ausência de insaturações, em que os principais representantes são os ácidos graxos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) e poli-insaturados (AGPI). Também é possível classificar esses compostos de acordo com o tamanho da cadeia carbônica de cada ácido graxo, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), de cadeia média (AGCM) e de cadeia longa (AGCL). Ainda, podem ser classificados de acordo com a família a que pertencem, como exemplo, os ácidos graxos da família ômega 3 (ω3), ômega 6 (ω6), ômega 7 (ω7) e ômega 9 (ω9). É possível até mesmo classificar os ácidos graxos de acordo com seu ponto de fusão, no qual os AGS tendem a se manter sólidos, enquanto os AGM ou AGP insaturados são líquidos à temperatura ambiente.[16]

A justificativa para a existência dessa grande lacuna em relação à assertividade dos mecanismos absortivos é compreensiva. Isso ocorre justamente pelo fato de haver mecanismos específicos envolvidos na digestão, absorção, metabolização, distribuição e aproveitamento pela célula de um determinado órgão/tecido. Entretanto, tais mecanismos também parecem ser específicos de acordo com cada tipo de ácido graxo, baseado nas características químicas já descritas. Posto isso, este capítulo tem o objetivo de trazer o que há de mais moderno e relevante sobre a capacidade absortiva e de aproveitamento pelo organismo sobre os lipídios e seu impacto para a biodisponibilidade.

CLASSIFICAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados

As características químicas estruturais de um ácido graxo podem interferir em seu aproveitamento, tanto pelo trato digestório quanto, posteriormente, pelas células. Portanto, justifica-se um inicial debate estrutural a fim de se compreender mais à frente sua importância.

É possível classificar os ácidos graxos de acordo com a presença e a quantidade de insaturações (duplas-ligações) entre os carbonos que formam sua estrutura. Quando ligações simples ocorrem entre um carbono e outro (...C−C...), a cadeia é denominada *saturada*. Quando uma dupla-ligação é inserida ao longo dessa cadeia (...C=C...), a denominação passa a ser *monoinsaturada*. Quando a dupla-ligação se repete ao longo da cadeia (...C=C−C−C=C...), a estrutura é classificada como *poli-insaturada*.

Dentre os AGPI ainda se distinguem os pertencentes às famílias “ômega”. As letras gregas alfa (α) e ômega (ω) indicam os átomos de carbono proximais e distais na molécula em relação ao grupo carboxila

(CH_3). O carbono indicado na posição α é o que está mais próximo do grupo carboxila, enquanto o carbono ω, o mais afastado (Figura 8.1).

Outra característica importante para definição de ácidos graxos da família ômega se deve à posição sobre a qual incide a primeira dupla-ligação. Por exemplo, se a primeira dupla-ligação estiver localizada no carbono de número 6, contando a partir do carbono ômega, então se trata de um ácido graxo da família ômega 6. Caberá posteriormente definir apenas qual membro da família se trata, se linoleico (C18:2) ou araquidônico (C20:4), dentre os mais estudados.

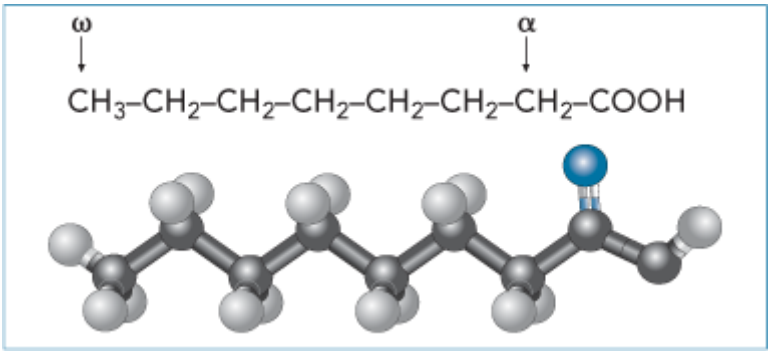


FIGURA 8.1 Estrutura básica de um ácido graxo. Da direita para a esquerda, o ácido graxo é formado por um carbono ligado a dois oxigênios (carboxila) e, consecutivamente, a uma série de outros carbonos sequenciais. A partir desse ponto, a próxima ligação carbônica é chamada de alfa (α). Dessa forma, o último carbono da estrutura é chamado de ômega (ω).

Ácidos graxos de cadeia curta, média e longa

A literatura científica ligeiramente diverge sobre a nomenclatura normativa no tocante ao tamanho das cadeias de ácidos graxos. Os AGCC estão entre 2 e 6 carbonos. São considerados AGCM os ácidos graxos que possuem entre 8 e 12 carbonos, contudo, alguns autores consideram o ácido graxo de 14 carbonos como também de cadeia média. Para fins didáticos, neste capítulo também serão considerados como de cadeia média os ácidos graxos com 14 carbonos. Então, são considerados de cadeia longa as estruturas compreendidas entre 16 e 24 carbonos. Ainda é possível debater sobre a existência de ácidos graxos de cadeia muito longa, mas não há consenso na literatura. O tamanho da cadeia também é fator determinante para a absorção do ácido graxo e de suas funções, como descrito adiante.

DIGESTÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Nas dietas ocidentais, a presença de lipídios corresponde entre 30 e 40% do valor calórico total diário. Nos Estados Unidos isso pode chegar a 50%. Aproximadamente 95% dos lipídios presentes nos alimentos estão no formato de triacilglicerol (Figura 8.2), sendo o mais consumido por humanos e animais. Os outros 5% de substâncias com características lipídicas encontradas na dieta são fosfolipídios, ácidos graxos livres, fitosterois e colesterol. O triacilglicerol (TG) é uma molécula que contém três ácidos graxos unidos a uma molécula de glicerol (Figura 8.2).

Lipase lingual

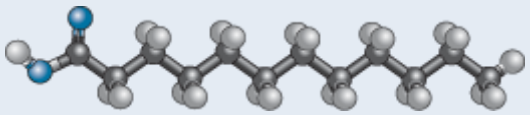
Ainda na boca, a lipase lingual é liberada pelas glândulas serosas, na cavidade de *Von Ebner*, próximas às papilas circunvaladas. Em crianças, a biodisponibilidade de lipídios é garantida inicialmente pela ação da lipase lingual, que se mistura ao leite materno e inicia ali a fragmentação lipídica. Esse passo é fundamental, uma vez que a funcionalidade da lipase pancreática ainda é limitada em crianças, em comparação aos adultos.[21] A lipase atua principalmente hidrolisando AGCC na posição Sn-3 do TG (Figura 8.2).

Importância:
Tanto o grau de insaturação de uma molécula de ácido graxo quanto seu tamanho podem interferir em seu processo absortivo. Quando

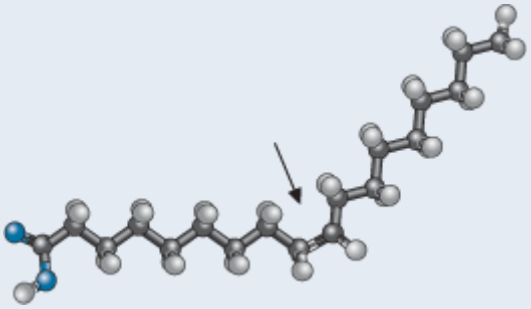
uma molécula de ácido graxo recebe uma dupla-ligação, ocorre alteração conformacional em sua estrutura. A molécula ganha curvatura em cada ponto de inserção da ligação dupla. O grau de curvatura da molécula pode influenciar sua absorção. Mas tão importante quanto sua absorção, a curvatura influencia em seu transporte após a absorção. Assim, cadeias "retas", característica das gorduras saturadas, são transportadas com mais facilidade.

Exemplo de ácidos graxos e suas (in)saturações:

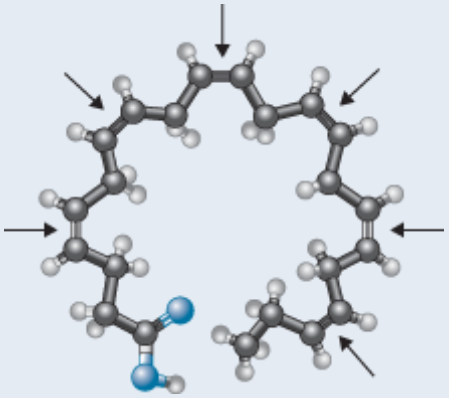
- Ácido graxo saturado, de cadeia média, com 12 carbonos e nenhuma insaturação (C12:0)



- Ácido graxo insaturado, de cadeia longa, com 18 carbonos e 1 insaturação (C18:1)



- Ácido graxo insaturado, de cadeia longa, com 22 carbonos e 6 insaturações (C22:6)



Nas figuras acima, as setas indicam os pontos de insaturação. De forma interessante, a inserção dessas ligações é capaz de alterar o ponto de fusão do ácido graxo. A temperatura para a fusão de cada ácido graxo também é capaz de interferir em sua absorção.

Lipase gástrica

A lipase gástrica é produzida no estômago, pelas células localizadas em sua porção fúndica. Assim como a lipase lingual, a gástrica é capaz de hidrolisar também a posição Sn-3 do TG, tendo como alvo tanto os AGCC quanto os AGCM. Em 2018, Rowat e colaboradores[38] desenvolveram o trabalho em que mediram o pH da região de inserção da sonda de ostomia, a fim de determinar o tipo de emulsão lipídica a ser infundida, a depender da acidez local. Isso se deve ao fato de as enzimas, lipase lingual e gástrica, atuarem de forma ótima entre o pH de 3.0 a 7.0. Tanto nos momentos de secreção ácida excessiva, quando o pH se encontra por volta de 2.0, quanto na porção logo abaixo do duodeno, com pH em torno de 8.0, as enzimas perdem sua função. A estratégia de mensuração do potencial hidrogeniônico antes da infusão dietética melhorou a

eficiência de aproveitamento calórico das dietas, impactado pela maior biodisponibilidade, ao menos no que se refere a lipídios.[38]

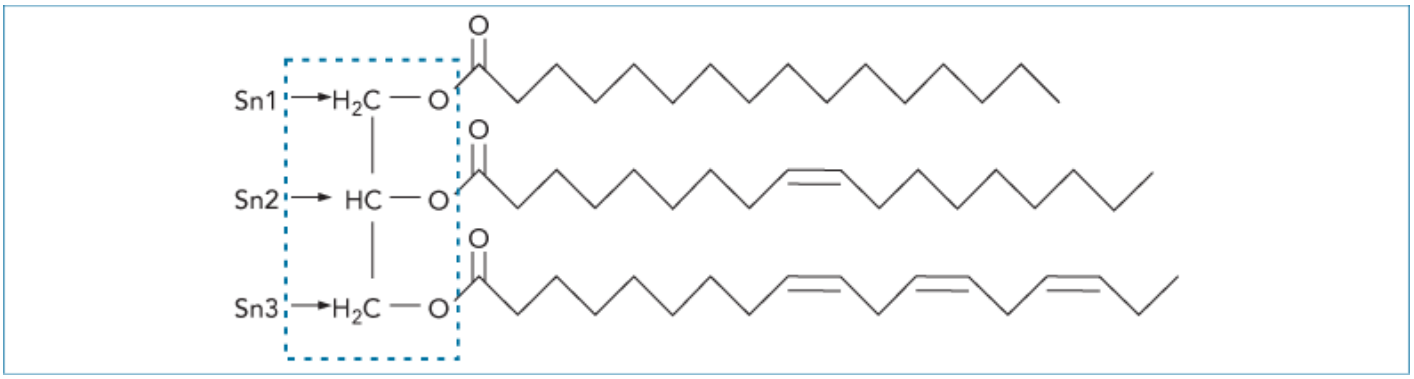


FIGURA 8.2 Estrutura química do triacilglicerol. A região contida pela linha tracejada mostra a estrutura da molécula de glicerol. A esta molécula podem se ligar ácidos graxos quaisquer (saturados, mono ou poli), de forma aleatória, nas posições SN1, SN2 e SN3. Se a estrutura estiver completamente conjugada com ácidos graxos, então será chamada de triacilglicerol. Se apenas dois ácidos graxos estiverem ligados ao glicerol, então, diacilglicerol, e se apenas um ácido graxo, monoacilglicerol. Se a estrutura lipídica estiver livre do glicerol, a ela se dará o nome de ácido graxo.

Lipase pancreática

Do total de TG consumidos na dieta, 30% chegam à porção inicial do jejuno já na forma de ácidos graxos livres e emulsificados por sais biliares. Dos 70% restantes, outras enzimas e substâncias participam do processo de hidrolização, garantindo muito de sua absorção até a porção ileal do intestino.

As gotículas lipídicas que chegam ao intestino apresentam-se em tamanho grande (± 25.000 Angstrons) e com característica hidrofóbica (apolar). Portanto, devem ser reduzidas e ter seu caráter de polaridade alterado para a travessia da barreira aquosa do colonócito. A lipase pancreática é a grande responsável pela separação da porção glicerol do ácido graxo. Essa enzima é liberada na porção inicial do duodeno, pelo ducto pancreático, e atua especificamente nas posições Sn1 e Sn3. Assim, as moléculas lipídicas que chegam ao duodeno ainda no formato de TG podem ser separadas da estrutura inicial e dispersas em moléculas cada vez menores como diacilglicerol, monoacilglicerol e, por fim, a ácidos graxos livres e glicerol. As moléculas de ácidos graxos ligadas ao glicerol na posição Sn2 são resistentes à digestão pela lipase pancreática e permanecem como monoacilglicerol.[7]

Posterior ao processo de redução, os sais biliares são capazes de organizar o conjunto de substâncias presentes durante a digestão lipídica (colesterol, fosfolipídios, monoacilglicerol e ácidos graxos livres), formando uma importante estrutura, a micela. A micela é uma estrutura pequena (± 300 Angstrons) e organizada. Dentro de sua estrutura esférica, as substâncias são dispostas de forma que a porção apolar de cada uma esteja voltada para o interior da micela, enquanto a porção polar se mantém voltada para fora. O tamanho reduzido da micela e a polaridade externa tornam essa pequena estrutura permeável à barreira aquosa superficial do colonócito.[30]Posteriormente, a micela dispersa seu conteúdo à membrana celular, que utilizará agora mecanismos específicos para captar cada substância (fosfolipídios, colesterol, sais biliares e ácidos graxos).

Do ponto de vista de biodisponibilidade, ressalta-se o fato de que, na presença de concentrações satisfatórias de ácidos biliares, a formação de micelas chega a 97%, com alta possibilidade absortiva de seu conteúdo. Contudo, pacientes com fluxo irregular de bílis, seja por colangite ou submetidos à colecistectomia, apresentarão capacidade formadora de micelas apenas entre 40 e 50%. As características desse quadro são diversas. Dentre as principais, no que tange a biodisponibilidade, estão a redução da absorção de lipídios, esteatorreia e deficiência de vitaminas lipossolúveis.

De forma interessante e importante, não existe apenas um mecanismo absortivo. Ao longo do tempo as ciências da nutrição descreveram estratégias absortivas, mas recentemente houve incremento nas possibilidades, nas quais uma forma não exclui a outra. É exatamente esse o ponto que reforça a ideia de que a absorção desse tipo de nutriente é tão fundamental que não poderia haver apenas uma maneira de captação.

ABSORÇÃO INTESTINAL DE ÁCIDOS GRAXOS

Existem diversos mecanismos que explicam o processo de absorção de ácidos graxos pela membrana celular dos enterócitos. Independentemente do tipo de processo, todos são influenciados pelo tamanho da cadeia carbônica do lipídio. Assim, AGCC e alguns AGCM se encontram mais prontamente biodisponíveis comparados aos AGCL. Inicialmente serão demonstradas as primeiras proposições mecanísticas para compreensão da absorção de lipídios, ainda em âmbito fisiológico.

Ácidos graxos de cadeia curta

Em 1981, Rubsamen e Engelhardt[39] descreveram em ovelhas a primeira proposta mecanística para absorção dos AGCC, por meio da difusão não iônica. As moléculas de AGCC seriam absorvidas em sua forma protonada, pela dependência da bomba hidrogênio-potássio-ATPase (H^+K^+ATPase). Esse mecanismo se demonstrou relevante, pois, quando ocorre o bloqueio experimental dessa bomba, a absorção dos AGCC é reduzida de forma significante.[49] Já o mecanismo de troca iônica postulado para explicar a absorção dos AGCC ocorre a partir da permuta desses ácidos e do íon bicarbonato por meio da troca iônica. Sua absorção parece ser diretamente proporcional à concentração de íons bicarbonato no lúmen, contudo, esse é um mecanismo que ainda apresenta controvérsias.

Ácidos graxos de cadeia média

A solubilização intestinal de AGCC ou AGCM é facilitada quando comparados aos AGCL. Estudos evidenciaram que não há exigência da lipase pancreática para que os AGCC ou AGCM sejam absorvidos. Investigações em animais e humanos com deficiência secretória de lipase demonstraram que, mesmo sob tal condição, a capacidade absortiva se mantém preservada. Dessa forma, foi compreendido que poderia haver mecanismo paralelo ou alternativo ao demonstrado anteriormente, responsável pela manutenção parcial, mas relevante, da absorção dessas espécies lipídicas. Os triacilgliceróis contendo ACGM podem ser absorvidos de forma direta no enterócito, sendo hidrolisados no citosol a partir de lipases intracelulares. Um procedimento dietoterápico que corrobora essa proposição vem do fato de que pacientes submetidos a cirurgias com ressecção intestinal extensas e, portanto, desabsortivas, apresentam melhora em seu quadro energético quando suplementados com AGCM.[49] A primeira demonstração dessas observações clínicas partiu de um estudo de caso com dois pacientes, os quais se apresentavam em quadro importante de desnutrição após procedimento de ressecção. A suplementação com TCM (triglicerídios de cadeia média) preveniu a intensificação da desnutrição e encerrou a esteatorreia. A longo prazo, a suplementação influenciou na recuperação do estado nutricional dos pacientes. Ainda, atenta-se a este estudo que o AGCC predominante na mistura era o caprílico (C8:0) e não o láurico (C12:0) ou mirístico (C14:0).[49]

Ácidos graxos de cadeia longa

Os AGCL, no formato de ácidos graxos livres ou monoacilglicerol, necessitam de transportadores de membrana para internalização ao citosol. A proteína ligadora de ácidos graxos (FABP) foi caracterizada no epitélio intestinal de roedores ao longo da década de 1970, mas apenas em 1987, Sweetser et al. caracterizaram sua expressão gênica e seu conteúdo proteico no intestino de humanos. Não surpreendente, ambas as isoformas encontradas em roedores e humanos apresentam elevada homologia entre si (aproximadamente 82%), o que aproxima muito os achados em roedores aos observados em humanos, ao menos no que toca à sua função como receptora intestinal de lipídios.[42] A FABP induz translocação dos AGCL para o citosol. Ressalta-se aqui a importância de que a FABP encontrada na superfície do enterócito não seja confundida com as FABP abundantemente encontradas no citoplasma dessas mesmas células e em células de outros tecidos. Após a entrada do ácido graxo no enterócito, outra proteína do tipo FABP se liga ao ácido graxo e o transporta pelo interior celular. A FABP citosólica é amplamente distribuída pelas células intestinais e de tecidos como fígado, coração e músculo, enquanto as FABP de superfície são menos abundantes.[40] Mais adiante será abordada a ação das FABPs na dispersão intracelular de lipídios.

Outro receptor foi descrito envolvido na captação de AGCL, o transportador de ácidos graxos (FAT). Os transcritos (RNAm) de FAT são encontrados dispersos ao longo do intestino, contudo, em maior concentração no jejuno do que no duodeno, mas com baixa ocorrência no íleo. Além disso, o estômago e o ceco não expressam FAT. Nos locais apontados, a proteína FAT é encontrada na superfície de aproximadamente 2/3 das vilosidades (no jejuno), mas são indetectáveis nas criptas e nas células submucosas. Um experimento interessante demonstrou que o próprio conteúdo lipídico da dieta pode regular a expressão gênica e o conteúdo proteico da FAT, em que a dieta rica em AGCL, contendo óleo de girassol, aumentou a expressão da FAT, enquanto uma dieta contendo AGCM não causou alteração.[36]

Mecanismos moleculares de captação de ácidos graxos

Receptores acoplados à proteína G (GPCRs)

Os receptores acoplados à proteína G, os GPCRs, são uma superfamília de receptores, com mais de 800 membros descritos, para os mais diversos ligantes. Uma pequena parcela apresenta afinidade para ácidos graxos. Nenhum deles apresenta especificidade para um tipo único de ácido graxo, no entanto, eles não são promíscuos como as proteínas FAT ou FABP. O tamanho da cadeia carbônica dos ácidos graxos parece ser o mais importante fator em relação ao seu reconhecimento pelo receptor. Atualmente considera-se a capacidade dos receptores GPR41 e GPR43 em reconhecerem AGCC; GPR84, AGCM; e GPR40 e GPR120/GPR119, os AGCL.

Na primeira década de 2000, foram descobertos receptores de superfície celular capazes de reconhecer ácidos graxos em geral.[6,13,23,45] Os receptores acoplados à proteína G, ou simplesmente GPCRs, são proteínas que estão na superfície de diversos tipos celulares, inclusive enterócitos. Apresentam sete domínios transmembrana e sua porção intracelular se acopla à proteína G (Figura 8.3). Como seus ligantes ainda não eram conhecidos, os receptores permaneciam designados como “órfãos”. Posteriormente, os receptores foram sendo testados e paulatinamente “deorfanizados”, conforme cada ácido graxo ligante ia sendo identificado.[4,5,19,45]

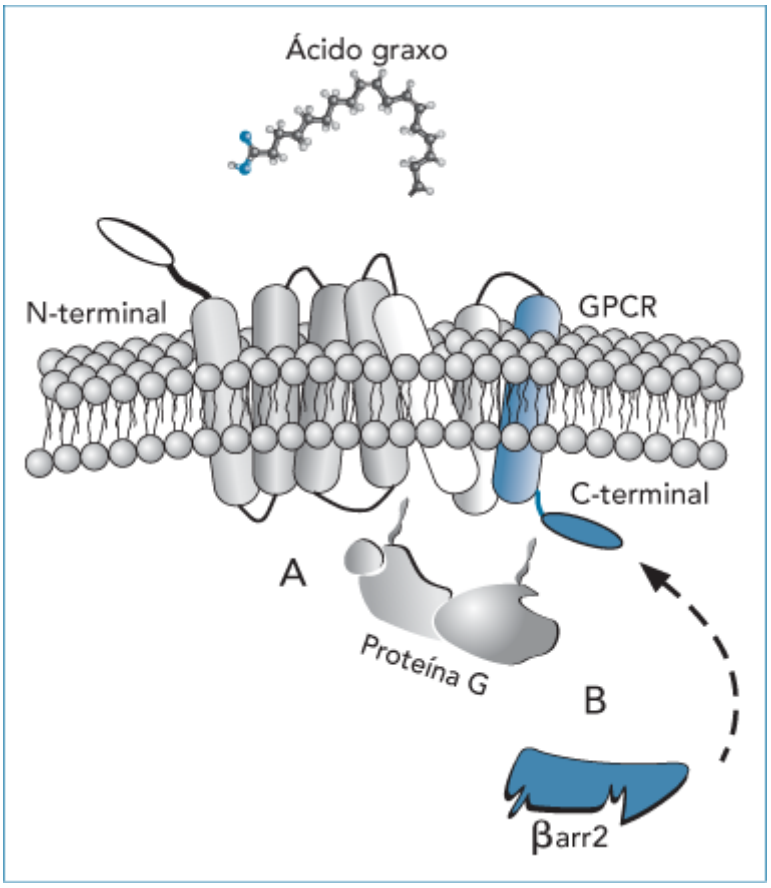


FIGURA 8.3 Estrutura do receptor acoplado à proteína G. O ácido graxo circulante se liga ao receptor e induz alteração conformacional na porção N-terminal da proteína. (A) A alteração conformacional se propaga à porção C-terminal, que atinge a proteína G, acoplando-a. A sinalização clássica via proteína G é disparada. (B) Após alteração conformacional, alguns tipos de GPCRs são capazes de, em paralelo, ativar a proteína beta-arrestina 2 (βarr2), a qual é atraída ao GPCR e também acoplada.

Atualmente é possível afirmar que, de forma contundente, cada receptor descrito reconhece uma família de ácidos graxos. No entanto, é muito provável que existam receptores específicos para cada tipo também específico de ácido graxo, cabendo às ciências nutricionais tal descrição, num futuro a médio prazo. Por se tratar de tema ainda na fronteira do conhecimento e, portanto, ainda em fase transitória de firmação mecanística na literatura científica, em breve poderá apresentar modificações de sua significância. A seguir, os receptores da família dos GPCRs, descritos com a função de reconhecimento de ácidos graxos.

GPR41 e GPR43

Em 2003, Brown e colaboradores[5] descreveram os ligantes para os receptores GPR41 e GPR43. Assim, AGCC são capazes de se ligar a esses receptores (Figura 8.4). Acredita-se que os receptores sejam responsáveis também por parte do mecanismo absortivo de AGCC, internalizado-os ao enterócito. Apesar de não haver dúvidas sobre a capacidade de ligação dos AGCC a esses receptores, bem como a influência sobre a sinalização intracelular mediada por essas ligações, o mecanismo de controle da absorção por meio de sua internalização junto aos AGCC permanece incerto. Acredita-se que ao se ligarem à superfície do GPR41/43, a proteína intracelular beta-arrestina 2 (βarr2) seja atraída para a base do receptor e force sua internalização, que arrasta consigo, consecutivamente, os AGCC que estavam conectados externamente. Esse mecanismo já está provado para ácidos graxos de cadeia mais longa,[29] mas ainda não para os de cadeia curta e média.

GPR84

Assim como os outros GPCRs, o receptor GPR84 já era conhecido desde 2001, mas foi deorfanizado apenas em 2006, como sendo capaz de reconhecer AGCM[45] (Figura 8.4). Mas em 2001 a descrição de algumas de suas ações intracelulares foi descrita, mesmo sem a definição de seus agonistas. Identificado inicialmente na superfície de granulócitos, foi rapidamente associado à função imune, por conduzir sinalização primordialmente pró-inflamatória, característica desse tipo celular em

questão.[47] Sequencialmente, foi identificado presente também em outras células do sistema imune inato. Presentes na superfície do enterócito,[37] o GPR84 apresenta especificidade para os ácidos graxos de C9:0 a C12:0. As investigações junto ao GPR84 ainda são incipientes, relacionando sua atividade às ações modulatórias no sistema imune, mas sem profundidade em mecanismos de captação de ácidos graxos.

GPR40 e GPR120

Os receptores GPR40 e GPR120 foram descritos também ao longo da década de 2000. Em 2008 o GPR40 foi deorfanizado, mas foi em 2010 que isso foi feito com robustez de detalhes, incluindo a deorfanização do GPR120, ambos descritos no trabalho de Oh e colaboradores[29] (Figura 8.4). Os receptores são expressos em diversos tipos celulares, mas também ao longo de todo o trato digestório, incluindo as papilas valadas da língua. Diferente do GPR84, o GPR40 e o GPR120 estão altamente envolvidos na captação intestinal de AGCL.

O GPR40 apresenta elevada afinidade para o reconhecimento do ω9 (C18:1), enquanto o GPR120 reconhece melhor os ácidos graxos da família ω3 (C18:3; C20:5 e C22:6). Esses receptores apresentam 10% de homologia entre si, o que faz com que haja parcial reconhecimento desses ácidos graxos por ambos os receptores, ou seja, tanto o GPR120 pode reconhecer ω9 quanto o GPR40 reconhece ω3. No ensaio de ligação (*binding*) realizado neste estudo, foi determinado que o GPR120 reconhece com força maior o DHA (C22:6), seguido pelo EPA, oleico (C18:1) e palmitoleico (C16:1). Em 2012, também foi demonstrada a capacidade de reconhecimento do ácido alfa-linolênico (C18:3) por ambos os receptores, mas primordialmente o GPR120.[37]

Em relação aos ácidos graxos ω6, linoleico (C18:2) e araquidônico (C20:4), existem divergências na literatura científica, uma vez que parece não haver receptores do tipo GPCRs determinados para sua captação, ao menos com clareza. Enquanto algumas evidências distanciam a relação entre o GPR120/40 da captação do ω6, outras aproximam. Ao menos por enquanto, compreende-se que os GPR120/40 podem até participar da captação de ω6, mas não de forma significante. Uma vez sendo um ácido graxo de extrema importância e essencial, certamente há outros mecanismos capazes de responder por sua captação intensa, provavelmente associados ainda às proteínas FABP.

Considerações finais sobre a captação intestinal de ácidos graxos e a biodisponibilidade

Em condições experimentais, o bloqueio farmacológico ou genético dos receptores abordados neste capítulo mostra que há redução na captação de ácidos graxos, mas não sua ablação total. Isso significa a existência de outros mecanismos envolvidos na absorção desse macronutriente fundamental. Além disso, todos os mecanismos funcionam em paralelo, de forma que, quando um mecanismo falha (por erros genéticos inatos), outros participam, mantendo a captação ou até mesmo assumindo incremento em sua atividade, no sentido de compensação absortiva.

O conceito de biodisponibilidade de qualquer nutriente não está exclusivamente associado ao fato de sua absorção intestinal. Para que este conceito seja completo, não basta que o nutriente alcance a corrente sanguínea, mas, sim, que seja distribuído corretamente aos tecidos que o necessitam e que, nesses tecidos, haja sua incorporação ou, ao menos, que o nutriente exerça sua ação sinalizatória. Dessa forma, os conceitos empregados neste capítulo, no que tange à biodisponibilidade de lipídios, seguem agora para o âmbito celular, em que se parte do princípio de que o nutriente foi corretamente captado no intestino e distribuído ao organismo por meio da circulação.

BIODISPONIBILIDADE E BIOACESSIBILIDADE DE ÁCIDOS GRAXOS AO MEIO INTRACELULAR

Quando disponível na corrente sanguínea, em circulação ou não junto a uma molécula transportadora como a albumina, a molécula de ácido graxo cedo ou tarde adentrará à célula. São diversos os mecanismos responsáveis por sua absorção, contudo, uma célula pode possuir mais de um mecanismo absortivo, mas não possui todos os mecanismos. Isso significa dizer que células de um determinado tecido expressam genes responsáveis por proteínas receptoras de ácidos graxos de forma diferente à de outro tecido. Por exemplo, o GPR120 pode ser expresso em células como o tecido adiposo, músculo esquelético, fígado, entre outros,

mas, enquanto sua presença é abundante no tecido adiposo, é quase insignificante na musculatura esquelética. Ainda, enquanto neurônios apresentam receptores como os GPCRs e FABPs, as ilhotas pancreáticas apresentam estes e outros mecanismos adjacentes. Mais uma vez, a diversidade mecanística contida em um mesmo grupo celular indica a importância da captação desse importante nutriente, como será visto a seguir.

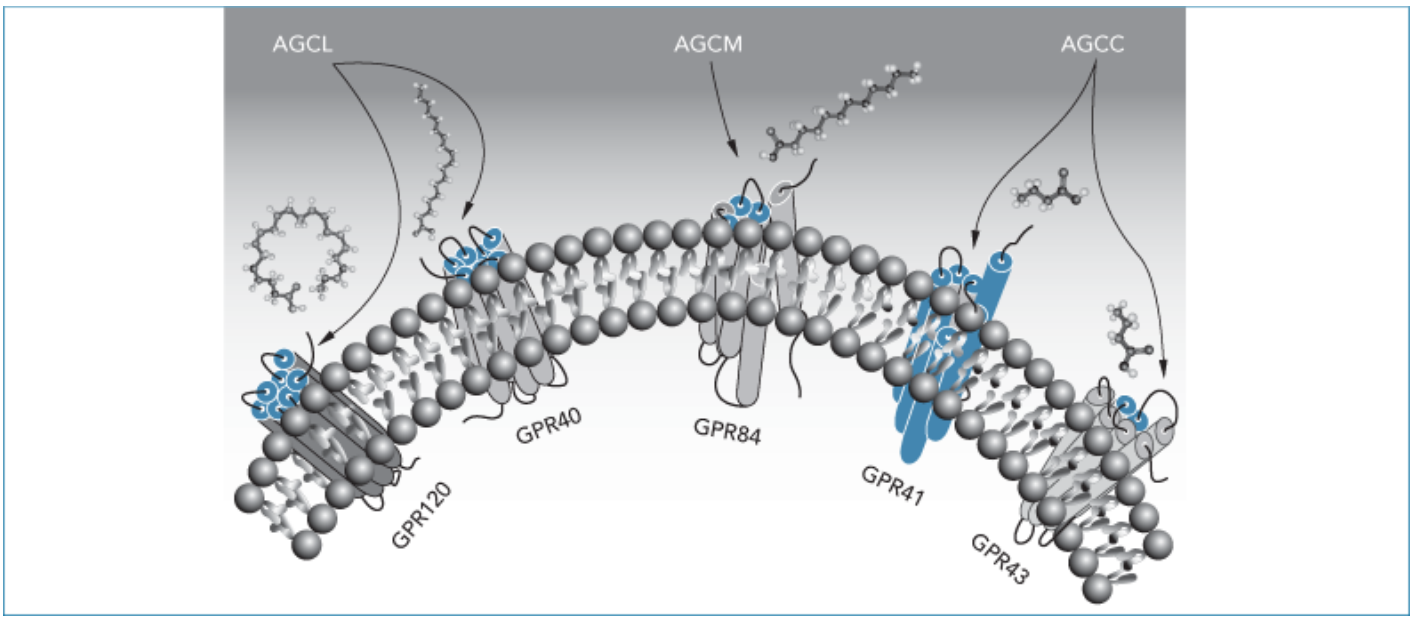


FIGURA 8.4 **Receptores acoplados à proteína G.** GPR120: receptor principal dos ácidos graxos docosahexaenoico (DHA), eicosapentaenoico (EPA) e alfa-linolênico (ALA); reconhece também o ácido graxo oleico, mas com menor intensidade. GPR40: reconhecedor principal dos ácidos graxos monoinsaturados oleico e palmitoleico; reconhece também os ácidos graxos ω3, mas com menor intensidade. GPR84: reconhecedor principal de ácidos graxos de cadeia média. GPR41 e 43: reconhecedores principais dos ácidos graxos de cadeia curta. AGCL: ácido graxo de cadeia longa; AGCM: ácido graxo de cadeia média; AGCC: ácido graxo de cadeia curta.

Processo absortivo celular

Após o processo absortivo que ocorre ao longo do trato digestório, os ácidos graxos alcançam a corrente sanguínea e são distribuídos pelo organismo como um todo. Com relação à célula que fará sua absorção, diferentes receptores ou mecanismos podem executar tal função, inclusive de forma simultânea, ou seja, diferentes mecanismos podem coexistir num mesmo tipo celular. Nem todos os receptores são destinados à absorção. Alguns simplesmente, ao menos por hora, induzem sinalização celular, como será visto a seguir.

Em virtude da alta afinidade da molécula lipídica do ácido graxo com a bicamada lipídica das células, durante algum tempo foi mantida a hipótese de que os ácidos graxos ou qualquer molécula lipofílica simplesmente se solubilizariam na membrana e, assim, tomariam o interior celular. Baseado nessa ideia coletiva, surge a demonstração científica, por meio de modelos biofísicos, que conseguiu elucidar uma das primeiras hipóteses de absorção dos ácidos graxos, o mecanismo *flip-flop*.

Flip-flop

Um dos primeiros mecanismos propostos para elucidar a captação celular de ácidos graxos foi denominado *flip-flop*. Foram os estudos de biofísica que se esforçaram para traçar essa proposição, de extrema complexidade, mas cada vez mais evidenciada em diversos estudos. A dificuldade em se estudar esse tipo de interação, e das demais que serão apresentadas, deve-se ao fato de que a gordura, mesmo em ambiente microscópico, continua como gotícula líquida. Comparativamente, as proteínas são estruturas cristalizáveis, sendo relativamente simples os estudos que envolvem interações proteína-proteína. Ainda sem a possibilidade de cristalização ou solidificação da estrutura lipídica, a maioria dos mecanismos propostos para sinalização mediada por lipídios é demonstrada de maneira indireta, assim como este.

A membrana da célula é apresentada em formato de bicamada lipídica, formada por ácidos graxos unidos a uma estrutura fosfórica e a um glicerol (Figura 8.5A). O sistema *flip-flop* funciona quando um ácido graxo

livre no meio extracelular se aproxima da membrana celular e se integra à primeira porção da bicamada. Isso ocorre quando o ácido graxo se conecta à cabeça fosfórica do fosfolipídio, tomando o lugar de um outro ácido graxo que já estava nessa posição. Esse ácido graxo que perdeu a posição se integra na outra fase da bicamada, na direção do citoplasma. Mas, agora, o ácido graxo que perdeu sua posição anterior é liberado para o interior da célula, e lá fica disposto. Por isso o sistema é chamado de *flip* (primeira fase da camada lipídica) *flop* (segunda fase da camada lipídica) (Figura 8.5B).[17] Todo esse sistema de trocas de ácidos graxos é coordenado por um intrincado complexo enzimático, presente na membrana celular, chamado de *flipases*.[10]

Quando a molécula de ácido graxo, seja ele qual for, alcança o citoplasma, se torna disponível para ser utilizado nos diversos sistemas. Contudo, nesse contexto de transporte entre camadas, vale ressaltar que esse sistema *flip-flop* também ocorre para as bicamadas de recobrimento do retículo endoplasmático, das vesículas lipossômicas, mitocôndrias e núcleo celular.[10]

Proteínas ligadoras de ácidos graxos (FABPs)

Assim como descrito no item "Ácidos graxos de cadeia longa", as FABPs voltam a atuar no mecanismo de captação de ácidos graxos para o interior celular. Contudo, essas proteínas são expressas diferentemente de acordo com cada tecido. Mais especificamente nesse caso de captação de ácidos graxos pós-absorção intestinal, as FABPs são capazes de modularem o metabolismo, crescimento celular, diferenciação, proliferação, controle do processo inflamatório, entre outras funções. Independentemente da origem do ácido graxo, se alimentação ou metabolismo endógeno, os lipídios poderão utilizar esse grupamento de proteínas para se locomoverem de um compartimento celular a outro, como mitocôndrias, peroxissomos, retículo endoplasmático e núcleo.[1] Isso ocorre uma vez que os ácidos graxos são moléculas hidrofóbicas. Assim, as FABPs auxiliam também no tráfego dos ácidos graxos pelo meio aquoso citoplasmático.[22]

É importante notar que essas proteínas, apesar de reconhecerem ácidos graxos, não são proteínas exclusivas, assim, funcionam como chaperonas, se ligando em ácidos graxos saturados ou insaturados, ou ainda em substâncias similares como eicosanoides, endocanabinoides, monoacilgliceróis,[18] ácido lisofosfatídico, ácidos biliares, bilirrubina, selênio, retinoides e outras substâncias hidrofóbicas.[1,22] Um mesmo tecido pode expressar diferentes tipos de FABPs, enquanto outros apresentam expressão de um tipo exclusivo. Existem atualmente 12 FABPs descritas (FABP1-FABP12), sendo 10 em humanos, entretanto, a seguir serão descritos apenas alguns exemplos associados a ácidos graxos essenciais.

FABP2

A isoforma intestinal (iFABP), ou simplesmente FABP2, é encontrada ao longo do intestino delgado, na porção citosólica, em concentrações elevadas, que correspondem a 2% de todas as proteínas citoplasmáticas do intestino. Se ligam aos ácidos graxos de cadeia longa com alta afinidade e direcionam os ácidos graxos para o metabolismo local.[3] Sabe-se que essa proteína é uma das vias responsáveis pela captura e absorção do EPA no intestino. Em 2012, Pishva et al., diante o polimorfismo Ala54/Thr para o gene da FABP2, testaram a suplementação de EPA em pacientes hipertrigliceridêmicos. Houve maior incorporação de EPA no sangue dos pacientes e consecutiva redução de triglicérides nos portadores da mutação, em relação aos indivíduos que não portavam. Isso demonstrou que a mutação que incide sobre o gene da FABP2 era positiva, ou seja, aumentava a eficiência funcional da proteína. Como conclusão, o estudo sugere que pacientes hipertrigliceridêmicos que possuam a mutação descrita sejam os pré-selecionados ao uso da terapia hipotrigliceridemiante com EPA.[35]

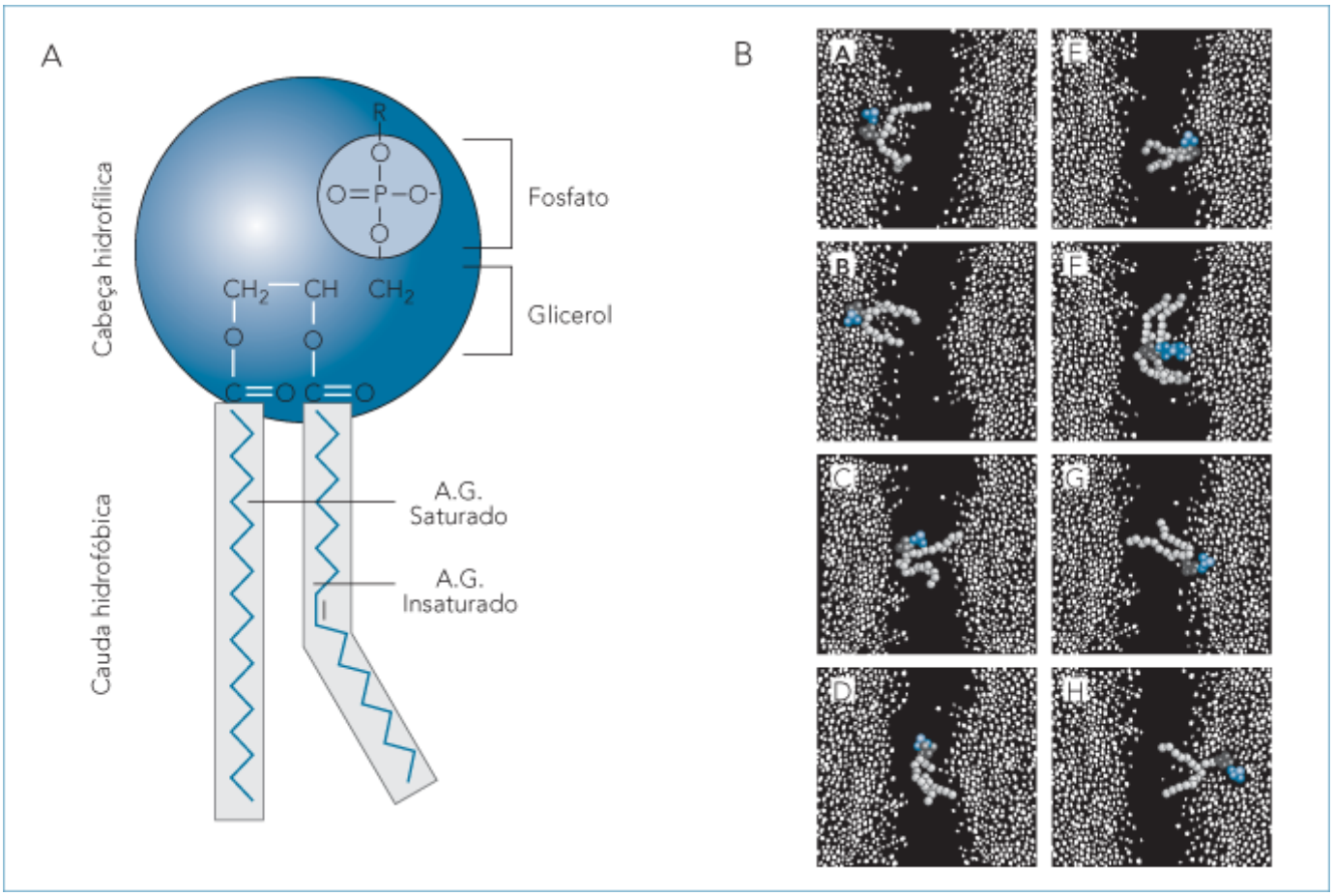


FIGURA 8.5 **Estruturas da bicamada lipídica**. (A) Esquema ilustrativo da estrutura de um fosfolipídio. A cabeça hidrofílica é formada por fosfato e glicerol, unidos à cauda hidrofóbica, constituída por duas moléculas de ácido graxo.[25] (B) Simulação computacional em escala atômica do sistema *flip-flop* em tempo real. As letras de A a H são variações no tempo, dentro de uma escala que se encontra abaixo do microssegundo (Ns).[17]

FABP3

A isoforma FABP3 é expressa no citosol de miócitos e cardiomiócitos, e cuida do transporte intracelular de ácidos graxos, sinalização celular e transcrição gênica mediada por lipídios. Em 2012, Song et al. demonstraram que a superexpressão de FABP3 era capaz de inibir o crescimento celular, ativar apoptose e induzir diferenciação de precursores cardíacos em cardiomiócitos maduros. Essa proteína sarcoplasmática, por meio de seus ligantes lipídicos, pode influenciar a morfogênese cardíaca em embriões e controlar o metabolismo energético mitocondrial, por transportar ácidos graxos durante a produção de ATP.[41] A FABP3 também é expressa no cérebro e apresenta o triplo de afinidade pelo ácido araquidônico em relação a EPA e DHA.[22]

Animais nocautes para FABP3 apresentaram deficiência na incorporação do ácido araquidônico no cérebro, sem que haja aumento compensatório das FABP5/7, mostrando então a importância desse receptor no tecido cerebral.[11,22]

FABP4

A FABP4 apresenta elevada homologia em relação à isoforma 3, mas é expressa majoritariamente em adipócitos e macrófagos, cuidando do tráfego lipídico interno, armazenamento e sinalização celular. Ela é expressa na membrana celular e se liga a ácidos graxos não esterificados e os internaliza, entregando-os a diferentes organelas. A FABP4 se correlaciona positivamente com obesidade e estados de resistência à insulina e aterosclerose. Apesar da FABP4 possuir pouca afinidade por ácidos graxos ω3, esses ácidos parecem regular, ao menos em parte, a produção desse receptor. Em 2016, Furuhashi et al. trataram pacientes obesos por 4 semanas com 4 g de EPA e DHA e avaliaram o conteúdo de FABP4 antes e depois do tratamento. Notou-se que o tratamento, além de reduzir as concentrações de triglicérides, reduziu também o conteúdo proteico da FABP4, apontando para essa proteína como alvo para estudos em dislipidemias.[14]

FABP5

A FABP5 é expressa na porção citosólica de células epidermais, sem atividade enzimática, e responsável por manter o metabolismo normal de queratinócitos e da pele como um todo. Essa proteína é capaz de reconhecer e se conectar a ácidos graxos saturados e insaturados e entregá-los ao receptor nuclear PPARγ (receptor associado proliferador de peroxissomos – gama). Enquanto os ácidos graxos saturados inibem a via de sinalização mediada por FABP5/PPARγ, os insaturados ativam.[20] A FABP5 é expressa em muitos tipos celulares tumorais, como câncer de pele, vesícula biliar, pâncreas, próstata, gástrico, pulmonar, entre outros, nos quais atua de forma crítica, ativando o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). Está envolvida com o crescimento e sobrevivência celular, proliferação e controle da morte celular.[48] Essa isoforma apresenta afinidade elevada para o ácido graxo saturado esteárico (C18:0), em comparação aos insaturados em geral.[22]

Apesar de diversas evidências apontarem o fato de que a força de conexão do FABP5 está para ácidos graxos saturados (C18:0) e monoinsaturados (C18:1),[22] diversos outros trabalhos apontam para o reconhecimento do DHA e desempenho de função primordial na regulação da barreira hematoencefálica e da barreira retiniana. Dois trabalhos desenvolvidos por Pan et al. demonstraram que a suplementação de DHA em camundongos aumentou a expressão da FABP5 em células da barreira hematoencefálica[37] e também a incorporação dele no cérebro.[32] Ainda, em 2018, Tachikawa et al. demonstraram a essencialidade da FABP5 nas células de barreira retiniana (células do pigmento epitelial retiniano) para a incorporação do DHA na retina.[43] Dessa forma, a FABP5 parece participar do carreamento de DHA ao sistema nervoso central, contudo, mais estudos são necessários a fim de clarear a constante de dissociação (Kd) do DHA ao FABP5, assim como sua (FABP5) capacidade de autorregulação.

FABP7

A FABP7 é expressa em células da glia e, apesar de se ligar a ácidos graxos, tem sua função coordenada por proteínas como a PKC (proteína quinase C) e pela MAPK/ERK1/2. Tem sido associada a alguns tipos de tumor, por estar superexpressa em biópsias de melanomas.[1] Essa isoforma apresenta força extrema de reconhecimento dos ácidos EPA, DHA e oleico em comparação aos demais saturados ou da família ω6.[22]

De forma panorâmica, foram apresentadas as proteínas ligadoras de ácidos graxos, com evidências associadas a alguns deles. Apesar de os efeitos de captação não serem marcantes, o mecanismo de ação desempenhado por esses receptores funciona em paralelo aos demais que serão mostrados na sequência, aumentando a amplitude de ação das espécies lipídicas.

Proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATPs)

A família das proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATPs) possui 6 membros (FATP1-FATP6), com diferenças em suas funções e no padrão de distribuição tecidual.[12] Entretanto, apenas o FATP1 apresenta descrição mecanística razoavelmente bem demonstrada na literatura científica.

FATP1

O FATP1 é expresso de forma abundante nos adipócitos e nas células do músculo esquelético e cardíaco, e em menor proporção nos demais tecidos. Está presente no cérebro, na membrana das células endoteliais que fazem parte da barreira hematoencefálica e também no interior celular, como na membrana mitocondrial. Não são específicos para um tipo exclusivo de ácido graxo, mas apresentam clara preferência pelos ácidos graxos de cadeia longa, como o oleico.[24] Em 2017, Ochiai et al. demonstram de forma interessante a capacidade da FATP1 em reconhecer o DHA, transportá-lo para o interior do sistema nervoso central, através da barreira hematoencefálica. Além disso, demonstraram que esse transporte pode ser estimulado por proteínas da via da insulina, quando estimuladas por esse hormônio.[27]

Na presença de insulina, a AKT, fosforilada e ativada, fosforila a vesícula intracelular que contém o FATP1. Essa vesícula é extrusada à membrana apical e incorporada para captação do DHA. Uma vez no interior da célula, o DHA pode ser acilado pela proteína CD36, ligado à FABP5, que conduz o DHA para metabolismo em organelas celulares ou o exporta via membrana basal.[24,27]

Em trabalho recente, Ochiai et al. (2019) demonstram que em modelo de Alzheimer, a proteína amiloide pode interferir negativamente na expressão do FATP1, prejudicando a captação de DHA. Isso pode explicar,

ao menos em parte, a redução na disponibilidade de ácidos graxos DHA no cérebro e liquor de pacientes portadores do Alzheimer.[28]

Proteína translocase CD36

A proteína CD36, também conhecida como ácido graxo translocase ou receptor *scavenger* (SR-B2), apresenta diversas funções importantes no organismo, principalmente no que tange a captação dos ácidos graxos ω3 e ω6. Contudo, sua função em relação à ação junto aos ácidos graxos insaturados ainda é inconclusiva na literatura. As evidências científicas são incongruentes, nas quais alguns trabalhos demonstram a influência positiva do ω3 sobre a expressão do CD36,[8] enquanto outros, sua redução.[34] Por exemplo, Pietsch et al. são categóricos ao afirmar que o ω3 reduz a expressão do CD36, mas não o ω6,[34] enquanto Phang et al. afirmam que os benefícios do ω3 não dependem de CD36.[33] Doege e Stahl elucidam a possibilidade de o CD36 apenas reconhecer e apresentar o ω3 às proteínas FATPs. Ainda assim, é pouco relevante o papel das FATPs sobre o ω3.[12] Por fim, é possível que o controle da expressão do CD36 seja mediado pelo ω3, mas por enquanto sem impacto claro para a fisiologia.

Proteína MFSD2A

A proteína MFSD2A (sem tradução em português: *major facilitator superfamily domain containing 2A*) é expressa abundantemente na superfície de células como fígado e cérebro, e pouco expressa no tecido adiposo marrom. No fígado, sua expressão e ressíntese são reguladas de forma aguda, de acordo com o estado nutricional (jejum ou pós-prandial), enquanto no cérebro elas são constitutivamente ativas.[2] Em 2014, Nguyen et al. demonstraram a fundamental participação dessa proteína como a responsável pela captação de ácidos graxos ω3 na barreira hematoencefálica. Nesse estudo, os pesquisadores demonstraram que a ausência da proteína levou camundongos a perderem massa neuronal em regiões como o hipocampo e cerebelo, e apresentaram *deficit* cognitivo, ansiedade e microcefalia.[26] Não obstante, Guemez-Gamboa et al. demonstraram numa síndrome rara, em duas famílias, uma líbia e a outra egípcia, uma mutação para o gene do Mfsd2a. Como consequência, os nascidos apresentaram hidrocefalia grave e microcefalia, situações que progrediram rapidamente à morte das crianças.[15] Em 2016, Wong et al. demonstraram a presença do receptor na superfície de células pigmentares da retina, definindo a importância do receptor para a captação de ω3 para as células e para a função retiniana.[46]

De acordo com o conjunto de dados apresentados até este momento, no que toca ao receptor MFSD2A, apesar de apenas em meados de 2014 ter sido descrito com a função de captação de ω3 na barreira hematoencefálica, o número de trabalhos que evidencia sua localização e função aumentou, demonstrando sua essencialidade tanto em modelos animais quanto em humanos. Portanto, o MFSD2A se apresenta como importante alvo para estudos sobre ações mediadas pelo ω3.

Receptor ativado por proliferador de peroxissomos – PPAR

O receptor ativado por proliferador de peroxissomos (PPAR) é uma proteína intracelular que apresenta habilidade de trânsito constante entre citoplasma e núcleo. Essa proteína se comporta como fator de transcrição e pode ser coordenada por diversos ligantes. Thoennes et al. trataram células da linhagem de câncer de mama (MCF7) com ácidos graxos ω3 e observaram importante alteração no padrão de expressão gênica dessas células, tendo atribuído parte dessa modulação a uma das isoformas dos PPARs, o PPAR-gama (PPARγ).[50] Em 2005, Li et al., ao induzirem inflamação em células HK2 (células de rim humano 2) com o uso de LPS bacteriano, observaram redução parcial do processo inflamatório quando coestimularam as células com ω3. Ao investigarem os mecanismos, foi proposto que o ω3 agiu por meio da ativação do PPARγ.[51]Também em 2005, Pascual et al. demonstraram a capacidade do PPARγ em estabilizar as porções P50 e P65 do NFκB, desestabilizadas pela condução do sinal inflamatório, oriundo dos receptores de citocinas e do TLR. Com a estabilização, não há migração ao núcleo, desse que é um dos mais importantes fatores de transcrição de genes que coordenam proteínas inflamatórias.[52]

Como visto, diversos são os mecanismos envolvidos no controle da absorção intestinal e tecidual dos ácidos graxos. Contudo, ainda que absorvidos e captados, diversos outros fatores podem interferir na forma como são metabolizados, para que sejam, de fato, aproveitados. Quaisquer situações que interfiram na

capacidade do organismo em metabolizar os ácidos graxos poderão ser consideradas interferentes dos processos de biodisponibilidade, aumentando ou reduzindo seu aproveitamento. Ainda há muito por ser descoberto, como a participação de medicamentos, nutrientes, estado nutricional e doenças, condições capazes de interferir no aproveitamento dessas substâncias. Como exemplo, destaca-se a participação do sistema microssomal P450, composto por diversas proteínas com função enzimática, que trabalham com a finalidade generalista de detoxificar o organismo. Esse sistema é exaustivamente estudado na metabolização de medicamentos, mas com avanço constante na compreensão sobre sua participação também na metabolização de nutrientes. Assim, fazem parte desse sistema diversas proteínas, como as proteínas do citocromo, chamadas de CYPs.

Por exemplo, em humanos, as enzimas hepáticas, renais e cardíacas CYP4A e CYP4F são capazes de hidroxilar o ácido araquidônico, transformando-o no 20-hidroxiperoxitetraenoico (20-HETE), molécula ativa oriunda do ω6, com robustas atividades no sistema imune. As enzimas da família da CYP2, como a CYP2J2 e CYP2B19, induzem a epoxidação do ácido araquidônico, biotransformando-o em compostos envolvidos também com funções importantes ao organismo de mamíferos, como a produção dos eicosanoides prostaglandinas, prostaciclinas e tromboxanos. Estudos recentes demonstram a importância na ação das CYPs na metabolização dos ácidos graxos em eicosanoides no trato digestório, pulmão, fígado, com extensão de suas ações às ilhotas pancreáticas para controle da secreção de insulina, e também no sistema nervoso, regulando a liberação de neuro-hormônios.[53]

As enzimas do complexo P450 também participam da bioconversão de ácidos graxos ω3 e de outros monoinsaturados e saturados. Contudo, os genes que codificam tais enzimas são altamente polimórficos e, portanto, apresentam grande variação em sua capacidade de resposta interindividual. Certos polimorfismos em algumas dessas enzimas já se associam ao risco de desenvolvimento de hipertensão e infarto do miocárdio. Além disso, o uso de medicamentos, ou mesmo a concomitância com nutrientes como os carotenoides, pode interferir na capacidade de funcionamento dessas enzimas, alterando sua capacidade bioconversora. Essa área investigativa se encontra em constante ascensão, mas ainda carente de elucidações mecanísticas que tragam luz à determinação de quais enzimas participam em cada processo, quais seus mecanismos de ação e, principalmente, quais os tipos minimamente previsíveis de interações alimento *versus* medicamento, e mesmo alimento *versus* alimento, com potencial de interferência na biodisponibilidade desses importantes nutrientes, os ácidos graxos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto ao longo deste capítulo, os caminhos utilizados pelos lipídios para adentrarem ao ambiente celular, seja na primeira barreira, a intestinal, seja no momento pós-absortivo, são tão amplos que tornam o tema extremamente fascinante. Ainda há muito o que se compreender sobre absorção lipídica e suas interações com receptores, organelas, transporte extra e intracelular etc. Isso se deve ao, como rapidamente mencionado no texto, caráter físico da gordura e à dificuldade metodológica em conseguir detectar a interação entre a estrutura de um lipídio com uma proteína ou açúcar, por exemplo. Apesar de as técnicas de biologia molecular estarem bastante avançadas, enquanto esse dilema metodológico não for superado, dificilmente serão vistos grandes avanços nessa área de sinalização mediada por lipídios. De qualquer forma, os grandes avanços obtidos até aqui nos dão a clareza de que esse importante nutriente é muito mais intrigante do que se imaginava, e assim a ciência avança vigorosamente a fim de compreendê-lo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amiri M, et al. Diverse roles of fatty acid binding proteins (FABPs) in development and pathogenesis of cancers. Gene. 2018;676:171-183.
2. Berger JH, Charron MJ, Silver DL. Major facilitator superfamily domain-containing protein 2a (MFSD2A) has roles in body growth, motor function, and lipid metabolism. PLoS One. 2012;7:e50629.
3. Bingold TM, et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein: A sensitive marker in abdominal surgery and abdominal infection. Surg. Infect. 2015;16:247-53.
4. Briscoe CP, et al. The orphan G Protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. J. Biol. Chem. 2003;278:1130-11.

5. Brown AJ, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J. Biol. Chem. 2003;278:11312-9.
6. Brown AJ, Jupe S, Briscoe CP. A family of fatty acid binding receptors. DNA Cell Biol. 2005;24:54-61.
7. Brownlee IA, et al. Physiological parameters governing the action of pancreatic lipase. Nutr. Res. Rev. 2010;23:146-54.
8. Chorner Z, et al. Dietary α-linolenic acid supplementation alters skeletal muscle plasma membrane lipid composition, sarcolemmal FAT/CD36 abundance, and palmitate transport rates. Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 2016;311:R1234-R1242.
9. Cintra DE, et al. Unsaturated Fatty Acids Revert Diet-Induced Hypothalamic Inflammation in Obesity. PLoS One 7. 2012:e30571.
10. Contreras F-X, Sánchez-Magraner L, Alonso A, Goñi FM. Transbilayer (flip-flop) lipid motion and lipid scrambling in membranes. FEBS Lett. 2010;584:1779-86.
11. De Santis ML, Hammamieh R, Das R, Jett M. Adipocyte-fatty acid binding protein induces apoptosis in DU145 prostate cancer cells. J. Exp. Ther. Oncol. 2004;4:91-100.
12. Doege H, Stahl A. Protein-mediated fatty acid uptake: novel insights from in vivo models. Physiology. 2006;21:259-68.
13. Fredriksson R, Höglund PJ, Gloriam DEI, Lagerström MC, Schiöth HB. Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives. FEBS Lett. 2003;554:381-8.
14. Furuhashi M, et al. Reduction of circulating FABP4 level by treatment with omega-3 fatty acid ethyl esters. Lipids Health Dis. 2016;15:5.
15. Guemez-Gamboa A, et al. Inactivating mutations in MFSD2A, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome. Nat. Genet. 2015;47:809-13.
16. Guendouzi A, Mekelleche SM. Prediction of the melting points of fatty acids from computed molecular descriptors: A quantitative structure-property relationship study. Chem. Phys. Lipids. 2012;165:1-6.
17. Gurtovenko AA, Vattulainen I. Molecular mechanism for lipid flip-flops. J. Phys. Chem. B. 2007;111:13554-9.
18. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins-insights from genetic manipulations. Prog. Lipid Res. 2004;43:328-49.
19. Hirasawa A, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. Nat. Med. 2005:11.
20. Kawaguchi K, et al. The cancer-promoting gene fatty acid-binding protein 5 (FABP5) is epigenetically regulated during human prostate carcinogenesis. Biochem. J. 206;473:449-61.
21. Kulkarni B, Mattes RD. Lingual lipase activity in the orosensory detection of fat by humans. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2014;306:R879-85.
22. Liu R-Z, Mita R, Beaulieu M, Gao Z, Godbout R. Fatty acid binding proteins in brain development and disease. Int. J. Dev. Biol. 2010;54:1229-39.
23. Mancini AD, Poitout V. The fatty acid receptor FFA1/GPR40 a decade later: How much do we know? Trends Endocrinol. Metab. 2013;24:398-40.
24. Murphy EJ. The blood-brain barrier and protein-mediated fatty acid uptake: role of the blood-brain barrier as a metabolic barrier. J. Neurochem. 2017;141:324-9.
25. Nelson DL. Princípios de bioquímica de Lehninger. Porto Alegre: Artmed; 2018.
26. Nguyen LN, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. Nature. 2014;509:50-6.
27. Ochiai Y, et al. The blood-brain barrier fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) supplies docosahexaenoic acid to the brain, and insulin facilitates transport. J. Neurochem. 2017;141:400-12.
28. Ochiai Y, Uchida Y, Tachikawa M, Couraud P, Terasaki T. Amyloid beta impairs docosahexaenoic acid efflux by down-regulating fatty acid transport protein 1 (FATP 1/ SLC 27A1) protein expression in human brain capillary endothelial cells. J. Neurochem. jnc.14722. 2019.
29. Oh DY, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell. 2010;142:687-98.
30. Pabois O, et al. Molecular insights into the behaviour of bile salts at interfaces: a key to their role in lipid digestion. J. Colloid Interface Sci. 2019;556:266-77.
31. Pan Y, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation enhances expression of fatty acid-binding protein 5 at the blood-brain barrier and brain docosahexaenoic acid levels. J. Neurochem. 2018;146:186-97.
32. Pan Y, et al. Fatty acid-binding protein 5 facilitates the blood-brain barrier transport of docosahexaenoic acid. Mol. Pharm. 2015;12:4375-85.
33. Phang M, Thorne RF, Alkhatatbeh MJ, Garg ML, Lincz LF. Circulating CD36+ microparticles are not altered by docosahexaenoic or eicosapentaenoic acid supplementation. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2016;26:254-60.
34. Pietsch A, Weber C, Goretzki M, Weber PC, Lorenz RL. N-3 but not N-6 fatty acids reduce the expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocytic cells. Cell Biochem. Funct. 1995;13:211-6.
35. Pishva H, Amini M, Eshraghian MR, Hosseini S, Mahboob S.A. Effects of EPA supplementation on plasma fatty acids composition in hypertriglyceridemic subjects with FABP2 and PPARα genotypes. J. Diabetes Metab. Disord. 2012;11:25.
36. Poirier H, Degrace P, Niot I, Bernard A, Besnard P. Localization and regulation of the putative membrane fatty-acid transporter (fat) in the small intestine. comparison with fatty acid-binding proteins (FABP). Eur. J. Biochem. 1996;238:368-73.

37. Recio C, et al. Activation of the immune-metabolic receptor GPR84 enhances inflammation and phagocytosis in macrophages. Front. Immunol. 2018;9.
38. Rowat AM, Graham C, Dennis M. Diagnostic accuracy of a pH stick, modified to detect gastric lipase, to confirm the correct placement of nasogastric tubes. BMJ open Gastroenterol. 2018;5:e000218.
39. Rübsamen K, von Engelhardt W. Absorption of Na, H ions and short chain fatty acids from the sheep colon. Pflugers Arch. 1981:391:141-6.
40. Sacchettini JC, Hauft SM, Van Camp SL, Cistola DP, Gordon JI. Developmental and structural studies of an intracellular lipid binding protein expressed in the ileal epithelium. J. Biol. Chem. 1990;265:19199-207.
41. Song GX, et al. Overexpression of FABP3 promotes apoptosis through inducing mitochondrial impairment in embryonic cancer cells. J. Cell. Biochem. 2012;113:3701-8.
42. Sweetser DA, Birkenmeier EH, Klisak IJ, Zollman S, Sparkes RS, Mohandas T, Lusis AJ, Gordon JI. The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships. J. Biol. Chem. 1987:16060-71.
43. Tachikawa M, et al. Multiple cellular transport and binding processes of unesterified docosahexaenoic acid in outer blood-retinal barrier retinal pigment epithelial cells. Biol. Pharm. Bull. 2018;41:1384-92.
44. von Engelhardt W, Burmester M, Hansen K, Becker G, Rechkemmer G. Effects of amiloride and ouabain on short-chain fatty acid transport in guinea-pig large intestine. J. Physiol. 1993;460:455-66.
45. Wang J, Wu X, Simonavicius N, Tian H, Ling L. Medium-chain fatty acids as ligands for orphan G protein-coupled receptor GPR84. J. Biol. Chem. 2006;281:34457-4.
46. Wong BH, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential ω-3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in eye and is important for photoreceptor cell development. J. Biol. Chem. 2016;291:10501-14.
47. Yousefi S, Cooper PR, Potter SL, Mueck B, Jarai G. Cloning and expression analysis of a novel G-protein-coupled receptor selectively expressed on granulocytes. J. Leukoc. Biol. 2001;69:1045-52.
48. Zhao G, Wu M, Wang X, Du, Zhang G. Effect of FABP5 gene silencing on the proliferation, apoptosis and invasion of human gastric SGC-7901 cancer cells. Oncol. Lett. 2017;14:4772-8.
49. Zurier RB, Campbell RG, Hashim SA, Van Itallie TB. Use of medium-chain triglyceride in management of patients with massive resection of the small intestine. N. Engl. J. Med. 1966;274:490-3.
50. Thoennes SR, Tate PL, Price TM, Kilgore MW. Differential transcriptional activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by omega-3 and omega-6 fatty acids in MCF-7 cells. Mol. Cell. Endocrinol. 160, 67-73 (2000).
51. Li H, et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR-γ-dependent mechanism. Kidney Int. 2005;67:867-74.
52. Pascual G, et al. A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-gamma. Nature. 2005;437:759-63.
53. Konkel A, et al. Role of cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of polyunsaturated fatty acids. Biochimica et Biophysuca Acta. 2011;1814:210-22.

CAPÍTULO 9

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 polissacarídios e substâncias associadas que, quando ingeridos, não sofrem hidrólise, digestão e absorção no intestino delgado de humanos.[137] Essa definição de natureza essencialmente fisiológica tem sido aceita, nos últimos anos, pela maioria dos pesquisadores que atuam nessa área da ciência. Polissacarídios de origem animal, como a quitina e seus derivados, também podem ser incluídos na definição de FA.[137] 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 gastrintestinal humano".[15]

Definições recentes sobre FA foram propostas por vários orgãos 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), Comissão do Codex Alimentarius (CAC) e Health Council of the Netherlands. Todas essas definições estão baseadas em características fisiológicas da FA, mas com ênfase variável.[184]

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 dissacarídios 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 Roberfroid,[147] "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 plantas.[24] 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, consequentemente, 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 funcionais,[10] 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, consequentemente, 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 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 apresenta.[132]

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.

QUADRO 9.1 Fontes de fibras dos alimentos e seus principais componentes químicos

Tipos de fibras	Fontes usuais	Principais monossacarídios
Celulose	Vários farelos, vegetais, e presente em todas as plantas comestíveis	Gli
β-glicanos	Grãos (aveia, cevada e centeio)	Gli

QUADRO 9.1 Fontes de fibras dos alimentos e seus principais componentes químicos

Tipos de fibras	Fontes usuais	Principais monossacarídios
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
Oligossacarídios	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 algínico	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 planta	Gal, Ara, Ram, AGli
Goma locuste	Sementes de plantas	Gal, Man
Goma de guar	Sementes de plantas	Gal, Man
Goma *psyllium*	Sementes de plantas	Ara, Gal, AGal, Ram, Xil

QUADRO 9.1 Fontes de fibras dos alimentos e seus principais componentes químicos

Tipos de fibras	Fontes usuais	Principais monossacarídios
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 frutoligossacarídios (FOS)

QUADRO 9.2 Fontes de fibra alimentar produzidas industrialmente

Tipos de fibras	Obtenção dos produtos	Principais monossacarídios
FOS (frutoligossacarídios)	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-galactoligossacarídios	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.

EFEITO DA FIBRA ALIMENTAR NO TRATO GASTRINTESTINAL

A FA atua ao longo do trato gastrintestinal 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]

Polissacarídios 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 gastrintestinal.[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 polissacarídio.[150] 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 intestino.[150] 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 celular,[122] e que a fermentação, pela microbiota intestinal, dos polissacarídios não absorvidos no intestino delgado desempenha papel importante na modulação da troca celular intestinal.[150] 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 cólon.[150] 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 cólon.[150] 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 gastrintestinal. A maioria dos minerais é absorvida no intestino delgado, principalmente no duodeno.[114] O Cu e o Se são absorvidos parcialmente no estômago.[180] 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 cólon.[4] Essa segunda região de absorção de minerais pode se tornar vantajosa quando a FA interfere na absorção dos minerais na porção correspondente ao intestino delgado.[65]

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 minerais.[56] 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 minerais 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 controvérsias.[29] 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 critérios.[66]

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 organismo.[171] Os métodos *in vitro* para a avaliação da biodisponibilidade de minerais também têm sido bastante utilizados.[179]

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 mecanismos:[157]

- 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 biodisponíveis.[183]

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 colón.

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 intestino.[83] 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 mineral.[112] Os efeitos das hemiceluloses sobre o Mg parecem ser menos pronunciados.[18] Em relação aos efeitos das hemiceluloses nos elementos-traço, a bibliografia mostra que há diminuição na absorção de Fe e Zn.[174]

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 metilação.[10] Dessa forma, pectinas mais esterificadas não mostraram esse efeito na biodisponibilidade de Zn em humanos.[153] Há também uma interação entre a estrutura física da pectina e os minerais. Essa interação independe de seu grau de esterificação.[135] 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 polissacarídios relacionados são responsáveis pela retenção de minerais por meio da formação de complexos entre os metais e os grupos carboxílicos dos polissacarídios.[174] 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 forma,[150] 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 fósforo.[88] Contudo, em outras populações não se tem observado o efeito negativo das gomas na absorção de minerais, como cálcio, magnésio, ferro e cobre.[174]

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 fecal.[78] Por outro lado, segundo Behall,[12] 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 fitato.[85]

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 reduziam 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, Zn.[183] Contudo, se durante a fabricação do pão introduz-se a fitase, a disponibilidade do mineral melhora consideravelmente.[123] 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 Zn.[89] O mecanismo envolvido poderia ser a formação de complexos fibra-mineral-oxalato, mais difíceis de se romperem no trato gastrintestinal que os complexos oxalato-mineral ou fibra-mineral. Platt e Clydesdale[135] 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 minerais.[93] 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 minerais.[16] 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 café.[72] 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 hepática.[185] 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 minerais[106-108] 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 (frutoligossacarídios e inulina), galactoligossacarídios, lactulose e outros oligossacarídios 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 colonócito.[176] 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 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 dissacarídios, 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 absortiva 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 células,[141] bem como a um aumento na bifurcação de criptas.[99] Além disso, esses efeitos são acompanhados por aumento do fluxo sanguíneo e por vasodilatação das artérias do ceco.[47,96,195,197]

Polissacarídios 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 química.[101] 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]

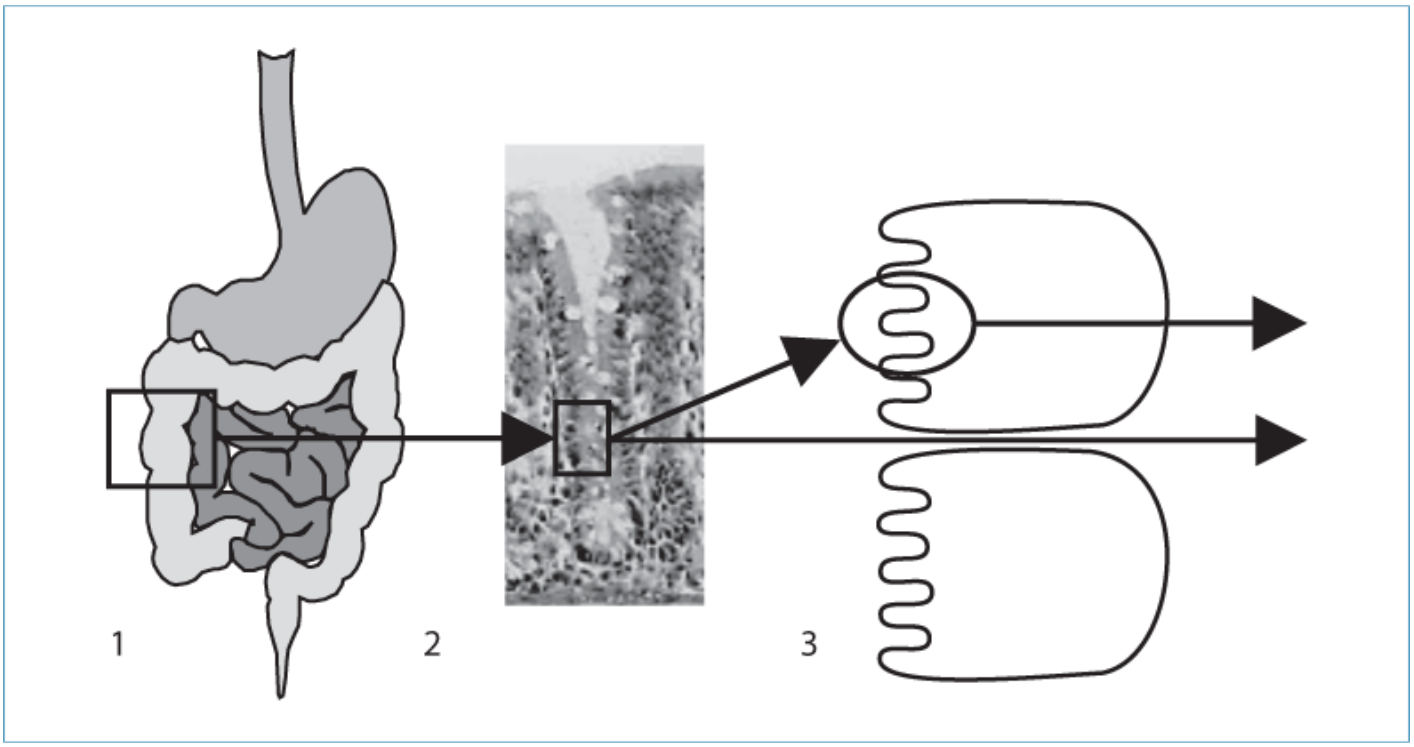


FIGURA 9.1 Prováveis mecanismos envolvidos na absorção de minerais no intestino grosso, após o consumo de carboidratos fermentáveis. Em 1, a produção de AGCC proporciona diminuição no pH e solubilização do mineral. Em 2, o desenvolvimento do ceco ocorre por causa da hiperplasia e hipertrofia nas células 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.

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 estudo[108], 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.

Oligossacarídios 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 oligossacarídios 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 frutosil-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 frutoligossacarídios (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]

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.

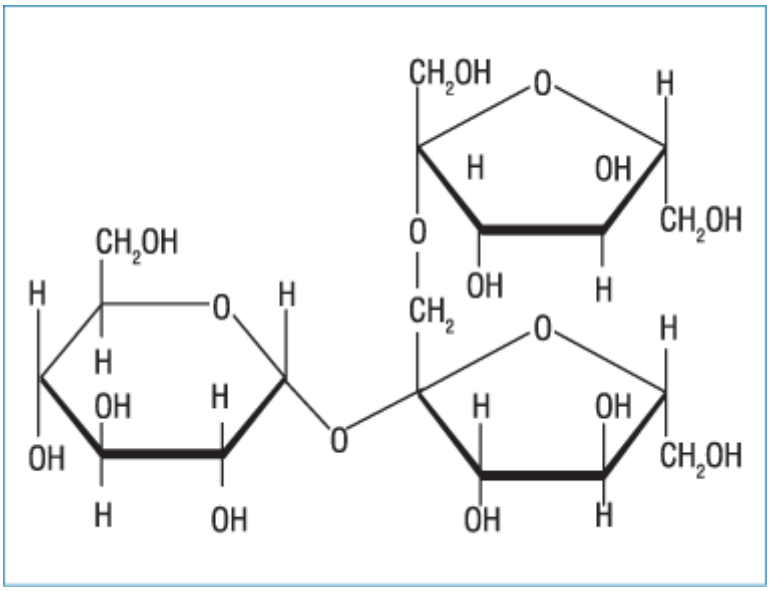


FIGURA 9.2 Representação da estrutura química geral dos frutanos.

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 sadios, 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, consequentemente, 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 $1,25(OH)_2D_3$, 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 $1,25(OH)_2D_3$.[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-2.[61]

Embora em modelos experimentais utilizando-se ratos os benefícios da ingestão de oligossacarídios 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-menopausa.[165]

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 dissacarídios 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 dissacarídio 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 dissacarídios 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 gastrectomia.[160]

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 predeterminada 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 consideração.[7]

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 ± 5,91% e 78,3 ± 1,82%, respectivamente), em relação ao grupo controle (25,3 ± 6,06% e 72,7 ± 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 Watanuki[30] demonstraram que o consumo de 5% de galacto-oligossacarídio (GOS), carboidrato derivado da hidrólise bacteriana da lactose, resultou em significativo aumento no conteúdo de Ca no fêmur e na tíbia de

ratos sadios alimentados com rações suplementadas com 0,5% de Ca. Em animais ovariectomizados, o mesmo grupo[31] 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 maltitol.[64] 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 poliol 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 xilitol.[110] 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 tíbia.[161] 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 significante diminuição nos níveis séricos de telopeptídio-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 osteoclastos.[136] De maneira oposta, a ligação do Rank-L com a OPG leva à redução no número de osteoclastos e, consequentemente, à diminuição da osteoclastogênese e ao aumento na apoptose dos osteoclastos.[136] 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 HT.[29] 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 intestinais.[59] 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-alvo.[67] 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 intracelular.[45]

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 minerais.[103] 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 dieta.[104]

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 grupo[169] 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, glicoligossacarídios e galactoligossacarídios, 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.1984;40:325-38.
2. Abrams SA, 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. 2005;82:471-6.
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., 2003;133:3553-60.
4. Ammann P, et al. Calcium absorption in rat large intestine in vivo: availability of dietary calcium. Am. J. Physiol. 1986;251(14):G14-G18.
5. Anderson BM, et al. The iron and zinc status of long-term vegetarian women. Am. J. Clin. Nutr., 1981;34:1042-48.
6. Anita CM, Anthony WN. Effects of sodium butyrate on 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity in primary chick kidney cells. Mol. Cell. Endocrinol., 1992;84:99-107.
7. Associação Paulista de Medicina. Epidemiologia e prevenção das fraturas por osteoporose. São Paulo Med. J. 1995;113(Supl 4):13-8.
8. Associação Paulista de Medicina. Osteoporose no Brasil: aspectos epidemiológicos e fatores de risco. São Paulo Med. J. 1995;113(Suppl 4): 7-9.

9. Baba S, et al. Fructooligosaccharides stimulate the absorption of magnesium from the hindgut in rats. Nutr. Res. 1996;16(4):657-66.
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. 1985;25:705-16.
11. Basson MD, Sgambati SA. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonicyte brush-border enzymes. Metabolism. 1998;47(2):133-4.
12. Behall KM. Mineral balance in adult men: effect of four refined fibers. Am. J. Clin. Nutr. 1987;46:307.
13. Bouglé D, et al. Influence of short-chain fatty acids on iron absorption by proximal colon. Scand. J. Gastroentero. Oslo, 2002;37:1008-11.
14. Bouis HE. Micronutrient fortification of plants through plant breeding: can it improve nutrition in man at low cost? Proc. Nutr. Soc. 2003;62(2):403-11.
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/4001rdc.html. Acesso em: 15 ago. 2002.
16. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. Nutr. Rev. 1998;56(11):317-33.
17. Brommage R, et al. Intestinal calcium absorption in rats is stimulated by dietary lactulose and other resistant sugars. J. Nutr.1993;123:2186-94.
18. Brune M, et al. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. Eur. J. Clin. Nutr. 1989;43:547-58.
19. Bush RS, Milligan LP. Study of mechanism of inhibition of ketogenesis by poropionate in bovine liver. Can. J. Animal Sci. 1971;51:121-7.
20. Capito SMP, Filisetti TMCC. Inulina: um ingrediente promissor. Cad. Nutr. 1999;18:1-11.
21. Carabin IG, Flamm WG. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. Regul. Toxicol. Pharm. 1999;30:268-82.
22. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. Brit. J. Nutr. 2002;87(Suppl 2):S169-S177.
23. Casterline JL, Ku Y. Binding of zinc to apple fibre, heat bran, and fiber components. J. Food Sci. 1993;58:365-8.
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. 2003;16:71-82.
25. Chen HL, et al. Mechanisms by wheat bran and oat bran increase stool weight in humans. Am. J. Clin. Nutr. 1998;68(3):711-9.
26. Cherbut C, et al. Action of guar gum on the viscosity of digestive contents and on the gastrointestinal motor function in pigs. Digestion. 1990;46:205-13.
27. Cherbut C, et al. Involvement of small intestinal motility in blood glucose response to dietary fibre in man. Br. J. Nutr. 1994;71:675-85.
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 SS, et al. The influence of wheat and bran on mineral nutriture. In: Cho SS, Dreher ML. (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. 1995;66(11):244-9.
31. Chonan O, et al. Effect of galactooligosaccharides on calcium absorption and preventing bone loss in ovariectomized rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 1995;59:236-9.
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. 1989;49:431-6.
33. Claye SS, et al. In vitro mineral binding capacity of five fiber sources and their insoluble components for copper and zinc. Plant Foods Hum. Nutr. 1996;49(4):257-69.
34. Claye SS, et al. In vitro mineral binding capacity of five fiber sources and their insoluble components for magnesium and calcium. Food Chem. 1998;61(3):333-8.
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. 1997;51:375-80.
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. 2003;42:91-8.
37. Coudray C, et al. Effects of dietary fibres on magnesium absorption in animals and humans. J. Nutr. 2003;133:1-4.
38. Coudray C, et al. Dietary inulin intake and age can affect intestinal absorption of zinc and copper in rats. J. Nutr. 2006;136:117-22.
39. Couzy F, et al. Effect of dietary phytic acid on zinc absorption in the healthy elderly as ssessed by serum concentration curve test. Br. J. Nutr. 1998;80:177-82.
40. Cummings JH, Englyst H. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. Am. J. Clin. Nutr. 1995;61(Suppl):938S-45S.
41. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. Brit. J. Nutr. 2002;87:S145-S151.

42. Cummings JH, et al. The digestion of pectin in human gut and its effect on calcium absorption and large bowel function. Br. J. Nutr. 1979;41:477-85.
43. Cummings JH, et al. A new look at dietary carbohydrate: chemistry, physiology and health. Eur. J. Clin. Nutr.
44. Cummings JH, et al. Prebiotic digestion and fermentation. Am. J. Clin. Nutr. 2001;73(Suppl):415S-20S.
45. Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. World J. Gastroenterol. 2007;13:4737-45.
46. Delargy HJ, et al. Effects of amount and type of dietary fibre (soluble and insoluble) on short-term control of appetite. Int. J. Food Sci. Nutr. 1997;47(1):67-77.
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. 1989;119:1625-30.
48. Demigné, C, et al. Interactions between large intestine fermentation and dietary calcium. Eur. J. Clin. Nutr. 1995;49(3):S235-S238.
49. Drews LM, et al. Effect of dietary fibre on copper, zinc, and magnesium utilization by adolescent boys. Am. J. Clin. Nutr. 1979;32:1893-7.
50. Elhardallou SB, Walker AF. 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. 1992;43:61-8.
51. Elhardallou SB, Walker AF. Binding of Ca by three starchy legumes in the presence of Ca alone, with calcium or with Fe, Zn, Mg and Cu. Food Chem. 1995;53:379-84.
52. Ellis PR, 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. 1995;74:539-56.
53. Engelhardt WV. Absorption of short-chain fatty acids from the large intestine. In: Cummings JH, et al. (eds.) Physiological and clinical aspects of shortchain fatty acids. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 149-70.
54. Englyst HN, et al. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. Eur. J. Clin. Nutr. 1992;46(2):S33-S50.
55. Estados Unidos. [AACC] American Association of Cereal Chemists. Dietary Fiber Technical Committee. The definition of dietary fiber. Cereal Foods World. 2001;46:112-26.
56. Estados Unidos. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc. 1997;97:1317-21.
57. Farkas CS, Le Riche WH. Effect of tea and coffee consumption on nonhaem iron absorption. Some question about milk. Hum. Nutr. Clin. Nutr. 1987;41C:161-3.
58. Filippov MP, et al. Investigation on ion exchange on films pectin substances by infrared spectroscopy. Carbohydr. Polym. 1988;8:131.
59. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports I. Intestinal iron absorption and its regulation. Am. J. Physiol. 2005;289:G631-35.
60. Frolich W. Bioavailability of micronutrients in fibre-rich diet, especially related to minerals. Eur. J. Nutr. 1995;40:116S.
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. 2005;51(6):426-32.
62. Gibson GR, Roberfroid M. Dietary modulation of human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotic. J. Nutr. 1995;125:1401-12.
63. Gibson RS, et al. The trace mineral status of a group of postmenopausal vegetarians. J. Am. Diet. Assoc. 1983;82:246-9.
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. 1998;128:2028-31.
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. 1981;34:1083-6.
66. Gordon DT. 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 RM, et al. Liver iron transport. World J. Gastroenterol. 2007;13:472-536.
68. Greger JL. Nondigestible carbohydrates and mineral bioavailability. J. Nutr.1999;129:1434S-5S.
69. Groop PH, et al. Long-term effects of guar gum in subjects with non-insulindependent diabetes mellitus. Am. J. Clin. Nutr. 1993;58:513-8.
70. Gulliford MC. Guar delays intestinal calcium absorption in man. Eur. J. Clin. Nutr. 1988;42(5):451-4.
71. Guillon F, Cahmp M. Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. Food Res. Int. 2000;33:233-45.
72. Hallberg L, Rossander L. Effect of different drinks on the absorption of nonhaem iron from composite meals. Hum. Nutr. Appl. Nutr. 1982;36A:116-23.
73. Hallberg L, et al. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. Am. J. Clin. Nutr. 1987;45:988-96.
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.1996;76:773-84.
75. Hara H, et al. Ingestion of guar gum hydrolysate, a solubre fiber, increases calcium absorption in totally gastrectomized rats. J. Nutr. 1999;129:39-45.
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. 1999;81:315-21.

77. Hara H, et al. Contribution of the cecum and colon to zinc absorption in rats. J. Nutr. 2000;130:83-9.
78. Harmuth-Hoene AE, Scelenz R. Effect of dietary fiber on mineral absorption in growing rats. J. Nutr. 1980;110:1774-84.
79. Hazell T, Johnson IT. In vitro estimation of iron availability from a range of plant foods: influence of phytate, ascorbate and citrate. Br. J. Nutr. 1987;57:223-33.
80. Hegsted DM. Fractures, calcium, and the modern diet. Am. J. Clin. Nutr. 2001;74:571-3.
81. Hirama Y, et al. Frutooligosaccharides prevent disorders of the femoral neck following gastrectomy in growing rats. J. Bone Miner. Res. 2003;21:294-8.
82. Holbrook JT, et al. Dietary fructose or starch: effects on copper, zinc, iron, manganese, calcium and magnesium balances in human. Am. J. Clin. Nutr. 1989;49:1290-4.
83. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 78:633S-639S.
84. International Life Science Institute; Gray, J. Dietary fibre – Definition and analysis, physiology and health. ILI Europe, 2006.
85. Ismail-Beiji F, et al. Binding of zinc and iron to wheat bread, wheat bran and their components. J. Nutr. 1977;30:1721-5.
86. Johansen HN, Bach Knudsen KE. 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. 1994;72:717-29.
87. Karbach U, Feldmeier H. The cecum is the site with the highest calcium absorption in rat intestine. Digest. Dis. Sci. 1993;38:1815-24.
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. 1993;47:297-300.
89. Kelsay JL, Prather ES. Mineral balances of human subjects consuming spinach in a low-fiber diet and in a diet containing fruits and vegetables. Am. J. Clin. Nutr. 1983;38:12-9.
90. Kritchevsky D. Dietary fiber. Ann. Rev. Nutr. 1988;8:301-28.
91. Kritchevsky D. Dietary fibre in health and disease. In: Mccleary BV, Prosky L. Advanced dietary fibre technology. Londres: Blackwell Science, 2001. p. 149-61.
92. Kruger MC, et al. The effect of fructooligosaccharides with various degrees of polymerization on calcium bioavailability in the growing rat. Exp. Biol. Med. 2003;228(6):683-88.
93. Laszlo JA. Mineral binding properties of soy hull. Modelling mineral interactions with and insoluble dietary fiber source. J. Agric. Food Chem. 1986;35:593.
94. Le Blay GM, 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. 1999;129:2231-5.
95. Le Blay GM, 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. 2000;45(8):1623-30.
96. Levrat MA, 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. 1991;2:31-6.
97. Liebman M, Doane L. Calcium, and zinc balances during consumption of high and low oxalate containing vegetables. Nutr. Res. 1989;9:947-55.
98. Livesey G, Elia M. Short-chain fatty acids as an energy source in the colon: metabolism and clinical aplications. In: Cummings JH, et al. Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 427-81.
99. Lobo AR. Efeito dos frutanos (frutooligossacarídeos) 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 AR, Filisetti TMCC. Bone mineral parameters in growing rats fed fructooligosaccharides. Rev. Bras. Cienc. Farm. 2003;39(Suppl 2):67.
101. Lobo AR, Lemos Silva GM. Amido resistente e suas propriedades fisicoquímicas. Rev. Nutr. 2003;16(2):219-26.
102. Lobo AR, Colli C, Filisetti TMCC. Fructooligosaccharides improvebone mass and biomechanical properties in rats. Nutr. Res. 2006;26:413-20.
103. Lobo AR, Colli C, Alvares EP, 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. 2007;97:766-85.
104. Lobo AR, Mancini Filho J, Alvares EP, 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. 2001;131:1283-9.
106. Lopez HW, et al. Intestinal fermentation lessens the inhibitory effects of phytic acid on mineral utilization in rats. J. Nutr. 1998;128:1192-8.
107. Lopez HW, et al. Resistant starch improves mineral assimilation in rats adapted to a wheat bran diet. Nutr. Res. 2000;20:141-55.
108. Lopez HW, et al. Fructooligosaccharides enhance mineral apparent absorption and counteract the deleterious effects of phytic acid on mineral homeostasis in rats. J. Nutr. Biochem.
109. Lutz T, Scharrer E. Effect of short-chain fatty acids on calcium absorption by the rat colon. Exp. Physiol. 1991;76:615-8.

110. Matilla PT, et al. Improved bone biomechanical properties in xylitol-fed aged rats. Metabolism. 2002;51(1):92-6.
111. Mcdougall AJ, Selvendran RR. 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. 1979;44:1412-7.
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. 1997;40(2):223-7.
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. 2002;132:3394-9.
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. 2003;67(8):1847-51.
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. 2004;49(1):122-32.
118. Mod RR, et al. Effect of rice hemicellulose and microcrystalline alfa-cellulose on selected minerals in the blood and feces of rats. J. Cereal Sci. 1985;3:87.
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. 1990;38:195-200.
120. Morohashi T et al. True absorption in the intestine is enhanced by fructooligosaccharide feeding in rats. J. Nutr. 1998;128:1815-8.
121. Moschen AR, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. Gut. 2005;54:479-87.
122. Nakamura T, et al. Effect of dietary fiber on bowel mucosal integrity and bacterial translocation in birned rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1997;43(4):445-54.
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. 1985;53:S9-S12.
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. 2006;37(5):394-9.
125. Ohta A, et al. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium and calcium by cecectomized rats. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1994;64:316-23.
126. Ohta A, et al. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium in the magnesium-deficient rat model. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1994;40:171-80.
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. 1995; 41:281-91.
128. Ohta A, et al. Dietary fructooligosaccharides prevents postgastrectomy anemia and osteopenia in rats. J. Nutr. 1998;128:485-90.
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. 1998;128:934-39.
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. 1998;33:1062-8.
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. 1999;69(5):348-55.
132. Peña MJ, et al. The structures and architectures of plant cell walls define dietary fibre composition and textures of foods. In: Mccleary BV, 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 MJ, et al. Nutritional meaning of dietary fibre and phytic acid in meatbased homogenised weaning foods. Food Res. Int. 1997;30(3/4):223-30.
135. Platt SR, Clydesdale FM. Mineral binding characteristics of lignin, guar gum, cellulose, pectin and neutral detergent fibre under simulated duodenal pH condition. J. Food Sci. 1987;52:1414-9.
136. Poulsen RC, Moughan PJ, Kruger MC. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the regulation of bone metabolism. Exp. Biol. Med. 2007;232:1275-88.
137. Prosky L. What is dietary fibre? New look at the definition. In: Mccleary BV, Prosky L. Advanced dietary fibre technology. Londres: Blackwell Science, 2001. p. 63-76.
138. Pryde SE, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon. FEMS Microbiol. Lett. 2002; 27:133-9.
139. Rao B. Methods for determination of bioavailability of trace minerals: A critical evaluation. J. Food Sci. Tech. 1994;31:353-61.
140. Raschka L, Daniel H. Mechanisms underlying the effects of inulin-type fructans on calcium absorption in the large intestine of rats. Bone. 2005;37(5):738-45.
141. Rémésy C, et al. Cecal fermentations in rats fed oligosaccharides (inulin) are modulated by dietary calcium level. Am. J. Physiol. 1993;264:G855-G862.

142. Rémésy C, et al. Metabolism of short-chain fatty acids in the liver. In: Cummings JH, et al. (eds.) Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 171-90.
143. Rendleman JA. Cereal complex: binding of calcium by bran and components of bran. Cereal Chem. 1982;59: 302-8.
144. Roberfroid MB, Delzenne NM. Dietary fructans. Annu. Rev. Nutr. 1998;18:117-43.
145. Roberfroid M, Slavin JL. Resistant oligosaccharides. In: Cho SS, Dreher ML. (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. 2002;132:3599-602.
147. Roberfroid, MD. Defining functional foods. In: Gibson GR, Williams CM. Functional foods. Concept to product. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 2000. p. 9-28.
148. Rodwell VW, et al. Regulation of HMG CoA reductase. Adv. Lipid Res. 1976;14:1-74.
149. Ruiz-Roso B, et al. Influencia del consumo de fibra dietética sobre la utilización nutritiva de proteína y minerales. Nutr. Hosp. 1999;14(1):7-13.
150. Ruiz-Roso B, et al. Influencia de la fibra dietaria (FD) en la biodisponibilidad de los nutrientes. In: Lajolo FM, 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. 2000;130:1608-12.
152. Sakata T. Effects of short-chain fatty acids on the proliferation of gut epithelial cells in vivo. In: Cummings JH, et al. (eds.) Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 289-305.
153. Sandberg AS, et al. The effect of citrus pectin on the absorption of the nutrients in the small intestine. Hum. Nutr. Clin. Nutr. 1983;37C:171-83.
154. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Inulin, oligofructose and mineral metabolism – experimental data and mechanism. Brit. J. Nutr. 2002;87(Suppl 2):S179-S186.
155. Scholz-Ahrens K, et al. Effects of prebiotics on mineral metabolism. Am. J. Clin. Nutr. 2001;73(Suppl):459S-64S.
156. Schonfeld J, et al. Effect of viscous fiber (guar) on postprandial motor activity in human small bowel. Dig. Dis. Sci. 1997;42(8):1613-7.
157. Schuette SA, et al. Effect of lactose or its component sugars on jejunal calcium absorption in adult man. Am. J. Clin. Nutr. 1989;50:1084-7.
158. Schulz AG, et al. Dietary native resistant starch but not retrograded resistant starch raises magnesium and calcium absorption in rats. J. Nutr. 1993;123:1724-31.
159. Selvendran, B. J, et al. Dietary fiber: Chemistry, analysis, and properties. Adv. Food Res. 1987;31:117-209.
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. 2003;133:4207-11.
161. Shiga K, et al. Ingestion of water-soluble soybean fiber prevents gastrectomyinduced iron malabsorption, anemia and impairment of voluntary running exercise performance in rats. J. Nutri. 2003;133:1120-6.
162. Smith JG, et al. Butyric acid from the diet: actions at the level of gene expression. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2003;133:1120-6.
163. Southgate DAT. Effect of dietary fibre on the bioavailability of nutrients. Bioavailability. 1993;1:128-38.
164. Suzuki T, et al. Effects of difructose anhydride III on calcium absorption in small and large intestines of rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998;62:837-41.
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. 2001;16(11):2152-60.
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. 2003;77:449-57.
167. Takahara S, et al. Fructooligosaccharide consumption enhances femoral bone volume and mineral concentrations in rats. J. Nutr. 2003;77:449-57.
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. 2000;70(5):206-13.
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. 2008;99:472-80.
170. Taper JL, et al. Mineral retention in young men consuming soy-fibre-augmented liquid-formula diets. Am. J. Clin. Nutr. 1988;48:305-11.
171. Tetsuguchi M. Effects of curdlan and gellan gum on the surface structure of intestinal mucosa in rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1997;43(5):515-27.
172. Thebaudin JY, et al. Dietary fibres: nutritional and technological interest. Trends Food Sci. Technol. 1997;8:41-8.
173. Topping DL. Soluble fiber polysaccharides: effects on plasma cholesterol and colonic fermentation. Nutr. Rev. 1991;49:195-203.
174. Torre M, et al. Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral availability. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1991; 117:1-22.
175. Torsdottir I, et al. Dietary guar gum effects on postprandial blood glucose, insulin and hydroxyproline in humans. J. Nutr.1989;119:1925-31.

176. Trinidad TP, et al. Effect of acetate and propionate on calcium absorption from the rectum and distal colon of humans. Am. J. Clin. Nutr. 1996;63:574-8.
177. Tulung B, et al. Specifics effects of guar gum or gum arabic on adaptation of cecal digestion to high fiber in rat. J. Nutr. 1987;117:1556-61.
178. Urooj A, et al. Effect of barley incorporation in bread on its quality and glycemic responses in diabetics. Int. J. Food Sci. Nutr. 1998;49(4):265-70.
179. Van Campen DR, Glahn RP. Micronutrient bioavailability techniques: Accuracy, problems and limitations. Field Crops Res. 1999;60:93-113.
180. Van Campen D, Mitchell EA. Absorption of Cu64, Zn65, Mo19, and Fe59 from ligated segments of the rat gastrointestinal tract. J. Nutr. 1965;86:120-4.
181. Van Den Heuvel EGHM, et al. Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. J. Bone Miner. Res. 1999;14(7):1211-6.
182. Van Dokkum W, Van Den Heuvel E. Nondigestible oligosaccharides and mineral absorption. In: Cho SS, Dreher ML. (eds.) Handbook of dietary fiber. Nova York: Marcel Dekker, 2001. p. 259-67.
183. Vaquero MP, 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. 1992;32:47-58.
184. Vaquero MP, et al. Bioavailability of calcium from breakfasts containing coffee. In vitro and in vivo determinations. Bioavailability. 1993;93:249-53.
185. Vaquero MP, et al. Copper bioavailability from breakfasts containing tea. Influence of the addition of milk. J. Sci. Food Agric. 1994;64:475-81.
186. Idal K, et al. Osteoprotegerin production by human intestinal epithelial cells: a potential regulator of mucosal immune responses. Am. J. Physiol. 2004;287:G836-G844.
187. Washington N, et al. Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: effects on motility and fermentation. Am. J. Clin. Nutr. 1998;67(2):317-21.
188. Watanabe O, et al. Improving effect of feeding with a phosphorylated guar gum hydrolysate on calcium absorption impaired by ovariectomy in rats. Biosci. Biote-chnol. Biochem. 2001;65(3):613-8.
189. Weaver C, Heaney RP. Cálcio. In: Shils ME, et al. (eds.) Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9.ed. Barueri: Manole, vol.1, 2003. p. 153-68.
190. Welch RM, et al. Potential for improving bioavailable zinc in wheat grain (Triticum Species) through plant breeding. J. Agric. Food Chem. 2005;53(6):2176-80.
191. Whiting SJ, Whitney HL. Effect of dietary caffeine and theophylline on urinary calcium excretion in the adult rat. J. Nutr. 1987;117:1224-8.
192. Wolf BW, et al. Varying dietary concentrations of fructooligosaccharides affect apparent absorption and balance of minerals in growing rats. Nutr. Res. 1998;18(10):1791-806.
193. Wolters MGE, 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. 1993;69:849-61.
194. Yasuda K, et al. Supplemental dietary inulin affects the bioavailability of iron in corn and soybean meal to young pigs. J. Nutr. 2006;136:3033-8.
195. Younes H, et al. Relationship between fermentations and calcium in the cecum of rats fed digestible or resistant starch. Ann. Nutr. Metab. 1993;37:311-9.
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. 1996;75:301-14.
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. 2001;86:479-85.
198. Zafar TA, et al. Nondigestible oligosaccharides increase calcium absorption and suppress bone resorption in ovariectomized rats. J. Nutr. 2004;134:399-402.

PARTE III

BIODISPONIBILIDADE DE MICRONUTRIENTES

CAPÍTULO 10

Vitamina A (retinol) e carotenoides

Lina Yonekura
Helyde Albuquerque Marinho
Fernando Hélio Alencar
Lucia Kiyoko Ozaki Yuyama (*in memoriam*)
Myrian Abecassis Faber

INTRODUÇÃO

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel reconhecidamente relacionada às funções fisiológicas no processo visual, participando do grupo prostético das opsinas, proteínas sensíveis à luz na retina; exerce também um importante papel no fortalecimento do sistema imunológico e na integridade epitelial, além de reguladora, moduladora do crescimento e da diferenciação celular.[58] A cegueira noturna é um dos primeiros sintomas de deficiência em vitamina A (DVA), que ainda é um problema de saúde pública e provavelmente a causa mais importante a ser combatida para a prevenção da cegueira em crianças de vários países em desenvolvimento.[31] Mundialmente, a deficiência em vitamina A está em segundo lugar em relação aos problemas nutricionais,[39] mesmo nos países desenvolvidos, ficando atrás apenas da deficiência de ferro.[5]

Várias substâncias possuem atividade biológica de vitamina A: vitamina A *pré-formada*, encontrada nos alimentos de origem animal sob a forma de retinoides e as *provitaminas*, ou precursores da vitamina A, constituídos por pigmentos carotenoides existentes principalmente no reino vegetal de cor amarela, alaranjada ou vermelha.[19,43] Vitamina A é um termo genérico que se aplica corretamente apenas para os retinoides que têm estrutura cíclica da beta-ionona: retinol todo-trans, retinal, éster de retinila e o ácido retinoico.[70]

Atualmente, vários estudos têm mostrado que alguns carotenoides apresentam atividade antioxidante,[38] principalmente por meio 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.[63]

INGESTÃO, ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E METABOLISMO DA VITAMINA A

O termo ingestão de vitamina A geralmente é utilizado para designar todos os compostos com atividade de vitamina A presentes na dieta.[1]

O retinol é quimicamente instável e não é encontrado em grande quantidade em alimentos e tecidos. 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.[2] Esta pode ser reduzida para retinol *in vivo* e possui cerca de 30 a 40% da atividade biológica do retinol (vitamina A1).

Dos 600 carotenoides encontrados na natureza, menos de 10% são fontes potenciais de vitamina A, que devem possuir pelo menos um anel de beta-ionona não substituído para serem chamados de carotenoides provitamínicos A.[23] O de maior destaque é o betacaroteno, que possui dois anéis de beta-ionona, maior atividade de provitamina A e alta prevalência na natureza. O alfa e o gama carotenos e criptoxantina também são provitamina A, mas sua atividade é cerca de metade do betacaroteno, porque tem somente um anel de beta-ionona.[29,39]

Em condições normais, cerca de 70 a 90% do retinol da dieta é absorvido. E a absorção de carotenoides precursores de vitamina A é menos eficiente, em torno de 10 a 50%. A vitamina A pré-formada bem como os carotenoides dependem da ingestão concomitante de lipídios para que sejam adequadamente absorvidos.[11] 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).[69] Com a ação das lipases gástricas, e posteriormente das lipases pancreáticas e sais biliares secretados no duodeno, ocorre a formação de micelas mistas compostas 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.

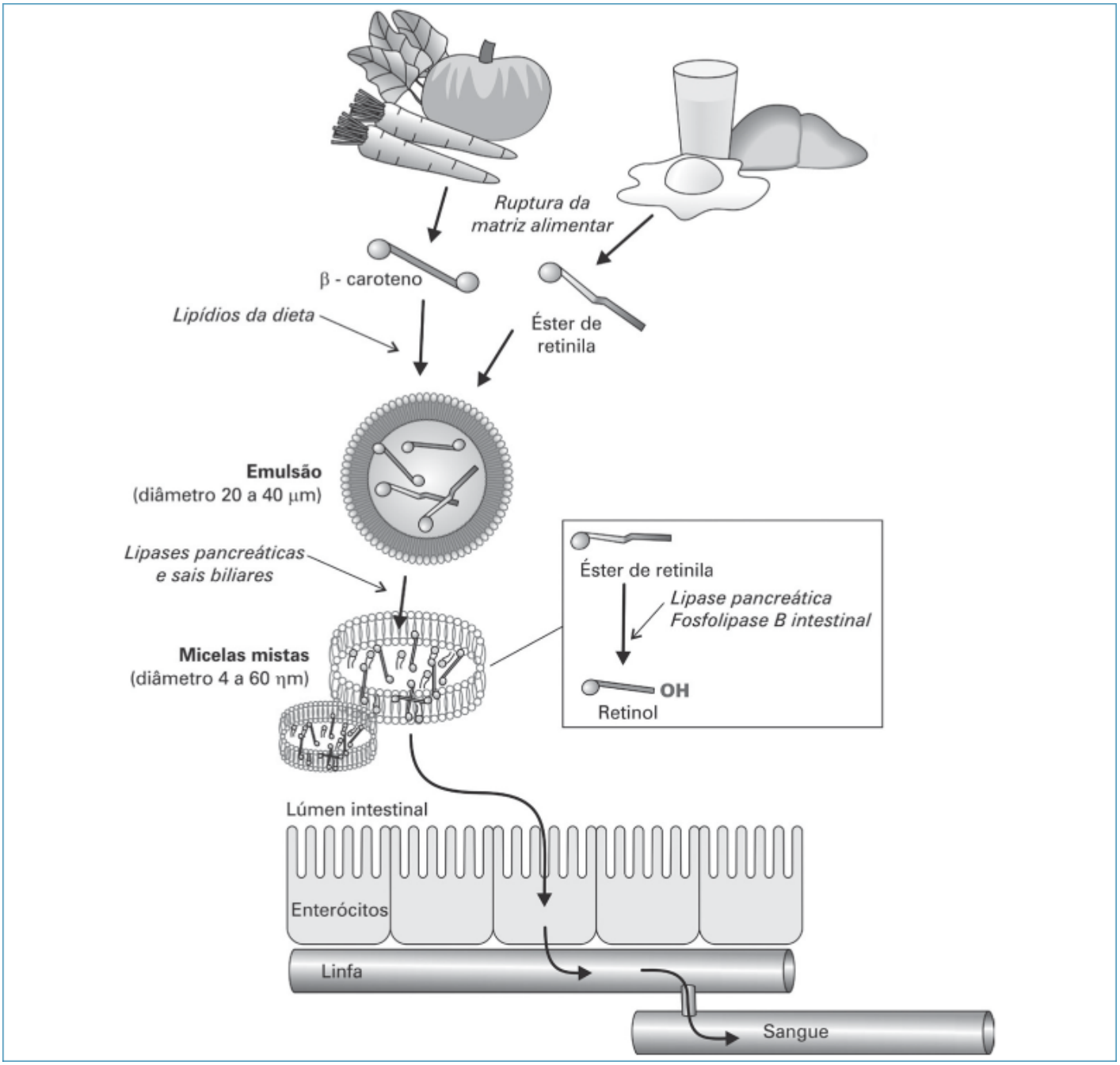


FIGURA 10.1 Estágios da digestão e absorção de vitamina A e betacaroteno.[69]

O retinol livre, em concentrações fisiológicas, é absorvido via difusão facilitada por transportador ainda não identificado,[11] porém, em concentrações farmacológicas, é absorvido por difusão simples.[46]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 porta 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).

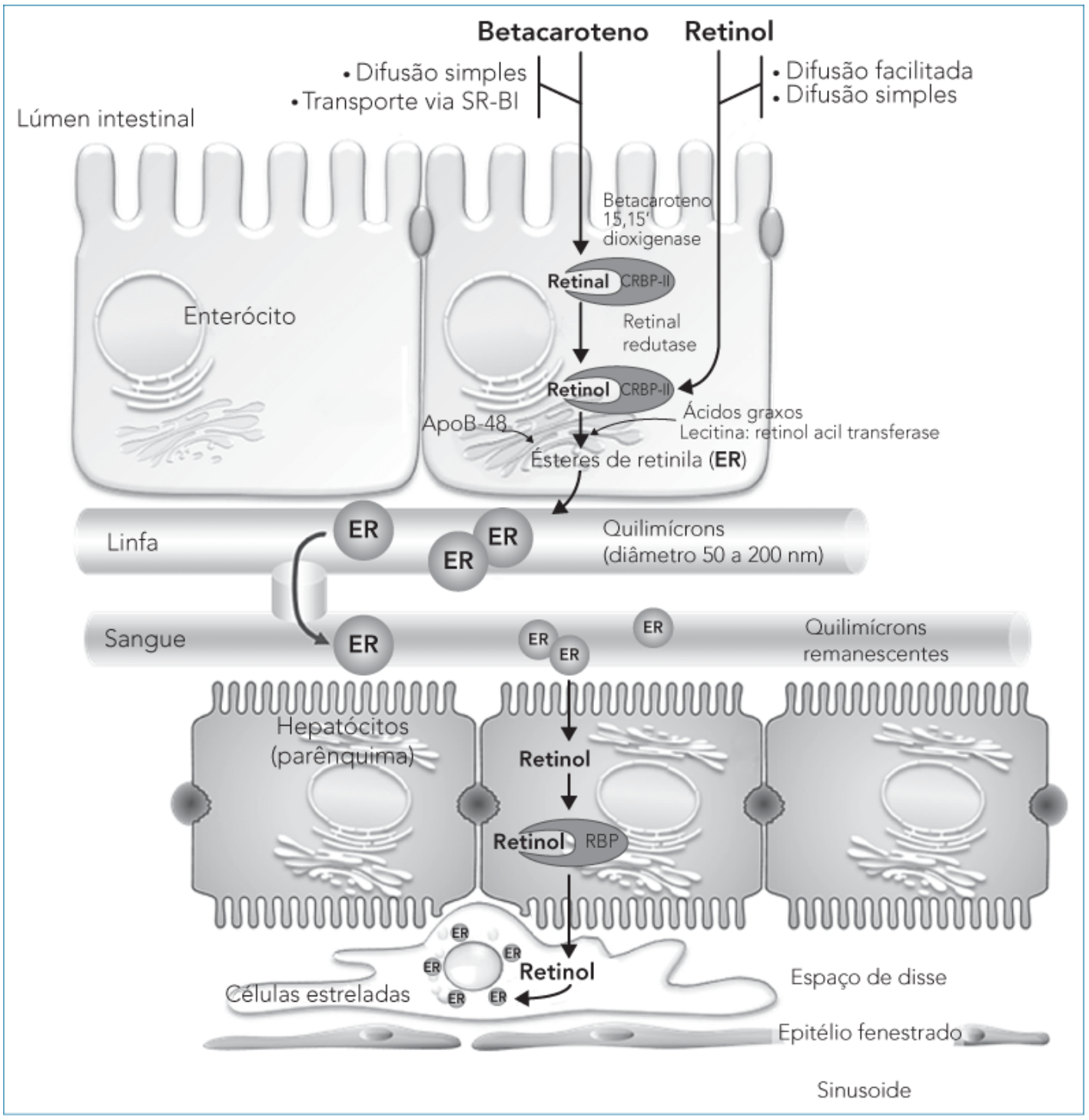


FIGURA 10.2 Captação, metabolismo e secreção de vitamina A e betacaroteno nos enterócitos.

A vitamina A é armazenada principalmente no fígado na ordem de 50 a 80% do total dessa vitamina no corpo. 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 retinila.

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.[57] 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, após ligar-se com o retinol. 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 betacaroteno e outros carotenoides com atividade provitamínica A são absorvidos por difusão simples e por transporte via SR-BI (*scavenger receptor B type I*) e hidrolisados no interior das células da mucosa intestinal pela betacaroteno 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 betacaroteno origina duas moléculas de retinaldeído. Entretanto, como verificado anteriormente, a atividade biológica do betacaroteno 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 betacaroteno é cerca de 20 a 50% de uma dose-teste sob condições normais e diminui ainda mais quando aumenta a ingestão, chegando a 10% da quantidade ingerida. A absorção de caroteno dos alimentos depende 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 betacaroteno, mas, com aumento da ingestão de carotenos e a adequação das reservas de vitamina A, a conversão de betacaroteno à vitamina A é reduzida.
- O principal local de ação da dioxigenase de caroteno é na ligação central 15-15' do betacaroteno, 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.

CATABOLISMO E EXCREÇÃO DO RETINOL

Nas condições de ingestão moderada de retinol, e com reservas hepáticas abaixo de 70 µmol/kg, o ácido retinoico é o maior metabólito do retinol tanto no fígado quanto nos tecidos periféricos. Quando a ingestão aumenta e a concentração no fígado atinge valores superiores a 70 µmol/kg, uma via diferente aumenta em importância no catabolismo do retinol recentemente absorvido nas células do parênquima hepático, ou seja, a citocromo P450 microssomal – dependente de oxidação –, a qual o transforma em vários metabólitos polares, incluindo o 4-hidroxirretinol, que são dessa forma excretados na urina e na bile. Esse mecanismo 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.

RETINOL BINDING PROTEIN (RBP)

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.[52] 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.[53] Forma um complexo 1:1 com uma pré-albumina ligante de tiroxina (TTR) para evitar 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.[17,58]

Quando a quantidade ingerida de vitamina A for maior do que a necessidade, a absorção é completa e o excesso da vitamina é eliminado nas fezes. Em concentrações circulantes da vitamina muito baixas podem ocorrer sinais clínicos de xeroftalmia, apesar das reservas hepáticas estarem adequadas em retinol. Isso 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 e pode também ser causa secundária da deficiência em vitamina A funcional, que responde à suplementação com zinco.[22,65] O retinol captado pelos receptores de superfície da célula se liga a uma RBP intracelular, encontrada em muitos tecidos. 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 baço.[20]

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.[25] 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.[16]

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. O retinal-trans inativo, pela ação da retinal-redutase na presença da NADH, transforma-se em retinol-trans, também inativo na síntese da rodopsina.[28] 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, ressintetizando a rodopsina – a forma mais importante para a iniciação do ciclo visual.[64] 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 visão.[10] 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.[4]

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. O retinil fosfato manose parece estar envolvido especialmente na síntese de regiões hidrofóbicas de glicoproteínas.[27] A deficiência em vitamina A pode comprometer essa função, reduzindo a secreção de mucina e, consequentemente, levando à “liquefação” da córnea observada na xeroftalmia.[29]

Retinol e ácido retinoico na proliferação e diferenciação celular

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. O mecanismo de ação do ácido retinoico na

diferenciação celular foi esclarecido com a descoberta do seu primeiro receptor, o RAR-α1, 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.[9]

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.[18]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 PPAR.[20] 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.[44]

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCVs) são consideradas a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Ênfases indicam que a LDL oxidada (LDLox) é um precursor de risco para o incremento das DCVs. Os carotenoides circulantes encontram-se geralmente associados a lipoproteínas em razão de suas características lipossolúveis.[6]

As condensações plasmáticas de carotenoides têm sido apontadas como fatores de risco para desenvolvimento de DCVs. A alimentação e o consumo de suplementos de betacaroteno compõem marcadores de estudos prospectivos do tipo coorte.[24] Conhecidos principalmente como precursores de vitamina A, os carotenoides também são importantes supressores de radicais livres e agem como potentes antioxidantes.[66] A evidência para um papel de carotenoides na DCV surgiu de estudos que mostraram que o maior consumo de frutas e vegetais foi associado com menor risco de DCV.[51] Diferentemente, estudos prospectivos randomizados não mostraram benefício da suplementação de carotenoides sobre a DCV.[45] Corroborando essa informação, uma análise transversal composta por 894 membros do estudo de coorte Kardiovize revelou que o consumo de alimentos fontes de vitaminas (caroteno, zinco, selênio e vitaminas A e C)[7]associou-se com a diminuição de espessamento da camada profunda da carótida. Isso indica uma correlação negativa entre a densidade e a concentração plasmática de beta-criptoxantina, luteína e zeaxantina e que esses carotenoides possuem papel cardioprotetor.[17]

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA A (XEROFTALMIA)

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.[60] A deficiência em vitamina A é a causa mais comum de cegueira em crianças e a única que pode ser prevenida. 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.[26]

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. Na conjuntiva a xerose é mais intensa, formando-se as manchas de Bitot,[56] depósitos 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 (xeroftalmia). 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. A xeroftalmia é um dos maiores problemas de nutrição e saúde pública em muitos países em desenvolvimento, cerca de 190 milhões de indivíduos no mundo.[29] Estima-se que pelo menos 40 milhões de pré-escolares são deficientes em vitamina A, e cerca de 13,8 milhões apresentam sinais sugestivos da deficiência (DVA).[39]

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:[71]

- 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. 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 essa toxicidade aguda do retinol.
- Deve-se encorajar o consumo de vegetais[33] verdes folhosos e frutas e vegetais amarelo-alaranjados. Entretanto, a absorção e a utilização do caroteno de folhas verdes são relativamente baixas.
- 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.[40] Há projetos em operação para enriquecimento de sal na Indonésia e glutamato monossódico nas Filipinas, que estão obtendo sucesso.
- Encorajamento para horticultura. A produção doméstica de frutos ricos em carotenos 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 a biofortificação de culturas como mandioca, arroz, milho e batata-doce com provitamina A.

ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À VITAMINA A

O único método direto de medida do estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina A é por biópsia hepática e pela medida das reservas de ésteres de retinila. 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 (RDR)

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.[46] Após a coleta de uma amostra de sangue, em jejum, para dosagem do retinol (vitamina A no tempo zero, V0), é administrada, por via oral, uma solução de palmitato de retinila (450 a 1.000 µg)[57] e, 5 horas depois, nova amostra de sangue é coletada para avaliação da concentração de retinol pós-suplementação (V5).[8] A RDR é calculada pela equação:

$$RDR = (\text{vit A 5h} - \text{vit A jejum}) \times 100 / \text{vit A 5h}$$

RDR 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 na Tabela 10.1.

TABELA 10.1 Indicadores biológicos de deficiência em vitamina A em crianças de 6 a 71 meses de idade e classificação como problema de saúde pública.[12]

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%

[a]Ponto de corte.

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)

O teste de resposta a uma dose de retinol modificada (MRDR) é semelhante ao RDR, com a diferença de que o palmitato de retinila é substituído pelo 3,4-didesidrorretinol (também conhecido como desidrorretinol, vitamina A2 e DR), composto natural e biologicamente ativo de vitamina A, que se liga à RBP sem alterar as concentrações do retinol. Uma amostra de sangue é tomada 5 horas após a administração da dose oral de 3,4-didesidrorretinol. A principal desvantagem operacional do MRDR é o fato de o composto não estar disponível comercialmente. A relação molar é calculada da seguinte forma:

$$MRDR = SDR / SR$$

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 na Tabela 10.1.

Dose de retinol sérico de 30 dias (S30DR)

É um dos indicadores bioquímicos mais utilizados no diagnóstico do estado nutricional do indivíduo relativo à vitamina A. Esse teste é similar ao RDR, sendo a segunda amostra coletada no tempo de 30 a 45 dias.[35] Tanto o RDR quanto o MRDR têm sido utilizados como indicadores de risco[65] em uma população, em especial para crianças de 6 a 71 meses de idade (Tabela 10.1). 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 (Tabela 10.1); no leite materno são indicativas de um quadro de hipovitaminose A (Tabela 10.1).

Outros indicadores

O método de diluição isotópica é considerado o melhor índice para avaliar o estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina A, pois 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 consiste em coletar uma amostra de sangue, seguida de uma injeção da vitamina A marcada com isópotos estáveis (^{13}C-retinol, ^{2}H4- ou ^{2}H8-acetato de retinila), e outra coleta 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 à espectrometria de massas, para calcular a diferença de enriquecimento das reservas de retinol entre a *baseline* e o pós-dosagem.

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 a deficiência em vitamina A. Segundo a OMS, 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 prevalência desse indicador abaixo do ponto de corte tem sido empregada para definir um problema de saúde pública, assim como a classificação em leve, moderada e grave (Tabela 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.[22] A proposta “slamanghi” descreve essa série de eventos. 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.

A estrutura básica dos carotenoides é um tetraterpeno de 40 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.[21]

Inserem-se nesse grupo os compostos alfa-caroteno, gama-caroteno, beta-criptoxantina e gama-criptoxantina com 50% da bioatividade do betacaroteno. Entretanto, fitoflueno, xi-caroteno e licopeno, pela ausência dos anéis beta em uma das extremidades da molécula, não exercem atividade provitamínica A; assim como para zeaxantina, luteína, violaxantina e astaxantina, em que os dois anéis beta são substituídos pelos radicais hidroxi, epóxi ou ceto.[37]

Dados sobre a bioconversão de vários carotenoides para retinol indicam que a bioconversão é a proporção biodisponível de carotenoides convertidos a retinol. Já a bioconversão dos carotenoides para

vitamina A só poderá ocorrer após a absorção; a qual é modulada por outros fatores como os descritos a seguir.

Ligação molecular (*molecular linkage*)

A luteína esterificada ou os diésteres de luteína em alimentos são mais biodisponíveis que a luteína livre.[17] 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 provitamina 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 betacaroteno dissolvido em óleo é absorvido mais facilmente que o betacaroteno de alimentos. Muitos dos estudos sobre o efeito da matriz alimentar e da biodisponibilidade de carotenoides têm demonstrado variações expressivas entre diferentes espécies[55] de betacaroteno de vegetais folhosos verde-escuros comparados com o betacaroteno purificado, que variaram de 19 a 34% para a cenoura e de 22 a 24% para o brócolis. O betacaroteno de frutos foi mais efetivo em aumentar a concentração de retinol e betacaroteno no plasma em 2,6 a 6 vezes, quando comparado com aqueles de vegetais verde-escuros.[8] Essas oscilações podem ser decorrentes da localização intracelular dos carotenoides.

A matriz celular intacta pode ser outro determinante da biodisponibilidade de carotenoides de vegetais. A homogeneização aumenta a biodisponibilidade de betacaroteno da cenoura em humanos, assim como o corte do espinafre aumenta a concentração plasmática de luteína em 14% quando comparado com a folha intacta.[17] A resposta plasmática pode ainda ser afetada pela duração de suplementação, captação e liberação dos carotenoides.[67] Estudos demonstram que a cocção aumenta o conteúdo de carotenoides em vegetais, possivelmente por causa da facilidade de extração da matriz[42] ocasionada pelo rompimento da parede celular da planta e pela descomplexação da proteína. O tratamento a vapor parece aumentar a concentração de carotenoides extraídos do espinafre e da cenoura. A retenção do betacaroteno 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-Amaya.[56]

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.[41] 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 betacaroteno todo-trans, enquanto a cenoura fresca contém 100% de betacaroteno na configuração todo-trans. O valor relativo da vitamina A em isômeros cis de betacaroteno comparado com o betacaroteno todo-trans necessita de mais pesquisas.[41]

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 provitaminas 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.

A encapsulação de carotenoides em estruturas como micro e nanoemulsões, lipossomos, hidrogéis e partículas lipídicas sólidas ajuda na preservação de compostos lipofílicos como a vitamina A e carotenoides, reduzindo a sua exposição ao ar e, por consequência, a oxidação, assim como promove uma melhor dispersão

da vitamina ao serem adicionados em alimentos (geralmente processados), bem como a sua melhor absorção quando ingeridos.

Atenuantes da absorção e bioconversão (*attenuators on bioavailability of carotenoids*)

A absorção de carotenoides é similar à dos lipídios. O processo da absorção e, consequentemente, da biodisponibilidade dos carotenoides envolve a incorporação em emulsão e a liberação destes junto às micelas (Figura 10.1); produtos resultantes da digestão de lipídios (monoacilgliceróis, ácidos graxos livres e lisofosfolipídios) e sais biliares, portanto a formação destas é dependente da presença de lipídios no intestino.[58] 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 dos indivíduos relativo à vitamina A. Entretanto, esse efeito benéfico dos lipídios sobre a absorção dessa vitamina não tem sido observado nos estudos de Borel.[55] 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, principalmente os mais lipofílicos, como licopeno e betacaroteno. Do mesmo modo, a margarina enriquecida com esteróis[58] e a suplementação com pectina alimentar também reduzem a absorção de betacaroteno.[58] 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.[58]

Algumas drogas inibem a absorção de lipídios, reduzindo assim a concentração sérica de carotenoides. Admite-se que o consumo de etanol resulte na depleção da vitamina A hepática em animais e humanos. Considerando que ambos, retinol e etanol, são álcoois, há um potencial para a sobreposição das vias metabólicas desses dois compostos e para a competição por enzimas similares.[22]

Estado nutricional dos indivíduos (*nutrient status of the host*)

A absorção de carotenoides no homem depende do estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina A e da quantidade de proteína e zinco ingeridos na dieta. A má absorção de vitamina A pode ocorrer em casos de diarreia, infecções intestinais e infestações por parasitas. Isso demonstra que crianças com gastrenterites e infecções respiratórias apresentaram baixa absorção de vitamina A.[68]Da mesma forma, as parasitoses intestinais interferem na absorção dessa vitamina, em particular o *Ascaris lumbricoides*, que altera a morfologia da mucosa intestinal.[14] A limitação de proteína em dietas tem se refletido na atividade reduzida da dioxigenase em ratos e na produção limitada da RBP. Da mesma forma, o zinco desempenha função essencial na síntese da RBP.[58]

Fatores genéticos (*genetic factors*)

Nos últimos anos, vários estudos mostraram o envolvimento de proteínas transportadoras/receptoras na absorção de lipídios e no metabolismo de lipoproteínas.[10] Dados experimentais obtidos de células[58] e de animais *knock outs* para genes específicos apontam para o envolvimento do receptor SR-BI na captação de carotenoides pelos enterócitos. Em humanos, constatou-se que a concentração plasmática de betacaroteno, alfa-caroteno e beta-criptoxantina está associada a polimorfismos no gene que codifica o receptor SR-BI, e que a luteína plasmática também está associada a polimorfismos genéticos da proteína transportadora CD36.[34] 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*)

Interações (interactions)

Ferro

Correlação entre hemoglobina e retinol sérico tem sido observada em gestantes e pré-escolares.[50] 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. O estudo de biodisponibilidade do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A (PNSVA) no Brasil concluiu 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 dessa vitamina aumenta a concentração de hemoglobina.[47]

Em estudo transversal com crianças na Tailândia, foi verificado que a concentração sérica de retinol estava correlacionada com a concentração de ferro sérico e ferritina. Estudo de intervenção entre adolescentes indonésios demonstrou que a suplementação concomitante de vitamina A e ferro foi mais efetiva no aumento da concentração de hemoglobina.

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 circulação. Em modelos animais, a concentração de retinol circulante e hepático declina na deficiência em zinco e aumenta com a repleção. 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 grave.[12] O zinco pode ainda influenciar a conversão do betacaroteno 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 rodopsina, em função da síntese prejudicada da proteína, da opsina e da álcool desidrogenase relatando a melhora da adaptação ao escuro em pacientes deficientes em zinco após a suplementação.

Carotenoides

Competição por absorção pode ocorrer no âmbito de incorporação nas micelas, captação intestinal e transporte linfático. Quando indivíduos recebiam doses concomitantes de betacaroteno purificado e luteína, havia redução significativa da absorção de luteína e, por conseguinte, da luteína sérica, quando comparada com aquela oferecida isoladamente.[17] Entretanto, doses concomitantes de luteína e betacaroteno aumentaram significativamente a concentração sérica de betacaroteno quando comparadas com o betacaroteno administrado isoladamente. Estudos demonstraram que o betacaroteno aumenta a absorção de licopeno.[41]

MÉTODOS PARA AVALIAR A BIODISPONIBILIDADE DE CAROTENOIDES

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 provitamina A dos carotenoides de dietas.61 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[69] e liberação do estoque corporal; c) o soro humano contém concentração expressiva de carotenoides endógenos; e d) a provitamina A dos carotenoides pode ser metabolizada para éster de retinila durante a absorção intestinal.[69]

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 betacaroteno 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 de os métodos de avaliação da biodisponibilidade em humanos serem bastante limitados, grandes avanços foram feitos no desenvolvimento e na 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).[48] 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 a 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 a 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.[49] 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 multipoços.[13] 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-se células Caco-2 cultivadas em membranas porosas.[48] 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.[48] 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 RDA[12] para homens adultos foi fixada em 900 µg/dia de equivalentes de retinol, com recomendação fisiológica mínima de EAR[12] 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 hepáticas.

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 betacaroteno 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 10.1). A absorção e a oxidação do caroteno variam de acordo com a ingestão.

O betacaroteno do leite é mais absorvido que o de outros alimentos. Embora exista alguma evidência de que o betacaroteno e outros carotenoides possam ter ação antioxidante benéfica,[36] além de sua atividade provitamínica A, não há recomendações nutricionais visando a esse efeito. Em carnes em geral e peixes, cerca de 10% da vitamina A está nas formas de carotenoides e o restante como retinol, com traços de retinaldeído, ácido retinoico e glicosídios de retinol; em aves, ovos e leite, 30% se encontram como carotenoides.

Na Tabela 10.2 estão apresentados os valores atualmente propostos pelos Estados Unidos e Canadá para a ingestão de vitamina A.

QUADRO 10.1 Fatores de conversão em equivalentes de retinol

FNB (2000)

1 Atividade de equivalente de retinol (RAE)
= 1 µg de retinol todo-trans
= 12 µg de betacaroteno todo-trans
= 24 µg de outras provitaminas
A 1 UI Atividade de vitamina A
= 0,3 µg de retinol todo-trans
= 3,6 µg de betacaroteno todo-trans
= 7,2 µg de outras provitaminas A

TABELA 10.2 Recomendações de ingestão para vitamina A e limites superiores toleráveis[12]

Estágio de vida	EAR µg/dia	RDA µg/dia	UL µg/dia
Lactentes			
0-6 meses	–	400 (AI)	600

TABELA 10.2 Recomendações de ingestão para vitamina A e limites superiores toleráveis[12]

Estágio de vida	EAR µg/dia	RDA µg/dia	UL µg/dia
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 filática 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 RBP53 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 teratogênicos. 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 controlada.[53] 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.

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.

Segundo o Food and Nutrition Board (FNB)[12] e o Institute of Medicine, a ingestão segura calculada com base nos dados de Noael (*no observed adverse effect level*) e Loael (*lowest observed adverse effect level*), utilizados no estabelecimento dos valores de UL, foi respectivamente de 4.500 e 6.400 µg/dia.

SITUAÇÃO DA VITAMINA A NO BRASIL

A prevalência mundial de DVA indica tendência de declínio, mas ainda constitui um problema de saúde pública em vários países e também em regiões brasileiras, sobretudo na região Nordeste do Brasil, identificada como a mais grave da América Latina. Estudos clínicos, bioquímicos e alimentares nessa região apontam a hipovitaminose A como principal causa da xeroftalmia.[29]

O Brasil é classificado pelo grupo de xeroftalmia como de classe 1, com problema de saúde pública significativo em parte ou em todo o país em relação à deficiência em vitamina A.[32]

Nas últimas décadas, evidências de hipovitaminose A e xeroftalmia têm sido documentadas, tendo como principais fatores de risco para a xeroftalmia corneal o desmame precoce, idade inferior a 12 meses, infecções e inadequação alimentar.[29] 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.[59]

Trabalhos no Rio de Janeiro mostram uma alta incidência de parâmetros bioquímicos baixos em relação à vitamina A na população, assim como em recém-nascidos. Na região Norte, a análise das pesquisas desenvolvidas na Amazônia, 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,[15,62] 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.

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. Concentrações inadequadas de retinol (36% dos indivíduos) e betacaroteno (61% dos indivíduos) no soro de 240 pré-escolares de um bairro pobre de Manaus, compatíveis com problema de saúde pública, também foram registradas.[58] O estudo desenvolvido recentemente por Marinho[34] 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 nutricionais.

Nesse sentido, Araújo et al.[35] já justificava a ótima acuidade visual do caboclo amazonense e a ausência de cegueira noturna, hemeralopia e xeroftalmia como devidas ao consumo elevado de peixe. Do ponto de vista científico, já está relativamente bem definida a composição dos carotenoides precursores da vitamina A na farinha de mandioca amarela.[2] 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 provitamina A dos carotenoides, como a variedade dos cultivares, o processamento e o armazenamento. 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 luz.

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 carotenoides.[2] 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.[2] Um estudo de maior abrangência realizado por Alencar et al.[2] 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 Manaus e de pré-escolares de baixa renda matriculados em uma creche do Sesi/Manaus. Paradoxalmente a essa situação, Machado (2008)[30] 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. A maioria desses frutos é ingerida *in natura*, exceto a pupunha, que deve ser consumida após cocção, dada a presença de fatores antinutricionais. Mesmo passando por esse processo, o betacaroteno oriundo da pupunha é altamente biodisponível.

Não obstante, é notória também, na referida literatura, a ausência do hábito e/ou do costume da população amazônica, sobretudo a urbana,[54] de consumir frutas, legumes e hortaliças, 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 betacaroteno, com atividade provitamínica A de 100% (Tabelas 10.3 e 10.4).

TABELA 10.3 Conteúdo de vitamina A em alimentos[40]

Alimento	Conteúdo de vitamina A em alimentos[40] 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
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
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

TABELA 10.3 Conteúdo de vitamina A em alimentos[40]

Alimento	Peso (g)	Vitamina A (ER)
Queijo *cheddar*	28,4	86
Ovo cozido	48-50	84
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
Suco de laranja fresco	248	50
Quiabo cozido	92	46

ER: equivalentes de retinol.

TABELA 10.4 Conteúdo de vitamina A (ER) em frutos brasileiros[22,41]

Alimento	Vitamina A (ER/100 g)
Abacate	61,20
Caqui	250
Abricó	241
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

TABELA 10.4 Conteúdo de vitamina A (ER) em frutos brasileiros[22,41]

Alimento	Vitamina A (ER/100 g)
Umari	1.470

ER: equivalentes de retinol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alencar FH, Yuyama LKO, Rodrigues EF, Esteves AVF, Mendonça MMB, Silva WA. Magnitude da desnutrição infantil no Estado do Amazonas/AM – Brasil. Acta Amazonica. 2008;38(4):701-5. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1590/S0044-59672008000400013. Acesso em: 19 nov. 2019.
2. Alencar FH, Yuyama LKO, Varejão M de JC, Marinho HA. Alimentary insecurity determinants and consequences at Amazonas: ecosystems influences. Acta Amaz. 2007;37(3):413-8.
3. Ambrósio, CLB, Campos FACS, Faro ZP. Carotenoides como alternativa contra a hipovitaminose A. Revista de Nutrição.2006;19(2):233-43. DOI: https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000200010.
4. Andrade LMS, Costa AP, Nunes ILV, Soares CM. Hipovitaminose A em Crianças Brasileiras. 2017. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/revistas/congrefip/trabalhos/TRABALHO_EV069_MD1_SA3_ID147_31032017104005.pdf. Acesso em: 19 nov. 2019.
5. Andrew MP, Mendoza YA, Pereira D, Cerami C, Wegmuller R, Constable A, et al. Dietary strategies for improving iron status: balancing safety and efficacy. Nutrition Reviews. 2017;75(1):49-60.
6. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf. Acesso em: 19 nov. 2019.
7. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutriente deficiencies. Ann Nutr Meab. 2015 jun;66:22-6.
8. Castro M, Tatuszka P, Cox DN, Bowen J, Sanguansri L, Augustin MA, et al. Effects on plasma carotenoids and consumer acceptance of a functional carrot-based product to supplement vegetable intake: A randomized clinical trial. Journal of Functional Foods. Set 2019;60:103421.
9. Chatagnon A, Veber P, Morin V, Bedo J, Triqueneaux G, Sémon M, et al. RAR/RXR binding dynamics distinguish pluripotency from differentiation associated cis-regulatory elements. Nucleic Acids Res. 2015 May 26;43(10):4833-54.
10. Chen W, Chen G. The Roles of Vitamin A in the Regulation of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism. Journal of Clinical Medicine. 2014;3:453-79. DOI: 10.3390/jcm3020453.
11. Cozzolino, SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 3.ed. Barueri: Manole; 2009.
12. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements. Food and Nutrition Board, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2019.
13. During A, Dawson H, Harrison E. Carotenoid Transport Is Decreased and Expression of the Lipid Transporters SR-BI, NPC1L1, and ABCA1 Is Downregulated in Caco-2 Cells Treated with Ezetimibe1,2. The Journal of nutrition. 2005;135:2305-12. DOI: 10.1093/jn/135.10.2305.
14. During A, Harrison EH. Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. J. Lipid Res. 2007;48(10):2283-94.
15. Farias PKS, Silva VS, Silveira MF, Caldeira AP, Pinho L. Consumo habitual de alimentos fonte de vitamina A em pré-escolares da zona rural no Norte de Minas Gerais. Rev. Nutr. [Internet]. 2015.
16. Filho AZ. Efeitos diferenciais do retinol e ácido retinoico na proliferação, morte e diferenciação celular. Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
17. Gericke J, Ittensohn J, Mihály J, Alvarez S, Alvarez R, Töröcsik D, et al. Regulation of retinoid-mediated signaling involved in skin homeostasis by RAR and RXR agonists/antagonists in mouse skin. PLoS One. 2013 Apr 24;8(4):e62643. DOI: 10.1371/journal.pone.0062643. PMID: 23638129; PMCID: PMC3634743.
18. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low Serum Concentrations of carotenoids and vitamin E are associated with high adiposity in mexican-american children. The Journal of Nutrition Nutritional Epidemiology. 2014. DOI: 10.3945/jn.113.183137.
19. Imai Y, Youn MY, Inoue K, Takada I, Kouzmenko A, Kato S. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev. 2013 Apr;93(2):481-523.
20. Ishida BK, Chapman MH. Carotenoid Extraction from Plants Using a Novel, Environmentally Friendly Solvent. J Agric Food Chem. 2009;12.
21. Kalpana P, Krishnapura S. Bioavailability of Micronutrients from Plant Foods: An Update, Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2016;56(10):1608-19. DOI: 10.1080/10408398.2013.781011.

22. Kana-Sop MM, Gouado I, Achu MB, Van Camp J, Amvam Zollo PH, Schweigert FJ, et al. The Influence of Iron and Zinc Supplementation on the Bioavailability of Provitamin A Carotenoids from Papaya Following Consumption of a Vitamin A-Deficient Diet. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2015;61(3):205-14.
23. Karnopp EVN, et al. Food consumption of children younger than 6 years according to the degree of food processing. Jornal de Pediatria. 2016;93(1):70-8.
24. Kawaguchi R, Zhong M, Kassai M, Ter-Stepanian M, Sun H. Vitamin A Transport Mechanism of the Multitransmembrane Cell-Surface Receptor STRA6. Membranes (Basel). 2015 Aug 28;5(3):425-53.
25. Kurihayashi AY, Augusto RA, Escaldelai FMD, Martini LA. Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. Cadernos de Saúde Pública. 2015;31(3):531-42.
26. Li C, Wang LX. Chemoenzymatic Methods for the Synthesis of Glycoproteins. Chem Rev. 2018 Sep 12;118(17):8359-413.
27. Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. Hepatobiliary Surg Nutr. 2014 Jun;3(3):126-39.
28. Lima ABM, Garcez SL, Oliveira LK, Fonseca MMS, Paz SMRS, Paiva AA. Deficiência de vitamina A e aspectos associados aos níveis de retinol em estudantes de escolas públicas. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Revista de Nutrição. 2017;30 Issue 5.
29. Lima DB, Damiani LP, Fujimori E. Deficiência de vitamina A em crianças brasileiras e variáveis associadas. Revista Paulista de Pediatria. 2018 – SciELO Brasil.
30. Machado Leitão A. Caracterização morfológica e físico-química de frutos e sementes de Astrocaryum aculeatum Meyer (Arecaceae) de uma floresta secundária. Doutorado – Universidade Federal do Amazonas; 2008.
31. Madhavan KN, Little Flower A, Archana K. Food-Based Interventions to Modify Diet Quality and Diversity to Address Multiple Micronutrient Deficiency. Frontiers in Public Health. 2016;3.
32. Manual de Condutas Gerais do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A. Ministério da Saúde. Brasília, DF; 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_condutas_suplementacao_vitamina_a.pdf. Acesso em: 19 nov. 2019.
33. Mariath AB, Giachini RM, Lauda LG, Grillo PL. Estado de ferro e retinol sérico entre crianças e adolescentes atendidos por equipe da Estratégia de Saúde da Família de Itajaí, Santa Catarina. Ciência e Saúde Coletiva. 2010;15(2):509-16.
34. Marinho HA, Xavier JJBN, Miranda RM, Castro JS. Estudos sobre carotenoides com atividade de provitamina "A" em cultivares de mandioca (Manihot esculenta) em ecossistema de terra firme de Manaus, Amazonas, Brasil. Acta Amazonica. 26(3):127-36. DOI: https://doi.org/10.1590/1809-43921996263136.
35. Martins CB. A sociologia e suas interfaces com contextos local, nacional e global. Revista Sociedade e Estado. maio/ago. 2018;33(2).
36. Maugeri A, Hruskova J, Jakubik J, Kunzova S, Sochor O, Barchitta M, et al. Dietary antioxidant intake decreases carotid intima media thickness in women but not in men: A cross-sectional assessment in the Kardiovize study. Free Radic Biol Med. 2019 Feb 1;131:274-81.
37. Mesquita GF, Torquilho HS. O uso dos carotenoides para promoção da saúde. Perspectivas da Ciência e Tecnologia. 2016;8(2).
38. Mesquita SS, Teixeira CMLL, Servulo EFC. Carotenoides: Propriedades, Aplicações e Mercado. Rev. Virtual Quim. 2017;9(2):672-88.
39. Miranda WD, Guimarães EAA, Campos DS, Antero LS, Beltão NRM, Luz ZMP. Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A no Brasil: um estudo de avaliabilidade. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e182. DOI: https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.182.
40. Morais DC, Sperandio N, Dutra LV, Franceschini SCC, Santos RHS, Priore SE. Indicadores socioeconômicos, nutricionais e de percepção de insegurança alimentar e nutricional em famílias rurais. Segurança Alimentar e Nutricional. 2018;25(2):1-11. DOI: https://doi.org/10.20396/san.v25i2.8650443.
41. Moritz B, Tramonte VLC. Biodisponibilidade do licopeno. Rev. Nutr. [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Oct 21];19(2):265-73.
42. Mussagy CU, Winterburn J, Santos-Ebinuma VC, Pereira JFB. Production and extraction of carotenoids produced by microorganisms. Applied Microbiology and Biotechnology. February 2019;103, Issue 3:1095-114.
43. [Nepa] Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – Taco. 4. ed. ver. ampl. 2017. Disponível em: http://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf. Acesso em: 19 nov. 2019.
44. O'Boyle N, Sutherland E, Berry CC, Davies RL. Optimization of growth conditions for ovine airway epithelial cell differentiation at an air-liquid interface. PLoS One. 2018 Mar 8;13(3):e 0193998. DOI: 10.1371/journal.pone.0193998.
45. Oliveira JM, Allert R, East CE. Vitamin A supplementation for postpartum women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD005944.pub3.
46. Pajuelo J, Miranda M, Zamora R. Prevalencia de deficiencia de vitamina A y anemia en niños menores de cinco años de Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2015;32(2):245-51.
47. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Genaro P, Ferraz MB. Estudo Brazos Nutricional. Universidade Federal de São Paulo/Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2007.
48. Quanquan L, Rong L, Williams PA, Fang Z. Factors affecting the bioaccessibility of β-carotene in lipid-based microcapsules: Digestive conditions, the composition, structure and physical state of microcapsules. Food Hydrocolloids. Apr 2018;

77:187-203.
49. Rachel EK, Mark LF. Recent advances in the bioaccessibility and bioavailability of carotenoids and effects of other dietary lipophiles. Journal of Food Composition and Analysis. May 2018;68:16-30.
50. Ramalho A. Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. 378p. ISBN 9788573792065.
51. Ramesh KS, Shivraj HN, Se WP. Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. Food Research International. 2015.
52. Reboul E. Absorption of Vitamin A and Carotenoids by the Enterocyte: Focus on Transport Proteins. Nutrients. 2013;5:3563-81.
53. Reboul E, Borel P. Proteins involved in uptake, intracellular transport and baso-lateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. Progress in Lipid Research. 2011;50(4):388-402.
54. Rodrigues EF, Araújo KKL, Alencar FH, Marinho HA, Lopes TM, Cardoso CRS etc. Avaliação do estado nutricional de pré-escolares residentes na zona norte de Manaus-AM. In: VII Congresso Nacional da SBAN, Belo Horizonte. Anais do Sban, 2003;7:60-200.
55. Rodriguez-Amaya DB, Kimura M, Godoy HT, Amaya-Farfan J. Updated Brazilian database on food carotenoids: Factors affecting carotenoids composition. Journal of Food Composition and Analysis. 2008;21:445-63.
56. Shangjun J, Li DQ, Choudhry N. Optical coherence tomography of Bitot's spot in vitamin A deficiency. Spektrum der Augenheilkunde. 2017;31(6):264.
57. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Deficiência de Vitamina A. Rio de Janeiro, RJ; 2007.
58. 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.
59. Souza LCA, Santos VL, Oliveira RA, Félis KC, Moraes-Filho IM. Perfil nutricional de pré-escolares do programa mais educação na cidade de Goiânia- GO. Rev. Cient. Sena Aires. 2019;8(1):36-48.
60. Souza MG, Flores RRR, Silva JP, Martins JA. Avaliação nutricional e dietética de pré-escolares da rede municipal de ensino. Temas em Saúde. 2019;19(3):74-85.
61. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. Am J Clin Nutr. 2010;91(suppl):1468S-73S.
62. [Unicef] Fundo das Nações Unidas para a Infância. Crianças, alimentação e nutrição: Crescendo saudável em um mundo em transformação. 2018. Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/media/5566/file/Situacao_Mundial_da_Infancia_2019_ResumoExecutivo.pdf. Acesso em: 28 fev. 2020.
63. Valentini J, Passos CJS, Garcia SC, Davidson R, Lucotte M, Mertens F, et al. Blood antioxidant nutrients in riparian villagers of the Brazilian Amazon: its associations with wet/dry seasons and modulation by sociodemographic determinants. Cad. saúde colet. [Internet]. 2016
64. Wahid F, Khan T, Shehzad O, et al. Phytochemical analysis and effects of Pteris vittata extract on visual processes. Journal of Natural Medicines. 2016;70, Issue 1:8-17.
65. [WHO] World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. Geneve: World Health Organization; 2009.
66. Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. Am J Cardiol. 2008;101:75D-86D.
67. Wirth JP, Petry N, Tanumihardjo SA, Rogers LM, McLean E, Greig A, et al. Vitamin A Supplementation Programs and Country-Level Evidence of Vitamin A Deficiency. Nutrients. 2017;9:190.
68. Xiao S, Li Q, Hu K, He Y, Ai Q, Hu L, et al. Vitamin A and Retinoic Acid Exhibit Protective Effects on Necrotizing Enterocolitis by Regulating Intestinal Flora and Enhancing the Intestinal Epithelial Barrier. Arch Med Res. 2018 Jan;49(1):1-9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.003. Epub 2018 Apr 24.
69. Yonekura L, Nagao A. Intestinal absorption of dietary carotenoids. Mol Nutr Food Res. 2007 Jan;51(1):107-15.
70. Zanotto Filho A. Efeitos diferenciais do retinol e do ácido retinoico na proliferação, morte e diferenciação celular: o papel da mitocôndria e da xantina oxidase nos efeitos pró-oxidantes da vitamina A. 2009. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/15500. Acesso em: 19 nov. 2019.
71. Zho LG, Zhang QL, Zhong JL, Zhang W, Tang WG, Xiang YB. Dietary, circulating beta-carotene and risk of all-cause mortality: a meta-analysis from prospective studies. Sci Rep. 2016;6:26983.

CAPÍTULO 11

Vitamina D (calciferol)

Carla Cristina de Morais
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-radiação 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 tipos.[34]

A vitamina D, para desempenhar suas funções, precisa ser transformada em seu metabólito ativo $1,25(OH)_2D_3$ (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 osteoclásticos, 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.[16]

FUNÇÕES METABÓLICAS DA VITAMINA D

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 osteoclástica 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.[12]

O calcitriol também pode desempenhar outros papéis no organismo. Esse hormônio estimula a diferenciação e inibe a proliferação celular no cérebro, rins, próstata, mamas, cólon, coração, pâncreas, células mononucleares, linfócitos ativados e pele.[28] 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 monócitos.[37] O calcitriol tem sido relacionado, ainda, com a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, com a síntese e secreção de hormônios da tireoide e da paratireoide (PTH), 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 genes.[12]

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.[34]

O colecalciferol é formado na pele pela irradiação do 7-deidrocolesterol pelos raios UV-B e pode ser encontrado na epiderme e na derme. Com a exposição aos raios UV-B, o 7-deidrocolesterol gera o pré-calciferol (provitamina 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 de clima temperado (40°N ou S), a intensidade de radiação UV-B está abaixo do limiar de inverno, não ocorrendo síntese cutânea significativa da vitamina nesse período.[5]

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 e com ingestão adequada 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.[2,68]

METABOLISMO DA VITAMINA D

Tanto o colecalciferol formado na pele quanto a vitamina D proveniente de fontes alimentares serão metabolizados para gerar o hormônio ativo.[63] 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 calcidiol tem meia-vida no plasma de dez 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.[26,30,31] 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.[61]

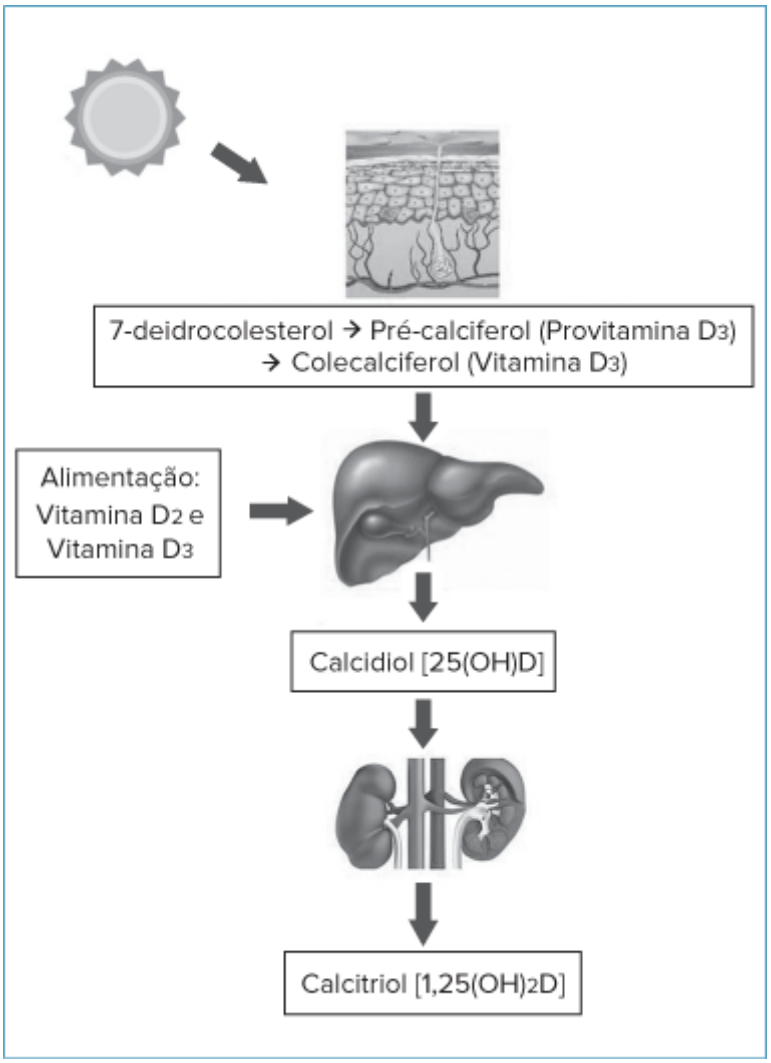


FIGURA 11.1 Metabolismo simplificado da ativação da vitamina D.

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 renal.[33]

Regulação do metabolismo da vitamina D

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 PTH 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).[5,61]

Calcitriol e altas concentrações de Ca suprimem a síntese do PTH. A calcitonina estimula a 1-hidroxilação do 25(OH)D nos rins, agindo para aumentar tanto a atividade da enzima existente (efeito dependente de AMPc) quanto a síntese desta. O Ca exerce seu efeito principal na síntese e na secreção do PTH; 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 calcidiol. 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.[5,61]

Receptores de calcitriol

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 tecidos.[35] O receptor de calcitriol é um membro da família "dedos" de zinco de receptores de hormônios esteroides. Ligando o calcitriol (ou ergocalcitriol), o receptor é ativado e dimerizado, unindo-se então ao elemento de resposta à vitamina D (VDRE) no DNA, o que estimula a expressão de genes relacionados.[35,66]

O raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, doença autossômica recessiva rara decorrente de mutações no gene CYP27B1 que codifica a enzima 25-hidroxivitamina D3 1-α-hidroxilase, ocasiona a perda da função dessa 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 a 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. Essa 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 intravenosa.[14] 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-glutamil carboxilase, dependente de vitamina K, também é induzida pela vitamina D. Um número considerável de outros genes também é regulado pelo calcitriol.[23,66] 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.

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 cromatina.[15]

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 PTH, que aumenta a atividade da enzima 25-hidroxivitamina D3 1-α-hidroxilase nos rins, o que conduz à elevação da produção do calcitriol. Com isso, o Ca sérico é normalizado por aumento da absorção no duodeno e jejuno. Já o P 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 osteoclastos.[12]

QUADRO 11.1 Localização de receptores de calcitriol

Esqueleto	Osteoblastos, condrócitos
Sistema linfático	Linfócitos ativados T e B, macrófagos, monócitos, baço, timo, amígdalas, linfonodos

QUADRO 11.1 Localização de receptores de calcitriol	
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, ovoduto, útero, placenta, glândulas mamárias
Pele	Epiderme, fibroblasto, folículos de cabelo, queratinócitos, melanócitos, glândulas sebáceas
Sistema endócrino	Medula adrenal e córtex, pâncreas (células ß), pituitária, tireoide, paratireoide

O calcitriol no intestino delgado pode promover aumento rápido na absorção de Ca e P, bem como aumentar a expressão de calbindina D, que se liga ao Ca, permitindo a absorção desse mineral no intestino delgado. O incremento da captação de Ca pode ocorrer em razão do aumento da permeabilidade da membrana apical 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.[12,61]

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.[22] O conteúdo da vitamina pode ser aumentado em determinados alimentos, como gema de ovos, pela adição de colecalciferol à ração dos animais. Quando esse procedimento foi testado e a quantidade de colecalciferol aumentada de 62,4 para 216,4 mg/ kg de ração, os ovos produzidos forneceram aproximadamente sete vezes mais vitamina D.[41]

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 predizer qual seria a quantidade de ingestão alimentar mais adequada 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.,[26] que, com o objetivo de estabelecer a relação quantitativa entre a ingestão constante de colecalciferol e as concentrações séricas de 25(OH)D, revelou 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 dia.[26] Na Tabela 11.1 podem ser observados alguns valores de vitamina D em alimentos.

Com relação à biodisponibilidade de diferentes fontes de vitamina D, sugere-se que tanto as formas farmacêuticas quanto aquelas de alimentos-fonte promovem aumentos semelhantes nas concentrações séricas de 25(OH)D. Holvik et al.[30] 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), sexo, etnia e idade.[30]

TABELA 11.1 Conteúdo de vitamina D em alimentos[22]

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
Iogurte	245	0,1	4
Queijo *cheddar*	28	0,09	3,6

Natri et al.[43] compararam a biodisponibilidade do colecalciferol do pão branco e de centeio fortificados com a de 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 fortificação.[43] 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 cogumelos.[46] 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/g.[8]

Borel et al.,[8] 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 25(OH)D apresenta melhor absorção que as formas não hidroxiladas. Além disso, a quantidade de gordura ingerida junto à vitamina D3

não parece alterar a biodisponibilidade dessa 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. Registraram, 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 desse micronutriente.

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE VITAMINA D E VALORES MÁXIMOS TOLERÁVEIS

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 valor 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 de 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.33 Recomendações de ingestão e valores máximos tolerados de ingestão (UL) podem ser observados na Tabela 11.2.

Ilahi et al.[31] 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 valor 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 maiores.[31] Atualmente, tem sido proposto 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. Desse modo, grande parcela da população pode não atingir a recomendação preconizada somente com o consumo regular de alimentos e exposição solar.[59] Nesse contexto, a fortificação de alimentos amplamente consumidos configura-se como alternativa para a ingestão adequada deste micronutriente.[11]

TABELA 11.2 Recomendações de ingestão para vitamina D[33]

Estágio de 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)	400 UI (10 µg)	400 UI (10 µg)
Homens				

TABELA 11.2 Recomendações de ingestão para vitamina D[33]

Estágio de vida	AI	EAR	RDA	UL
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)

TABELA 11.2 Recomendações de ingestão para vitamina D[33]

Estágio de vida	AI	EAR	RDA	UL
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.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA D

A insuficiência e a deficiência em vitamina D já são consideradas problemas de saúde pública em âmbito mundial, inclusive em países com incidência regular de luz solar durante todo o ano. O biomarcador mais utilizado para estimar o estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina D é a concentração sérica de 25(OH)D3.

No entanto, os pontos de corte ainda são controversos.[71] 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.[45]

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.[2,13,27] 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%.[61]

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 D.[33]

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 melito, de esclerose múltipla e de hipertensão arterial.[24,32,42,53,67]

Vitamina D e câncer

A deficiência em vitamina D é principalmente reconhecida por sua relação com fraturas e alterações ósseas. Entretanto, diversos estudos epidemiológicos, pré-clínicos e clínicos fornecem evidências substanciais dos efeitos protetores que essa vitamina exerce contra as transformações celulares que resultam no câncer. De acordo com Garland et al.,[19] 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.[19,36]

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/L.[1] 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 celular.[32]

Ainda no que se refere à associação entre vitamina D e câncer, a literatura destaca os polimorfismos no gene que codifica o VDR, os quais têm sido relacionados ao desenvolvimento do câncer e de outras doenças crônicas não transmissíveis.[36] 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*.[38]

Vale ressaltar, apesar das evidências citadas, que a suplementação dessa vitamina, ainda que em longo prazo, parece não reduzir a incidência ou a mortalidade por câncer em geral, conforme relatado em metanálise com mais de 18 mil indivíduos.[21]

Vitamina D e diabetes melito

Diversos trabalhos confirmam a hipótese de que a deficiência em vitamina D é fator de risco para a incidência e prevalência de diabetes melito tipos 1 e 2. Existem algumas suposições que podem contribuir para elucidar a relação entre a vitamina D e a função das células beta-pancreáticas. Um efeito direto estaria relacionado à ligação de sua forma circulante ativa a receptores nas células beta. Também, considerando que a enzima 25-hidroxivitamina D3 1-α-hidroxilase se expressa nas células beta, pode ocorrer a ativação da vitamina D dentro dessas células, por meio da atividade dessa enzima.[52]

Indiretamente, os efeitos da vitamina D estariam relacionados às suas funções na regulação das concentrações extracelulares de Ca e no fluxo desse mineral para dentro das células beta. 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 D pode agir diretamente sobre a ação da insulina por estimular a expressão de receptores desta, o que pode aumentar sua sensibilidade.[51]

Outra explicação plausível para a relação entre vitamina D e diabetes melito tipo 1 aponta o papel desse micronutriente na imunidade inata e adquirida. Concentrações adequadas de vitamina D no organismo humano parecem reduzir o processo de destruição autoimune das células beta-pancreáticas, responsáveis pela síntese e secreção de insulina. De acordo com estudos transversais e de coorte em relação ao diabetes melito tipo 2, sugere-se que a vitamina D influencie a secreção e a sensibilidade à insulina.[24]

Ainda nesse sentido, outra possível relação entre a vitamina D e o diabetes melito 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 beta 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 apoptose.[51]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 dessas citocinas. A vitamina pode ainda regular a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), 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 beta-pancreáticas. Ainda que não todos, a maioria dos estudos que relacionam vitamina D e diabetes melito confirma essas hipóteses.[52]

Outro aspecto relevante na relação entre a deficiência em vitamina D e o desenvolvimento de diabetes está associado ao período gestacional. A deficiência em vitamina D durante o primeiro trimestre de gestação associou-se a risco elevado de desenvolver diabetes melito gestacional em estudo caso-controle a partir de pacientes de uma coorte. O estado nutricional em relação à vitamina D deve ser avaliado desde o início da gestação por tratar-se de um dado clínico relevante que pode ser útil na estratificação de risco para o desenvolvimento de diabetes melito gestacional.[69] Metanálise reforçou a associação positiva entre a deficiência em vitamina D e o risco para desenvolver diabetes durante a gestação e que a suplementação com vitamina D pode ser utilizada no controle do diabetes melito gestacional.[70]

Vitamina D e 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 melito. 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 esse micronutriente e a hipertensão arterial e a aterosclerose.[42,48] 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.

Nesse sentido, Martini e Wood[39] 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 valores de pressão sanguínea sistólica podem ser relacionadas com riscos significativamente menores de mortalidade por doenças cardiovasculares.

No segundo estudo revisado por Martini e Wood,[39] 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. 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 dos indivíduos relativo à vitamina D e o surgimento de hipertensão. Essa questão foi avaliada em indivíduos americanos (n~1.800) 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 valores 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.[18,39,40,60]

Vitamina D e 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 dessa 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 dessa vitamina normalmente são insuficientes.[10]

Adipócitos expressam o VDR, que é sensível a mudanças nas concentrações de 1,25(OH)2D3. Além disso, os adipócitos expressam a enzima 25-hidroxivitamina D3 1-α-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.[12,66]

Em baixas concentrações de vitamina D circulante, o Ca circulante é reduzido e pode induzir ao hiperparatireoidismo secundário. O aumento das concentrações de PTH 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. Essa 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 PTH.[62]

É reconhecido, dessa forma, que indivíduos obesos ou em processo de perda de peso apresentam risco aumentado para deficiência em vitamina D. Uma revisão de ensaios clínicos randomizados comparou o resultado da suplementação oral de vitamina D entre indivíduos obesos separados em três categorias: obesos sem intervenção para controle de peso, obesos com mudanças no estilo de vida e/ou uso de medicações para controle de peso, e obesos submetidos à cirurgia bariátrica. As concentrações sanguíneas de 25(OH)D antes da suplementação variaram entre 7 e27 ng/mL em obesos não tratados; entre 15 e 29 ng/mL em obesos em tratamento clínico, e entre 15 e 24 ng/mL em pacientes bariátricos. A suplementação nos obesos não tratados incluiu doses de 1.600 a 4.000 UI/dia, as quais foram suficientes para elevar as concentrações sanguíneas médias da 25(OH)D para valores ≥ 30 ng/mL. Os indivíduos em tratamento clínico receberam doses de 1.200 a 4.600 UI/dia e também obtiveram valores ≥ 30 ng/mL para a 25(OH)D. Aqueles submetidos à cirurgia bariátrica necessitaram de valores diários acima de 2.000 UI para atingirem a mesma concentração sanguínea média. A suplementação com vitamina D não apresentou efeito na perda de peso e ainda não há segurança para o estabelecimento de doses de referência para esse grupo, além de poucas evidências na melhora de parâmetros cardiometabólicos dos obesos. Os autores sugerem a realização de ensaios clínicos com maior tempo de intervenção.[6]

Diante da relação entre vitamina D e resistência à insulina, excesso de peso e hipertensão arterial, alguns estudos investigaram a relação entre a deficiência desse micronutriente e o desenvolvimento da síndrome metabólica. Entretanto, ensaios clínicos e experimentais são necessários para elucidar o papel dessa vitamina nessa síndrome.[53]

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM RELAÇÃO À VITAMINA D

A concentração de 25(OH)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 organismo.[29] 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.[20,45,57]

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 PTH no soro, a qual é inversamente relacionada à de 25(OH)D. Segundo Sauberlich,[57] 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:

- Concentração de 25(OH)D no soro:
  - Aceitável/desejável > 30 nmol/L.
  - Baixa < 25 nmol/L.
  - Deficiente < 12 nmol/L.
- Concentração de 1,25(OH)2D no soro:
  - Aceitável/desejável 48 a 100 pmol/L.

- 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 câncer.[9]

Em 2017, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem)[17]publicaram um posicionamento oficial a respeito dos intervalos de referência para as concentrações séricas de 25(OH)D. De acordo com o parecer, os grupos de risco para deficiência em vitamina D e que podem se beneficiar de concentrações séricas de 25(OH)D entre 30 e 60 ng/mL incluem idosos, indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, indivíduos com osteoporose (primária e secundária), com doenças osteometabólicas, como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo; com doença renal crônica, com síndromes de má absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal; com sarcopenia, diabetes ou neoplasias malignas; indivíduos que utilizam medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, como terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes; indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar, obesos e aqueles com pele de cor escura. No caso dessas três últimas circunstâncias, destaca-se que a dosagem da vitamina é indicada, mas que não há evidências concretas para manutenção dos valores acima de 30 ng/mL.[17]

Com relação aos valores de referência, o parecer refere que as concentrações séricas ideais de 25(OH)D deverão ser estratificadas de acordo com a idade e características clínicas individuais. Para indivíduos saudáveis até 60 anos de idade, sugere-se o valor de 20 ng/mL como desejável. Para a maioria dos grupos de risco citados anteriormente, a faixa de 30 a 60 ng/mL é recomendada. Por fim, refere-se que concentrações superiores a 100 ng/mL oferecem risco de toxicidade e hipercalcemia.[17]

TOXICIDADE

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, cãibras 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 gastrintestinais, 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 noturna.[2]

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.[23,33,45]

A hipercalciúria 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 limiar 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.[23,33,45]

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(OH)2D ou, ainda, da disfunção da glândula paratireoide.[63]Hathcock,[25] 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 afrodescendentes apresentam as menores concentrações de 25(OH)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, consequentemente, um melhor aproveitamento do Ca, além da eficiência em funções ainda não totalmente esclarecidas.[11,45]

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.[55] 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 esse grupo populacional.[55]

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 solar.[56] 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 SBEM,[58] diante da pertinência do tema, apresentou uma atualização sobre o diagnóstico e o tratamento da hipovitaminose D. Segundo as recomendações dessa 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.[58]

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,

respectivamente.[44] 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]

Outro estudo, realizado com 143 adolescentes do Sudeste do Brasil, de ambos os sexos, relatou concentrações médias de 74,6 (± 28,7) nmol/L de 25(OH) D e ingestão média de 144,0 ± 12,0 UI/dia de vitamina D (3,6 ± 0,3 μg/dia). Apenas 16,5% dos adolescentes alcançaram os valores recomendados pelas *Dietary Reference Intakes (*DRI). 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 adulta.[50] 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 *VDR* foi associada com menores concentrações séricas de 25(OH)D.[54]

Metanálise avaliou 72 estudos realizados no Brasil, nos quais foram registradas concentrações médias de vitamina D de 67,65 nmol/L (65,91 a 69,38 nmol/L) entre os brasileiros avaliados nos estudos realizados entre 2000 e 2017, com prevalências de deficiência e insuficiência em vitamina D de 28,16 e 45,26%, respectivamente. Conforme esperado, as regiões Sudeste e Sul contribuíram com as maiores prevalências de deficiência e insuficiência em vitamina D. Os autores destacaram que as concentrações inadequadas de vitamina D na população brasileira ocorreram em todas as faixas etárias e regiões, e que a maior exposição solar não foi suficiente para impedir a ocorrência de deficiência na região Nordeste. Sugere-se que os programas de fortificação de alimentos com vitamina D devam ser avaliados no contexto das Políticas de Saúde do Governo Federal, sobretudo com vistas à Segurança Alimentar e Nutricional da população.[49]

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 indicarem altas prevalências de hipovitaminose D, a SBEM não indica a suplementação generalizada de vitamina D para toda a população.[58]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahonen MH, et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxivitamin D levels (Finland). Cancer Causes Control. 2000;11:847-52.
2. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. Nutrients. 2013;13:3605-16.
3. Arantes HP. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. Osteoporos Int. 2013;24:2707-12.
4. Arunabh S, et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003;88:157-61.
5. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;87:4952-6.
6. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan GE. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. Metabolism. 2019;92:193-205.
7. Bender DA, Bender AE. Nutrition a reference handbook. Nova York: Oxford University Press; 1997. p. 228-44.
8. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin d bioavailability: state of the art. Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. 2015;55:1193-205.
9. Calvo MS, Whiting SJ. Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in populations with special needs. J. Nutr. 2006;136:1135-9.
10. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? Int. J. Mol. Sci. 2014;15:6569-91.
11. Cashman KD. Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2015;148:19-26,.
12. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 2004;80 (suppl):1689S-1696S.
13. Devine A, et al. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. Am. J. Clin. Nutr. 2002;75:283-8.
14. Feldman D, Malloy P. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. Bonekey Rep. 2014;5:510.
15. Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. Front Physiol. 2014;5:164.

16. [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. Acesso em: 7 abr. 2015.
17. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2017;53(6):377-81.
18. Forman JP, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension. 2007;49:1063-9.
19. Garland CF, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am. J. Public Health. 2006;96:252-61.
20. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Nova York: Oxford University Press; 1990.
21. Goulão B, Stewart F, Ford JA, MacLennan G, Avenell A. Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2018;107(4):652-63.
22. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
23. Hannah SS, Norman AW. 1a-25(OH)2 Vitamin D3-regulated expression of the eukaryotic genome. Nutr. Rev. 1994;52:376-82.
24. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. Hormones. 2014;13:163-81.
25. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition; 1997.
26. Heaney RP, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:204-10.
27. Holick MF. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? Am. J. Clin. Nutr. 2002;76:3-4.
28. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr. 2004;80:1678S-1688S.
29. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am. J. Clin. Nutr. 2008;87:1080S-6S.
30. 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. 2007;98:620-5.
31. Ilahi M, et al. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. Am. J. Clin. Nutr. 2008;87:688-91.
32. Ingraham BA, et al. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. Curr. Med. Res. Opin. 2008;24(1):139-49.
33. [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. Acesso em: 18 nov. 2015.
34. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and health: The need for more randomized controlled trials. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015;148:269-74.
35. Kato S, Morita T. Current Topics on Vitamin D. Mechanism of molecular action of vitamin D via its nuclear receptor. Clin. Calcium. 2015;25:333-40.
36. Khan MI, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review). Int. J. Oncol. 2014;44:349-63.
37. Kikuta J, Ishii M. Current Topics on Vitamin D. The effects of vitamin D on the immune system. Clin. Calcium. 2015;25:359-65.
38. Köstner K, et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. Anticancer Res. 2009;29:3511-36.
39. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. Nutr. Rev. 2008;66(5):291-7.
40. 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. 2007;167:1159-65.
41. Mattila P, et al. Cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol of feed. J. Agric. Food Chem. 1999;47:4089-92.
42. Min B. Effects of vitamin D on blood pressure and endothelial function. Korean J Physiol Pharmacol. 2013;17(5):385-92.
43. Natri AM, et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydro-xyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. J. Nutr. 2006;136:123-7.
44. Neves JP, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2012;56:415-22.
45. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvita- min D: integral components of the vitamin D endocrine system. Am. J. Clin. Nutr. 1998;67:1108-10.
46. Outila TA, et al. Bioavailability of vitamin D from wild edible mushrooms (Cantharellus tubaeformis) as measured with a human bioassay. Am. J. Clin. Nutr., 1999;69:95-8.
47. Parish SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:281-7.
48. Parker J, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2010;65:225-36.
49. Pereira-Santos M, Santos JYGD, Carvalho GQ, Santos DBD, Oliveira AM. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019;59(13):2102-9.

50. Peters BSE, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. Ann. Nutr. Metab. 2009;54:15-21.
51. Peterson CA, Tosh AK, Belenchia AM. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2014;5:166-89.
52. Pittas AG, et al. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92(6):2017-29.
53. Querales MI, Cruces ME, Rojas S, et al. Association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. Rev. Med. Chil. 2010;138:1312-8.
54. Santos BR, 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. 2012;12.
55. Saraiva GL, 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. 2007;51(3):437-42.
56. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydro- xyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23∞ 34'S), Brazil. Osteoporos. Int. 2005;16:1649-54.
57. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2. ed. Boca Raton: CRC Press LLC; 1999.
58. [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. 2014;58:411-33.
59. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. Adv. Nutr. 2013;4:453-62.
60. 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. 2007;20:713-9.
61. Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 329-45.
62. Soares MJ, et al. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. Obes. Rev. 2012;13:592-605.
63. Trang HM, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am. J. Clin. Nutr. 1998;68:854-8.
64. Vieth R, et al. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am. J. Clin. Nutr. 2001;73:288-94.
65. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. Endocrine Reviews. 1992;13:719-64.
66. Wang Y, et al. Where is the vitamin D receptor? Arch. Biochem. Biophys. 2012;523;(1):123-33.
67. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J. Hypertens. 2009;27:1948-54.
68. Wortsman J, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am. J. Clin. Nutr. 2000;72:690-3.
69. Xia J, Song Y, Rawal S, Wu J, Hinkle SN, Tsai MY, et al. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. Diabetes Obes. Metab. 2019;21(8):1895-905.
70. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. BJOG. 2018;125(7):784-93.
71. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br. J. Nutr. 2003;89:552-72.

CAPÍTULO 12

Vitamina E (tocoferol)

Verônica da Silva Bandeira Marques
Maritsa Carla de Bortoli
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A vitamina E, descoberta em 1922 por Evans e Bishop, é o principal antioxidante da membrana celular, capaz de inibir a ação dos radicais livres e, dessa forma, reduzir 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.[7,12,48]

COMPOSTOS DE VITAMINA E

O termo vitamina E refere-se a uma família de oito compostos homólogos de ocorrência natural (Figura 12.1), 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).[1,32] 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 vitamina.[21]

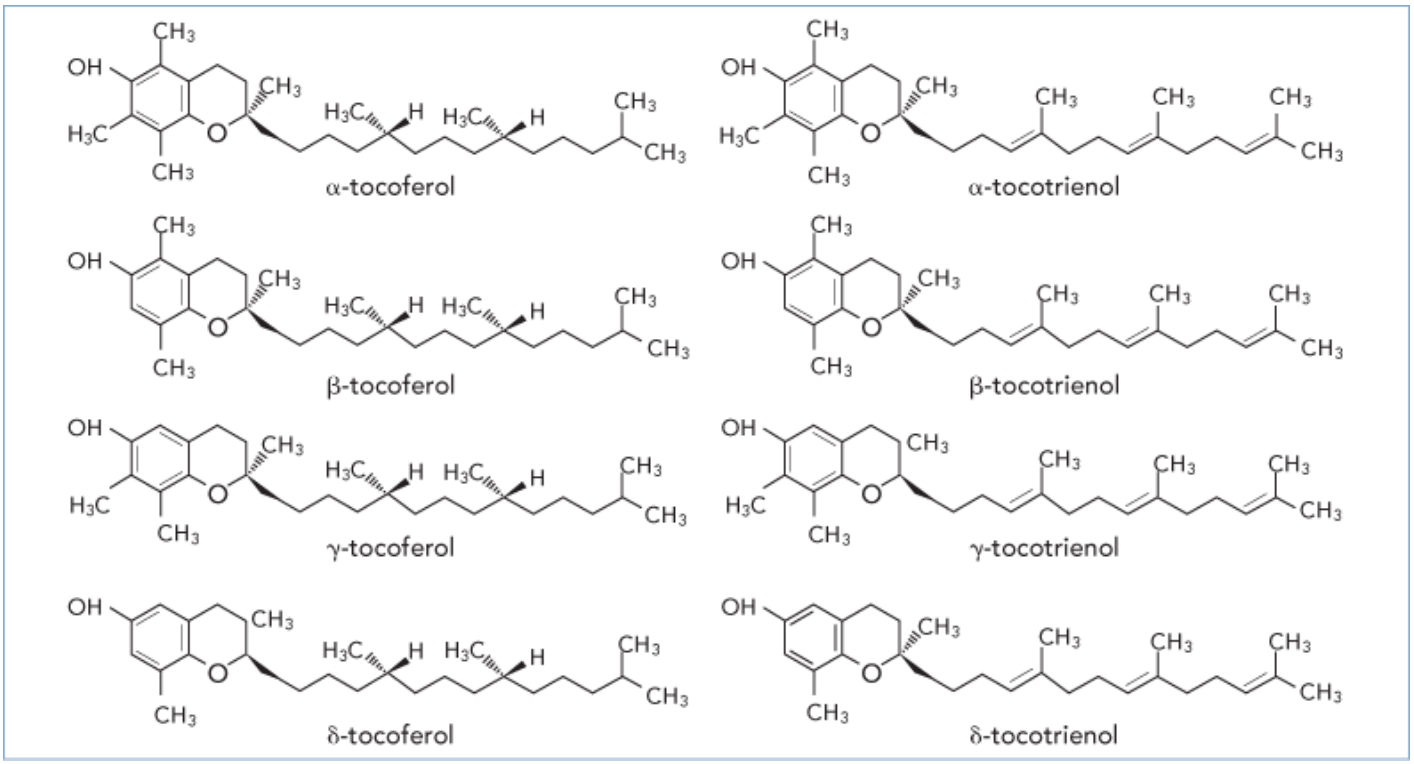


FIGURA 12.1. Família de oito compostos homólogos de ocorrência natural: os tocoferóis e tocotrienóis.[44]

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 molécula.[32]

BIODISPONIBILIDADE DA VITAMINA E

Absorção e metabolismo[9,14,15,42]

Todas as oito formas de vitamina E são absorvidas do trato gastrintestinal e transportadas via quilomícrons e HDL (lipoproteína de alta densidade) para o fígado, de modo que o α-tocoferol é separado e secretado preferencialmente dentro da VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) e da HDL na corrente sanguínea para distribuição no organismo.[15] No entanto, o mecanismo de absorção da vitamina E ainda não está totalmente claro, embora alguns resultados demonstrem que estes envolvem proteínas; necessitando ser mais investigados.[35,46] Aparentemente, todas as formas de vitamina E podem ser absorvidas pelas células intestinais, sem discriminação pela forma química. Entretanto, estudos mostram 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.[31,35]

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. Portanto, embora o processo de absorção de todos os homólogos de tocoferol da dieta seja similar, a forma *a* predomina no sangue e nos tecidos.[27,46,47]

Foi demonstrada a interação do α-TTP com os fosfoinositídeos (principais componentes lipídicos das membranas biológicas) no transporte intracelular do α-tocoferol.[26]

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).[46]

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 µmol/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.[7,46]

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.[21,40]

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.[7,40]

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 biodisponibilidade.[6]

Nos alimentos fontes de lipídios, como óleos vegetais, a absorção e, consequentemente, 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.[4,6]

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 ligação.[21] A absorção da vitamina E por humanos tem variado de 20 a 86% em experimentos utilizando uma dose-teste.[4] 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 [^{2}H], 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 eritrócitos.[21]

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. Assim, em estudo recente, foi mostrado que a absorção é realmente mediada, pelo menos em parte, por transportadores de membrana de colesterol, incluindo o receptor sequestrador de classe B do tipo I (SR-BI), molécula CD36 (CD36), transportador 1 do tipo NPC1 (NPC1L1) e cadeias de ligação da ATP A1 e G1 (ABCA1 e ABCG1).[36]

FUNÇÕES METABÓLICAS DE VITAMINA E[9,21,38,46,47]

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, glutationa 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 (p. ex., 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 glutationa, 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 glutationa (GSH), e então reduzir a necessidade para redução e

reciclagem de glutationa 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 humano.[25,38] 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 doença.[39] Vale ressaltar que, em revisão recente, observou-se que a administração apenas na forma α-tocoferol demonstrou prevenir doenças por deficiência deste nutriente.[3] 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.[14,38]

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 crônicas[21]

Doença cardiovascular

A aterosclerose e complicações cardiovasculares associadas, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, são as principais causas de morbidade e mortalidade, principalmente nos países ocidentais.[25] 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 prazo.[34]

Em humanos, esses efeitos têm sido controversos.[25] 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.[29,34,43]

Alguns estudos mostraram efeitos positivos; outros, nenhum efeito; e outros, ainda, efeitos negativos.[25,43] Gey[16] 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 μmol/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*.[50] 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*.[51]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 E.[43]

Diabetes melito

Nos pacientes com diabetes melito 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 geral.[13] 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 melito 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 efetiva.[22]

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 neuropatia.[13] No entanto, além de seu papel antioxidante, 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 livres.[18]

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 associação.[11]

Em estudo randomizado recente, com o objetivo de avaliar o papel da vitamina E na histologia da esteato-hepatite não alcoólica, em pacientes com diabetes tipo 2, não foi verificado resultado significativo com a suplementação com 400 UI da vitamina por 18 meses, uma vez que não houve alteração na histologia.[8]

As ações da vitamina E, tanto antioxidante como redutora do risco de doenças, em especial do diabetes, ainda necessitam de mais estudos.

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.[2,33,49]

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.[1,41]

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. Entretanto, é importante ressaltar que a maioria das pesquisas com suplementação utilizam a vitamina E na forma de α-tocoferol, contudo, no sistema imunológico evidências emergentes sugerem que outras formas de vitamina E, como os tocoferóis e tocotrienóis, também poderiam ter funções imunomoduladoras potentes.[28] Estudos em animais demonstraram que a suplementação com vitamina E aumenta a resistência a infecções, inclusive ao vírus da *influenza*. 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.[38,41]

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 significantemente associadas com a redução do risco dessa doença.[52]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.,[10] não conseguiram demonstrar esse efeito. Portanto, até o momento, não se recomendam suplementos com essa finalidade.

Alterações do sistema nervoso central (SNC)

A vitamina E proveniente da dieta pode atravessar a barreira hematoencefálica, estando assim disponível para diferentes áreas do cérebro. 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, epilepsia 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.[25]

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.[17,37] 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 Alzheimer.[41]

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 estudos.[1] 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 normal.[33] Em se tratando da epilepsia, após suplementação oral duradoura observou-se efeitos terapêuticos do α-tocoferol após sua administração, sugerindo, assim, aplicações promissoras de vitamina E na terapia de lesões neurológicas derivadas do processo patológico neuronal (excitotoxicidade) e ativação condicional de células neurogliais. Portanto, a perspectiva de novas pesquisas nessa área é aguardada pela comunidade científica.[25,29]

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. Entretanto, a ingestão diária ideal de vitamina E pode ser por meio de duas variáveis: ingestão de vitamina E suficiente para exercer suas funções biológicas, ou um segundo, uma alta ingestão que proporcione efeitos benéficos à saúde com o objetivo de prevenir doença.[25]

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. Na Tabela 12.1 constam alguns valores para alimentos.

Na Tabela 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 plasma.[21]

TABELA 12.1. Conteúdo de vitamina E em alimentos[19]

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
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

TABELA 12.1. Conteúdo de vitamina E em alimentos[19]

Alimentos	Peso (g)	Vitamina E mg (α TE)
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 *light* 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
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

TABELA 12.1. Conteúdo de vitamina E em alimentos[19]

Alimentos	Peso (g)	Vitamina E mg (α TE)
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

TABELA 12.2 Recomendações de ingestão de vitamina E[21]

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

TABELA 12.2 Recomendações de ingestão de vitamina E[21]

Fases da vida	AI (mg/dia α-tocoferol)	EAR (mg/dia α-tocoferol)	RDA (mg/dia α-tocoferol)	UL (mg/dia α-tocoferol)
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.

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 valores 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 recomendações.[4,5]

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, 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 μmol/mol de colesterol ou 1,1 μmol/g de lipídios plasmáticos totais estão associadas com o aumento da suscetibilidade dos eritrócitos para induzir a hemólise *in vitro*.

Segundo Sauberlich[39] (Tabela 12.3), os parâmetros mais utilizados são: grau de hemólise dos eritrócitos; concentração de tocoferol no plasma ou no soro;[23] concentração de tocoferol em eritrócitos, linfócitos ou plaquetas; e medidas de elaboração de produtos de peroxidação (p. ex., 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.

TOXICIDADE DA VITAMINA E

A vitamina E tem pouquíssima toxicidade, visto que diante das pesquisas não foi encontrado nenhum efeito adverso do consumo de vitamina E em alimentos.[21] O Conselho de Alimentação e Nutrição Americano estabeleceu ULs para vitamina E com base no potencial de efeitos hemorrágicos (Tabela 12.3). Os ULs aplicam-se a todas as formas de alfa-tocoferol suplementar, incluindo as oito formas de vitamina E, quando sintética, de modo que a administração segura da dose diária seja de até 1.000mg em adultos, embora os dados sejam limitados, pois os estudos foram com base em pequenos grupos de pessoas que utilizavam pelo menos 2.000 UI/dia por algumas semanas ou meses. A ingestão a longo prazo acima da UL aumenta o risco de efeitos adversos à saúde.[33]

Alguns estudos com animais têm mostrado efeito protetor de suplementos de tocoferol contra uma variedade de espécies geradoras de radicais livres, existindo alguma evidência de que quantidades relativamente altas de ingestão poderiam diminuir o risco de doença isquêmica do coração e algumas formas de câncer em seres humanos.

TABELA 12.3 Valores utilizados para a interpretação do estado nutricional relativo à vitamina E[39]

Classificação	α-tocoferol soro/plasma mmol/L ou µg/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 (µg/mg) aceitável: $>0,8 \times 10^{-3}$
α-tocoferol plasma/razão de colesterol plasma (µg/mg) aceitável: $>2,22 \times 10^{-3}$
α-tocoferol soro/tocoferol plasma (µmol/L) aceitável: >11,6

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 teores não foram apresentados efeitos adversos detectáveis. Kappus e Diplock[24] 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 Hathcock,[20] o Noael (*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.

USO FARMACOLÓGICO DA VITAMINA E

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.

Os suplementos de vitamina E têm o potencial de interagir com vários tipos de medicamentos, sendo portanto necessário que pessoas que fazem uso regular destes sejam acompanhadas por profissional de saúde. Podemos citar como exemplos: medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários, que podem inibir a agregação plaquetária e antagonizar os fatores de coagulação dependentes da vitamina K; pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia ou radioterapia, a vitamina E pode reduzir a eficácia dessas terapias

ao inibir o dano oxidativo celular para combate às células cancerígenas; indivíduos em uso de sinvastatina, também não devem utilizar o suplemento, visto que pode diminuir as concentrações de HDL, este considerado o mais cardioprotetor.[33]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao se pensar na utilização de um suplemento é importante inicialmente avaliar o estado nutricional do indivíduo em relação ao nutriente específico, em seguida a fase da vida em que o mesmo se encontra, se ele apresenta alguma doença e quais os órgãos afetados, para a tomada de decisão consciente do seu benefício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahsan H, et al. Pharmacological potential of tocotrienols: a review. Nutrition & Metabolism. 2014;11:52.
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). 2014;7(9):886-95.
3. Azzi A. Tocopherols, tocotrienols and tocomonoenols: Many similar molecules butonly one vitamin E. Redox Biology. 2019;26:1-4.
4. Bates CJ, Heseker H. Human bioavailability of vitamins. Nutr. Rev. 1994;7:93-128.
5. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press, 1997.
6. Borel P, et al. Bioavailability of vitamin E in humans: an update. Nutrition Reviews®. 2013;71(6):319-31.
7. Brigelius-Flohé R, et al. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. Am. J. Clin. Nutr. 2002;76(4):703-16.
8. Bril F, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in Patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2019;42(8):1481-88.
9. Ceriello A. New insights on oxidative stress nad diabetic complications may lead to a “casual” antioxidant therapy. Diabetes Care. 2003;26:1589-96.
10. Christen WG, et al. Vitamin E and age-related cataract in a randomized trial of women. Ophthalmology. 2008;5:822-9.
11. Espe KM, et al. Low Plasma a-Tocopherol Concentrations and Adverse Clinical Outcomes in Diabetic Hemodialysis Patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013;8.
12. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hither to unrecognized dietary factor essential for reproduction. Science. 1922;56:650-1.
13. Fardoun RZ. The use of vitamin E in type 2 Diabetes Mellitus. Clin. Exper. Hypert.2007;29:135-48.
14. [FAO/OMS] Food and Agriculture Organization; Organização Mundial da Saúde. Human vitamin and mineral requirements. Disponível em: http://www.fao.Org/es/ESN/Vitrni/vitrni.html. Acesso em: out. 2019.
15. Galli F, et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. Free Radical Biology and Medicine. 2017;102:16-36.
16. Gey KF. 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.
17. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for aditional clinical trials. Am. J. Clin. Nutr.2000; 71:630S-636S.
18. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. J. Hypert. 2008;25:2361-9.
19. Hands ES. Nutrients in Food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
20. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
21. [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. Acesso em: 08 out. 2019.
22. Jain ABE, Jain VA. Vitamin E, its beneficial role in Diabetes Mellitus (DM) and its complications. J. Clin. Diagn. Res. 2012;6(10):1624-8.
23. Jargar JG, et al. A modified simple method for determination of serum a-tocopherol (vitamin E). J. Clin. Basic Physiol. Pharmacol. 2012;19(1):45-8.
24. Kappus H, Diplock AT. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. Free Radicals Biol. Med. 1992;13:55-74.
25. Kemnic TR, Coleman M. Vitamin E Deficiency. [Updated 2019 Feb 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519051/ (Acesso em: 08 out. 2019).
26. Kono N, et al. Impaired *a*-TTP-pips interaction underlies familial vitamin E deficiency. Science, 2013;340:1106-10.
27. Kono N, Arai H. Intracellular Transport of Fat-Soluble Vitamins A and E. *Traffic*, v.16, p.19-34, 2015.
28. Lewis ED, Meydani SN & Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. 2018:1.
29. Lonn ME, et al. Actions of “antioxidants” in the protection against atherosclerosis. Free Radical Biology and Medicine. 2012;53:863-84.

30. Miyazawa T, et al. Vitamin E: regulatory redox interactions. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. 2019:1-12.
31. Mocchegiani E, et al. Vitamin E–gene interactions in aging and inflammatory age-related diseases: Implications for treatment. A systematic review. Ageing Res. Rev. 2014;14:81-101.
32. Niki E, Traber MG. A history of vitamin E. Ann. Nutr. Metab. 2012;61:207-12.
33. 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. Acesso em: 09 out. 2019.
34. Ozkanlar SE, Akcay, F. Antioxidant vitamins in atherosclerosis – animal experiments and clinical studies. Adv. Clin. Exp. Med. 2012;21(1):115-23.
35. 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. 2012;107:1296-304.
36. Reboul E. Vitamin E intestinal absorption: regulation of membrane transport across the enterocyte. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. 2018:1-8.
37. Ricciarelli R, et. al. Vitamin E and neurodegenerative diseases. Mol. Aspects Med. 2007;28:591-606.
38. Rizvi S, et al. The role of vitamin E in human health and some diseases. Sultan Qaboos University Med. J. 2014;14(2):157-65.
39. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 1999. (CRC Series in Modern Nutrition).
40. Schultz M, et al. Novel urinary metabolite of alphatocopherol 2,5,7,8 tetramethyl-2 (2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? Am. J. Clin. Nutr., 1995;62:1527S-34S.
41. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. Mol. Aspects Med. 2007;28:692-728.
42. Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 423-32; 459-66.
43. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamine E, oxidative stress, and inflammation. Rev. Nutr., 2005;25:151-74.
44. The structure of vitamin E. Available online https://www.omicsonline.org/articles-images/2155-9899-4-137-g001.html Acesso em: out. 2019.
45. Traber MG. How much vitamin E?…just enough. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84:959-60.
46. Traber MG. Mechanisms for the prevention of vitamin E excess. Journal of Lipid Research. 2013;54.
47. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, et al. (eds.). Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Linppincott Williams & Wilkins, 1998. p. 347-62.
48. Ulatowski L, Manor D. Vitamin E trafficking in neurologic health and disease. Annu. Rev. Nutr. 2013;33:87-103.
49. Vivarelli F, et al. Co-carcinogenic efects of vitamin E in prostate. Scientific Reports. 2019;9:1636.
50. Weinberg RB, et al. Pro-oxidant effect of vitamin E in cigarette smokers consuming a high polyunsaturated fat diet. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001;21:1029-33.
51. Winterbone MS, et al. Pro-oxidant effect of a-tocopherol in patients with type 2 diabetes after an oral glucose tolerance test: a randomised controlled trial. Cardiovas. Diabetol. 2007;6:1-6.
52. Zhang Y, et al. Vitamin E and risk of age-related cataract: a meta-analysis. Public Health Nutrition. 2014;38:11.

CAPÍTULO 13

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 Gla.[29,73] 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.[7,11] 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 saturados.[53,70,73]

As menaquinonas (MK) são as formas mais presentes em alimentos de origem animal, possuindo cerca de 14 isoformas com cadeias laterais de comprimento variável (4 a 13 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 intestinais.[6,43,69] 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-7.[6,43]

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 ativa.[76]

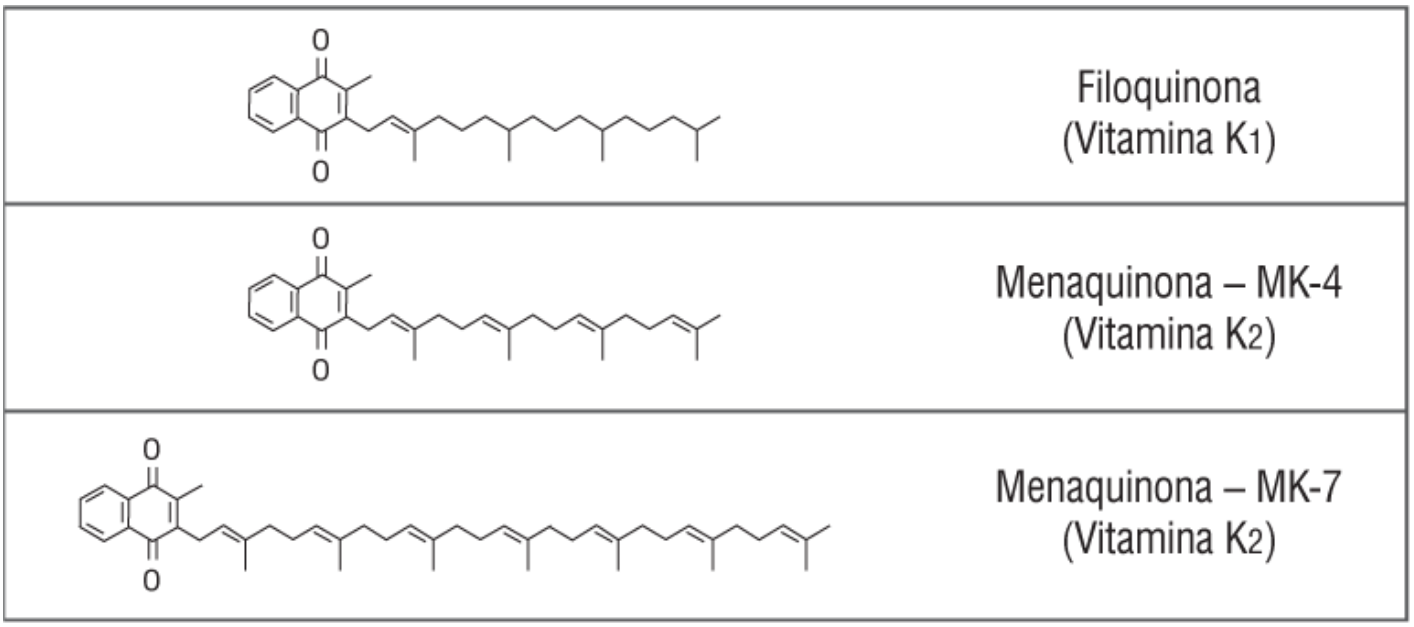


FIGURA 13.1 Estrutura química das principais formas dietéticas da vitamina K.[6]

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.[19,25,29,72] 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-termos.

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.[29,53,70]

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).[25,53]

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), por meio 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 tecidos.[25] 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.[25]

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 proteínas mais frequentes não colagenosas na matriz extracelular do osso; embora o seu papel não esteja totalmente elucidado, ela funciona, provavelmente, como reguladora da maturação óssea.[15,26] Sua dosagem no sangue constitui um importante marcador biológico da atividade osteoblástica.[71] 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.[2,19,55] Foram identificadas duas novas proteínas dependentes de vitamina K que podem ajudar a fundamentar o papel dessa vitamina no osso.[21,38,81] 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 extracelular.[81]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.[21,38] 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 ressorção mais eficazmente do que a filoquinona.[40,46] 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-γ-carboxilação.[40] Existem evidências 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.[47,61]

Na deficiência em vitamina K, a γ-carboxilação não ocorre, e a calcificação do osso fica prejudicada.[15,43] Há evidências de que a vitamina K seja importante no desenvolvimento precoce do esqueleto e na manutenção do osso maduro sadio.[69,70] Ultimamente, essas proteínas têm recebido mais atenção por causa de um possível papel na redução do risco de doenças crônicas.[33,43]

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 absorvida. 4,35 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 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.[5,34,65] A filoquinona é a maior fração da vitamina no plasma.[4,33,43] 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.[14,30] 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 filoquinona.[69,71]

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).[69,71] 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.[14] 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 osso.[14]Tendo em vista a associação da vitamina K com as lipoproteínas ricas em triglicerídeos (LDL), tanto a presença de dislipidemias como alterações genéticas (polimorfimos) nas proteínas que compõem a LDL podem interferir no estado nutricional dos indivíduos relativo a esta vitamina.[14] 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 distal.[21] 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 fígado[71,80]sugere, portanto, que essas formas são originadas da síntese intestinal.[71] Porém, a contribuição de menaquinonas para a manutenção do estado nutricional dos indivíduos relativo à vitamina K, 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 avaliada.[4]

A filoquinona é obtida principalmente de vegetais verdes folhosos, encontrando-se fortemente ligada às membranas dos cloroplastos, sendo, portanto, menos biodisponível quando comparada à filoquinona obtida de óleos vegetais.[9]

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 filoquinona.[35] Entretanto, vale ressaltar que as menaquinonas não competem com a filoquinona para a absorção.[35,43] 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%.[4,35] 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.[35] 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 fígado.[56]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.[20]

Interações de vitamina K com outros nutrientes

Doses elevadas de vitamina E (suplementos) poderiam antagonizar a ação da vitamina K. A carboxilase microssomal, 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 filoquinona.[1]

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 consequente diminuição na síntese de fatores coagulantes dependentes da vitamina K.[3,13]

Alterações na ingestão de vitamina K podem influenciar a eficácia dessas drogas. Dessa forma, os indivíduos em tratamento crônico com varfarina podem necessitar aconselhamento dietético sobre a quantidade de vitamina K que deve ser ingerida para manutenção das concentrações sanguíneas. Isso porque a ingestão habitual de vitamina K pode modular a necessidade e dosagem do medicamento nos pacientes que utilizam o anticoagulante.[13] Assim, uma vez que a dose eficaz do medicamento foi estabelecida, esses 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 vitamin K[25,30]. 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.[3,13]

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 bacteriana[20,43], 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.[5,33,43]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 deficiência.[10,43,63]

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 K.14,63 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.[63]

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 µg/dia) foi associada à terapia com antibióticos, não respondendo às mudanças de ingestão em indivíduos saudáveis.[3,30,43] 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.[63] 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 deficiência.[43]

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 síntese.[16] A osteocalcina circulante também pode ser um indicador 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.[14,45] Uma porcentagem elevada de ucOC é considerada um indicador sensível à deficiência de vitamina K no osso.[37]

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).[48,51,60]. Foi encontrada correlação inversa entre ingestão de vitamina K e risco de fratura em um estudo de seguimento com enfermeiras durante dez anos.[32] Bügel et al.[18] procuravam verificar em mulheres na pós-menopausa os efeitos da suplementação com filoquinona. Concluíram que a suplementação diária com 200 ou 500 µg de filoquinona durante seis semanas melhorou o estado nutricional dessas 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 óssea.[84] A suplementação de filoquinona (vitamina K1) parece ter um efeito maior na prevenção de fraturas ósseas em comparação com a menaquinona (vitamina K2). Por outro lado, a menaquinona parece exercer maiores efeitos sobre a densidade mineral óssea (DMO), indicando que os subtipos da vitamina exercem diferentes efeitos no metabolismo ósseo.[82]

A suplementação com filoquinona (dose de 200 µg/dia, o que seria obtido pela dieta por meio de uma porção de 50 g de vegetais de folhas verdes), em associação com o cálcio (1.000 mg) e a vitamina D (10 µg),

foi investigada durante um período de dois anos em um estudo randomizado, controlado por placebo.[8] 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-menopausa.[17] Os resultados indicaram um efeito positivo da suplementação com 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.

Diversos trabalhos sugerem que a suplementação com vitamina K apresenta efeito positivo sobre a DMO. Entretanto, a heterogeneidade em termos de população, intervenção, acompanhamento e resultados torna difícil chegar a uma conclusão definitiva. Parece que a cossuplementação com cálcio e vitamina D apresenta melhores resultados em termos de DMO e que a filoquinona pode ser mais efetiva se comparada às demais formas da vitamina.[57]

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.[30,36]

Células do músculo liso vascular possuem papel central na calcificação, por sintetizar proteínas dependentes de vitamina K, como a proteína GLA da matriz (MGP). Essa proteína inibe a calcificação vascular por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo a ligação de íons de cálcio e da matriz extracelular.[59] 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 proteína.[54] Em ratos, a supressão do gene da MGP causa uma extensa calcificação das lamelas elásticas da aorta abdominal.[52] 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).[42] 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 circulação.[23]

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 ratos.[58] Além disso, observou-se que dietas ricas em vitamina K invertem a CAC e melhoram a elasticidade arterial em ratos tratados com varfarina.[65]

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 grave tendem a ter uma razão vitamina K1/triglicerídeos 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 CAC.[66]Em mulheres pós-menopausa, o menor consumo de filoquinona parece estar associado à calcificação da aorta abdominal (CAA).[45]

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-la.[67] 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 grave 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 menaquinona.[34]

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 isquêmico.[83]

Uma metanálise de ensaios clínicos observou que a suplementação com vitamina K promoveu uma redução significativa (−9,14%; p = 0,038) na progressão da calcificação vascular, indicando que pode ser uma estratégia de longo prazo para melhorar a saúde vascular e reduzir o risco de doença cardiovascular.[50]

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 tecidos.[29,43] Todas essas proteínas necessitam de vitamina K para uma modificação pós-traducional, na qual resíduos de glutamato são transformados em resíduos de carboxiglutamato (Gla).[29] 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 das concentrações de menaquinonas no fígado.[33,43] Crianças de até seis meses têm um problema especial em relação à vitamina K. Elas possuem baixas concentrações plasmáticas 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 aos valores 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 oral.[5]

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).[43] 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 na Tabela 13.1.

Pode-se observar que as recomendações apresentadas na Tabela 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.[9,22] As segundas maiores fontes de filoquinona são os óleos e gorduras (0,3 a 193 µg K1/100 g de alimento).[22] Por isso, ao serem acrescentados aos alimentos ou preparações, ocorre aumento do teor de vitamina K.[27,28]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.[9,22,27,28,31,85]

TABELA 13.1 Recomendação diária de vitamina K[33,43]

Recomendação diária de vitamina K[33,43]

Estágios de vida	FAO-OMS (µg/dia) RNI-OMS (µg/dia)	DRIs – AI (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
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.

Os leites não são considerados boas fontes, assim como os queijos, que contêm de 5 a 20 µg/100 g de MK-8 e MK-9.[9,69,74] Os peixes, cereais e grãos contêm pequenas quantidades, porém quando preparados com adição de óleos podem ter seu teor elevado.[31,74] A farinha de aveia crua tem concentração mais alta de K1 do que a cozida, em virtude da adição de água durante a preparação. Os pães e o arroz são fontes pobres.[31] 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 µg/100 g.[9] Na Tabela 13.2, estão apresentados valores de vitamina K em alimentos.

TABELA 13.2 Conteúdo de vitamina K em alimentos[39]

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
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

TABELA 13.2 Conteúdo de vitamina K em alimentos[39]

Alimentos	Peso (g)	Vitamina K (µg)
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 causado pela 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.[43] 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 Hathcock,[43] o valor de Noael para vitamina K é de 30 mg/dia e o Loael ainda não foi estabelecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander GD, Suttie JW. The effects of vitamin E on vitamin K activity. Faseb J. 1999;13:A535.
2. Arbour NC, Darwish HM, Deluca HF. Transcriptional control of the osteocalcin gene by 1,25-dihydroxyvitamin D-2 and its 24-epimer in rat osteosarcoma cells. Biochim. Biophys. Acta. 1995;1263:147-53.
3. Bach AU, et al. Assessment of vitamin K status in human subjects administered “minidose” warfarin. Am. J. Clin. Nutr.1996;64:894-902.
4. Bates CJ, Heseker H. Human bioavailability of vitamins. Nutr. Res. Rev. 1994;(7):93-128.
5. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
6. Beulens JW, Booth SL, Van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. British Journal of Nutrition. 2013;110(8):1357-68.
7. Binkley NC, et al. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. Am. J. Clin. Nutr. 2002;76:1055-60.
8. Bolton-Smith C, et al. A two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. J. Bone Miner. Res. 2007;22:509-19.
9. Booth SL, et al. Phylloquinone (vitamin K1) content of foods in the U.S. food and drug administration’s total diet study. J. Agr. Food Chem. 1995;43:1574-9.
10. Booth SL, Rajabi A. Determinats of vitamin K status in humans. Vitam. Horm. 2008;78:1-22.
11. Booth SL, et al. Dietary phylloquinone depletion and repletion in older women. J. Nutr. 2003a;133:2565-9.
12. Booth SL, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. Am. J. Clin. Nutr. 2003b; 77:512-6.
13. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: apractical guide to the dietary management of patients on warfarin. Nutr. Rev. 1999;57:288-96.
14. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K1. J. Nutr.1998;128:785-8.

15. Boskey AL, et al. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. Bone. 1998;23:187-96.
16. Braam LA, et al. Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000;20:1257-61.
17. Braam LA, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. Calcif. Tissue Int. 2003;73:21-6.
18. Bügel S, et al. Effect of phylloquinone supplementation on biochemical markers of vitamin K status and bone turnover in postmenopausal women. Br. J. Nutr. 2007; 97:373-80.
19. Cairns JR, Price PA. Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely ß-carboxylated in humans. J. Bone Miner. Res. 1994;9:1989-97.
20. Conly JM, Stein K. Quantitative and qualitative measurements of K vitamins in human intestinal contents. Am. J. Gastroenterol. 1992;87:311-6.
21. Coutu DL, et al. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells. J. Biol. Chem. 2008;283:17991-18001.
22. Damon M, et al. Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. J. Food Comp. An. 2005;18:751-8.
23. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008;3:1504-10.
24. Dashti HS, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for circulating phylloquinone concentrations. The American Journal of Clinical Nutrition. 2014;100(6):1462-9.
25. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. Thromb. Haemost. 1995;74:1-6.
26. Ducy P, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. Nature. 1996;382:448-52.
27. Dumont JF, et al. Phylloquinone and dihydrophylloquinone contents of mixed dishes, processed meats, soups and cheeses. J. Food Comp. An. 2003;16:595-603.
28. Elder SJ, et al. Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the U.S. diet. J. Agric. Food Chem. 2006;54: 463-7.
29. Ferland G, et al. The vitamin K dependent protein: an update. Nutr. Rev. 1998;56:223-30.
30. Ferland G, et al. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. J. Clin. Invest. 1998;91:1761-8.
31. Ferreira D, W. et al. Vitamin K contents of grains, cereals, fast-food breakfasts, and baked goods. J. Food Sc. 2006;71:66-70.
32. Feskanich D, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. Am. J. Clin. Nutr. 1999;69:74-9.
33. [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.
34. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. J. Nutr. 2004;134:3100-5.
35. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. Br. J. Nutr. 1996;76:223-9.
36. Gijsbers, B. L. et al. Characterization of a Gla-containing protein from calcified human atherosclerotic plaques. Arteriosclerosis. 1990;10:991-5.
37. Gundberg, CM et al. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998;83:3258-326.
38. Hamilton DW. Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease. J. Cell Commun. Signal. 2008;2:9-17.
39. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
40. Hara K, et al. The inhibitory effects of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. Bone. 1995;16:179-84.
41. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
42. Hur DJ, 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. 2005;135:36-40.
43. [IOM] Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, D.C.: National Academy Press, 2006. p.254-261.
44. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Role of vitamin K2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Curr. Drug Saf. 2006;1:97.
45. Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. Atherosclerosis. 1995;116:117-23.
46. Kameda T, et al. Vitamin K2 inhosteoclastic bone resorption by inducing osteoclast aposis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996;220:515-9.
47. Katsuyama H, et al. Menaquinone-7 regulates the expressions of osteocalcin, OPG, RANKL and RANK in osteoblastic MC3T3E1 cells. Int. J. Mol. Med. 2005;15:231-6.
48. Knapen MH, et al. Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. Calcif. Tissue Int. 1998;63:375-9.
49. 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. 2004;50:69-81.

50. Lees JS, et al. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019;105:938-45.
51. 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. 1998;62:286-9.
52. Luo G, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix Gla protein. Nature. 1997;386:78-81.
53. Mayes PA. Estrutura e função das vitaminas lipossolúveis. In: Murray. RK, et al. (eds). Harper bioquímica. 7. ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 603-5.
54. Murshed M, et al. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two GLA-containing proteins. J. Cell Biol. 2004;165:625-30.
55. Nakao M, et al. Synthesis of human osteocalcins: gamma-carboxyglutamic acid at position 17 is essential for a calcium-dependent conformational transition. Pept Res. 1994;7:171-4.
56. Nieuwenhuys CM, et al. Hypocoagulant and lipidlowering effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with unchanged platelet activation in rats. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998;18:1480-9.
57. Palermo A, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? Metabolism. 2017;70:57-71.
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. 1998;18:1400-7.
59. Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. Nephrology. 2006;11:455-61.
60. Ravn P, et al. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre and postmenopausal women. Bone. 1996;19:291-8.
61. Reddi K, et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. Cytokine. 1995;7:287-90.
62. Ronden JE, et al. Natural prenylquinones inhibit the enzymes of the vitamin K cycle in vitro. Biochim. Biophys. Acta. 1996;1298:87-94.
63. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2. ed. CRC Press, 1999. p. 267-75.
64. Schurgers LJ, 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. 2002;43:878-84.
65. Schurgers LJ, et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. Blood. 2007;109:2823-31.
66. Shea MK, Booth SL, Miller ME, 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. 2013;98(1):197-208.
67. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. Am. J. Clin. Nutr. 2009;89:1799-807.
68. Shea MK, et al. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. Am. J. Clin. Nutr. 2008;88:356-63.
69. Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. J. Nutr. 1996;26:1181S-6S.
70. Shearer MJ. Vitamin K. Lancet. 1995;345:229-34.
71. Shearer MJ. Assessment of Human vitamin K status from tissue measurements. In: Suttie JW (ed.). Current advances in vitamin K research. Nova York: Elsevier, 1988. p. 437-52.
72. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cellbiology of vitamin K. Thromb Haemost. 2008;100:530-47.
73. Ross AC, et al. Modern nutrition in health and disease. 11. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. p. 305-16.
74. Smith CB, et al. Compilation of a provisional UK database for the phylloquinone (vitamin K1) content of foods. Brit. J. Nutr. 2000;83:389-99.
75. Sokoll LJ, et al. Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. Am. J. Clin. Nutr. 1997;65:779-84.
76. Thijssen HH, et al. Menadione is a metabolite of oral vitamin K. Br. J. Nutr. 2006;95:260-6.
77. Triplett DA. Current recommendation for warfarin therapy – use and monitoring. Med. Clin. of North Am. 1998;82:601-11.
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. 2006;83:380-6.
79. Tsujioka T, et al. The mechanisms of vitamin K2 – induced apoptosis of myeloma cells. The Hem. J.2006; 91:613-9.
80. Usui Y. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. Am. J. Clin. Nutr. 1990;51:846-52.
81. Viegas CS, 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. 2008;283:36655-64.
82. Villa JKD, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017;57(18):3959-70.
83. Vissers LE, Dalmeijer GW, Boer JM. Intake of dietary phylloquinone and menaquinones and risk of stroke. Journal of the American Heart Association. 2013;2(6).
84. Weber P. Vitamin K and bone health. Nutrition. 2001;17:880-7.
85. Weizmann N, et al. Vitamin K content of fast foods and snack foods in the U.S. diet. J. Food Comp. An. 2004;17:379-84.

CAPÍTULO 14

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.[3,4,30] A maioria das plantas e animais tem habilidade de sintetizar a vitamina C de D-glicose ou D-galactose via ácido glucurônico. O ascorbato é a forma biologicamente ativa da vitamina C e pode ser oxidado reversivelmente, 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. 13 A ação do deidroascorbato se dá do mesmo modo, ou seja, de forma indireta.[10]

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 cossubstrato 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 enzimática[30]

Prolina hidroxilase	Síntese de colágeno
Prolina pró-colágeno 2 oxoglutarato-3-dioxigenase	Síntese de colágeno
Lisina hidroxilase	Síntese de colágeno
Gama-butirobetaína 2-oxoglutarato 4-dioxigenase	Síntese de carnitina
Trimetil-lisina 2-oxoglutarato dioxigenase	Síntese de carnitina
Dopamina beta-monoxigenase	Síntese de catecolaminas

QUADRO 14.1 Ácido ascórbico e função enzimática[30]	
Peptidil glicina alfa-amida monoxigenase	Amidação de peptídio
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, possui 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 glutationa e NADP e/ou NADPH.[42] 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, NO_2 e N_2. 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 alfa-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, Fe^{3+} e Cu^{2+} são reduzidos pelo ascorbato a Fe^{2+} 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 pesquisadores[25] 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 de eles terem iniciado a peroxidação lipídica, e pela regeneração da forma ativa da vitamina E.[15,19] Portanto, o ascorbato teria função de regenerar o alfa-tocoferol e dessa forma economizaria vitamina E;[6]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 E.[7]

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 ingestão.[22] Com ingestão normal (até 100 mg de vitamina C), cerca de 80 a 95% do ascorbato alimentar é absorvido. 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%.[52] 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 deidroascorbato.[38,57] 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 mais ou menos o ascorbato, 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 livres no organismo 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 carreados 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 hipófise. Embora a concentração de ascorbato nos músculos seja relativamente baixa, em virtude de 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 disponibilidade.[30] 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 dia.[57] 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 de esses dados apresentarem resultados comparativos sobre a absorção de vitamina C, não podem ser usados como determinantes da biodisponibilidade.

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 hiperceratose folicular, seguida de hemorragia ocular. Fadiga e letargia são sintomas tardios.[3] Sintomas proeminentes são alterações do humor, incluindo depressão.

A deficiência em vitamina C, diferentemente da maioria das vitaminas, está associada a uma doença específica, o escorbuto, caracterizada por sangramento nas gengivas, comprometida cicatrização de feridas, anemia, fadiga, depressão e, em casos graves, morte.[8,37,46]

Os sintomas ocorrem quando o ascorbato corpóreo é depletado a ponto de as concentrações plasmáticas ficarem abaixo de 0,2 mg/100 mL. O escorbuto é raramente encontrado em países desenvolvidos, embora possa ocorrer em alcoolistas crônicos. A doença pode ser prevenida com o consumo de 10 a 15 mg de ácido ascórbico por dia.[6,37] 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 de conduta e no desenvolvimento psicomotor. Esses efeitos poderiam ser presumivelmente atribuídos ao prejuízo na síntese de catecolaminas, como resultado da baixa atividade da dopamina beta-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 gama-butirobetaína 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 desse 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 μM/L (ou 0,4mg/dL).[12,58] Estima-se que 10% da população adulta de países industrializados seja acometida pela deficiência dessa vitamina;[8,55] os subgrupos de maior vulnerabilidade são doentes acometidos por patologias do trato gastrintestinal, 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 desconhecidas.[36]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.[3,4,25,30,42,57] 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 morcegos.[6] A Tabela 14.1 mostra alguns alimentos e seus respectivos valores de vitamina C.

TABELA 14.1 Conteúdo de vitamina C em alimentos[43]

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

TABELA 14.1 Conteúdo de vitamina C em alimentos[43]

Alimento	Peso	Vitamina C (mg)
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
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 vitamina.[3]

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 sucos.[3]

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 lixônico, xilônico e de xilose, produtos da quebra do ácido dicetogulônico.[3] 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 ascórbico.[20] 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 das

concentrações 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.

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 horas.[3] 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, refletindo a ingestão pregressa ou depleção em virtude da baixa ingestão da vitamina; entretanto, as reservas nos tecidos podem estar adequadas. A concentração plasmática da vitamina C é correlacionada com a ingestão alimentar e a quantidade nos leucócitos dos indivíduos. As concentrações plasmáticas respondem mais rapidamente à ingestão atual, ao passo que as quantidades armazenadas nos leucócitos são de mobilização mais lenta, refletindo o conteúdo nos tecidos e o *pool* corpóreo.[57] 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 suas menores concentrações 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 Sheffield,[29] 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 esses valores de ingestão, os indivíduos tinham dificuldades na cicatrização de feridas convencionando-se que a ingestão mínima necessária deveria ser de 20 mg/dia. Portanto, considerando as variações individuais, a recomendação estabelecida anteriormente foi de 30 mg/dia, embora com valores de ingestão iguais ou inferiores a estes, a concentração plasmática ainda ficava extremamente baixa, só aumentando com valores da ordem de 70 a 100mg/dia, alcançando um patamar de 68 a 85 mmol/L-1 (12 a 15 mg)/L. 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 média de 40 mg/dia, e nesse patamar 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,[14,29] portanto não foram incorporadas as novas diretrizes para mulheres, as quais recomendam uma ingestão diária de 100 a 110 mg.[31]

As recomendações para vitamina C propostas pelos Estados Unidos[14] e pelo Canadá podem ser visualizadas nas Tabelas 14.2 e 14.3.

TABELA 14.2 Valores diários recomendados de AI para a vitamina C em crianças[14]

Idade	AI
0-6 meses	40 mg/dia
7-12 meses	50 mg/dia

Valores diários recomendados de AI para a vitamina C em crianças[14]

AI: ingestão adequada.

TABELA 14.3 Valores diários recomendados de EAR e RDA para a vitamina C[14]

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
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
Gestantes		
14-18 anos	66 mg	80 mg
19-30 anos	70 mg	85 mg
31-50 anos	70 mg	85 mg
Lactantes		
14-18 anos	96 mg	115 mg
19-30 anos	100 mg	120 mg

TABELA 14.3 Valores diários recomendados de EAR e RDA para a vitamina C[14]

Estágio da vida	EAR	RDA
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 1970,[29] 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 com 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 com essa ingestão 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 encontradas concentrações reduzidas de vitamina C no plasma e nos leucócitos, possivelmente associadas à diminuição da absorção e à meia-vida da vitamina.[3] A razão de catabolismo do ascorbato é 40% maior em fumantes do 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/dia.[7] A vitamina C participa das reações redox com muitos outros compostos nutricionais e fisiológicos, incluindo a glutationa, 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 gastrenterite transiente 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 B12.[40] O Noael é de mais de 1 g (talvez tão alto quanto 10 g), e o Loael não foi estabelecido.[20,29]

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

Sabe-se que pacientes oncológicos, em geral, apresentam concentrações plasmáticas de ascorbato mais baixas do que adultos saudáveis[39] e a deficiência de vitamina C está associada a um risco aumentado de mortalidade por câncer.[61]

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.[38] Em estudo com suplementação de vitamina C após diagnóstico de câncer de mama foi observada associação com diminuição do risco de mortalidade.[16] Uma metanálise[35] com 21 estudos, incluindo cerca de 9.000 casos em adultos do sexo masculino nos EUA, evidenciou a associação entre risco de câncer de pulmão e ingestão de vitamina C dietética na dose de 100 mg/dia, apresentando uma redução de 7% no risco de câncer de pulmão. 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.[5,17,34] 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 toxicidade.[26,44]Portanto, seria de relevância clínica e acadêmica avaliar o benefício de suplementos orais de vitamina C na redução do risco de câncer.

O papel da vitamina C na prevenção ou no retardo da progressão do câncer é apoiado, apenas, por estudos pré-clínicos. Sabe-se que a vitamina C, em dose farmacológica, direciona inúmeras vias críticas no câncer, modulando mecanismos de sobrevivência e crescimento das células neoplásicas.[44] De fato, a utilização de altas doses de vitamina C como adjuvante no tratamento oncológico apresenta uma história controversa, em razão, não somente, de resultados conflitantes nos primeiros ensaios clínicos, mas também da inexistência de biomarcadores associados e de lacunas remanescentes quanto ao seu mecanismo de ação. Os achados contraditórios podem ser parcialmente explicados por diferenças relativas à via de administração, bem como à concentração milimolar de vitamina C. Cabe ressaltar que o efeito citotóxico da vitamina C para células cancerígenas é obtido apenas pela sua administração parenteral e não por sua administração por via oral.[44]

O conhecimento sobre os efeitos dependentes da via de administração e da dose utilizada culminou na execução de ensaios clínicos com objetivo de explorar a segurança e a eficácia da vitamina C intravenosa para tratar vários tipos de câncer como monoterapia ou terapia combinada. Na última década,[44] um número crescente de estudos demonstrou que concentrações milimolares de vitamina C farmacológica podem levar à apoptose de células cancerígenas *in vitro* e retardar o crescimento tumoral *in vivo*. No entanto, o mecanismo pelo qual algumas células cancerígenas são sensíveis à vitamina C, enquanto as células normais permanecem resistentes, é pouco conhecido. Dada a diversidade de processos afetados pela vitamina C, o seu mecanismo de ação pode depender de inúmeros fatores, incluindo o tipo de neoplasia e a dependência do tumor a rotas específicas. Discute-se, atualmente, três vulnerabilidades distintas no câncer, as quais podem ser exploradas pelo ascorbato farmacológico, que são o desequilíbrio redox, a reprogramação epigenética e a regulação da detecção de oxigênio.[18,44] Embora os mecanismos e os biomarcadores preditivos precisem ser validados em ensaios clínicos bem controlados, essas novas descobertas sobre as propriedades anticancerígenas da vitamina C são promissoras para ajudar a identificar populações de pacientes que podem se beneficiar mais da terapia com altas doses de vitamina C, desenvolvendo estratégias eficazes de combinação e melhorando o delineamento geral de ensaios clínicos de vitamina C para vários tipos de neoplasias.

A vitamina C existe em diferentes formas redox, dependendo das condições biológicas. A vitamina C totalmente reduzida (ácido ascórbico ou ascorbato) pode ser oxidada em meio intra e extracelular. O ascorbato extracelular é oxidado por radicais livres ou espécies reativas de oxigênio (ROS) que produzem um intermediário radical fraco, o radical ascorbato, que, por sua vez, é totalmente oxidado em ácido desidroascórbico (DHA).[10] É geralmente aceito que células cancerígenas apresentam um maior estresse

oxidativo em comparação a células normais, em virtude da elevada taxa metabólica e de alterações mitocondriais apresentadas pelas primeiras.[9,54] Embora as ROS possam facilitar o desenvolvimento do tumor, estimulando a proliferação celular e promovendo a instabilidade genética, o excesso de ROS também pode ser prejudicial para as células cancerígenas. Para compensar, as células cancerígenas geralmente aprimoram caminhos que ajudam a mitigar os efeitos tóxicos de ROS.[9] Com base na premissa de que ROS promovem o desenvolvimento do câncer, o tratamento antioxidante foi investigado como uma possível estratégia anticâncer. No entanto, resultados recentes de estudos clínicos e experimentais ainda não encontraram evidências unânimes quanto ao benefício do tratamento antioxidante na prevenção ou supressão do desenvolvimento do câncer. Em alguns casos, o tratamento antioxidante pareceu acelerar a progressão da doença e as metástases em modelos animais de adenocarcinoma de pulmão e melanoma[16,49] e aumentar o risco de câncer de próstata e pulmão em pacientes.[27,45,59]Em conjunto, tais achados indicam que certos tipos de câncer podem depender de antioxidantes para sobreviver e, portanto, podem ser vulneráveis a terapias pró-oxidantes. As células tumorais exibem uma alta taxa de glicólise, mesmo em condições com amplo oxigênio, fenômeno descrito pela primeira vez por Otto Warburg, quase há um século.[11] Essa reprogramação metabólica, também conhecida como efeito Warburg, é essencial para a sobrevivência e proliferação do tumor.[33] Logo, o racional para o uso do ascorbato farmacológico explora duas características comuns das células cancerígenas: as concentrações aumentadas de metais de transição instáveis, principalmente de ferro[60] e sua crescente dependência da captação de glicose e glicólise.[11] Esses dois mecanismos não são mutuamente excludentes, podendo atuar sinergisticamente na toxicidade seletiva do ascorbato nas células cancerígenas.

Com base nos estudos pré-clínicos atuais, o ascorbato parece ser mais eficaz em pacientes com câncer com mutações nos genes KRAS, BRAF, TET2, IDH1,[44] os quais, possivelmente, poderiam ser usados como biomarcadores preditivos para a resposta terapêutica com ascorbato em ensaios clínicos.

As evidências do efeito terapêutico do ácido ascórbico resumem-se a estudos *in vitro* e *in vivo*, os quais induziram, provavelmente, mudanças do estado oxidativo intracelular, reprogramação epigenética ou regulação da detecção de oxigênio, a apoptose e necrose de células tumorais.[44,47] Contudo, os mecanismos específicos de ação pelos quais a vitamina C exerce esse efeito ainda não foram completamente elucidados. Novamente, qualquer efeito benéfico precisará ser demonstrado em estudos robustos de fase II. Atualmente, encontram-se em andamento pelo menos 15 ensaios clínicos (sendo que 11 Fase II e 2 Fase III) delineados para avaliar a eficácia da vitamina C intravenosa como terapia anticâncer.[44] A compreensão dos mecanismos de ação poderá fornecer informações cruciais sobre quais amostras clínicas poderão beneficiar-se do ascorbato como opção terapêutica. Além disso, o tratamento com ascorbato farmacológico permitirá avaliar a presença de associações entre a resposta terapêutica e a progressão da doença para possibilitar a descoberta de possíveis biomarcadores, bem como elucidar mais refinadamente a farmacodinâmica do ascorbato.

Resfriado comum

Não há evidências de nenhum efeito significativo da suplementação com vitamina C para prevenção do resfriado comum, mas alguns estudos demonstram diminuição do período e da gravidade da doença, bem como a melhora dos sintomas.[8] Uma metanálise recente demonstrou uma redução de 8% na duração da doença em adultos (3 a 12%) e de 14% (7 a 21%) em crianças.[21]

Doenças cardiovasculares

Embora os dados ainda sejam conflitantes, há evidências ligando a alta ingestão de vitamina C e/ou concentrações elevadas no plasma com mortalidade reduzida por doenças cardiovasculares.[48] O benefício é maior em indivíduos cujas concentrações séricas dessa vitamina são menores.[2] Além das variáveis de confusão conhecidas 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 doenças.[32] 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 lipídica.[53]

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-alfa-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 cardiovasculares.[3]

O estresse oxidativo reduz a capacidade antioxidante do organismo; como reflexo, observa-se a diminuição nas concentrações séricas de ascorbato. Mediante uma inflamação sistêmica de baixa intensidade, como ocorre na maioria das 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 cardiovascular.[2] Há evidência sobre o papel do ácido ascórbico na melhora da vasodilatação tanto em humanos quanto em animais. O agrupamento de dados oriundos de 44 ensaios clínicos mostra que a suplementação de vitamina C melhora a função endotelial. Além disso, os autores demonstraram que o efeito da suplementação parece depender do estado de saúde, apresentando efeitos mais robustos nos indivíduos cujo risco cardiovascular era mais elevado.[1] 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).[51] Portanto, estudos *in vivo* são necessários para a completa elucidação desses mecanismos.[41,56]

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 glutationa nas membranas celulares.[50] Contudo, uma revisão sistemática analisando 35 artigos não demonstrou associação significativa entre vitamina C e o espessamento médio-intimal (EMI) na artéria carótida,[23] um marcador de gravidade de aterosclerose subclínica.

A vitamina C, em associação com outros antioxidantes, como é o caso da vitamina E e da glutationa, é administrada para reduzir o estresse oxidativo, principalmente em indivíduos com diabetes, desempenhando assim papel importante na prevenção do desenvolvimento da aterosclerose.[50]

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 biológicas.[28]

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 solvente.[28]

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 excesso de consumo de refrigerantes, pizza, biscoito recheado e carnes processadas.[24] 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 valor 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/dia,42 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 AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Atherosclerosis; 2014. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.004.
2. Ashor AW, Siervo M, Lara J, Oggioni C, Mathers JC. Antioxidant vitamin supplementation reduces arterial stiffness in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Nutr 2014. doi: 10.3945/jn.114.195826.
3. Basu TK, Dickerson JWT. Vitamins in human health and disease. International Press; 1996.
4. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Oxford University Press; 1997. p. 416-9.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet; 2004.
6. Brody T. Ascorbic acid. In: Nutritional Biochemistry. San Diego, CA: Academic Press; 1994. p. 450-9.
7. Burton GW, Wronska U, Stone L, Foster DO, Ingold KU. 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; 1990.
8. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. Nutrients; 2017.
9. Chio IIC, Tuveson DA. ROS in cancer: the burning question. Trends in Molecular Medicine; 2017.
10. Corti A, Casini AF, Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. Archives of Biochemistry and Biophysics; 2010.
11. De Berardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. Science Advances; 2016.
12. [IOM] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academic Press, 2000.
13. Drouin G, Godin J-R, Page B. The Genetics of vitamin C loss in vertebrates. Curr Genomics. 2011.
14. Food and Nutrition Board; Institute of Medicine; National Academies. DRI-2011(E+V). Dietary Reference Intakes (DRIs): Vitamins and Elements. Food Nutr Board; Inst Med Natl Acad; 2011.
15. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. Proc Natl Acad Sci, USA; 1989.
16. Gal K Le, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, et al. Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. Sci Transl Med; 2015.
17. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, 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 – J Am Med Assoc; 2009.
18. Gillberg L, Ørskov AD, Liu M, Harsløf LBS, Jones PA, Grønbæk K. Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome. Seminars in Cancer Biology; 2018.
19. Golumbic C, Mattill HA. Antioxidants and the autoxidation of fats. XIII. The antioxygenic action of ascorbic acid in association with tocopherols, hydroquinones and related compounds. J Am Chem Soc; 1941.

20. Hathcock J. Vitamin and mineral safety. 3. ed. Counc Responsible Nutr. 2013.
21. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.
22. Hornig D, Vuilleumier JP, Hartmann D. Absorption of large, single, oral intakes of ascorbic acid. Int J Vitam Nutr Res; 1980.
23. Hosseini B, Saedisomeolia A, Skilton MR. Association between Micronutrients Intake/Status and Carotid Intima Media Thickness: A Systematic Review. J Acad Nutr Diet; 2017.
24. [IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Biblioteca do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; 2011.
25. Jacob RA, Kelley DS, Pianalto FS, Swendseid ME, Henning SM, Zhang JZ, et al. Immunocompetence and oxidant defense during ascorbate depletion of healthy men. American Journal of Clinical Nutrition; 1991.
26. Jacobs C, Hutton B, Ng T, Shorr R, Clemons M. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. Oncologist. 2015.
27. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia S, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). JAMA – J Am Med Assoc. 2011.
28. Klimczak I, Gliszczynska-Wiglo A. Comparison of UPLC and HPLC methods for determination of vitamin C. Food Chem. 2015.
29. Krebs HA. The sheffield experiment on the vitamin C requirement of human adults. Proc Nutr Soc. 1953.
30. Levine M. Vitamin C. In: Present knowledge in nutrition. Washington, D.C: Ilsi Press; 1996. p. 147-59.
31. Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. Proc Natl Acad Sci. 2001.
32. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. J Nutr. 2007.
33. Liberti MV, Locasale JW. The warburg effect: how does it benefit cancer cells? Trends in Biochemical Sciences. 2016.
34. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: A randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2009.
35. Luo J, Shen L, Zheng D. Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2014.
36. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. British Journal of Nutrition. 2010.
37. Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: Past, present and future. European Journal of Internal Medicine. 2011.
38. May JM, Mendiratta S, Hill KE, Burk RF. Reduction of dehydroascorbate to ascotbate by the selenoenzyme thioredoxin reductase. J Biol Chem. 1997.
39. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. Palliat Med. 2005.
40. Mix JA. Do megadoses of vitamin C compromise folic acid's role in the metabolism of plasma homocysteine? Nutr Res. 1999.
41. 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 – Biology and Chemistry. 2014.
42. National Academy of Sciences. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10. ed. Nutr Today. 1989.
43. [Nepa] Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Tabela brasileira de composição de alimentos. Nepa – Unicamp; 2011.
44. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. Nat Rev Cancer. 2019.
45. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996.
46. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. Oral Diseases. 2016.
47. Park S. The effects of high concentrations of vitamin C on cancer cells. Nutrients. 2013.
48. Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. 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. 2011.
49. Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, Hu Z, Huddlestun SE, Zhao Z, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. Nature. 2015.
50. Price KD, Price CSC, Reynolds RD. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2001.
51. Porkert M, Sher S, Reddy U, Cheema F, Niessner C, Kolm P, et al. Tetrahydrobiopterin: A novel antihypertensive therapy. J Hum Hypertens. 2008.
52. Rivers JM. Safety of high-level vitamin C ingestion. International journal for vitamin and nutrition research. Supplement = Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernahrungsforschung. Supplement. 1989.
53. Sahyoun NR. Vitamin C: What do we know and how much do we need? Nutrition. 1997.
54. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. Current Biology. 2014.
55. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. 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. 2009.
56. Schmidt TS, Alp NJ. Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. Clinical Science. 2007.

57. Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. Baltimore, Maryland: Lippincott & Wilkins; 1998. p. 467-84.
58. Smith JL, Hodges RE. Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and nonsmokers. Ann N Y Acad Sci. 1987;498:144-52.
59. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin e and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994.
60. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: More ore to be mined. Nature Reviews Cancer. 2013.
61. Ullah MF, Bhat SH, Hussain E, Abu-Duhier F, Ahmad A, Hadi SM. Ascorbic acid in cancer chemoprevention: translational perspectives and efficacy. Curr Drug Targets. 2012.

CAPÍTULO **15**

Vitamina B1 (tiamina)

Vanuska Lima da Silva
Fernanda Camboim Rockett
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 clássica da deficiência de tiamina (beribéri) que acomete o sistema nervoso periférico 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 cardiopatia.[5]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.[2,5,6,18]

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 μmol/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 B1 ou na excreção urinária. Contrariamente, a absorção passiva das alitiaminas solúveis em lipídios não é limitada.[1]

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 significativa 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. Nos tecidos, a concentração de tiamina é variável, sem armazenamento apreciável. 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.

FUNÇÕES METABÓLICAS DA TIAMINA

A tiamina desempenha um papel importante no metabolismo de carboidratos e função neural.

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.

QUADRO 15.1 Situações que interferem na demanda metabólica da tiamina[5]

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 gastrintestinal, diarreia, vômitos
Aumento da eliminação da tiamina	Diálise e diuréticos de alça

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 aceptor 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-hidroxietil. Esta reage com um aceptor 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

Na Tabela 15.1 pode-se verificar o conteúdo de tiamina em alguns alimentos. Apesar de não serem as mais ricas, os grãos integrais são importantes fontes da vitamina. As EARs e RDAs para a tiamina estão expostas Na Tabela 15.2, segundo estágio de vida e sexo. Tanto gestantes quanto lactantes necessitam de 1,4 mg de tiamina/dia.[8] 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.

TABELA 15.1 Conteúdos de tiamina (vitamina B1) em alimentos[19]

Alimentos	Peso (g)	Tiamina (mg)
Bisteca de porco grelhada	100	0,77
Cereal matinal de milho	100	0,76
Sardinha em conserva, óleo	100	0,42
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

TABELA 15.1 Conteúdos de tiamina (vitamina B1) em alimentos[19]

Alimentos	Peso (g)	Tiamina (mg)
Castanha-do-brasil	50	0,15
Amendoim cru	50	0,05
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 *cream cracker*	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, com sal	50	0,15
Arroz integral cozido	100	0,08
Aveia em flocos crua	100	0,55
Pão francês	50	0,20
Leite de vaca	200	0,08
Abacaxi	100	0,17

TABELA 15.1 Conteúdos de tiamina (vitamina B1) em alimentos[19]

Alimentos	Peso (g)	Tiamina (mg)
Atemoia	100	0,09
Carambola	100	0,12
Cupuaçu	100	0,37
Beterraba cozida	100	0,09
Frango cozido	100	0,10
Peito de frango assado	100	0,12

TABELA 15.2 Valores de DRIs para tiamina[8]

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		
14 – 50 anos	1,2	1,4

AI: ingestão adequada; EAR: necessidade média estimada; RDA: ingestão dietética recomendada.

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 cozimento.[5,17]

Alguns estudos têm demonstrado que o conteúdo de fibras dietéticas e os compostos fenólicos presentes nos alimentos interferem na biodisponibilidade da tiamina.[17,22,24] Além disso, a ingestão de alimentos crus com alto teor de tiaminase (crustáceos, brotos, microorganismos e alguns peixes) pode contribuir com a deficiência dessa vitamina, embora esse risco seja reduzido quando os alimentos são cozidos.[17] Por outro lado, a ingestão de frutas cítricas aumenta a biodisponibilidade da tiamina pelo teor de ácido cítrico e ascórbico.[17]

Um estudo que avaliou o teor de micronutrientes na alimentação da população brasileira encontrou ingestão média de 0,6 mg de tiamina/1.000 kcal entre 2008-2009.[10]

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 desenvolvida.[5]

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de deficiência de tiamina, dentre eles a desnutrição, síndrome de realimentação, cirurgia gastrintestinal e alcoolismo.[17]

A deficiência em tiamina afeta os sistemas nervoso e cardiovascular de maneira mais intensa e pode levar rapidamente à morte se não for corrigida. 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 neuropsiquiátrica 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 (doença não edematosa, mas com degradação muscular) 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 predispõem ao beribéri úmido (caracterizado pelo acúmulo de fluidos).[2,7,17] 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 diminuição 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 lática, 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.
- Tiaminases e antagonistas da tiamina também podem diminuir a biodisponibilidade da vitamina. Enzimas tiaminolíticas 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 gastrintestinal com microrganismos tiaminolíticos 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.

A obesidade por si só aumenta o risco de deficiência de tiamina, especialmente pelo baixo consumo de vegetais e alto de açúcares simples e alimentos processados, com prevalência estimada de 15,5% e 29% nos pacientes que procuravam a cirurgia bariátrica. Adicionalmente, alta taxa de deficiência de tiamina pós-cirurgia bariátrica foi relatada, particularmente associada ao *by-pass* gastrintestinal.[9,17]

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 carboidratos.[11]

Vários métodos são usados para avaliar o *status* de tiamina, incluindo a medição de tiamina urinária, concentração de tiamina total no sangue ou soro e medição da atividade da transcetolase eritrocitária (padrão ouro).

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 apotranscetolase 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, consequentemente, 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 gastrintestinal de tiamina e alterar seu metabolismo intermediário.[5]

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 casos.[16]

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 psicológicos.[15] 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 quimioterapia.[12]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 controverso.[12]

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/idosos.[23]

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.[14,21] A suplementação com tiamina e piridoxina tem sido associada com melhora na sobrevida destes pacientes.[20]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 paciente.[13,20]

TOXICIDADE

Por sua solubilidade em água, o excesso é rapidamente excretado na urina. 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 Hathcock,[7] 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 CJ, Heseker H. Human bioavailability of vitamins. Nutr. Res. Rev. 1994;7:93-128.
2. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press, 1997. p. 416-9.
3. Boros LG, et al. Thiamine supplementation to cancer patients: a double edged sword. Anticancer Res. 1998;18(1B):595-602.
4. Boros LG. Population thiamine status and varying cancer rates between wester, Asian and African countries. Anticancer Res. 2000;20(3B):2245-8.

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 ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
7. Hathcock JN. 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, 592p., 1998. Disponível em: http//www.nap.edu. Acesso em: 22 set. 2019.
9. Lonsdale D. Thiamin. Adv. Food Nutr. Res. 2018;83:1-56
10. Louzada M, et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. Rev. Saúde Pública. 2015;49(45).
11. Lucif JR, et al. Vitaminas: abordagem nutrológica no uso e no abuso. In: Lopes, AC. Diagnóstico e tratamento. 1. ed. Barueri: Manole, 2006. 1051p.
12. Lu'o'ng KVQ, Nguyên LTH. The role of thiamine in cancer: possible genetic and cellular signaling mechanisms. Cancer genomics & pro-teomics. 2013;10(4):169-85.
13. Lu'o'ng KVQ, Nguyên LTH. The role of thiamine in HIV infection. International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(4):221-7.
14. Mouly S, et al. Beri-beri and thiamine deficiency in HIV infection. Aids. 1996;10(8):931-2.
15. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken. Drug Saf. 1998;19:155-64.
16. Neufeld EJ, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a disorder of high affinity thiamine transport. Blood Cells Mol. Dis. 2001;27:135-8.
17. Polegato B, et al. Role of Thiamin in Health and Disease. Nutr. Clin. Pract. 2019;34(4):558-64.
18. Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 381-90.
19. [TACO] Tabela Brasileira de Composição de Alimentos/Nepa – Unicamp. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: Nepa – Unicamp, 2011. 161p.
20. Tang AM, Graham NMH, Saah AJ. Effects of micro-nutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection. Am. J. Epidemiol. 1998; 143(12):1244-56.
21. Tattevin P, et al. Confusion, memory disorders, and ophthalmoparesis in a patient with Aids. Lancet. 2006;367:368.
22. Vannucchi H, Cunha S. Vitaminas do complexo B: tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina e ácido pantotênico. Ilsi Brasil, p.1-10, 2009.
23. Walter M, Marchezan E, Avila LA. Arroz: composição e características nutricionais. Cien Rural. 2008;38(4):1184-92.
24. Zhang G, et al. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. The Journal of Nutrition. 2013;143(1):53-8.

CAPÍTULO **16**

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. Isso 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 mononucleotídio (FMN) e da flavina adenina dinucleotídio (FAD), e ela também pode ser encontrada na natureza sob sua forma livre.

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 dessa riboflavina e de outras vitaminas, além dos estoques nos próprios colonócitos.

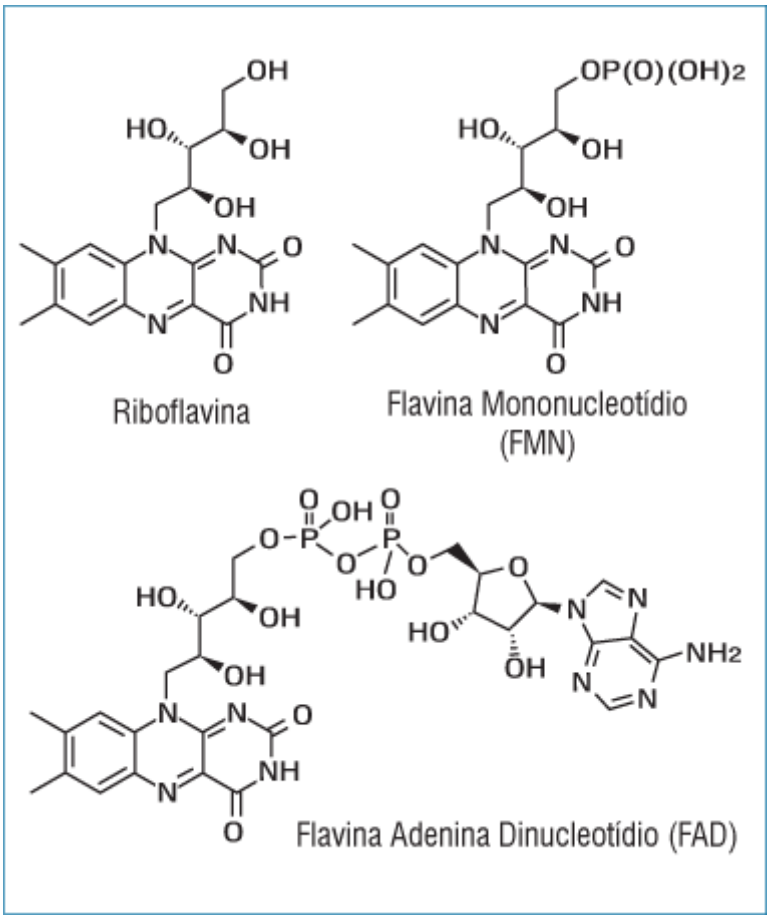


FIGURA 16.1 Fórmula molecular da riboflavina e derivados.

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 gastrintestinal, 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 glutationa 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 na Tabela 16.1, segundo estágio de vida e sexo. Exercícios físicos podem aumentar as necessidades de riboflavina, assim como de piridoxina.

TABELA 16.1 Valores de DRIs para riboflavina[5]

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 (Tabela 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.

Fontes proteicas de alto valor biológico são fontes de riboflavina e de outras vitaminas do complexo B. A biodisponibilidade da riboflavina varia com o processamento do alimento. O branqueamento, a moagem, a fermentação e o refino de alimentos podem resultar em perdas da vitamina. A desidratação pela luz do sol para frutas e verduras pode foto-oxidar a riboflavina, dependendo da duração e da intensidade da exposição à luz solar. De maneira similar o leite e os produtos lácteos devem ser protegidos em embalagens opacas, especialmente da luz fluorescente de estabelecimentos comerciais, evitando não somente perdas em riboflavina, mas também em retinol, outra vitamina susceptível à luz UV.

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.

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 dessa 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.

TABELA 16.2 Conteúdo de riboflavina em alimentos (mg/100g)[3]

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
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 *cottage*	0,7	Abacate	0,1
Cavala cozida	0,5	Manga	0,1
Ovo cozido	0,5	Banana	0,1
Queijo *cheddar*	0,4	Morangos frescos	0,1
Marisco no vapor	0,4	Tofu	0,1

TABELA 16.2 Conteúdo de riboflavina em alimentos (mg/100g)[3]

Alimentos	mg/100g	Alimentos	mg/100g
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

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 realizada 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. Assim, alguns grupos estão mais sujeitos a uma menor ingestão de riboflavina: grávidas/lactantes e lactentes; crianças em idade escolar, pela menor ingestão de laticínios e carne; idosos, pela maior demanda com o envelhecimento e pela menor eficiência absortiva dos enterócitos; nos atletas, pelo consumo de riboflavina em vias metabólicas exigidas no exercício vigoroso; e nos transtornos alimentares, pela combinação frequente de menor ingestão alimentar e aumento de exercícios físicos.

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. Esse último sinal é a única lesão da ariboflavinose cujas bases bioquímicas são conhecidas. A

glutationa é importante para a manutenção da claridade normal do cristalino nas lentes e a glutationa redutase é uma flavoproteína particularmente sensível à depleção de riboflavina.

Fotólise 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.

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 esse mecanismo de ação está pautada no fato de que o Fe, para ser transportado pela transferrina, necessita estar na forma de Fe^{3+}, portanto, deveria, para ser liberado da ferritina (forma de reserva de Fe), ser oxidado da forma Fe^{2+} para Fe^{3+}, sendo essa reação catalisada por uma enzima dependente de flavina. Portanto, na deficiência 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.[2] 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 medicamentos/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 essa 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. Bates[1] sugeriu que a riboflavina eritrocitária reflete mais a saturação dos tecidos, mas há poucos estudos para estabelecer valores de depleção e de deficiência. A glutationa 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 glutationa-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 glutationa 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 deidrogenase (favismo), há aparente proteção da glutationa redutase eritrocitária, portanto mesmo na deficiência em riboflavina não há perda do cofator, e o coeficiente de ativação da glutationa 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 glutationa 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 glutationa 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 Cromatograph*) 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 do indivíduo 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. 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).

Uma síndrome rara resultante do uso de um grupo de antirretrovirais usados para tratar o HIV (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors* – NNRTI) pode causar deficiência da vitamina e o tratamento é feito por suplementação da vitamina e descontinuidade da droga.

O uso local da riboflavina é utilizado na ectasia corneal, um estreitamento da córnea que acaba resultando em sua protusão e é tratada por uma reticulação das fibras da córnea. Nesse procedimento o epitélio superficial é removido e 0,1% de riboflavina é aplicada localmente por 30 minutos, e por mais 30 minutos há aplicação de luz UVA.

Revisões que abordam o uso de riboflavina como um nutriente neuroprotetor são cada vez mais frequentes e atestam seus efeitos especialmente contra a neuroinflamação, formação de espécies reativas de oxigênio, a excitotoxicidade do glutamato e do óxido nítrico, agentes envolvidos na fisiopatologia de várias doenças neurológicas, incluindo as por disfunções mitocondriais e as neurodegenerativas, como esclerose múltipla, doença de Parkinson e doença de Alzheimer, além das dores de cabeça como a enxaqueca.

A maior parte da produção científica ainda se limita aos estudos experimentais, mas alguns estudos clínicos oferecem avaliações de doses terapêuticas para certas condições. Para a profilaxia da enxaqueca, a Academia Americana de Neurologia considera o tratamento com riboflavina para diminuição do número de crises. Estudos clínicos em crianças e adultos encontraram redução de 59% na frequência de crises com o uso de doses próximas a 400 mg/dia de riboflavina.

A deficiência múltipla em Acil-CoA (RR-MADD), responsiva à riboflavina, é uma doença genética com várias manifestações clínicas e diversos graus de gravidade. O fenótipo mais comum é o tipo 3 (RR-MAD), quase sempre associado com mutações em uma flavoproteína transportadora de elétrons, a ETFDH. A suplementação de riboflavina, de 50 a 100 mg (3 vezes ao dia), quase sempre resulta em melhora clínica, associada a uma dieta pobre em gordura e evitando longos períodos de jejum. Mais estudos serão necessários para esclarecer os vários efeitos patológicos de cada mutação dessa flavoproteína, mas o uso precoce da vitamina pode evitar crises metabólicas mais graves em boa parte dos casos.

A ação da riboflavina na ativação da piridoxina e o envolvimento de ambas no metabolismo da homocisteína não deve ser desprezada como via plausível também na fisiopatologia de doenças neurológicas. Qualquer acúmulo em homocisteína por insuficiência vitamínica pode gerar consequências neurológicas.

TOXICIDADE

Em virtude de sua baixa solubilidade e da limitada absorção pelo trato gastrintestinal, 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 Hathcock,[4] 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. Bates CJ. Flair concerted action on 10 status papers: riboflavin. Int. J. Vit. Nutr. Res. 1993;63:274-7.
2. Greb A, et al. Vitaminspur. In: Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press; 1997. p. 79-80.
3. Hands ES. Nutrients in Food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
4. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition; 1997.
5. [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.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Allen LH. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. Advances in Nutrition. 2012;3(3):362-9.

American Society for Nutrition. Riboflavin. Adv Nutr. 2016;7:973-5.

Angelini C, Pennisi E, Missaglia S, Tavian D. Metabolic lipid muscle disorders: biomarkers and treatment. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2019 Apr 22;12.

Barreto SAJ, et al. Análise nutricional e complementação alimentar de uma cesta básica derivada do consumo. Revista Saúde Pública. 1998;32(1):29-35.

Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press; 1997. p. 416-9.

Depeint F, et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. Chem. Biol. Interact. 2006;163(1):94-112.

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. 2012;21(51):12960-90.

Gariballa S, Forster S, Powers H. Riboflavin Status in Acutely Ill Patients and Response to Dietary Supplements. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2009;33(6):656-61.

Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Nova York: Oxford University Press; 1990. p. 527-32.

Hoey L, Mcnulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: A systematic review. The American Journal of Clinical Nutrition. 2009;89:1960-80.

Koch TR, Finelli FC. Prostoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. Gastroenterol. Clin. North Am. 2010;39(1):109-24.

Ma AG, 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. 2010:1-7.

Marashly E, Bohlega SA. Riboflavin Has Neuroprotective Potential: Focus on Parkinson's Disease and Migraine. Front Neurol. 2017;8:333.

Mcnulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. British Journal of Nutrition. 2008;99, suppl. 3:S48-S54.

Naghashpour M, Jafarirad S, Amani R, Sarkaki A, Saedisomeolia A. Update on riboflavin and multiple sclerosis: a systematic review. Iran J. Basic Med. Sci. 2017 Sep;20(9):958-66.

Odi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. Am. Fam. Physician. 2006;73(1):72-8.

Padovani RM, et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. Rev. Nutr. 2006;19(6):741-60.

Peechakara BV, Gupta M. Vitamin B2 (Riboflavin). StatPearls Publishing LLC; 2019.

Petteys BJ, Frank EL. Rapid determination of vitamin B2 (riboflavin) in plasma by HPLC. Clin. Chim. Acta. 9 set. 2010.

Powers HJ, Corfe BM, Nakano E. Riboflavin in development and cell fate. Subcellular Biochemistry. 2012;56:229-45.

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. 2014;73(1):47-56.

Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. Biochem. J. 2011;437(3):357-72.

Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: An update. Curr. Opin. Gastroenterol. 2006;22(2):140-6.

Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. J. Infect. Dis. 2000;182:S37-S53.

Strain JJ, et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. Proc. Nutr. Soc. 2004;63(4):597-603.

Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and Supplements in the Management of Migraine Headaches. The Clinical Journal of Pain. 2009;25:446-52.

Udhayabanu T, Manole A, Rajeshwari M, Varalakshmi P, Houlden H, Ashokkumar B. Riboflavin Responsive Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. J. Clin. Med. 2017 May 5;6(5).

Woolf K, Manore MM. B-vitamins and exercise: does exercise alter requirements? Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. 2006;16(5):453-84.

CAPÍTULO **17**

Vitamina B6

Carla Cristina de Morais
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 medicamentosas.[28]

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. A vitamina B6 atua 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 frequentemente 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 queilose.[28]

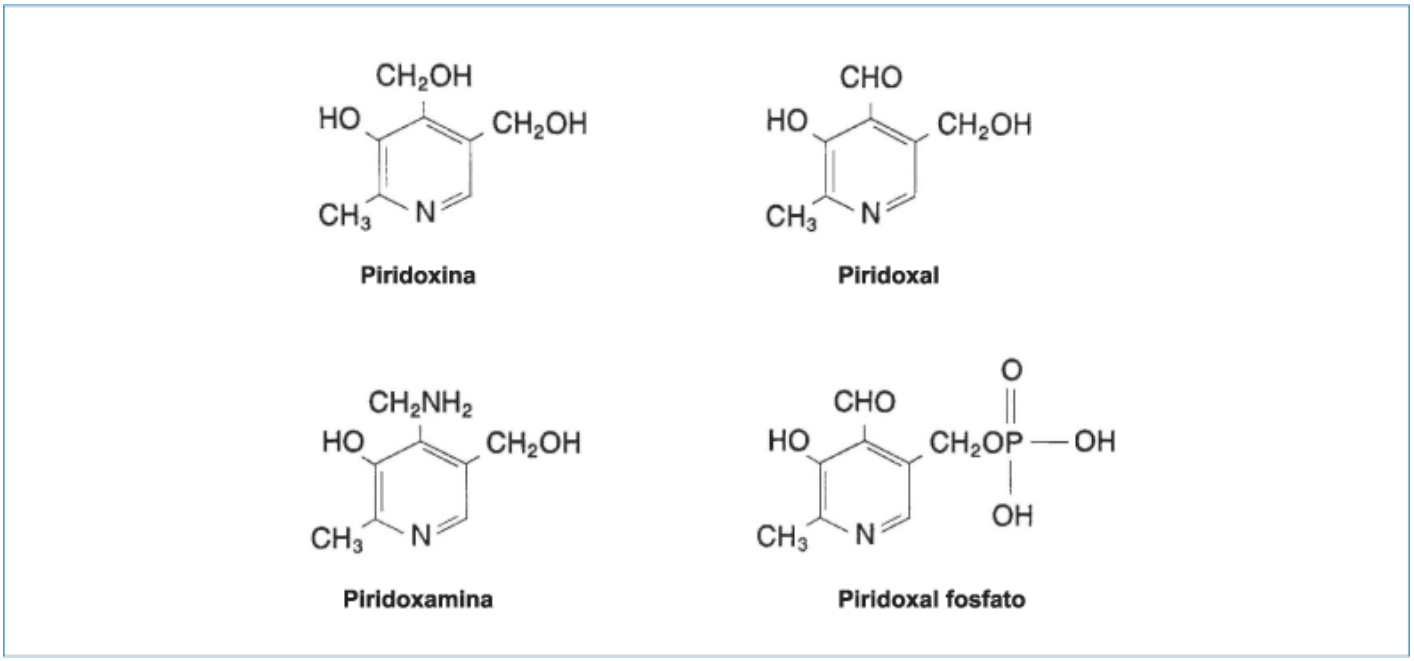


FIGURA 17.1 Formas da vitamina B6.

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 aminoácidos.[21] O 4-ácido piridóxico é o principal produto final do metabolismo da B6 em humanos e é biologicamente inativo.[15]

BIODISPONIBILIDADE

Conforme já mencionado 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-glicosídio, 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 glicosídio e a piridoxina. A piridoxina-5'-β-D-glicosídio atua como um inibidor transitório fraco da utilização metabólica da piridoxina ingerida, provavelmente por inibição competitiva do transporte de piridoxina nos tecidos.[11]Produtos da reação do piridoxal com a lisina em proteínas que foram superaquecidas também podem reduzir a biodisponibilidade da vitamina B6.[8]

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 apresentaram os seguintes resultados para 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%.[28]

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 resultar no decréscimo nas concentrações de vitamina B6; entretanto, não se recomenda estimar as necessidades com base na ingestão proteica.[15]

Interações medicamentosas, alcoolismo e gravidez

Alguns fármacos 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, o que diminui a captação de piridoxal pelas células. Gestantes que apresentam pré-eclâmpsia ou eclâmpsia também têm concentrações plasmáticas menores de piridoxal fosfato e, portanto, necessitam de maiores quantidades dessa vitamina.[8,15]

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 das fontes alimentares se inicia com a hidrólise das formas fosforiladas no lúmen intestinal, que posteriormente serão absorvidas por difusão

passiva. Dados obtidos 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 ainda não estão totalmente elucidados.[27]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 dessa vitamina, predomina o transporte passivo.[32] A maioria da piridoxina ingerida é liberada para a circulação portal como piridoxal, após desfosforilação na superfície serosa. Diferentemente de outras vitaminas do complexo B, não parece haver limite para a absorção de vitamina B6, visto que doses extremamente altas são bem absorvidas.[15]

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.[8,15,21,27]

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.[28]

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 hidrolisada 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.[4,8,15,21,28]

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 grosso.[14]

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 o PMP; sendo que o PMP 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 catálise.[15]

O PLP tem papel bem definido no metabolismo lipídico, como coenzima na descarboxilação da fosfatidilserina, resultando na formação da fosfatidiletanolamina e, posteriormente, da fosfatidilcolina. Há alguma evidência de que o PLP esteja envolvido no metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados, com base 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.[15,21]

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 ocorrem 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 do componente vitamínico 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 em ácido delta-pirrolino-5-carboxílico, o qual é então convertido em prolina. Alterações nessa enzima provocam *atrofia giratória da coroide e retina*, uma doença autossômica recessiva que afeta indivíduos de todas as idades. A doença é caracterizada por degeneração coriorretinal lenta e progressiva que resulta em 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 coroide e retina revelou a presença do polimorfismo G710A (Gly237Asp; rs386833616) no gene da OAT. Esse paciente, tratado com vitamina B6 durante 18 anos, apresentou estabilização do quadro de comprometimento visual e concentrações séricas normalizadas de OAT.[24]
- Cistationina beta-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 metanálise, a presença do polimorfismo 844ins68 (rs72058776) no gene da enzima CBS foi associada ao maior risco de acidente vascular cerebral.[7]

  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 nas mitocôndrias 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 prazo.[12]
- 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-hidroxiantranílico, 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 gama-aminobutírico, o neurotransmissor inibitório mais importante no sistema nervoso central (até um terço das sinapses cerebrais utilizam o ácido gama-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 gama-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 gama-aminobutírico.

- Gama-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. 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 dessa enzima nos peroxissomos, de acordo com resultados de um estudo experimental com células animais que apresentam alterações genéticas no gene da AGT.[9]
- 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.
- Beta-alanina beta-cetoglutarato transaminase – é envolvida na formação de semialdeído malônico a partir da beta-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 dessa 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 indivíduo.[16]
- 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 suscetibilidade de discinesia tardia e polimorfismos em genes que codificam a dopamina e a 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 gama-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 de as 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 lisina.[30]

  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 de a 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 piridoxina.[3]

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 Cidlowski,[1] 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 resulta no 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 desses 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 valor 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 transmembrana mitocondrial.[17] 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 angiogênese.[20]

Ainda com relação aos efeitos anticancerígenos, Plais et al.[25]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: 1) controles; 2) tratadas com 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5 ou 10 mM de

piridoxina; e 3) 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 fosforilase. 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 p53.[22] Já em relação ao câncer de pulmão, os biomarcadores de vitamina B são considerados bons preditores do risco desse 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 pulmão.[33]

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 IOM,[15] as RDAs para adultos foram derivadas de 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 elevada.[15]

Há algumas tentativas de se estimar as recomendações de vitamina 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 encontra-se na glicogênio fosforilase do músculo esquelético, com um *turnover* relativamente lento. Com base em estudos com traçadores de meias-vidas mais longas, Coburn[6]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.[15]

Uma primeira aproximação para o estabelecimento das necessidades de vitamina 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 antivitamínica, e poderia, portanto, resultar em recomendação aparente maior. As ingestões recomendadas para vitamina B6 estão listadas na Tabela 17.1 e as fontes alimentares na Tabela 17.2.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA B6

A deficiência clínica em B6 é rara. A vitamina é bem distribuída nos alimentos e a microbiota 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.[8,21]

TABELA 17.1 Ingestões de referência da vitamina B6[15]

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

TABELA 17.1 Ingestões de referência da vitamina B6[15]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	AI*/RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
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.

TABELA 17.2 Conteúdos de vitamina B6 em alimentos[13]

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

TABELA 17.2 Conteúdos de vitamina B6 em alimentos[13]

Alimentos	Peso (g)	Vitamina B6 (mg)
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
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
Iogurte com pouca gordura	245	0,12
Vagem cozida	80	0,12

TABELA 17.2 Conteúdos de vitamina B6 em alimentos[13]

Alimentos	Peso (g)	Vitamina B6 (mg)
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 *cottage*	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
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

gama-aminobutirato, ou pelo acúmulo de metabólitos anormais do triptofano no cérebro, o que ocorre na deficiência em vitamina B6.[15]

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 alguns tipos de câncer dependentes de hormônio, como os 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.[33]

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.[28,31]

Excreção urinária de vitamina B6

Parte da vitamina B6 biologicamente ativa é excretada na urina, e vários estudos analisaram o estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina por análise microbiológica da excreção. Entretanto, é difícil interpretar os resultados dessa medida, embora a excreção esteja diminuída na deficiência.[28]

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.[28]

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. Verificou-se aumento na excreção urinária de ácido xanturênico após a sobrecarga de triptofano, e normalização após a administração de uma dose relativamente alta de B6.[26]

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 triptofano só é normalizado pela administração de suplementos de B6 na ordem de 20 a 50 mg/dia, valor 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 dos indivíduos relativo à vitamina B6.[29]

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 sexo; indivíduos afrodescendentes apresentam concentrações plasmáticas mais baixas de PLP e concentrações plasmáticas de homocisteína 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 eficiente.[15] É provável que essa 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 variante.[10] Kelly et al.[19] estudaram 320 indivíduos (180 casos e 140 controles); entre os casos, 171 apresentaram acidente vascular cerebral isquêmico e nove, acidente 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 84,1 nmol/L, respectivamente), evidenciando associação inversa muito significativa entre PLP e acidente vascular cerebral, 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.[18] 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

A atividade de transaminase representa um teste bioquímico funcional que permite obter informações sobre o estado de deficiência ou o 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 do indivíduo em relação à vitamina B6.[28]

Na Tabela 17.3 são apresentados os índices do estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina B6.

TABELA 17.3 Índices do estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina B6[5]

	Valores adequados
Vitamina B6 total no plasma	> 40 nmol (10 µg)/L
Piridoxal fosfato no plasma	> 30 nmol (7,5 µg)/L
Coeficiente de ativação eritrócito alanina aminotransferase	< 1,25

TABELA 17.3 Índices do estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina B6[5]

	Valores adequados
Coeficiente de ativação eritrócito aspartato aminotransferase	< 1,80
Eritrócito aspartato aminotransferase	> 0,13 unidade/L
Ácido 4-piridóxico na urina	> 3,0 µmol/24 horas
	> 1,3 mmol/mol creatinina
Total de vitamina B6 na urina	> 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 com concentrações entre 25 e 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.[14,15,21]

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.[14,15,21]

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 gestacional, e como antidepressivo.[14,15,21]

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.[8,15]

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.[15]

Segundo Hathcock,[14] 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.

ASPECTOS ATUAIS

A vitamina B6 está envolvida em diversos processos metabólicos aos quais algumas alterações podem estar associadas, inclusive, à fisiopatologia do câncer. Uma revisão sistemática com estudos observacionais e de intervenção investigou a possível relação entre a ingestão de vitamina B6, as concentrações sanguíneas de sua forma bioativa (PLP) e o risco de qualquer tipo de câncer. Além disso, realizou-se metanálise dos ensaios clínicos segundo as categorias de ingestão de vitamina B6 ou concentrações sanguíneas de PLP (acima e abaixo do recomendado). Foram incluídos 121 estudos observacionais (1.924.506 casos e 96.436 controles) e nove ensaios clínicos randomizados (34.911 indivíduos e 2.539 casos). O consumo alimentar de vitamina B6 foi associado ao menor risco para todos os tipos de câncer, com ênfase para aqueles com localização gastrintestinal. Por outro lado, concentrações elevadas de PLP foram associadas positivamente com o risco para desenvolver todos os tipos de câncer, sobretudo para aqueles gastrintestinais. Ainda que os estudos epidemiológicos apontem o potencial do consumo da vitamina B6 na redução do risco de câncer, bem como as concentrações sanguíneas de PLP aplicadas como biomarcador para câncer, principalmente os gastrintestinais, vale ressaltar que os resultados ainda são inconclusivos em relação ao papel dessa vitamina na proteção tumoral e como um indicador de consumo de outros micronutrientes que apresentam potencial protetor em relação à carcinogênese.[23]

Outro aspecto interessante acerca do papel metabólico da vitamina B6 é sua atuação no processo inflamatório. Nessas condições, o organismo apresenta menores concentrações plasmáticas e hepáticas de PLP e mantém os valores quase inalterados nos músculos e eritrócitos, o que indica que os marcadores funcionais dessa vitamina estão preservados. Evidências clínicas apontam que o consumo adequado ou a suplementação de vitamina B6 contribui para a adequação das funções inflamatórias, em que há o direcionamento desse cofator para os sítios de inflamação. O desafio atual é elucidar quais reações metabólicas estão associadas à formação de mediadores inflamatórios.[28]

Nota-se, assim, que a piridoxina é um micronutriente importante na manutenção de funções fisiológicas, sobretudo associadas ao metabolismo dos macronutrientes, com ênfase para as proteínas, e na produção de energia. Destaca-se, atualmente, outros papéis metabólicos da vitamina B6 que devem ser investigados a fim de nortear a compreensão das doenças e condições crônicas, como o câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allgood VA, Cidlowski JA. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. J. Biol. Chem. 1992;267:3819-24.
2. Allgood VA, et al. Vitamin B6 influences glucocorticoid receptor-dependent gene expression. J. Biol. Chem. 1990;265:12424-33.
3. Ames BN, 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. 2002;75:616-58.
4. Bates CJ, Heseker H. Human bioavailability of vitamins. Nutr. Rev. 1994;7:93-128.
5. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press; 1997. p. 416-9.
6. Coburn SP. Location and turnover of vitamin B6 pools and vitamin B6 requirements of humans. Annals of the New York Academy of Sciences. 1990;585:76-85.
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. 2012;312:26-30.

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. Acesso em: 15 abr. 2015.
9. Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. Biochim. Biophys. Acta. 2013;1832:1776-83.
10. Franco RF, et al. Heterogeneous ethnic distribution of the 844ins68 in the Cysthationine B Synthase gene. Hum. Hered. 1998;48:338-42.
11. Gregory JF. Bioavailability of vitamin B6. Eur. J. Clin. Nutr. 1997;51(suppl. 1):S43-S48.
12. Gupta SK, et al. Congenital sideroblastic anemia: a report of two cases. Indian. J. Pathol. Microbiol. 2009;52:424-6.
13. Hands ES. Nutrients in Food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
14. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition; 1997.
15. [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. Acesso em: 15 abr. 2015.
16. Kaluzna-Czaplinska J, et al. A focus on homocysteine in autism. Acta Biochim. Pol. 2013;60137-42.
17. Kannan K, Jain SK. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H2O2-treated U937 monocytes. Free Rad. Biol. Med. 2004;36(4):423-8.
18. Kelly PJ, et al. Inflammation, homocysteine, and vitamin B6 status after ischemic stroke. Stroke. 2004;35:12-5.
19. Kelly PJ, 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. 2003;3:e51-e54.
20. Komatsu S, et al. Antitumor effect of vitamin B6 and its mechanisms. Biochim. Biophys. Acta. 2003;1647:127-30.
21. Leklem JE. Vitamina B6. In: Shils ME, 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. 2015;79:124-9.
23. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B6 and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis. J. Natl. Cancer Inst. 2017;109(3):1-9.
24. Ohkubo Y, et al. Vitamin B6-responsive ornithine aminotransferase deficiency with a novel mutation G237D. Tohoku. J. Exp. Med. 2005;205:335-42.
25. Plais DC, et al. Vitamin B6 inhibits the growth of human pancreatic carcinoma. Nutr. Res. 2003;23:673-9.
26. Rose DP. Excretion of xanthurenic acid in the urine of women taking progestogen-oestrogen preparations. Nature. 1966;210(5032):,196-7.
27. Said HM. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water soluble vitamins. Annu. Rev. Physiol. 2004;66:419-46.
28. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2. ed. CRC-Press; 1999.
29. Ueland PM, Mccann A, Midttun Ø, Ulvik, A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. Mol Aspects Med. 2017;53:10-27.
30. Van Karnebeek CD, Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. Curr. Treat. Options. Neurol. 2015;17:335.
31. Wolters M, et al. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid elderly German women. Am. J. Clin. Nutr. 2003;78:765-72.
32. Zielinska-Dawidziak M, et al. Transport of high concentration of thiamin, riboflavin and pyridoxine across intestinal epithelial cells Caco-2. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2008;54:423-9.
33. Zuo H, et al. Markers of vitamin B6 status and metabolism as predictors of incident cancer: The Hordaland Health Study. Int. J. Cancer. 2014;1-8.

CAPÍTULO 18

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 se referir à 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 (Trp) 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 como decorrente 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.[2,37]

NIACINA DOS ALIMENTOS E BIODISPONIBILIDADE

Em humanos, a niacina é obtida de fontes dietéticas ou sintetizada a partir do triptofano, sendo 2% do Trp dietético convertido em niacina pela via da quirunenina, principalmente no fígado. Em condições em que o metabolismo de triptofano esteja normal, a ingestão desse aminoácido adequada, e as necessidades de proteínas alcançadas, acredita-se que a síntese endógena seja capaz de suprir as necessidades dessa vitamina.[11,17]

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 glicohidrolase, 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 10% da quantidade presente pode ser biodisponível. 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.

Nas Tabelas 18.1 e 18.2 estão os valores de niacina e de niacina mais triptofano, como equivalentes de niacina (EN), em alguns alimentos.

TABELA 18.1 Conteúdo de niacina em alimentos[20]

Alimentos	mg/100 g	Alimentos	mg/100 g
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

TABELA 18.1 Conteúdo de niacina em alimentos[20]

Alimentos	mg/100 g	Alimentos	mg/100 g
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

Fonte: Hands[20]

TABELA 18.2 Conteúdo de equivalentes de niacina em alimentos (EN)

Alimentos	mg/100 g	Alimentos	mg/100 g
Levedo de cerveja	38,1	Semente de girassol	5
Carne de frango magra	19,8	Queijo *cheddar*	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 *diet*	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 *cottage*	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

TABELA 18.2 Conteúdo de equivalentes de niacina em alimentos (EN)

Alimentos	mg/100 g	Alimentos	mg/100 g
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

TABELA 18.2 Conteúdo de equivalentes de niacina em alimentos (EN)

Alimentos	mg/100 g	Alimentos	mg/100 g
Cogumelo cru	5,1	Iogurte com pouca gordura	0,6

EN: niacina + triptofano/60.
Fonte: Hands[20]

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. NAD participa de cerca de 400 reações catabólicas, como glicólise, no ciclo de Krebs, oxidação do etanol, entre outras. Nesses processos, a energia liberada pela oxidação de substratos é conservada por esses carreadores, que também doam esses elétrons em reações anabólicas. O NAD(P) participa em aproximadamente 30 dessas reações, incluindo defesa oxidativa e metabolismo endobiótico e xenobiótico do citocromo P450. 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 beta-N-glicosídica da NAD e catalisar a transferência de unidades de ADP-ribose da coenzima para proteínas aceptoras ou para a própria enzima e atuar em cascatas de sinalização celular regulando expressão gênica, sinalização de cálcio intracelular, secreção de insulina, reparo de DNA, progressão de ciclo celular, apoptose e envelhecimento.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO DA NIACINA[2,25,39]

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. Muitos transportadores parecem estar envolvidos na captação da niacina pelos enterócitos, sendo o transportador-3 aniônico orgânico humano (hOAT-3) o mais reconhecido, pelo transporte de concentrações fisiológicas dessa vitamina. Em altas doses farmacológicas de ácido nicotínico, o transportador de monocarboxilato acoplado ao sódio (SLC5A8 ou SMCT1) é ativado. 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 *N*1-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 por causa do 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 niacina.[2]

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 pelagra 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. Acredita-se que o defeito esteja na síntese prejudicada da poli-ADP-ribose em resposta aos danos no DNA induzidos pela radiação UV. 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. Os sintomas também parecem ser causados pela formação inadequada da ADP-ribose cíclica e ácido niacínico adenina dinucleotídeo fosfato (NAADP+), levando à sinalização neural de cálcio alterada, fundamental para o funcionamento do sistema nervoso.

Além da baixa ingestão de niacina e triptofano, a deficiência de outros nutrientes, como a riboflavina, a vitamina B6, o zinco e o ferro, pode contribuir para o surgimento da pelagra por serem cofatores de enzimas envolvidas no metabolismo do triptofano, pela via das quinureninas. Carpenter e Levin,[5] 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, ou em vitamina B6 (com diminuição da atividade de quinureninase), cofatores na conversão de triptofano a ácido nicotínico, poderia também ser determinante 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 pode contribuir para a pelagra. Vannucchi e Moreno[42] 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 *N*1-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 em virtude do 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 portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), especialmente aqueles apresentando episódios frequentes de diarreia. Monteiro et al.[31] encontraram menor excreção urinária de *N1*-metilnicotinamida nesse grupo quando comparado a portadores do vírus sem diarreia, mas excreção semelhante ao grupo sem HIV com pelagra. A excreção desse 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.

Ainda, anorexia nervosa, câncer, quimioterapia e distúrbios gastrintestinais, como a doença de Crohn, aumentam o risco de deficiência dessa vitamina.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM RELAÇÃO À NIACINA[12,13,38,41]

Atualmente, o método mais utilizado para avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação à niacina baseia-se na medida da excreção urinária de *N*1-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 *N*1-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 *N*1-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 medidas urinárias de *N*1-metilnicotinamida e *N*-metil-2-piridona-5-carboxamida. Fu et al.[12]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 de indivíduos em relação ao nutriente. Estudos recentes encontraram correlação positiva entre a soma dos metabólitos urinários de nicotinamida (*N*1-metil-2-piridona-5-carboxamida, *N*1-metil-4-piridona-3-carboxamida e *N*1-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[23,24]

Todas as estimativas de recomendações de ingestão para niacina são baseadas em estudos desenvolvidos na década de 1950, mas há excelente concordância 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 na Tabela 18.3, de acordo com sexo, idade e estágio de vida.

TABELA 18.3 Valores de DRIs para niacina[23]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças			

TABELA 18.3 Valores de DRIs para niacina[23]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
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
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 Nutrition,[7,21] 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 na Tabela 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.[33]

USO FARMACOLÓGICO E TOXICIDADE DA NIACINA[4,6,18,19,27,34,35,36,44]

Para tratamento da pelagra, doses fisiológicas de ácido nicotínico (15-20 mg/dia) e nicotinamida (300 mg/dia) são efetivas.[34,42,43] O ácido nicotínico é utilizado clinicamente em altas doses (1 a 3 g/dia) como agente hipolipemiante. Esse efeito envolve inibição da mobilização e lipólise de ácidos graxos livres; redução da síntese hepática de triglicerídeos e secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL); inibição da conversão de VLDL em lipoproteína de baixa densidade (LDL); aumento nas concentrações séricas de HDL; gatilho para conversão de LDL pequenas e densas para moléculas grandes e de baixa densidade; e aumento da apolipoproteína A1. 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 Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017)[10] sugere o uso de ácido nicotínico, excepcionalmente, em pacientes com HDL-C baixo isolado, com ou sem hipertrigliceridemia, e como alternativa aos fibratos e estatinas (em pacientes intolerantes) ou em associação com esses fármacos em portadores de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista. Em relação à tolerabilidade, recomendam formulações de liberação intermediária, iniciando-se com doses de 500 mg ao dia e aumento gradual de 250 mg, em intervalos de 4 semanas, até alcançar a prescrição (1 a 2 g/dia). Essa posologia auxilia na prevenção de efeitos adversos como rubor e prurido, mas também parece prevenir alterações gastrintestinais, hiperglicemia e hiperuricemia. No entanto, os resultados de dois grandes estudos clínicos randomizados AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*)[3] e HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*)[26]não demonstraram benefícios clínicos em termos de redução de risco de ataque cardíaco ou enfarto com uso prolongado de niacina. Com base em dados como esses, as diretrizes para tratamento de dislipidemias, propostas pela *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Atherosclerosis Society* (EAS),[28] em 2019, alegam que nenhuma medicação contendo ácido nicotínico está aprovada na Europa. Nos Estados Unidos, as diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association (2018/2019)[16] também não incluem a niacina como opção de tratamento para redução de LDL-c.

Além disso, alguns trabalhos demonstraram que a niacina pode aumentar a glicemia de jejum e a resistência à insulina. 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 hepatoxicidade é rara com o uso de doses de até 2.000 mg/dia.

Portanto, é importante ressaltar atenção quanto à administração de niacina em grupos vulneráveis, como pacientes com história de icterícia ou doenças hepáticas, doenças na vesícula biliar, diabetes, gota ou úlcera péptica; contraindicação 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 demonstram que a niacina é capaz de auxiliar no controle da dislipidemia, especialmente por sua ação no aumento do HDL-colesterol, redução na concentração de triglicerídeos (TG) plasmáticos e ação moderada na redução do LDL-colesterol. Entretanto, estudos clínicos que avaliaram o uso de niacina

associada a estatinas por tempo prolongado não encontraram redução de eventos cardiovasculares, mesmo em pacientes com concentrações lipídicas controladas.[3,26,37]

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 nas concentrações de TG diminuiria a concentração de VLDL-colesterol e, consequentemente, de LDL-colesterol. A ação da niacina sobre os TG tem sido atribuída à redução das concentrações 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.[8,22]

Metanálise publicada em 2014[8] foi realizada com objetivo de investigar o efeito da niacina sobre os lipídios séricos, mas também sobre a glicemia em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). Ding, Li e Wen[8] 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 à 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. Além disso, apesar de melhorar marcadores de dislipidemia, aumento de glicemia em jejum, resistência à insulina e aumento da incidência de diabetes foram observados em ensaios clínicos randomizados.[15] Duas possíveis causas para esse efeito no metabolismo glicídico são discutidas: 1) o aumento nas concentrações de ácidos graxos livres (AGL) fora do tecido adiposo estaria ligado à resistência à insulina no tecido muscular; e 2) a estimulação de receptores acoplados à proteína G (GPR109a) mediada pela niacina aumentaria a captação de glicose pelas células intestinais, contribuindo diretamente para alterações nas concentrações glicêmicas. A administração aguda de niacina resulta em rápida redução nos ácidos graxos livres e reversão de uma possível resistência à insulina. No entanto, a exposição contínua a altas doses promove um efeito rebote, com sobrecarga lipídica e resistência à insulina associada.[30] Nesse sentido, tanto as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)[9] como da American Diabetes Association (2019)[1] não recomendam a utilização de ácido nicotínico para redução do risco cardiovascular e tratamento da dislipidemia no paciente com diabetes. Meyer-Ficca e Kirkland (2018)[30] sugerem que ajustes no tempo de administração da niacina possam preservar a sensibilidade à insulina, pois estudos experimentais demonstraram que infusão de niacina de forma intermitente manteve a redução das concentrações de ácidos graxos livres.

Por outro lado, estudo randomizado, cruzado, com 16 homens com síndrome metabólica (SM), a coadministração de niacina de liberação rápida com refeições ricas em lipídios e contendo diferentes composições de ácidos graxos (saturados, monoinsaturados, monoinsaturados (Mufas) + polinsaturados ômega 3 e sem lipídios) demonstrou que indivíduos com SM apresentaram respostas insulinêmicas e lipêmicas mais baixas e menor resistência à insulina pós-prandial quando receberam niacina em associação com refeições contendo Mufas ou Mufas + ômega-3 comparadas à refeição rica em gorduras saturadas. Esse estudo apresenta várias limitações, mas traz um olhar para a composição da dieta como ferramenta para contornar os efeitos adversos do uso da niacina no metabolismo glicídico.[32]

Estudos experimentais em animais também têm investigado a ação da niacina na doença renal crônica (DRC). 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 (TFG), por agir sobre o estresse oxidativo, a inflamação e a função endotelial, bem como na redução nas concentrações de fósforo sérico pela redução da absorção intestinal do fósforo dietético[40].

Com a progressão da DRC aparecem os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, sendo a hiperfosfatemia um fator de risco para o desenvolvimento de calcificação vascular, eventos cardiovasculares e aumento da mortalidade por induzir anormalidades endócrinas e metabólicas[29]. Dentre as drogas

atualmente utilizadas estão a nicotinamida e o ácido nicotínico, que atuam inibindo o transportador de fósforo dependente de sódio (NaPi2b ou Ntp2b) no intestino. Com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento com niacina (1.500 ou 2.000 mg) ou placebo em mudanças temporais em marcadores do metabolismo mineral, incluindo fosfato plasmático, fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e hormônio paratireoideno (PTH), Malhotra et al. (2018)[28] selecionaram 352 indivíduos com DCR nos estágios 3 e 4 (TGF < 60 ml/min por 1.73 m²) por 3 anos, cuja amostra fazia parte do estudo *AIM-HIGH Trial* (indivíduos com doença cardiovascular, baixo HDL e hipertrigliceridemia em uso de estatinas). O grupo randomizado para receber niacina apresentou redução estatisticamente significativa de fosfato sérico de 3,4 para 3,3 mg/dL, comparado ao aumento de 3,4 para 3,6 mg/dL no grupo placebo. No entanto, essa modesta redução não apresenta relevância clínica, e nenhum outro marcador do metabolismo mineral alterou-se (FGF23 e PTH). Dessa forma, os autores não apoiam o uso de niacina isolada com objetivo de prevenir doença cardiovascular em indivíduos com DRC, mas sugerem que estudos futuros sejam conduzidos associando niacina ou nicotinamida com ligantes de fosfatos ou outras terapias para reduzir as concentrações de fosfato plasmático, no intuito de contornar as desordens do metabolismo ósseo em pacientes com DRC.

Estudos recentes têm sido direcionados a investigar o papel da niacina no processo de envelhecimento. Experimentos *in vitro* demonstraram que a redução nas concentrações intracelulares de NAD induzem senescência em nível celular, causam aumento de espécies reativas de oxigênio e incidência de câncer. Evidências de que as concentrações de NAD reduzem com o avançar da idade levantaram também a hipótese de relação da niacina com doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, como doença de Parkinson, Huntington e Alzheimer, bem como outras doenças neurológicas, como depressão, migrânea e lesões isquêmicas. Esses estudos estão em fases experimentais em animais e em células, mas deverão abrir novas perspectivas para tratamento ou controle de doenças do sistema nervoso central.[14]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [ADA] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl. 1):S103-S123.
2. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press; 1997.
3. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. New England Journal of Medicine. 2011;365:2255-67.
4. Capuzzi MD, et al. Niacin dosing: relationship to benefits and adverse effects. Curr. Atheroscler. 2000;2:64-71.
5. Carpenter KJ, Levin WJ. A re-examination of the composition of diets associated with pellagra. J. Nutr., Filadélfia. 1985;115:543-52.
6. Cho K, Kim K, Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND. Niacin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and hypertension in rats with chronic renal failure. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2009;297:F106-F113.
7. [CRN] The Council for Responsible Nutrition. The safe use of supplements benefits good health. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition Leaflet; 1999.
8. 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. 2015;34(5):838-44.
9. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018/Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Clannad; 2017.
10. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq. Bras. Cardiol. 2017;109(2)Supl.:1-76.
11. Fenech M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). Food Chem. Toxicol., Oxford. 2002;40(8):1113-7.
12. Fu CS, et al. Biochemical markers for assessment of niacin nutritional status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan. J. Nutr., Filadélfia. 1989;119:1945-9.
13. 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. 2008;54:223-9.
14. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, et al. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. International journal of molecular sciences. 2019;20(4):974.
15. Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, et al. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2016;102:198-203.
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of American College of Cardiology. 2019:73:e285-350.

17. Guthrie HA, Picciano MF. Human nutrition. 7. ed. St Louis: Mosby Yearbook; 1995. p. 324-7.
18. Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. Current Opinion in Lipidology. 2007;18(4):415-20.
19. Guyton JR, Bays H E. Safety considerations with niacin therapy. Am. J. Cardiol. 2007;99(6A:22C-31C.
20. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
21. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety. Washington: Council for Responsible Nutrition; 1997.
22. Hernandez C, Molusky M, Li Y, et al. Regulation of hepatic ApoC3 expression by PGC-1beta mediates hypolipidemic effect of nicotinic acid. Cell. Metab. 2010;12(4):411-9.
23. [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.
24. Kamanna VS, Kashyap ML. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10. ed. Washington, D.C.: National Academy Press; 1989.
25. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. Am. J. Cardiol. 2008;101:20B-26B,.
26. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 2014;371:203-12.
27. Lin Y, Mousa SS, 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. 2010;6:73-85.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2019. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Malhotra R, Katz R, Hoofnagle AB, et al. The Effect of Extended Release Niacin on Markers of Mineral Metabolism in CKD. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 2018;13:36-44.
30. Meyer-Ficca M, Kirkland JB. Niacin. Advances in Nutrition. 2016;7(3):556-8.
31. Monteiro JP, da Cunha DF, Filho DC, et al. Niacin metabolite excretion in alcoholic pellagra and Aids patients with and without diarrhea. Nutrition. 2004;20(9):778-82.
32. Montserrat-de la Paz S, Lopez S, Bermudez B, et al. Effects of immediate-release niacin and dietary fatty acids on acute insulin and lipid status in individuals with metabolic syndrome. J. Sci. Food Agric. 2018 Apr;98(6):2194-2200. doi: 10.1002/jsfa.8704. Epub 2017 Nov 16.
33. Padovani RM, et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. Rev. Nutr. 2006;19(6):741-60.
34. Prakash R, Gandotra S, Singh LK, et al. A. Rapid Resolution of Delusional Parasitosis in Pellagra with Niacin Augmentation Therapy. Gen. Hosp. Psychiatry. 2008;30:581-4.
35. Rader DJ. Effects of nonstatin lipid drug therapy on high-density lipoprotein metabolism. Am. J. Cardiol. 2003;91:18E-23E.
36. Sanyal S, Karas RH, Kuvin JT. Present-day uses of niacin: effects on lipid and non-lipid parameters. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(11):1711-7.
37. Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;(6). DOI: 10.1002/14651858.CD009744.pub2.
38. 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. 2005;51:319-28.
39. Shils ME, et al. Modern Nutrition in Health and Disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 401-12.
40. Streja E, Kovesdy CP, Streja DA, et al. Niacin and Progression of CKD. American Journal of Kidney Disease. 2015;65(5):785-98.
41. 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. 2010;30:171-8.
42. Vannucchi H, Moreno FS. Interaction of niacin and zinc metabolism in patients with alcoholic pellagra. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1989;50:364-9.
43. World Health Organization; United Nations High Commissions for Refugees. Pellagra and Its Prevention and Control in Major Emergencies. World Health Organization; 2000.
44. Xydakis AM, Ballantyne CM. Combination therapy for combined dyslipidemia. Am. J. Cardiol. 2002;90:21K-29K.

CAPÍTULO 19

Ácido fólico

Denise Mafra
Lívia de Almeida Alvarenga

INTRODUÇÃO

Folato (vitamina B_9) 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. Essa 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 sulfassalazina, podem causar depleção dessa vitamina.

O ácido fólico consiste em uma pterina reduzida ligada ao ácido p-aminobenzoico, formando o ácido pteroico (Figura 19.1). O grupo carboxila da porção do ácido p-aminobenzoico é ligado por uma ligação peptídica a um alfa-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 (PteGlun). 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.

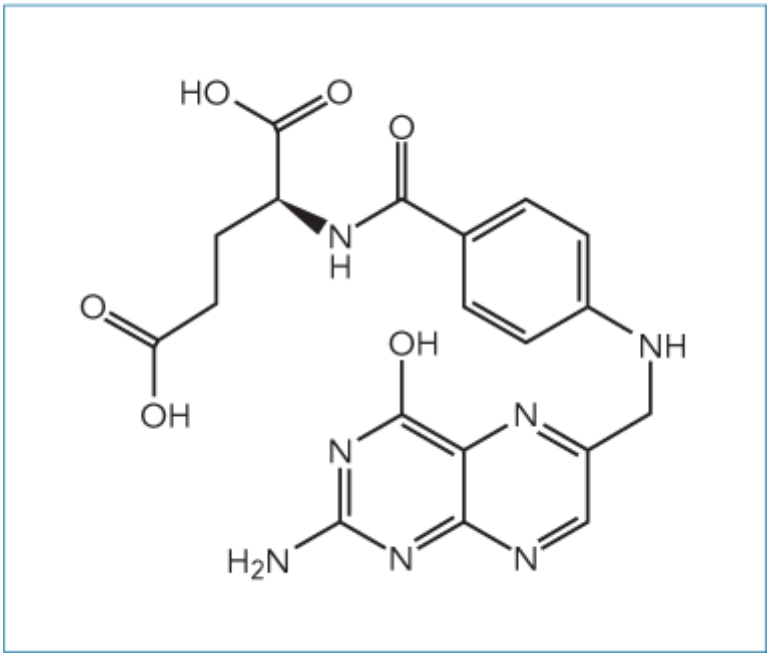


FIGURA 19.1 Estrutura química do ácido fólico.

Em 1992, Weitman et al.[43] descobriram 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 identificadas 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 célula.[1]

FONTES ALIMENTARES

O folato é encontrado naturalmente nos alimentos, e o ácido fólico é a forma sintética da vitamina que é usada em alimentos fortificados e em suplementos dietéticos. O ácido fólico apresenta biodisponibilidade melhor que o folato encontrado nos alimentos *in natura*[2].

Boas fontes de folato são: brócolis, espinafre, ervilhas, grãos, feijão, lentilha, laranja. Fígado bovino e gema de ovos também contêm folato (Tabela 19.1).[6,22]

Koebnick et al. (2001)[26] verificaram que dietas ricas em vegetais aumentavam as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de folato.

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 alimentos.[4]

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 escova.[13] Como a conjugase é uma metaloenzima dependente de zinco, a deficiência desse mineral pode prejudicar a absorção do folato.

Canton e Cremin[13] sugeriram que a absorção de uma dose-teste de folato poliglutamato pode ser um índice sensível do estado nutricional dos indivíduos relativo ao zinco. Já a absorção de folato monoglutamato (de preparações farmacêuticas ou de alimentos) não é afetada pelo estado nutricional dos indivíduos 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 mecanismo distinto do sistema de transporte ativo para a absorção do folato livre.

TABELA 19.1 Conteúdo de folato em alimentos[22]

Alimento	Peso (g)	Folato (mg)
Fígado de galinha cozido	100	770
Fígado de peru cozido	100	666
Levedo de cerveja	16	626
Fígado 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

TABELA 19.1 Conteúdo de folato em alimentos[22]

Alimento	Peso (g)	Folato (mg)
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	140	53
Mamão papaia	140	53
Brócolis picado cozido	85	52
Caranguejo cozido	100	51
Folhas de mostarda cozida	70	51
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

TABELA 19.1 Conteúdo de folato em alimentos[22]

Alimento	Peso (g)	Folato (mg)
Caju	65	44
Coração de alcachofra cozido	84	43
Nozes cortadas	60	40
Pistache	64	37
Quiabo cozido	92	36
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

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 o 5-metiltetrahidrofolato. 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; e novamente eles são reduzidos, metilados e secretados na bile.

A biodisponibilidade do folato é, em grande parte, controlada pela absorção intestinal; o poliglutamilfolato (forma predominante nos alimentos) deve ser desconjugado no intestino delgado, dependendo, portanto, de ação enzimática. A absorção deve ocorrer em pH ótimo e é saturável. A estabilidade de um dos principais folatos alimentares (5-metiltetrahidrofolato) 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 funcional.[34] Além disso, outros fatores, como drogas (medicamentos) e suplementos com diferentes formas de folato, podem influenciar a biodisponibilidade desse nutriente.[18]

O metiltetrahidrofolato encontra-se ligado à albumina na circulação, 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-formiltetrahidrofolato). A captação ocorre por processo mediado por carreador, formando poliglutamatos que não atravessam as membranas celulares.

O principal folato circulante é o metiltetrahidrofolato, 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 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 dessa ligação não é conhecida, mas acredita-se ser a forma de armazenamento da vitamina em vez de representar um mecanismo de regulação da função da hemoglobina. O tetrahidrofolato 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 tetrahidrofolato livre, porém não podem captar o tetrahidrofolato ligado a proteínas. No fígado, o tetrahidrofolato é conjugado para ser armazenado ou remetilado e secretado na bile, da mesma forma que o folato absorvido recentemente.

Há pouca perda de folato pela urina, pois o folato plasmático está ligado à proteína (tanto proteína ligadora de folato quanto albumina para metiltetrahidrofolato), 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 entero-hepática do folato é equivalente a um terço da ingestão diária.

A perda fecal de folato é pequena, uma vez que a absorção de metiltetrahidrofolato 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 metiltetrahidrofolato, sugeriam recomendação de 80 a 100 µg/dia. No entanto, atualmente temos recomendações mais específicas de acordo com a idade (Tabela 19.2). 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 diminuiu significativamente a incidência de defeitos no tubo neural. Entretanto, como o fechamento do tubo neural ocorre no 28° dia de gestação, antes de a mulher ter conhecimento da gestação, recomenda-se que toda mulher na idade fértil receba suplementos de folato. O dedefeito do tubo neural ocorre em cerca de 0,75 a 1% das gestações.

TABELA 19.2 Recomendações de ingestão de folato

Idade	RDA (ug/dia)
0-6 meses	65 (Ingestão Adequada)
7-12 meses	80 (Ingestão Adequada)
1-3 anos	150
4-8 anos	200
9-13 anos	300
>14 anos	400

TABELA 19.2 Recomendações de ingestão de folato

Idade	RDA (ug/dia)
Gestantes	600
Lactantes	500

Trabalho realizado por Nogueira et al. (2002)[35], de suplementação com ferro, folato e zinco para adolescentes grávidas, verificou mudanças significativas nos parâmetros nutricionais de folato, indicando sua necessidade para esse grupo populacional.

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 metabólico.[24] Na Tabela 19.3, pode-se observar alguns índices utilizados para avaliação do estado nutricional.

FUNÇÕES DO FOLATO

O folato tem importante papel na metilação do DNA, pois forma o S-adenosil-L-metionina (SAM), doador universal do grupo metil (CH3). O folato na célula é convertido à 5,10-metiltetrahidrofolato, e com o processo de demetilação o grupo metil é doado para o ciclo da metionina, que é convertida à SAM. Dessa forma, como é doador do grupo metil, o folato é importante no metabolismo, reprodução, desenvolvimento e manutenção da integridade genômica. Folato também é responsável por síntese de purinas e pirimidinas.[11,25]

TABELA 19.3 Índices para avaliação do estado nutricional em relação ao folato e à vitamina B12

	Variação de referência		Deficiência	
	nmol/L	µg/L	nmol/L	µg/L
Folato soro	9,8 - 16,2	4,4 - 7,2	< 6,8	< 3
Folato eritrócito	420 - 620	185 - 270	<320	< 140
Vitamina B12 sangue total	0,22 - 0,65	0,29 - 0,87	–	–
Vitamina B12 soro	0,14 - 0,52	0,19 - 0,69	< 0,075	< 0,10
Volume celular médio	–	–	> 100 fL	> 100 fL

TABELA 19.3 Índices para avaliação do estado nutricional em relação ao folato e à vitamina B12

	Variação de referência		Deficiência	
	nmol/L	µg/L	nmol/L	µg/L
Ácido metilmalônico soro	–	–	> 1µmol/L	> 1µmol/L
Homocisteína soro	–	–	> 20µmol/L	> 20µmol/L
FIGLU urina após 8h sobrecarga histidina	–	–	> 5µg/L	> 5µg/L
Excreção de vitamina B12 marcada (teste de Schilling)	16 - 45%	16 - 45%	< 5%	< 5%

Fonte: Herbert.[24]

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[12]. 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 dihidrofolato 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, lesões de mucosa e outras manifestações clínicas, como defeitos no tubo neural ou hiper-homocisteinemia com danos vasculares, são bem conhecidas como consequência da deficiência em folato.[27] 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 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.[14,39] 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 carcinogênese.[36]

Hiper-homocisteinemia

A forma ativa do ácido fólico, o 5-metiltetrahidrofolato, é essencial para a remetilação da homocisteína (Hcy), formando a metionina por meio da doação do grupo metil, e para a biossíntese dos deoxinucleotídeos necessários para replicação do DNA. Assim, a deficiência em folato influencia a concentração de Hcy. Por outro lado, o aumento das concentrações de Hcy é associado com doença vascular precoce[9,21], metilação diminuída do DNA dos linfócitos em mulheres,[25] 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, indução de trombose e hipometilação do DNA.[18] Além disso, é proposto que a hiper-homocisteinemia em si não é prejudicial, porém esse quadro clínico tem ação indireta na inibição de fluxos de metila durante a transmetilação da metionina. No processo bioquímico de transmetilação, a metionina é primeiro transformada em S-adenosilmetionina, que é hidrolisada em homocisteína. Então, na hiper-homocisteinemia ocorre aumento da concentração de S-adenosilhomocisteína, que é um potente inibidor das reações de transmetilação.[20]

A hiper-homocisteinemia tem sido implicada no desenvolvimento e progressão da doença vascular. Em uma metanálise com estudos prospectivos foi evidenciado que a diminuição de 25% na concentração de homocisteína no plasma foi associada a risco 11% menor de doença cardíaca isquêmica e risco 19% menor de acidente vascular cerebral (AVC).[41] A suplementação de 400 µg de ácido fólico parece ajudar a reduzir a mortalidade cardiovascular.[37]

De fato, Lee et al. (2004)[28] 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 aterosclerose.[47]

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-metiltetrahidrofolato, que pode servir como doador de metionina na reação da metionina sintase.[46]

Li et al. (2007)[29] mostraram que, além de reduzir as concentrações de Hcy, a suplementação com ácido fólico diminuiu a expressão da proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) na aorta de ratos com hiper-homocisteinemia, esta quimiocina estimula a migração de monócitos para a camada íntima das artérias. Algumas metanálises publicadas mostram que a suplementação com ácido fólico reduz o risco de infarto.[42,45] 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 desses casos, sendo a administração indicada para gestantes preconcepção (até 12 semanas antes) de 600 µg por dia.[17] No entanto, o mecanismo pelo qual o ácido fólico reduz o risco durante essa fase crucial do desenvolvimento do tubo neural embriônico 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 neural.[8] Estudos mostram que mulheres que tiveram complicações durante a gestação apresentaram autoanticorpos contra receptores de folato, que bloqueiam a entrada dessa vitamina na célula.[38] A causa do defeito no tubo neural é considerada multifatorial, porém os trabalhos mostram que o ácido fólico pode prevenir 70% desse defeito.[33]

Sendo assim, o ácido fólico age como fator epigenético durante a gestação, podendo afetar a programação fetal e modular o padrão de metilação do DNA do genoma, sendo que tanto seu excesso quanto sua deficiência podem causar desregulação na expressão de genes. Evidentemente, mais estudos sobre o papel da deficiência de folato ou sobre suplementação são necessários para entender as alterações epigenéticas causadas por esses dois fatores.[3]

Estimativas recentes mostram que, nos Estados Unidos e no 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 neural.[7]

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 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 depressão da síntese de DNA como resultado da diminuição da atividade da timidilato sintetase, enzima dependente de folato, com síntese de RNA normal.

Depressão e demência

O ácido fólico também tem importante papel na síntese do tetrahidrobiopterina, 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 concentração reduzida de ácido fólico. Alguns trabalhos observaram que a terapia com antidepressivos e ácido fólico aumenta o efeito terapêutico.[10] Também observou-se que concentrações elevadas de Hcy eram associadas 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 Alzheimer.[15]

Alzheimer

Concentrações elevadas de homocisteína, além de serem relacionadas ao risco cardiovascular, podem também estar relacionadas ao 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 cérebro.[16]

Assim, alguns estudos sugerem que a suplementação com folato pode diminuir o risco de demência pela redução das concentrações de homocisteína.[32] Em contraste, uma revisão sistemática mostrou que a suplementação parece não lentificar o declínio na cognição, nem modificar o comportamento dos pacientes com doença de Alzheimer.[30]

Doença renal crônica (DRC)

Sabe-se que o ácido fólico tem função importante no metabolismo da Hcy, sendo este o principal foco de tratamento da hiper-homocisteinemia. Indivíduos com DRC, apresentam frequentemente deficiência de ácido fólico e elevadas concentrações plasmáticas de Hcy, e observa-se que a concentração elevada de Hcy está inversamente relacionada com o desenvolvimento da DRC, no entanto, o mecanismo pelo qual essa relação acontece não está claro. Sabe-se que o indivíduo com DRC apresenta risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares do que a população saudável e, entre outros fatores, a hiper-homocisteinemia contribui para o aumento desse risco.[19]

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 da concentração de Hcy.[44] A justificativa para tal é a possível alteração no metabolismo do folato, o que gera resistência ao ácido fólico na DRC.

GENÉTICA E EPIGENÉTICA

As alterações genéticas relativas a genes que codificam enzimas-chave do metabolismo do folato podem afetar sua atividade, reduzindo assim sua disponibilidade. Com isso, ocorre aumento da necessidade de folato, o que contribui para o risco de doenças associadas à sua deficiência, como defeitos no tubo neural e doenças cardiovasculares. Foi descrito na literatura que o polimorfismo do gene da metil-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) (polimorfismo 677C→T) resulta em mudança de aminoácido da alanina para a valina (A222V), em local crítico para a atividade de ligação do dinucleotídeo da flavina adenina (FAD) e estabilidade da enzima. Com isso, um embrião em desenvolvimento, portador dessa mutação (polimorfismo homozigoto do TT), apresenta risco maior de ter defeitos no tubo neural e elevação da concentração plasmática de Hcy.[40]

Também foi evidenciado que o *status* de folato pode influenciar a expressão de microRNA (miRNA) por meio da metilação do DNA de genes codificadores para miRNA. Essa modulação pode resultar no envolvimento de miRNA na regulação da expressão de genes de enzimas relacionadas ao metabolismo do

folato, alterando seu *status* e a disponibilidade de substratos para diferentes reações bioquímicas dependentes de folato.[5]

Além disso, evidências recentes sugerem que o estado nutricional relativo ao folato materno pode afetar o desenvolvimento cognitivo na infância, e que a metilação do DNA dependente de folato pode fornecer mecanismo biológico relacionado à cognição. De fato, um estudo realizado com amostras de sangue do cordão umbilical de recém-nascidos mostra que a suplementação de folato nas mães durante a gravidez resultou na metilação de genes importantes relacionados ao desenvolvimento do cérebro.[11]

Em outro estudo, porém dessa vez relacionado à obesidade com ratos suplementados com ácido fólico, foram observadas mudanças importantes na metilação do DNA após a suplementação, com considerável redução das concentrações de glicose e melhora da resistência à insulina. O sequenciamento de imunoprecipitação de DNA metilado acusou metilação diferencial do DNA correspondendo a alterações na expressão gênica do tecido adiposo de Adcy3 e Rapgef4 em camundongos expostos à dieta contendo ácido fólico.[31]

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 pesquisadores concorda que a ingestão de 1.000 µg de ácido fólico total incluindo o folato dos alimentos não apresenta riscos identificáveis de efeitos adversos conhecidos.[23] 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 epilépticos. Além disso, suplementos com altas doses 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.

Os governos dos Estados Unidos e Canadá instituíram programas nacionais de fortificação com ácido fólico para melhorar as dietas das mulheres em idade reprodutiva, evitando assim defeitos do tubo neural. Desde então, mais de 75 países também aderiram à prática de fortificação de alimentos com ácido fólico, sendo que a quantidade adicionada fica a critério do país. No entanto, essa prática vem sendo questionada em virtude da alta exposição ao ácido fólico de grupos que não são considerados de risco para a deficiência, como é o caso de crianças, homens e idosos.[2]

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 da concentração de Hcy.

Além disso, a epigenética é considerada um avanço da era pós-tradução do DNA humano e mais estudos referentes a essa área são importantes para a prevenção de várias doenças, inclusive aquelas referentes ao metabolismo do folato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Assaraf YG, Leamon CP, Reddy JA. The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment.
1. Drug Resist Updat. 2014;17:89-95.
2. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. Ann Nutr Metab. 2015;66:22-33.
3. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. J. Biomed Sci. 2014;19:21-77.
4. Bates CJ, Heseker H. Human bioavailability of vitamins. Nutr. Rev. 1994;7:93-128.
5. Beckett EL, Veysey M, Lucock M. Folate and microRNA: Bidirectional interactions. Clinica Chimica Acta. 2017;474:60-6.
6. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Oxford University Press. 1997:573.
7. Berry RJ, Bailey L, Mulinare J, Bower C. Folic Acid Working Group. Fortification of flour with folic acid. Food Nutr. Bull. 2010 Mar;31(1 Suppl):S22-35.
8. Bjorklund NK, 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. 2006:50;135-141.
9. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995;274:1049-57.
10. Brocardo PS, Budni J, Kaster MP, Santos AR, Rodrigues AL. Folic acid administration produces an antidepressant like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. Neuropharmacology. 2008;54:464-73.
11. Caffrey A, Irwin RE, McNulty E, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2018;107:566-75.
12. Cantarella CD, Ragusa D, Giammanco M, Tosi S. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. Genes Nutr. 2017;12:14.
13. Canton M, Cremin FL. The effect of dietary zinc depletion and repletion in rats: zinc concentration in various tissues and activity of pancreatic-glutamyl hydrolase (EC 3.4.22.12) as indices of zinc status. Br. J. Nutr. 1990;64:201-9.
14. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. J. Nutr. 2000;130:129-32.
15. Das UN. 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. 2008;78:11-9.
16. Fenech M. Folate, DNA damage and the aging brain. Mechanisms of Ageing and Development. 2010;131:236-2341.
17. Green NS. Folic acid supplementation and prevention of birth defects. J. Nutr. 2002;132:2356-60.
18. Gregory JF. Case study: Folate bioavailability. J. Nutr. 2001;131:1376-82.
19. Guldener CV, Stam F, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on Transmethylation. Clin. Chem. Lab. Med. 2005;43:1026-31.
20. Guldener CV, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinaemia and vascular disease – a role for DNA hypomethylation? The Lancet. 2003;361:1693.
21. Guo H, Lee JD, Ueda T, Shan J, Wang J. Plasma homocysteine levels in patients with early coronary artery stenosis and high-risk factors. Jpn Heart J. 2003;44:865-71.
22. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
23. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Council for Responsible Nutrition. 1997. 20p.
24. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of folate in human. Am. J. Clin. Nutr. 1987;45:661-70.
25. Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogribny IP, Miller BJ, Henning SM, Swendseid ME. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. J. Nutr. 1998;128:1204-12.
26. Koebnick C, Heins UA, Hoffmann I, Dagnelie PC, Leitzmann C. Folate status during pregnancy in women is improved by long-term high vegetable intake compared with the average western diet. J. Nutr. 2001;131:733-9.
27. Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. Br. J. Nutr. 2001;85:115-24.
28. Lee H, Kim HJ, Kim JM, Chang N. Effects of dietary folic acid supplementation on cerebrovascular endothelial dysfunction in rats with induced hyperhomocysteinemia. Brain Res. 2004;996:139-47.
29. Li M, Chen J, Li YS, Feng YB, Zeng QT. Folic acid reduces chemokine MCP-1 release and expression in rats with hyperhomocystinemia. Cardiovasc. Pathol. 2007;16:305-9.
30. Li MM, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Curr. Alzheimer Res. 2014;11:844-52.
31. Li W, Tang R, Ma F, Ouyang S, Liu Z, Wu J. Folic acid supplementation alters the DNA methylation profile and improves insulin resistance in high-fat-diet-fed mice. J. Nutr. Biochem. 2018;59:76-83.
32. Luchsinger JA, Tang MS, Miller J, Green R, Mayeux R. Higher Folate Intake is related to Lower Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly. J. Nutr. Health Aging. 2008;12:9;648-50.
33. Mclone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. Childs Nerv. Syst. 2003;19 537-9.
34. Ng X, Lucock M, Veysey M. Physicochemical effect of pH and antioxidants on mono and triglutamate forms of 5-methyltetrahydrofolate, and evaluation of vitamin stability in human gastric juice: Implications for folate bioavailability. Food Chemistry. 2008;106:200-10.
35. Nogueira NN, Parente JV, Cozzolino SMF. Mudanças na concentração plasmática de zinco e ácido fólico em adolescentes grávidas submetidas a diferentes esquemas de suplementação. Cad. Saúde Pública. 2002;18:109-18.

36. Powers HJ. Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer with reference to colorectal and cervical cancer. J. Nutr. 2005;135:2960-6.
37. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ. Folate and vitamin B6 form diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. J. Am. Med. Assoc. 1998;279:359-64.
38. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J, Quadros EV. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. N. Engl. J. Med. 2004;8:134-42.
39. Ryan BM, Weir DG. Relevance of folate metabolism in the pathogenesis of colorectal cancer. J. Lab. Clin. Med. 2001;138:164-76.
40. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica. 2014;44:480-8.
41. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA. 2002;288:2015-22.
42. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007;369:1876-82.
43. Weitman SD, Lark RH, Coney LR, Fort DW, Frasca V, Zurawski VR Jr, Kamen BA. Distribution of the folate receptor GP38 in normal and malignant cell lines and tissues. Cancer Res. 1992 Jun 15;52:3396-33401.
44. Xiao Y, Su X, Huang W, Zhang J, Peng C, Huang H, Wu X, Huang H, Xia M, Ling W. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2015;67:158-66.
45. Yang HT, Lee M, Hong KS, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur. J. Intern. Med. 2012;23:745-54.
46. Yegnanarayan R, Suryavanshi M, Singh M, Desai S. 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. 2008; 22:104-11.
47. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47:1108-16.

CAPÍTULO **20**

Vitamina B12 (cobalamina)

Denise Mafra
Lívia de Almeida Alvarenga

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 cobalto.[22] 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 cianocobalamina.[8,22] 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 succinico, 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 das concentrações de homocisteína, o que pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose. Seu papel no metabolismo celular está intimamente relacionado com o ácido fólico.[1,6]

Os valores plasmáticos normais variam de 210 a 910pg/mL, sendo que os indivíduos idosos apresentam maior prevalência de deficiência.[5]

A cianocobalamina foi a primeira forma na qual a vitamina foi isolada, não sendo um vitâmero de ocorrência natural importante. No entanto, a estrutura da vitamina B12 nessa forma é mais estável à luz comparada aos 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. 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 antivitamínica, 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 cianogênios.[22]

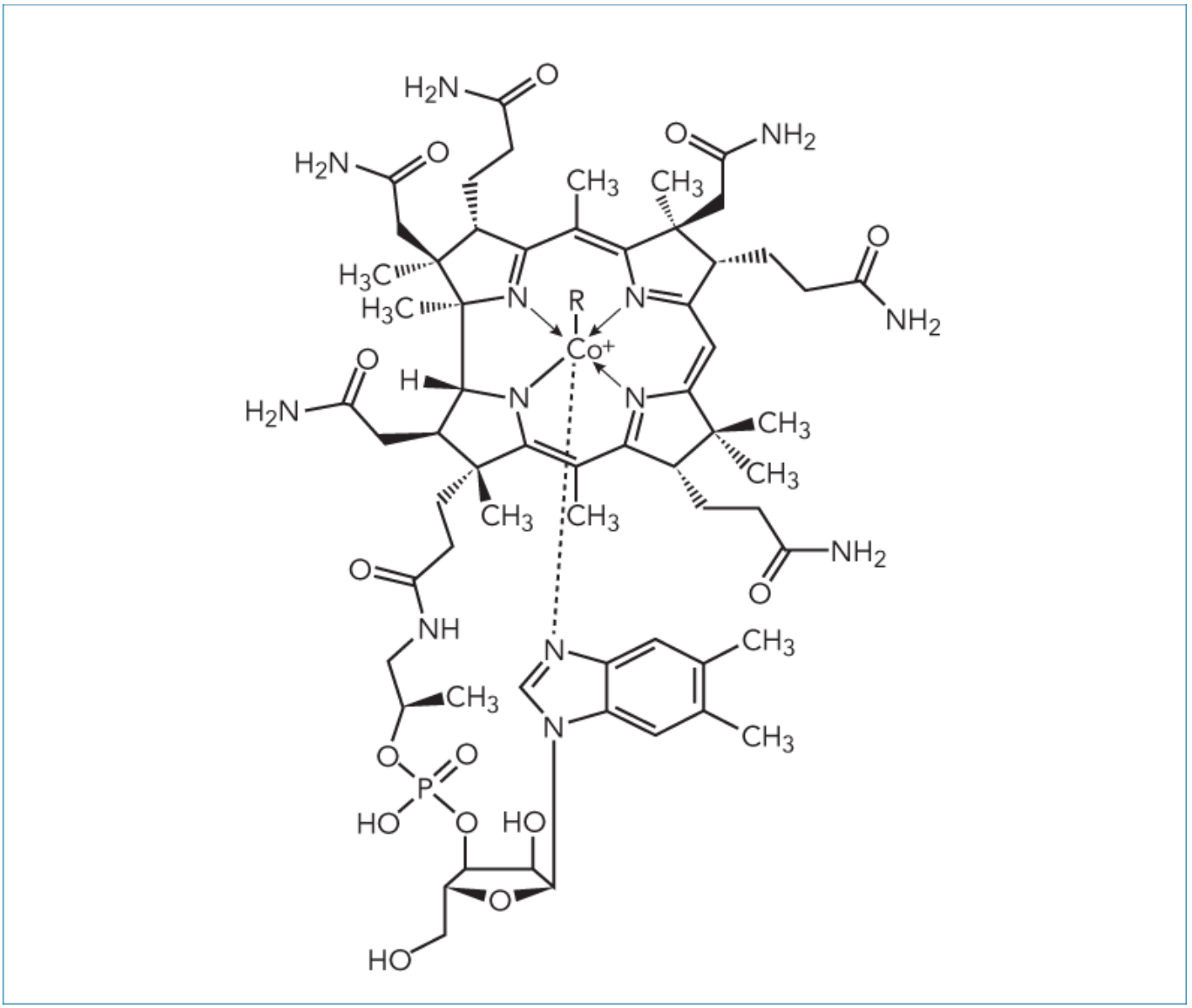


FIGURA 20.1 Estrutura química da vitamina B12

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.[5]

A vitamina deve ser liberada da sua fração proteica no estômago, pela ação do 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 mudança na sua conformação, aumentando a resistência à proteólise, liga-se aos receptores no íleo distal e é absorvida por fagocitose.[13]

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 pode ser absorvido. A absorção também é lenta; o pico de concentração no sangue não é alcançado antes de seis a oito horas depois de uma dose oral.[13] 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 corporal.[13]

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 entero-hepática 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 entero-hepática normal da vitamina; nessa base, a recomendação é de cerca de 1 a 2,5 µg/dia.[18,19]

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 estabelecido.[9] Ainda não há dados científicos suficientes para estimar o valor de UL.[8]

As recomendações propostas para os Estados Unidos e Canadá estabelecem os valores constantes no Tabela 20.1.

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 bactérias (Tabela 20.2).[18]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. Ao redor de 50% da vitamina B12 alimentar é absorvida por indivíduos com função gastrintestinal normal. Cereais matinais fortificados parecem ser boas opções para vegetarianos e idosos.[18]

TABELA 20.1 Recomendações de ingestão de vitamina B12.

Idade	RDA (ug/dia)
0 – 6 meses	0,4 (Ingestão Adequada)
7 – 12 meses	0,5 (Ingestão Adequada)
1 – 3 anos	0,9
4 – 8 anos	1,2
9 – 13 anos	1,8
>14 anos	2,4
Gestantes	2,6

TABELA 20.1 Recomendações de ingestão de vitamina B12.

Idade	RDA (ug/dia)
Lactantes	2,8

TABELA 20.2 Conteúdo de vitamina B12 em 100g dos alimentos[6]

Alimento (100g)	Vitamina B_{12} (ug)
Bife de fígado cozido	112,0
Mariscos no vapor	99,0
Ostras cozidas	27,0
Fígado de frango cozido	19,0
Ostras cruas	16,0
Coração cozido	14,0
Arenque cozido	10,0
Caranguejo cozido	9,00
Truta cozida	5,00
Salmão cozido	2,80
Carne bovina cozida	2,50
Carneiro cozido	2,40
Atum cozido	1,80
Camarão cozido	1,50
Iogurte com pouca gordura	0,57
Leite desnatado	0,38
Leite integral	0,33
Queijo *cottage*	2,81
Carne de porco cozida	0,60
Ovo cozido	1,00
Frango cozido (carne clara)	0,36
Frango cozido (carne escura)	0,32
Queijo *cheddar*	0,84

Como já mencionado, a vitamina B12 funciona como cofator para duas enzimas, a metilmalonil-CoA mutase e a metioninasintetase. A metilmalonil-CoA mutase surge diretamente como 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.[1,3]

A metilmalonil-CoA mutase necessita de adenosilcobalamina para converter L- metilmalonil-CoA a 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 metilmalonico, 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 isso leva à formação de pequenas quantidades de ácidos graxos com número ímpar de carbonos.[1,5]

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, é resultado da diminuição da síntese de ureia, sendo assim, a vitamina B12 pode estar associada com intolerância à proteína, e 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.[1,5]

Em alguns casos, a condição é uma síndrome de dependência da vitamina e responde à 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.[1,5]

A vitamina B12 é cofator para metionina sintase que promove transferência do grupo metil do 5-metil-tetrahidrofolato para formar homocisteína e[5,13] em seguida metionina. 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 homocisteinúria e/ou hiper-homocisteinemia.[9]

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA B12

Diferentemente do folato, a deficiência alimentar em B12 é rara, pois apesar de ser encontrada apenas em alimentos de origem animal, é produzida por algumas bactérias da flora intestinal como *Pseudomonas* spp. e *Klebsiella* spp. Entretanto, a anemia perniciosa por falta de B12 ocorre normalmente como resultado do 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.[5,13]

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, devido a falha na liberação da vitamina B12 das proteínas, pode ocorrer depleção desta.[15,25]

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, em vez de transferência para o fator intrínseco.[18]

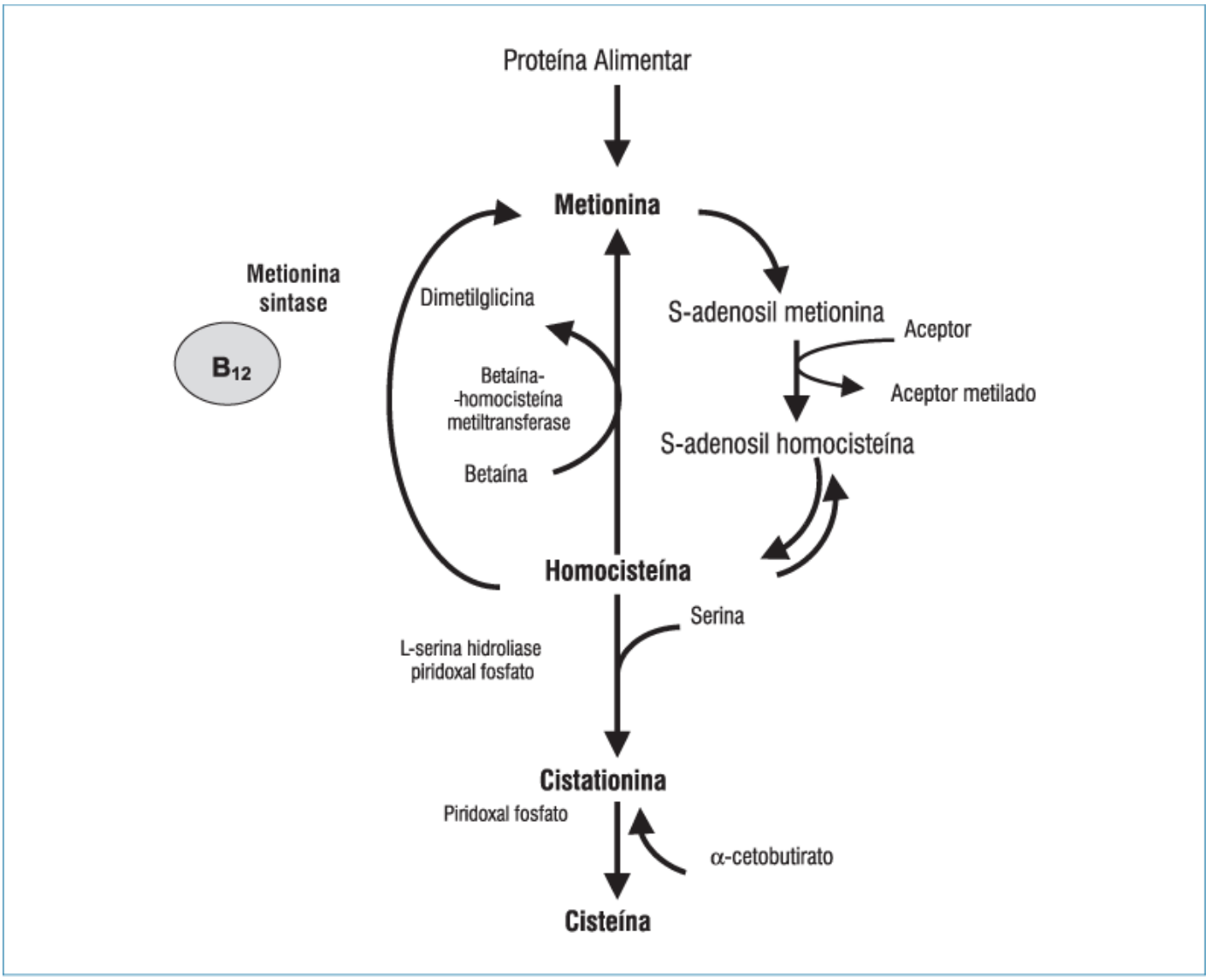


FIGURA 20.2 Metabolismo da metionina e homocisteína

Entretanto, a causa mais comum de deficiência da vitamina B12 é a má absorção de cobalamina ligada ao alimento (FBCM), em virtude da diminuição na liberação de vitamina B12 dos alimentos ingeridos.[5]

Existem alguns estados patológicos que podem contribuir para a FBCM, como acloridria, gastrite, gastrectomia e uso de inibidores da bomba de prótons (PPIs) ou antiácidos, que resultam na diminuição da secreção de ácido clorídrico.[5,10]

Pacientes HIV-positivos também podem desenvolver deficiência, em consequência de alterações no organismo que prejudicam a absorção do complexo vitamina B12-FI. O único grupo da população realmente em risco de deficiência alimentar é o dos vegetarianos estritos, que devem ser suplementados.[14,16,24] Qualquer indivíduo que esteja seguindo dieta vegana ou vegetariana deve ter os valores de vitamina B12 regularmente avaliados, para identificar algum problema em potencial. Um processo útil para avaliar o estado nutricional dos indivíduos relativo a vitamina B12 na prática clínica é a combinação do histórico de dieta, teste de vitamina sérica e teste das concentrações séricas de homocisteína e ácido metilmalônico. A fortificação de produtos alimentícios com vitamina B12, particularmente alimentos comumente consumidos por vegetarianos, pode ser alternativa benéfica e viável para essa população.[24]

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 dessa 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 vida.[20] Além disso, parece que a deficiência em B12 também pode estar relacionada ao retardo do crescimento intrauterino.[20]

A deficiência em B12 tem sido relatada também em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, recomendando-se a suplementação para evitar consequências graves.[12] Pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total, também necessitam suplementação,[7]em ambos os casos, esta pode ser por via intramuscular ou oral.

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 associação positiva entre HHcy e deficiência em vitaminas do grupo B, como esclerose múltipla, depressão e epilepsia. Assim, a ingestão adequada dessas vitaminas é recomendada para pacientes com doenças neuropsiquiátricas. Pessoas idosas têm risco aumentado de deficiência, e, como a deficiência em vitamina B12 e HHcy está relacionada com doenças neurodegenerativas, a suplementação com vitaminas do complexo B pode ser benéfica por melhorar a função cerebral.[4] 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 desta.[4]

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO À VITAMINA B12

A determinação da cobalamina sérica é ainda o método padrão para diagnóstico da 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 intracelular.

O ácido metilmalônico aumenta na deficiência em B12, mas não na deficiência em folato, ficando acima dos valores 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. Pacientes com erros inatos do metabolismo de enzimas associadas à homocisteína, também apresentam concentração mais elevada desta. Os valores normais de homocisteína dependem de vários fatores, entre eles sexo e idade e, de uma forma geral, HHcy pode ser considerada quando os valores estão acima de 15 µmol/L.[14]

EPIGENÉTICA

A epigenética é definida como alterações na expressão gênica do DNA sem mudanças em sua sequência, que podem estar relacionadas às interações gene-dieta. O mecanismo epigenético mais conhecido é a metilação do DNA, com a adição de grupos metil (-CH3) aos dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina.[3] Os nutrientes envolvidos no metabolismo de um carbono, como folato e vitamina B12, por exemplo, também estão envolvidos na metilação do DNA pela regulação das concentrações da S-adenosilmetionina e inibição da metiltransferase S-adenosil- homocisteína.[15]

Sendo assim, alguns estudos mostram que a deficiência da vitamina B12 pode ser responsável por uma série de alterações metabólicas relacionadas à hipometilação do DNA. Adaikalakoteswari et al. (2015)[1] observaram que a deficiência da vitamina B12 em mulheres estava associada à hipometilação de genes envolvidos na regulação da biossíntese do colesterol.

Em outro estudo de coorte com crianças do Estudo de Nutrição Materna de Pune (PMNP) foi elucidado que a suplementação de cobalamina foi capaz de influenciar a regulação de vários genes (FTO, TCF7L2, CREBBP/CBP e SIRT1) associados ao diabetes tipo 2, metabolicamente importante via de metilação do microRNA[21.23]

Kok et al. (2015)[11] mostraram que a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 em idosos foi capaz de metilar regiões do DNA relacionadas à carcinogênese (genes DIRAS3, ARMC8 e NODAL). A vitamina B12 por si só foi relacionada à metilação de 425 regiões do DNA, sendo assim, observa-se que a vitamina B12, assim como outras vitaminas do complexo B, desempenham funções importantes em relação à metilação do DNA, e sua deficiência pode gerar graves consequências aos indivíduos.

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 concentrações elevadas 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 hepáticos.

Estudos têm observado que concentrações elevadas de vitamina B12 são preditoras de mortalidade em pacientes com câncer. Estudos têm mostrado que o excesso de ingestão de vitamina B12 pode estar associado ao aumento do risco de câncer de pulmão e mudanças na metilação do DNA em vários genes envolvidos com carcinogênese. No entanto, existem muitas controvérsias sobre vitamina B12 e câncer.[7,17,21]

Estudos também têm observado relação entre excesso ou deficiência de cobalamina e doenças dermatológicas como vitiligo, estomatite aftosa e dermatite atópica.[2]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vitamina B12 é essencial para funções básicas no organismo, como remetilação da homocisteína regenerar metionina, formação de eritrócitos, funções neurológicas e síntese do DNA. Sua deficiência pode causar graves consequências à saúde, como defeitos do tubo neural, doenças cardiovasculares, anemia, alteração cognitiva e osteoporose. A deficiência pode ser provocada pelo avanço da idade, dietas vegetarianas, alguns medicamentos e dietas restritas.

Apesar dos avanços no conhecimento sobre o metabolismo da vitamina B12, muitas perguntas ainda permanecem sem respostas, mas com certeza, com o ritmo do progresso científico, tais respostas virão em breve.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adaikalakoteswari A, Finer S, Voyias PD, McCarthy CM, et al. Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. Clin. Epigenetics. 2015;27:14.
2. Brescoll J, Daveluy S. A Review of Vitamin B12 in Dermatology. Am. J. Clin. Dermatol. 2015;16:27-33.
3. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, Costa K, et al. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 97:1217-27.
4. Dong B, Wu R. Plasma Homocysteine, Folate and Vitamin B12 Levels in Parkinson's Disease in China: A Meta-Analysis, Clin. Neurol. Neurosurg. 188, 105587, 2020.
5. Green R, Allen LH, Bjork-Monsen A, Brito A, et al. Vitamin B 12 Deficiency. Nat. Rev. Dis. Primers; 2017;3, 17040.
6. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
7. Hsu PI, et al. Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy. J. Formos Med. Assoc. 2019.
8. [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.
9. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. Clin. Chem. 2010; 46:1277-83.
10. Koch TR, Finelli FC. Gastroenterol. Clin. of North America. 2010;39:10924.
11. Kok DE, Dhonukshe-Rutten RA, Lute C, Heil SG, Uitterlinden AG, et al. The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome wide DNA methylation in elderly subjects. Clin. Epigenetics. 2015;14:121.
12. Majumder S, Soriano J, Cruz AL, Dasanu CA. Vitamin B12 Deficiency in Patients Undergoing Bariatric Surgery: Preventive Strategies and Key Recommendations. Surg. Obes. Relat. Dis. 2013;9,1013-9.
13. Nicolas JP, Guéant JL. Gastric intrinsic factor and its receptor. In: wickramasinghe, S. N. (ed.). *Megaloblastic anaemias, clinical haematology*. London: Bailliere Tindall. 1995:515-31.
14. Obersby D, Chappel DCl, Dunnett A, Tsiami AA. Plasma Total Homocysteine Status of Vegetarians Compared with Omnivores: A Systematic Review and Meta-Analysis. Br. J. Nutr. 2013;109(5),785-94.
15. Park LK, Friso S, Choi SW. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. Proceedings of the Nutrition Society (2012),71,75-83
16. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. Eur. J. Clin. Nutr. 2014;68:541-8.
17. Qiang Y, Li Q, Xin Y, Fang X, et al. Intake of Dietary One-Carbon Metabolism-Related B Vitamins and the Risk of Esophageal Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. Nutrients. 2018;27:pii:E835.
18. Scott JM. Bioavailability of vitamin B12. Eur. J. Clin. Nutr. 1997;51:S49-S53.
19. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. Clin. Med. (Lond). 2015; 15:145-50.

20. Teplitsky V, Huminer D, Zoldan J, Pitlik S, et al. Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurologic, mental and hematologic abnormalities in children and adults. Isr. Med. Assoc. J. 2003;5:868-72.
21. Volkov I. The master key effect of vitamin B12 in treatment of malignancy-a potential therapy? Med. Hypotheses. 2008;70:324-8.
22. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. Exp. Biol. Med. 2007;232:1266-74.
23. Yadav DK, Shrestha S, Lillycrop KA, Joglekar CV, et al. Vitamin B12 supplementation influences methylation of genes associated with Type 2 diabetes and its intermediate traits. Epigenomics. 2018;10:71-90.
24. Zeuschner CL, Hokin BD, Marsh Ka, Saunders AV, Reid MA, Ramsay MR. Vitamina B12 e dietas vegetarianas. Med. J. 2013;199:S27-32.
25. Zik, C. Late Life Vitamin B12 Deficiency. Clin. Geriatr. Med. 2019;35:319-325.

CAPÍTULO **21**

Biotina e ácido pantotênico

Hélio Vannucchi
Izabel de Arruda Leme
Paula Garcia Chiarello

INTRODUÇÃO

A biotina e o ácido pantotênico apresentam funções distintas, porém compartilham de características comuns, tais como ampla distribuição entre os alimentos, são sintetizados pela flora intestinal, utilizam do mesmo mecanismo de absorção e casos de deficiência são raros.

BIOTINA

Inicialmente, a biotina foi descoberta como parte de um complexo que, com oferta adequada de sais, açúcar e fonte apropriada de nitrogênio, promovia o crescimento de leveduras, sendo então intitulada "bios" (vida, do grego). Posteriormente, a biotina foi reconhecida como fator de proteção contra o "dano da clara do ovo". Trata-se de uma condição, descoberta a partir de experimentos com animais, em que a oferta de clara de ovo crua provocava dermatite grave, alopecia, uma postura atípica de canguru e morte dos animais. A biotina também é chamada de vitamina H (de *haut*, que significa pele em alemão),[10] e de vitamina B7.

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. 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. Antes de ser absorvida, a biotina ligada à proteína é hidrolisada por meio das proteases e peptidases intestinais, gerando a biocitina, a partir da qual forma-se a biotina em sua forma livre, por meio da ação da biotinidase. A absorção da biotina ocorre no intestino delgado, por transporte ativo, por meio de mecanismo dependente de um transportador específico ligado à membrana apical do intestino, o transportador multivitamínico sódio dependente (TMSD). Esse transportador também é responsável pela absorção do ácido pantotênico e do ácido lipoico, com afinidade semelhante, podendo comprometer a absorção da biotina. A biotina livre e a biocitina podem ser absorvidas por difusão passiva, principalmente no jejuno, sendo que a absorção da biotina livre é mais eficiente quando comparada à biocitina. A passagem da vitamina dos enterócitos para a circulação portal se dá por meio da membrana basolateral do intestino.[12,20]

A captação de biotina pelas células ocorre por meio do TMSD, que também participa da captação celular de ácido pantotênico e de ácido lipoico. As concentrações intracelulares de biotina parecem ser autorreguladas por meio da ação da holocarboxilase sintetase (HCS), que se desloca para o núcleo quando há biotina disponível e silencia o transportador de biotina.[20]

A biotina circula em sua forma livre ou ligada à albumina, alfa e beta-globulinas e outras proteínas. 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.[18,19]

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) propinoil 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 biotidinase, permitindo sua reutilização. 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 sintase.[3,6]

Deficiência de biotina

A deficiência de biotina é rara e normalmente não tem relação com a alimentação. O uso prolongado de anticonvulsivantes pode levar à deficiência de biotina, o que pode ocorrer em consequência da competição no processo de absorção intestinal, do aumento do catabolismo da biotina e da redução da recuperação renal de biotina.[18]O uso crônico de álcool também pode levar à deficiência de biotina, possivelmente por reduzir a absorção intestinal de biotina.[26] Da mesma forma, o uso de nutrição parenteral por período prolongado e a doença inflamatória intestinal podem levar à deficiência de biotina.

A deficiência de biotina pode ocorrer durante fases da gestação tanto em animais quanto em humanos. Em animais, a deficiência de biotina durante a gestação pode levar a malformações congênitas. 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 conclusivos em humanos.[15]

Em 1983 foi descrita e caracterizada a deficiência de biotinidase, enzima cuja função é formar biotina a partir da biocitina, preservando o *pool* de biotina. Se não tratada, a deficiência de biotinidase pode cursar com sinais neurológicos, psicomotores e dermatológicos.[29,31] A triagem neonatal para identificação dessa deficiência possibilita início precoce do tratamento com doses farmacológicas de biotina, prevenindo a ocorrência de sintomas. Estima-se que no Brasil haja 3.200 casos de deficiência em biotinidase. Diversos países, incluindo o Brasil, incluíram a avaliação da atividade de biotidinase na triagem neonatal.[13]

São sintomas da deficiência de biotina: depressão, alucinações, anorexia, náusea, dermatite perioral, conjuntivite, alopecia, ataxia, hipotonia, apatia, letargia, perda auditiva, erupções cutâneas e atraso de desenvolvimento. O tratamento da deficiência de biotina consiste na suplementação contínua com até 10 mg de biotina por dia.[11]

Recomendações de biotina

Um dos fatores que dificulta a definição de recomendações de ingestão de biotina para humanos é a escassez de informação quanto à síntese e à biodisponibilidade de biotina sintetizada pela flora bacteriana intestinal. A formação de biotina a partir do catabolismo das enzimas também pode interferir na definição dessas recomendações.[30]

Pesquisas recentes têm viabilizado dados mais consistentes quanto à biossíntese, recuperação e captação das vitaminas do complexo B pela microbiota intestinal.[17,22,23] No entanto, ainda não há recomendações de ingestão de biotina para humanos. Sendo assim, as recomendações diárias de biotina foram definidas com base nas estimativas de ingestão para pessoas saudáveis (AI, *adequate intake*) apresentadas na Tabela 21.1. Para gestantes e lactantes, a AI é de 30 µg/dia e 35 µg/dia, respectivamente. Segundo Perry et al., essas recomendações podem não atender à real demanda desse grupo. Os autores sugerem que a ingestão de biotina por mulheres durante a gestação e lactação deve ser cerca de duas a três vezes maior do que a AI, uma vez que os indicadores de estado nutricional relativo a esta vitamina sofrem alterações importantes nesses períodos e a deficiência marginal de biotina ocorre espontaneamente durante a gestação.[16]

TABELA 21.1 Valores de DRIs para biotina[9]

Estágios de vida	AI µg/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.

Os ULs para biotina ainda não foram determinados por falta de dados sobre efeitos adversos.

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. A Tabela 21.2 apresenta o conteúdo dessa vitamina em alguns alimentos.

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 vitamina.[21]

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.[4,25]Concentrações plasmáticas de biotina não são bons indicadores de *status* da vitamina.[5,28]

A quantificação de biotina na urina pode ser feita por meio de ensaios microbiológicos ou capacidade de ligação com a avidina, teste que também pode ser separado e quantificado por HPLC (*high performance liquid chromatography*).

TABELA 21.2 Conteúdo de biotina em alimentos (µg/100g)[7]

Alimentos	(µg/100g)	Alimentos	(µg/100g)
Amendoim	101,4	Sorvete de baunilha	2,4

TABELA 21.2 Conteúdo de biotina em alimentos (µg/100g)[7]

Alimentos	(µg/100g)	Alimentos	(µg/100g)
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
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 *camembert*	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 *brie*	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

TABELA 21.2 Conteúdo de biotina em alimentos (µg/100g)[7]

Alimentos	(µg/100g)	Alimentos	(µg/100g)
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
Iogurte 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		

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.

Ainda que a deficiência de biotina durante a gestação não provoque sintomas específicos, em alguns mamíferos essa deficiência é teratogênica. Portanto, a ausência de sintomas não elimina a possibilidade de a deficiência de biotina durante a gestação provocar malformações.[14] 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 da vitamina e efeitos deletérios no feto.

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, especialmente 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 (*pantothen*, 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 vitamina.[20]

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 do ácido pantotênico ocorre no intestino delgado, por transporte ativo, por meio de mecanismo dependente de um transportador específico ligado à membrana apical, o transportador multivitamínico sódio dependente (TMSD). Então é transportado pela via portal até o fígado, onde é novamente absorvido por transporte ativo dependente de sódio. Nos hepatócitos, o ácido pantotênico é convertido à sua forma ativa (CoA), que atua como carreador de grupos acil e como ativador de grupos carbonil (para piruvato desidrogenase e alfa-cetoglutarato desidrogenase), essenciais para o ciclo de Krebs, para a beta-oxidação de ácidos graxos e para 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 µmol/L. Em condições normais, a tomada pelos tecidos cresce com o aumento da concentração no plasma.[20]

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 ômega-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 essas 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 na Tabela 21.3.

TABELA 21.3 Valores de DRIs para ácido pantotênico[9]

Estágios de vida	AI µg/dia
Recém-nascidos e crianças	
0-6 meses	1,7
7-12 meses	1,8
1-3 anos	2
4-8 anos	3

TABELA 21.3 Valores de DRIs para ácido pantotênico[9]

Estágios de vida	AI µg/dia
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. A Tabela 21.4 mostra o conteúdo da vitamina em alguns alimentos.

Avaliação do estado nutricional dos indivíduos em relação ao ácido pantotênico

Não há testes funcionais que possam ser aplicados para essa avaliação nutricional.[21] 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 individual.[24] O valor médio encontrado no plasma é de 2,6 µmol/L com variação de 1,0 a 8,7 µmol/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 vitamina.[27] 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 baixa.

TABELA 21.4 Conteúdos de ácido pantotênico em alimentos (µg/100g)[7]

Alimentos	(100 g)	Alimentos	(100 g)
Massa fresca cozida	18,0	Brócolis cozido	0,5
Fígado 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

TABELA 21.4 Conteúdos de ácido pantotênico em alimentos (µg/100g)[7]

Alimentos	(100 g)	Alimentos	(100 g)
Queijo *cottage*	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
Iogurte 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		

Perspectivas em saúde

Concentrações sanguíneas baixas em ácido pantotênico são relatadas 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 está envolvido na gênese de um grupo de alterações neurológicas caracterizadas pelo acúmulo de ferro no gânglio basal, a síndrome de Hallervorden-Spatz (HSS) ou neurodegeneração associada à pantotenato-quinase (PKAN – *pantothenate kinase-associated neurodegeneration*). Essas alterações incluem neurodegeneração causada por problemas no gene que regula a expressão da enzima pantotenato quinase, chave na biossíntese de coenzima A. Embora a eficácia da suplementação com pantotenato não tenha sido avaliada por meio de ensaios clínicos, sabe-se que adultos portadores da doença notaram melhora da marcha, da fala e de clareza de pensamento com o uso de pantotenato. A restrição de ferro na alimentação e a adoção de dietas cetogênicas é contraindicada para esses pacientes.[8]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bates CJ, Heseker H. Human bioavailability of vitamins. Nutr. Res. Rev. 1994;7:93-128.
2. Bender DA, Bender AE. 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. 2006;163(1-2):94-112.
4. Eng WK, et al. Identification and assessment of markers of biotin status in healthy adults. Br. J. Nutr. 2013;110(2):321-9.
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. 2008;54(3):223-9.
6. Gravel RA, Narang MA. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. J. Nutr. Biochem. 2005;16(7):428-31.
7. Hands ES. Nutrients in food. Balmtimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
8. Hogarth P, et al. Nutr Mol Genet Metab. 2017;120(3):278-87.
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 DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. Ann. Nutr. Metab. 2012;61(3):246-53.
11. Longo D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18. ed. Nova York: McGraw-Hill Education; 2011.
12. Melendez R. Importance of biotin metabolism. Rev. Invest. Clin., Cidade do México. 2000;52:194-9.
13. Ministério da Saúde. Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase – Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; 2012.
14. Mock DM. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. Am J Clin Nutr. 2002;75(2):295-99.
15. Mock DM. Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice. J. Nutr. 2009;139(1):154-7.
16. Perry CA, et al. Pregnancy and lactation alter biomarkers of biotin metabolism in women consuming a controlled diet. J. Nutr. 2014;144(12):1977-84.
17. Rodinov VA, et al. Micronutrient requirements and sharing capabilities of the human gut microbiome. Front Microbiol. 2019;12(10):1-22.
18. Said HM, et al. Biotin transport in the human intestine: inhibition by anticonvulsant drugs. Am. J. Clin. Nutr. 1989;49(1):127-31.
19. Said HM. Cell and molecular aspects of human intestinal biotin absorption. J. Nutr. 2009;139(1):158-62.
20. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. Biochem. J. 2011;437(3):357-72.
21. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland: CRC Press; 1974.
22. Sen P, Resic M. Metabolic modeling of human Gut microbiota on a genome Scale: an overview. Metabolites. 2019;9(22):1-15.
23. Shama V, et al. Vitamin sharing promotes stability of gut microbial communities. Front Microbiol. 2019;2(10):1-10.
24. Shibata K, et al. Intra and inter-individual variations of blood and urinary wa ter-soluble vitamins in Japanese young adults consuming a semi-purified diet for 7 days. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2009;55(6):459-70.
25. Stratton SL, et al. Urinary excretion of 3-hydroxyisovaleryl carnitine is an early and sensitive indicator of marginal biotin deficiency in humans. J. Nutr. 2011;141(3):353-8.
26. Subramanya SB, et al. Inhibition of intestinal biotin absorption by chronic alcohol feeding: cellular and molecular mechanisms. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010;300(3):G494-501.

Tsuji T, et al. Urinary excretion of vitamin B1, B2, B6, niacin, pantothenic acid, folate, and vitamin C correlates with dietary
27. intakes of free-living elderly, female Japanese. Nutr. Res. 2010;30(3):171-8.
28. Velazquez A, et al. Indicators of biotin status: a study of patients on prolonged total parenteral nutrition. Eur. J. Clin. Nutr. 1990;44(1):11-6.
29. Wolf B, et al. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficicency. Clin. Chim. Acta. 1983;131(3):273-81.
30. Zempleni J, Mock DM. Biotin biochemistry and human requirements. J. Nutr. Biochem. 1999;10(3):128-38.
31. Zempleni J, et al. Biotin and biotinidase deficiency. Expert. Rev. Endocrinol. Metab. 2008;3(6):715-24.

CAPÍTULO **22**

Colina

Nadir do Nascimento Nogueira
Regina Márcia Soares Cavalcante

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 adequa-se à definição original: é uma amina, e o homem pode biossintetizá-la em pequenas quantidades.[2]

A colina foi descoberta por Strecker em 1862 e quimicamente sintetizada em 1866.[19] É um doador de grupo metil, um componente de fosfolipídios e precursor da acetilcolina e lecitina.[59] Porém, a via para a sua biossíntese só foi descrita em 1941 por Du Vigneaud et al.[19] e a rota para a sua incorporação na fosfatidilcolina (lecitina) foi elucidada em 1956.[48]

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 para a função cerebral.[4] No entanto, a questão ainda sem resposta é se a colina é necessária como parte da dieta humana.[48]

Nessa discussão, Shils et al.[58] 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.

Apesar da falta de consenso sobre a essencialidade da colina, desde abril de 1998, este nutriente foi classificado pelo Institute of Medicine (IOM) como um elemento essencial para o ser humano, devendo, pois, continuar sendo objeto de estudos e divulgação científica.[2,76] Evidências atuais apontam que a deficiência de colina pode levar ao comprometimento no crescimento da massa corporal magra, bem como no desenvolvimento pulmonar e neurocognitivo de prematuros.[1]

Estudos têm demonstrado que a colina é condicionalmente essencial para o homem, particularmente para pacientes em alimentação parenteral total (NPT).[11,13,59] Esses estudos, observaram que o 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.[6]

FUNÇÕES E METABOLISMO

A importância da colina como 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 foi reconhecida a associação entre dieta pobre em colina e a infiltração de gordura no

fígado de ratos. Dessa evidência surgiu o termo lipotrópico, designado para descrever a ação da colina e de outras substâncias que previniam o depósito de gordura no fígado.[58]

A colina é um componente alimentar essencial para a integridade estrutural, tendo função sinalizadora das membranas celulares, além de agir na proteção contra a morte celular hepática e muscular.[73]Afeta, diretamente, a neurotransmissão colinérgica e o transporte de lipídios do fígado, sendo a maior fonte de grupos metil na dieta.[75]

A importância da colina também está relacionada ao seu papel no desenvolvimento fetal, particularmente, no cérebro.[1,10,12] 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.[12,69,73,74]

Uma parte significante de colina é oxidada para formar betaína no fígado e nos rins.[50] Os grupos metil da betaína podem ser sequestrados e reutilizados no metabolismo de unidades de carbono, participando na metilação da homocisteína[23,77] e, dessa forma, fornece metionina para a síntese proteica e reações de transmetilação[2] (Figura 22.1). Por esse papel bioquímico, a suplementação oral de betaína tem mostrado redução nas concentrações plasmáticas de homocisteína.[62,65] Esse dado é apoiado por outros estudos, os quais demonstraram 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 importante.[16] A betaína é também necessária para as células glomerulares renais, que usam este composto e glicerofosfocolina como osmolítico orgânico para a adaptação ao estresse osmótico.[11]

Ainda em relação ao metabolismo da colina e betaína, foi demonstrado que, em modelos experimentais, a suplementação com estes compostos foi benéfica para os animais obesos e resistentes à insulina. A proteção ao acúmulo lipídico associado com a redução da esteatose hepática, bem como aumento da lipólise nos adipócitos, foi atribuída à colina e betaína suplementadas.[60] Ensaio clínico realizado em pacientes diabéticos suplementados com bitartarato de colina (1000 mg) e óxido de magnésio (500 mg), por 2 meses, demonstrou melhora significativa, dos marcadores de coagulação.[51] Apoiando esta evidência, estudo em animais mostrou que a colina atenua anormalidades na coagulação, inibindo a trombose vascular aguda.[70]

Para o funcionamento normal do organismo, a colina é necessária como precursora na biossíntese de fosfolipídios, incluindo fosfatidilcolina, um constituinte importante para a função e estrutura de membranas,[21] na sinalização intracelular e para a exportação hepática de lipoproteínas de baixa densidade,[69] esfingomielina, constituinte de membrana com função estrutural e de sinalização,[31] e fator de ativação de plaquetas, um mensageiro molecular potente,[26]além de ser um importante doador metil e precursor para a biossíntese da acetilcolina.[10]

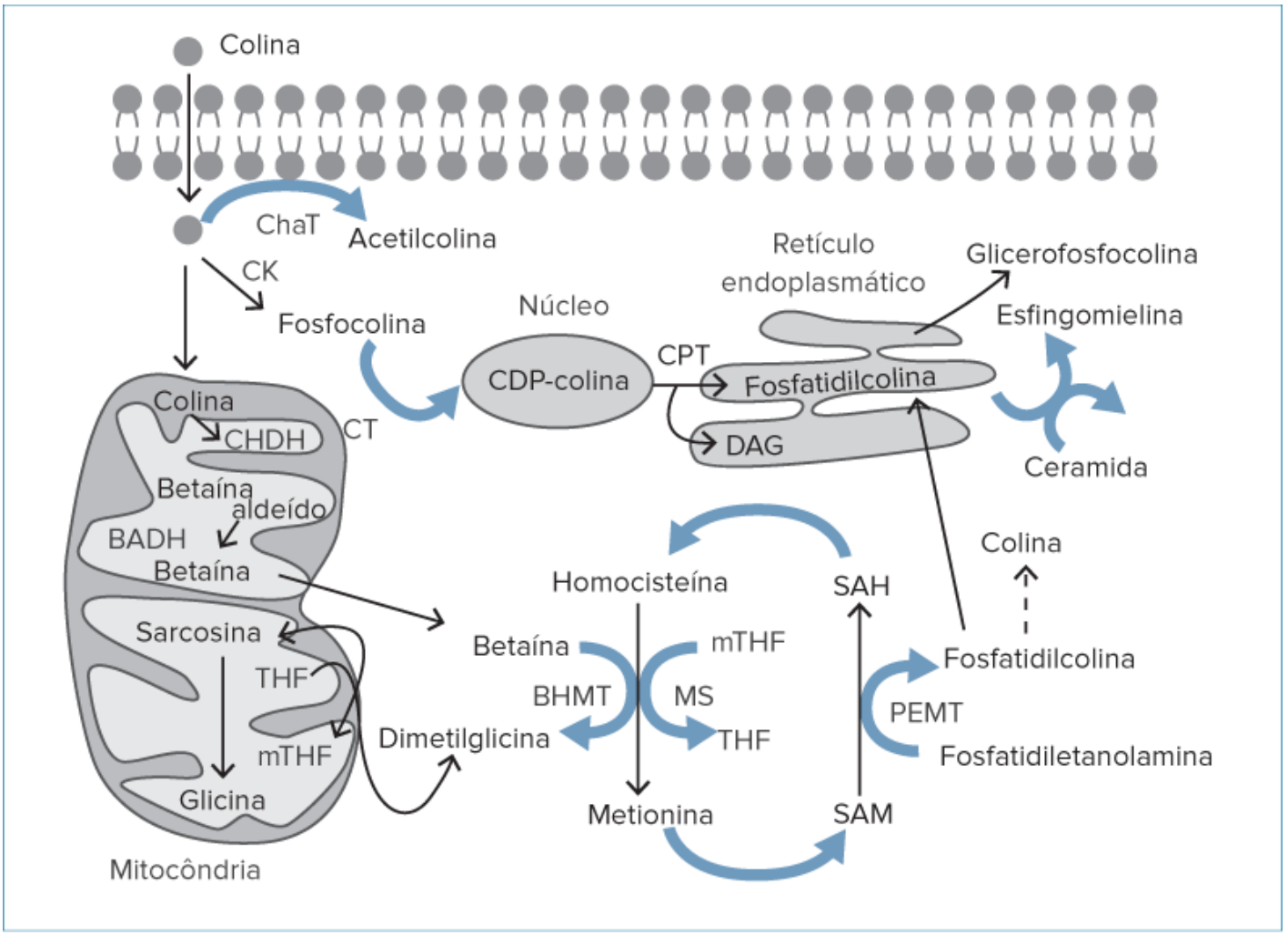


FIGURA 22.1 Metabolismo da colina. Uma pequena fração da colina é acetilada pela colina acetiltransferase, formando acetilcolina. Os grupos metil da colina podem ser disponibilizados para o metabolismo de unidades de carbono após sua conversão a betaína. Na membrana mitocondrial, a colina é oxidada à 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: metiltetrahidrofolato; PEMT: fosfatidiletanolamina-N-metiltransferase; SAH: S-adenosilhomocisteína; SAM: S-adenosilmetionina; THF: tetra-hidrofolato.

Fonte: adaptada de Corbin e Zeisel[14]

Baixas concentrações plasmáticas de colina livre têm sido associadas à concentração elevada de aminotransferase e esteatose hepática em adultos que necessitam de nutrição parenteral.[9,42]

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.[13,75]

FONTES E BIODISPONIBILIDADE

A colina é amplamente distribuída nos alimentos, estando sua maior parte na forma de fosfatidilcolina, também é referida como lecitina. É encontrada nos alimentos nas formas livre e esterificada, tais como fosfocolina, glicerofosfocolina, esfingomielina e fosfatidilcolina.[34] 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 de 600 a 1.000 mg (6 a 10 mmol), podendo ser encontrada no ovo, fígado,

couve-flor, leite, amendoim e em carnes.[59] A betaína é encontrada no farelo e germe de trigo e espinafre.[61] 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 das recomendações nutricionais para esse nutriente.[34]

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.[34,47,58]

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 homocisteína.[4] Evidências disponíveis indicam que as mulheres são mais dependentes do que os homens na metilação gradual da fosfatidiletanolamina, em vez da incorporação direta da colina pré-formada.[64] As vitaminas B6, B12 e folato podem aumentar a capacidade de metilação e, dessa forma, influenciar a disponibilidade de colina não somente pelo aumento da síntese endógena, mas também por reduzir sua utilização.[67]

Secreções pancreáticas e da mucosa intestinal contêm enzimas capazes de hidrolisar a fosfatidilcolina da dieta. A colina livre assim formada entra na circulação portal para o fígado, enquanto a fosfatidilcolina pode seguir, via linfática, nos quilomícrons.[34,58]

A colina dietética livre é rapidamente absorvida pelos enterócitos, sendo o processo mediado pelos transportadores de cátions orgânicos saturáveis. A fosfatidilcolina e a glicerolfosfocolina da dieta ou secretada na bile são hidrolisadas por fosfolipases para liberar a colina. Na forma livre, é transportada no plasma, enquanto os compostos fosforilados (fosfatidilcolina, fosfocolina, glicerolfosfocolina e esfingomielina) estão associados ou são parte das lipoproteínas. A colina não absorvida é catabolizada pela microbiota intestinal em trimetilamina (TMA), que posteriormente é absorvida pelo trato gastrintestinal e convertida em N-óxido de trimetilamina (TMAO), no fígado.[51] O metabolismo da colina dietética pela microbiota intestinal tem despertado interesse em função de metabólitos como a TMAO estarem implicados na patogênese de DCNTs, a exemplo da obesidade[56] e do câncer.[63]

O armazenamento da colina nos tecidos ocorre na forma de fosfolípides ligados às membranas, ou como fosfatidilcolina intracelular ou glicerofosfocolina. Na maior parte dos tecidos a fosfatidilcolina representa 95% do conteúdo total de colina.[37] Com relação ao conteúdo de colina em tecidos de humanos adultos, estudos mostraram que no fígado há aproximadamente 8,6 mmol/kg de peso, no músculo quadríceps variou de 6,7 a 13 mmol/kg de peso, e no cérebro (massa branca), de 1,73±0,24 mmol/L.[22,39]

A excreção da colina pode ocorrer por meio da urina, fezes e leite materno. Na urina sua excreção é baixa em relação à ingestão dietética habitual, podendo se elevar em mulheres grávidas. Quanto à excreção fecal de colina ou compostos relacionados, considerando a ingestão dietética desse nutriente, ainda não há dados disponíveis em humanos. No leite materno, os principais compostos são a fosfocolina, glicerolfosfocolina, ao lado da colina livre, fosfatidilcolina e esfingomielina, cujas concentrações variam em função do progresso da lactação e da dieta/suplementação materna. A concentração de colina no leite se eleva em função do aumento da ingestão dietética, e sua secreção durante o aleitamento materno exclusivo (6 meses) é cerca de 120 mg/dia.[51]

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, portanto, depende da eficiência do processo de absorção no intestino. Parte da colina ingerida é metabolizada antes que ela possa ser absorvida pelos enterócitos. 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 intestinais.[34]

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 humana. A deficiência em colina está relacionada a 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 até ao desenvolvimento de hepatocarcinomas.[14,72]

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 B12.[13,69,75] Ainda em relação à vitamina B12, estudo realizado em gestantes no terceiro trimestre, suplementadas com colina por 12 semanas, mostrou elevação nas concentrações da forma bioativa da vitamina B12. Verificou-se ainda que variantes genéticas em diversos genes que participam do metabolismo da colina, moduladores do suprimento de betaína, afetam adversamente o *status* da vitamina B12. Esses achados sustentam uma relação funcional entre esses nutrientes.[36]

TABELA 22.1 Conteúdo de colina em alimentos[45,46]

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

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.[10,58] Segundo Misra et al.[42] crianças fazendo uso de NPT, sem suplementação com esse nutriente, têm risco aumentado para desenvolver deficiência em colina associada à disfunção hepática.

Buchman et al.,[8] estudando quatro pacientes que apresentavam baixa concentração plasmática de colina em tratamento com NPT sem suplemento desta, observaram que a administração da vitamina por seis semanas normalizou os valores plasmáticos; entretanto, a descontinuidade da suplementação fez com que a concentração retornasse aos valores 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.

Estudos experimentais com ratos, mostraram que 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 Ossani[44] 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,[29,41] e outras doenças cardiovasculares (DCV).[30] Nesse sentido, estudos mostraram que suplementos de colina e/ou betaína podem reduzir as concentrações plasmáticas de homocisteína.[18,33,74] 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 metil.[12]

Sobre a relação entre esses compostos, estudos apontaram 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 reduzir a mortalidade em decorrência dessas doenças, pela diminuição da inflamação e outros fatores de risco.[50]

Mais recentemente, estudo de coorte demonstrou que a combinação de marcadores plasmáticos do metabolismo da colina foram associados ao risco aumentado de DCV em uma população mediterrânea de alto risco para estas doenças.[30] Em modelo animal, foi demonstrado que alterações no metabolismo microbiano da colina produz TMA, composto que posteriormente é oxidado TMAO, que possui ação aterogênica. Nesse experimento, utilizando ratos com ração suplementada com colina, ficou demostrado que a ação pró-aterogêncica do TMAO foi inibida.[35]

Ainda sobre as DCNT, estudos que buscam relacionar a colina e betaína com diversos tipos de câncer são inconclusivos, embora demonstrem relação inversa entre as concentrações dietéticas destes compostos e o risco primário de câncer de fígado[54] e colorretal.[38]Quanto ao câncer de mama, estudos evidenciam relação entre a baixa ingestão de colina, o polimorfismo genético de metabólitos desse composto e o risco aumentado da doença.[71] Nesse sentido, Lu et al.[38]evidenciaram que a ingestão dietética elevada dessa vitamina está relacionada ao menor risco de desenvolver o câncer colorretal e, segundo Zhang et al.,[78] o consumo de colina e betaína é inversamente associado ao risco de câncer de mama.

Na doença de Alzheimer, estudo realizado por Blusztajn et al.[3]observou que a ingestão dietética adequada de colina por adultos pode influenciar a função cognitiva e de memória, devido ao efeito da fosfatidilcolina, que contém ácidos graxos poliinsaturados, eicosapentaenoico e docosahexaenoico, em geral reduzidos no cérebro destes pacientes.

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 levaram a disfunção hepática e muscular, também tiveram taxas aumentadas de apoptose nos linfócitos periféricos, quando comparados àqueles que não apresentaram essas disfunções.[17]

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 b-oxidação dos ácidos graxos, estando associada ao aumento na geração de espécies reativas de oxigênio.[14,72,79] Nesse sentido, Elsawy, Abdelrahman e Hamza[20] 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.

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 grande interesse nas pesquisas.[27,40]

Estudo recente desenvolvido por Gao et al.[28] com 1081 indivíduos adultos, mostrou que concentrações séricas de colina estão significativamente associadas a fenótipo desfavorável para sindrome metabólica (SM), especialmente relacionadas a variações nas concentrações séricas de lipídios. Em contrapartida, as concentrações séricas de betaína foram relacionadas ao fenótipo SM mais favorável, particularmente quanto às concentrações séricas de lipídios e aos índices relacionados à resistência à insulina.

MARCADORES PARA ESTIMAR AS NECESSIDADES DE COLINA

Biomarcadores nutricionais são essenciais para avaliação do estado nutricional do indivíduo ou população, comumente utilizados em pesquisas básicas e clínicas, devendo os mesmos serem válidos e confiáveis.[49]

Com relação à colina, concentrações plasmáticas desse composto e seus metabólitos podem servir como biomarcadores para avaliação das condições de saúde e de estados patológicos, como doenças cardiovasculares e câncer. Entretanto, informações sobre a confiabilidade dos biomarcadores do *status* da colina são limitadas. Ainda sobre esse aspecto, há evidências de que variações biológicas de colina e metabólitos são baixas em adultos saudáveis, e que o resultado de uma única amostra de sangue pode ser utilizada como biomarcador.[66]

As alterações funcionais decorrentes da deficiência em colina demonstradas neste capítulo evidenciam danos hepáticos, resultando em elevação na concentração de alanina aminotransferase no sangue, enzima que poderia ser utilizada como parâmetro de avaliação.[34] Por outro lado a infiltração de gordura no fígado como marcador funcional da deficiência em colina é mais difícil de ser medida.[6]

A concentração de colina no plasma é outro biomarcador do estado nutricional dos indivíduos relativo a essa vitamina, que pode variar em função da dieta, sendo medida como colina livre na fração solúvel em água.[34] A concentração plasmática diminui aproximadamente 30% em indivíduos com dieta deficiente em colina por 3 semanas,[75] e pode aumentar duas vezes após uma refeição, com teor elevado desse nutriente, e três a quatro vezes após o uso de suplemento.[77]

A desvantagem do uso da colina plasmática como indicador funcional é que a sua concentração parece não declinar abaixo de 50% do normal, mesmo quando o indivíduo está em jejum por mais de uma semana.[55]

Com relação ao estabelecimento das necessidades nutricionais humanas para colina e betaína, deve-se considerar a influência dos polimorfismos genéticos e epigenéticos.[27] Nesse sentido, biomarcadores para o *status* destes dois compostos, para predizer o risco de doenças crônicas e fornecer uma base para teste de intervenção, são urgentemente necessários.[57] Dessa forma, o estabelecimento de biomarcadores da ingestão dietética se torna relevante para doenças que envolvam o metabolismo destes compostos, tais como: doença hepática gordurosa não alcoólica, diabetes e aterosclerose.[57,60]

Atualmente, a avaliação do estado nutricional dos indivíduos para colina, envolve ensaios com a própria colina, betaína e a concentração da fosfatidilcolina no plasma.[77] 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 colina.[15,66]

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO E VALORES MÁXIMOS TOLERÁVEIS

Segundo o Institute of Medicine[34] 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[24,25] 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.[52]

Por outro lado, evidências mostram que, independentemente do estado nutricional dos indivíduos relativo ao folato, a maioria dos homens e mulheres na pós-menopausa desenvolvem disfunção hepática e muscular quando alimentados com dieta deficiente em colina, enquanto mulheres na pré-menopausa foram mais resistentes ao desenvolvimento de tais disfunções.[24,25] Nas Tabelas 22.2 e 22.3 podem ser observados os valores de recomendação de ingestão para indivíduos nas diferentes fases da vida e os limites superiores tolerados de ingestão (UL).

TABELA 22.2 Valores de DRIs para colina considerando gênero e ciclos da vida[34]

Ciclos da vida	AI (mg/dia)
Recém-nascidos e lactentes	
0 – 6 meses	125
7 – 12 meses	150
Crianças	
1 – 3 anos	200
4 – 8 anos	250
Meninos	

TABELA 22.2 Valores de DRIs para colina considerando gênero e ciclos da vida[34]

Ciclos da vida	AI (mg/dia)
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
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.

TABELA 22.3 UL para colina[34]

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.

Quanto à suplementação com colina, estudos têm evidenciado que o uso de suplementos de fosfatidilcolina para gestantes tem produzido efeito benéfico para o desenvolvimento do cérebro fetal humano. No entanto, o baixo conteúdo de colina na fosfatidilcolina exige a ingestão de elevadas doses de suplemento, sendo difícil ser alcançada por mulheres grávidas.[5,53,68]

A fosfatidilcolina tem sido utilizada, preferencialmente, nos ensaios clínicos como forma de suplementação, por ser resistente à degradação pela microbiota intestinal, não levando a produção de substâncias indesejáveis. Entretanto, o *bollus* de colina ao atingir o intestino grosso, por ação da microbiota intestinal, produz trimetilureia, composto que apresenta mau odor e também TMAO, que é potencialmente aterogênico.[35,43,73]

Ainda sobre o uso de suplementos, Hoffman et al.[32] demonstraram que a suplementação com betaína não substitui a fosfatidilcolina, sendo esta última capaz de aumentar as concentrações séricas de colina após uma única dose ou administração repetida. Por outro lado, as concentrações séricas de betaína aumentaram após o consumo associado de betaína e fosfatidilcolina, demostrando ser a betaína um indicador estável da ingestão de colina.

LIMITE SEGURO DE INGESTÃO

Não existem dados suficientes para estabelecer o NOAEL para o excesso da ingestão de colina. O 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 amina.[31]

Pesquisas americanas e canadenses não fornecem dados de ingestão alimentar de colina, porém suplementos alimentares contendo esse nutriente estão disponíveis no mercado. Estimativas reais da

quantidade ingerida desses suplementos não são conhecidas nem efeitos adversos 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, ainda não se dispõem 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 essa razão, mais pesquisas com seres humanos devem ser realizadas, na perspectiva do melhor entendimento acerca do papel metabólico da colina e dos compostos relacionados a esse nutriente, bem como de sua participação na etiopatogenia de várias doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernhard W, Poets CF, Franz AR. Choline and choline-related nutrients in regular and preterm infant growth. Eur. J. Nutr. 2019;58:931-45.
2. Blusztajn JK. Choline, a vital amine. Science. 1998;281(5378):794.
3. Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective actions of dietary choline. Nutrients. 2017;9:815.
4. Blusztajn JK, Zeisel SH, Wurtman, RJ. Developmental changes in the activity of phosphatidylethanolamine N-methyltransferases in rat brain. Biochem. J. 1985; 232(2):505-11.
5. Boeke CE, Gillman MW, Hughes MD, et al. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. Am. J. Epidemiol. 2013;177:1338-47.
6. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, et al. 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. 2001;25(5):260-8.
7. Buchman AL, Dubin M, Jenden D, et al. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. Gastroenterology. 1992;102(4):1363-70.
8. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. Hepatology. 1995; 22(5):1399-403.
9. Buchman A, Sohel M, Brown M, Jenden DJ. Verbal and visual memory improve after choline supplementation in longterm total parenteral nutrition: a pilot study. JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2001; 25(1):30-5.
10. Buchman AL, Sohel M, Moukarzel AA, et al. Plasma choline in normal newborns, infants, toddlers, and in very-low-birth-weight neonates requiring total parenteral nutrition. Nutrition. 2001;17(1):18-21.
11. Burg MB. Molecular basis of osmotic regulation. Am. J. Physiol. 1995;268(6):983-96.
12. Caudill MA. Pre and post natal health: evidence of increased choline needs. J. Am. Diet. Assoc. 2010; 110(8):1198-1206.
13. Compher CW, Kinosian BP, Stoner NE, et al. Choline and vitamin B12 deficiencies are interrelated in folate-replete long-term total parenteral nutrition patients. J. Parenter. Enteral Nutr. 2002; 26(1):57-62.
14. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and its progression. Curr. Opin. Gastroenterol. 2012; 28(2):159-65.
15. Da Costa, KA, Badea M, Fischer LM, et al. Elevated serum creatine phosphokinase in choline-deficient humans: mechanistic studies in C2C12 mouse myoblasts. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80:163-70.
16. Da Costa KA, Gaffney CE, Fischer LM, et al. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81:440-4.
17. Da Costa KA. Niculescu MD, Craciunescu CN, et al. Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84:88-94.
18. Dalmeijer G, Olthof M, Verhoef P, et al. Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovasculardisease risk in women. Eur. J. Clin. Nutr. 2008; 62, 386.
19. Du Vigneau V, et al. In: Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 449-58, C-28.
20. 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. 2014;40:77-82.
21. Exton JH. Phosphatidylcholina breakdown and signal transduction. Biochim. Biophys. Acta. 1994;1212(1): 26-42.
22. Fayad LM, Salibi N, Wang X, et al. Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3 T: technical feasibility. AJR. American Journal of Roentgenology. 2010;194: W73-W79.
23. Finlekstein JD, Martin JJ, Harris BJ, et al. Regulation of the betaine content of rat liver. Arch. Biochem. Biophys. 1982;18(1):169-73.

24. Fischer LM, Da Costa KA, Kwock L, et al. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. Am. J. Clin. Nutr. 2010;92(5):1113-9.
25. Fischer LM, Da Costa KA, Kwock L, et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. Am. J. Clin. Nutr. 2007;85:1275-85.
26. Frenkel R, Muguruma K, Johnston JM. The biochemical role of platelet-activating factor in reproduction. Prog. Lipid. Res. 1996;35(2):155-68.
27. Ganz AB, Cohen VV, Swersky CC. et al. Genetic variation in choline-metabolizing enzymes alters cholinemetabolism in young women consuming choline intakes meeting current recommendations. Int. J. Mol. Sci. 2017;18:252.
28. Gao X, Randell E, Tian Y, et al. Low serum choline and high serum betaine levels are associated with favorable components of metabolic syndrome in Newfoundland population. Journal of Diabetes and Its Complications. 2019; 33(10).
29. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, et al. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic pacients. Am. J. Cardiol. 1995; 75:132-6.
30. Guasch-Ferré M, Hu FB, Ruiz-Canela M, et al. Plasma metabolites from choline pathway and risk of cardiovascular disease in the PREDIMED (Prevention With Mediterranean Diet) study. J. Am. Heart Assoc. 2017; 28(6):11.
31. Hannun YA. The sphingomyelin cycle and second messenger function of ceramide. J. Biol. Chem. 1994; 269(6):3125-8.
32. Hoffman C, Olincy A, D'Alessandro A, et al. Effects of phosphatidylcholine and betaine supplements on women's serum choline. Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism. 2019;16.
33. Hollenbeck, C.B. The importance of being choline. J. Am. Diet. Assoc. 110:1162-65.
34. [IOM] Institute of Medicine. Choline. In: Otten J, Hellwig JP, Meyers LD (eds.) Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, D.C.: National Academy Press, 2006. p. 218-23.
35. Jonsson AL, Fak F, Caesar R, et al. The impact of dietary choline and microbiota on the development of atherosclerosis in apoe-/- mice. J. Atherosclerosis. 2017;263:98.
36. King JH, Kwan STC, Baea S, et al. Maternal choline supplementation alters vitamin B-12 status in human and murine pregnancy. J. of Nutr. Biochem. 2019;72.
37. Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. Journal of Lipid Research. 2008; 49:1187-94.
38. Lu MS, Fang YJ, Pan Z, et al. Choline and betaine intake and colorectal cancer risk in Chinese population: a case-control study. Plos One. 2015; 10(3):0118661.
39. Mazzetti S, Bracco C, Regge D, et al. Choline-containing compounds quantification by 1H NMR spectroscopy using external reference and noise measurements. Physica Medica. 2013;29, 677-83.
40. Mehedint MG, Niculescu MD, Craciunescu CN, et al. Choline deficiency alters global histone methylation and epigenetic marking at the Re1 site of the calbindin 1 gene. FASEB J. 2010; 24(1):184-95.
41. Melenovsky V, Stule T, Kozich V. et al. Effect of folic acid on fenofibrateinduced elevation of homocysteine and cysteine. Am. Heart. J. 2003;146:110.
42. Misra S, Ahn C, Ament ME, et al. Plasma choline concentrations in children requiring long-term home parenteral nutrition: a case control study. JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 1999;23(5):305-8.
43. Obeid R, Awwad HM, Rabagny Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. Am. J. Clin. Nutr. 2016;103, 703–711.
44. Ossani GP. Ocular lesions and experimental choline deficiency. Medicina. 2006;66:415-20.
45. Pennington JAT. Bowes and church's food values of portions commonly used. 19. ed. Editora Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
46. Pennington JAT, Spungen JB. Food values of portions commonly used. Filadélfia: Lippincott Company, 1989. p. 263.
47. Perloff BP, Rizek RL, Haytowitz DB, et al. Dietary intake methodology. II. USDA's Nutrient Data Base for Nationwide Dietary intake Surveys. J. Nutr. 1990;120 (suppl.11):1530-4.
48. Pomfret EA, da Costa KA, Zeisel SH. Effects of choline deficiency and methotrexate treatment upon rat liver. J. Nutr. Biochem. 1990;1(10):533-41.
49. Raghavan R, Ashour FS, Bailey R. A review of cutoffs for nutritional biomarkers. Adv. Nutr. 2016;7(1):112-20.
50. Rajaie S, Esmaillzadeh A. Dietary choline and betaine intakes and risk of cardiovascular diseases: review of epidemiological evidence. ARYA Atherosclerosis. 2011; 7(2):78-86.
51. Rashvand S, Mobasseri M, Tarighat-Esfanjani A. Effects of choline and magnesium concurrent supplementation on coagulation and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot clinical trial. Biological Trace Element Research. 2019. doi:10.1007/s12011-019-01802-7.
52. Resseguie M E, da Costa KA, Galanko JA, et al. Aberrant estrogen regulation of PEMT results in choline deficiency-associated liver dysfunction. J. Biol. Chem. 2011; 286(2):1649-58.
53. Ross RG, Hunter SK, Hoffman MC. Perinatal phosphatidylcholine supplementation and early childhood behavior problems: evidence for CHRNA7 moderation, Am. J. Psychiatry. 2016;173:509-16.
54. Zhou R, Chen X, Zhou Z, Zhang Y, Lan Q, et al. Higher dietary intakes of choline and betaine are associated with a lower risk of primary liver cancer: a case-control study. Scientific Reports. 2017;7(679).
55. Savendahl, I, Mar MH, Underwood LE, et al. Prolonged fasting in humans results in diminished plasma choline concentrations but does not cause liver dysfunction. Am. J. Clin. Nutr. 1997;63(3):622-5.
56. Schugar RC, Willard B, Wang Z, et al. Postprandial gut microbiotadriven choline metabolism links dietary cues to adipose tissue dysfunction. Adipocytee. 2018; 7(1):49-56.

57. Sherriff JL, O'Sullivan TA, Properzi C, et al. Choline, its potential role in nonalcoholic fatty liver disease, and the case for human and bacterial genes. Adv. Nutr. 2016; 7(1): 5-13.
58. Shils ME, et al. (eds.). Modern nutrition in health and disease. 9th. ed. v.1, Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
59. Shronts EP. Essential nature of choline with implications for total parenteral nutrition. J. Am. Diet. Assoc. 1997; 97(6):639-46.
60. Silvanesan S, Taylor A, Zhang J, et al. Betaine na choline improve lipid homeostasis in obesity by participation in mitochondrial oxidative demethylation. Frontiers in Nutrition. 2018;10(5):61.
61. Slow S, Donaggio M, Cressey PJ, et al. The betaine content of New Zealand foods and estimated intake in the New Zealand diet. J. Food. Composit. Anal. 2005; 18(6):473-85.
62. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and woman. J. Nutr. 2003;133(5):1291-5.
63. Sun S, Li X, Ren A, et al. Choline and betaine consumption lowers cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. Sci. Rep. 2016;6: 35547.
64. Tessitore L, Sesca E, Greco M, et al. Sexually differentiated response to choline in choline deficiency and ethionine intoxication. Int. J. Exp. Pathol. 1995;76:125-9
65. Wendel U, Bremer H. Betaine in treatment of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Eur. J. Pedriatr. 1984;142:147-50.
66. Wiedeman AM, Dyer RA, Green TJ, et al. Variations in plasma choline and metabolite concentrations in healthy adults. Clinical Biochem. 2018;60:7783.
67. Wijk NV, Watkins CJ, Böhlke M, 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. 2012;107(1):1408-12.
68. Yan J, Jiang X, West AA, et al. Pregnancy alters choline dynamics: results of a randomized trial using stable isotope methodology in pregnant and nonpregnant women, Am. J. Clin. Nutr. 2013;98:1459-67.
69. Yao ZM, Vance DE. Head group specificity in the requirement of phosphatidylcholine biosynthesis for very low density lipoprotein secretion from cultured hepatocytes. J. Biol. Chem. 1989;264(19):11373-80.
70. Yilmaz Z, Ozarda Y, Cansev M, et al. Choline or CDP-choline attenuates coagulation abnormalities and prevents the development of acute disseminated intravascular coagulation in dogs during endotoxemia. 2010; 21(4):339-48.
71. Yu-Feng Du, Wei-Ping Luo, Fang-Yu Lin. Dietary choline and betaine intake, choline-metabolising genetic polymorphisms and breast cancer risk: a case-control study in China. Brit. J. Nutr. 2016;116:961-8.
72. Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. Ann. Rev. Nutr. 1994;14:269-96.
73. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. Annu. Rev. Nutr. 2006;26: 229-50.
74. Zeisel SH. Choline, Homocysteine, and pregnancy. Am. J. Clin. Nutr. 2005;82(4):719-20.
75. Zeisel SH. Choline phospholipids: signal transduction and carcinogenesis. Faseb J. 1993;7(6):551-7.
76. Zeisel SH, Da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. Nutr. Rev. 2009;67:615-23.
77. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, et al. Choline, an essential nutrient for humans. Faseb J. 1991; 5(7):2093-8.
78. Zhang CX, Pan MX, Li B, et al. Choline and betaine intake is inversely associated with breast cancer risk: A two-stage case-control study in China. Cancer Sci. 2013;104(2):250-8.
79. Zhu J, Wu Y, Tang Q, 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. 2014; 6(7):2552-71.

CAPÍTULO **23**

Sódio, cloro e potássio

Vera Lúcia Cardoso Garcia Tramonte
Bruna Zavarize Reis
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 acidobásico 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 se pode 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 utilizado para a formação de ácido clorídrico nas glândulas gástricas, sendo secretado no estômago, onde atua com as enzimas digestivas, e depois é reabsorvido 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.[31,32]

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.[37,41] 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 sanguínea[8] e também responsável por uma diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares.[17] 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 IOM,[22] 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 acidobásico, 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 delgado.[30]

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 acidobásico 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 vascular.[30] 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 cardioprotetor.[23]No entanto, esse 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.[20,34] 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 filtrado.[39]

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 cloro.[30] 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 calicreína-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 adrenal.[39] 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 estimulado.[43] 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 renina[19] 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 renais.[19] Semelhante ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático é ativado durante depleção de sódio e suprimido durante excesso de sódio.[24] 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 glomerular.[24] 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 desses íons 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 absorvido.[20] O potássio proveniente da dieta é eficientemente absorvido por mecanismos passivos e excretado predominantemente na urina (de 77 a 90%), sendo o restante excretado pelas fezes, com quantidades muito pequenas perdidas pelo suor.[1] 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[3] e na 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 Barrett[2] 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 alimentares.[10]

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 tampão.[10] 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 óssea.[7] 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 balanço.[33]

EFEITOS DE OUTROS MINERAIS NAS PERDAS URINÁRIAS DE SÓDIO

Alguns minerais podem interferir na excreção do sódio, sendo os 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 sódio.[40] Estudos em animais sugerem que o potássio pode inibir a reabsorção de sódio no túbulo distal do rim[6] por reduzir o volume extracelular e do plasma. Portanto, é considerado componente importante do efeito anti-hipertensivo do potássio.[17]

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.[43] 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 da 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 mineral.[5]

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. Na Tabela 23.1 constam alguns valores de sódio em alimentos.[29] O cloro da dieta é proveniente principalmente do sal de cozinha. A Tabela 23.2 apresenta os valores comparativos de sódio de alguns alimentos não processados e seus respectivos produtos industrializados provenientes da Inglaterra.[21]

A ingestão de potássio foi estudada em diversos países da Europa, sendo encontrados valores variando de 2.730 mg/dia a 4.870 mg/dia.[44]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. A Tabela 23.3 mostra os valores de potássio em um alimento submetido a diversas formas de preparo.[10] A Tabela 23.4 mostra alguns alimentos e seus respectivos valores de potássio.[14]

TABELA 23.1 Conteúdo de sódio em alimentos[29]

Alimentos	Peso (g)	Sódio (mg)
Caldo de carne (tablete)	100	22.180
Bacalhau salgado, cru	100	13.585
Macarrão instantâneo	100	1.516
Biscoito *cream cracker*	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
Seleta de legumes enlatada	100	398
Ervilha enlatada drenada	100	372
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

TABELA 23.1 Conteúdo de sódio em alimentos[29]

Alimentos	Peso (g)	Sódio (mg)
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
Iogurte 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

TABELA 23.2 Teor de sódio (mmol/100 g) em alimentos não processados e processados[21]

Alimento	Descrição	Teor de Sódio (mmol/100 g)
Carne de boi	Assada, magra	2,1
	Salgada, enlatada	41,3
Farelo	Farelo, trigo	1,2

TABELA 23.2 Teor de sódio (mmol/100 g) em alimentos não processados e processados[21]

Alimento	Descrição	Teor de Sódio (mmol/100 g)
	Farelo, floco	43,5
Queijo	Queijo duro, de corte	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	Torrado	0,08
	Torrado e salgado	17,4
Salmão	*In natura*	4,8
	Enlatado	24,8
	Defumado	81,7
Batatas *chips*	Feita em casa, frita em óleo	0,5
	Feita no forno, congelada, cozida	2,3

Sódio: 1 mmol = 23 mg.

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, em virtude, sobretudo, do tipo de ânion presente no alimento.

TABELA 23.3 Influência do processamento sobre os teores de potássio em batatas[10]

Tratamento	Concentração (mg/100 g de alimento)
In natura	530
Fervida	330
Cozida no forno	540
Frita	700

TABELA 23.3 Influência do processamento sobre os teores de potássio em batatas[10]

Tratamento	Concentração (mg/100 g de alimento)
Chips	1.190

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).

TABELA 23.4 Conteúdo de potássio em alguns alimentos[14]

Alimentos	Unidade	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

TABELA 23.4 Conteúdo de potássio em alguns alimentos[14]

Alimentos	Unidade	Peso (g)	Potássio (mg)
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
Cordeiro cozido	1 pedaço	100	298
Suco de maçã	1 copo	244	298

TABELA 23.4 Conteúdo de potássio em alguns alimentos[14]

Alimentos	Unidade	Peso (g)	Potássio (mg)
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 *light*	1 pedaço	100	263
Carne de peru *light* 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

TABELA 23.4 Conteúdo de potássio em alguns alimentos[14]

Alimentos	Unidade	Peso (g)	Potássio (mg)
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
Gérmen 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 *cottage*	½ xíc.	28,4	109

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 animal.[10]

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 animal.[10]

FATORES QUE AFETAM AS NECESSIDADES DE SÓDIO E CLORO

As necessidades de sódio e cloro de um indivíduo 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)/dia.[30] 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. Em razão da insuficiência de dados de estudos dose-resposta, não puderam ser estabelecidas as EARs; portanto, as RDAs não puderam ser derivadas, sendo divulgadas, em 2019, as AIs atualizadas para sódio.[28] O valor de AI de sódio para adultos foi extrapolado para crianças e adolescentes (1 a 18 anos), com base nas necessidades energéticas estimadas. Para crianças de 0 a 12 meses de idade, a ingestão de sódio de bebês amamentados foi estimada e usada como base para a AI.

As DRIs para o sódio foram revisadas, expandido a relação entre a ingestão de nutrientes e o risco de doenças crônicas, incluindo uma nova categoria, denominada ingestão de redução de risco de doença crônica (CDRR – *Chronic Disease Risk Reduction Intake*) em substituição ao antigo valor de UL. Dentro dessa nova proposta, o valor de CDRR de sódio para adultos (≥ 19 anos) é de 2,3 g/dia (2.300 mg/dia), ou seja, a ingestão acima desse valor aumenta o risco de doenças crônicas (principalmente doenças cardiovasculares).[28]

A nova proposta considera que não há evidências suficientes de risco de toxicidade de sódio dentro da população aparentemente saudável para estabelecer um valor de UL adequado. Portanto, apenas os valores de AI e CDRR estão disponíveis na nova publicação.

A Tabela 23.5 apresenta os valores atualizados das DRI para sódio, segundo estágios de vida e sexo.[28]

As AIs para cloro foram estabelecidas em nível equivalente aos valores molares de sódio publicados em 2004, pois quase todo o cloro da dieta é consumido com o sódio. Portanto, a AI para cloro em adultos jovens é 2,3 g/dia (Tabela 23.6),[22] o que equivale a cerca de 3,8 g/dia de cloreto de sódio.

As DRIs para o potássio também foram revisadas em 2019, entretanto, o comitê concluiu que nenhum dos indicadores avaliados para estabelecer as necessidades de potássio oferece evidência suficiente para estabelecer os valores de EAR e, consequentemente, de RDA. As evidências existentes até o momento permitem estabelecer somente os valores de ingestão adequada (AI) de potássio.[28] Entretanto, vale ressaltar que os novos valores de AI foram substancialmente reduzidos em comparação às antigas recomendações (Tabela 23.7).

TABELA 23.5 Novas ingestões dietéticas de referência (DRI) de sódio, por idade, sexo e grupo de estágio de vida[28]

Estágio de vida	Sódio		
	AI (mg/dia)	UL	CDRR
Crianças			
0-6 meses	110	-	-
7-12 meses	370	-	-
1-3 anos	800	-	Reduzir a ingestão se acima de 1.200 mg/dia
4-8 anos	1.000	-	Reduzir a ingestão se acima de 1.500 mg/dia
Homens			
9-13 anos	1.200	-	Reduzir a ingestão se acima de 1.800 mg/dia
14-18 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia

TABELA 23.5 Novas ingestões dietéticas de referência (DRI) de sódio, por idade, sexo e grupo de estágio de vida[28]

Estágio de vida	Sódio		
	AI (mg/dia)	UL	CDRR
≥ 19 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia
Mulheres			
9-13 anos	1.200	-	Reduzir a ingestão se acima de 1.800 mg/dia
14-18 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia
≥ 19 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia
Gestantes			
≤ 18 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia
> 18 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia
Lactantes			
≤ 18 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia
> 18 anos	1.500	-	Reduzir a ingestão se acima de 2.300 mg/dia

AI: ingestão adequada; UL: limite superior tolerável de ingestão (não determinado em virtude da falta de um indicador toxicológico específico para ingestão excessiva de sódio). CDRR (*Chronic Disease Risk Reduction Intake*): ingestão de redução de risco de doença crônica – nova proposta em substituição ao antigo valor de UL.

TABELA 23.6 Ingestões dietéticas de referência (DRI) de cloro, por idade, sexo e grupo de estágio de vida[22]

Estágio de vida	Cloro (g/dia)	
	AI	UL
Recém-nascidos e crianças		
0-6 meses	0,18	-
7-12 meses	0,57	-
1-3 anos	1,5	2,3
4-8 anos	1,9	2,9

TABELA 23.6 Ingestões dietéticas de referência (DRI) de cloro, por idade, sexo e grupo de estágio de vida[22]

Estágio de vida	Cloro (g/dia)	
	AI	UL
Homens		
9-13 anos	2,3	3,4
14-18 anos	2,3	3,6
19-30 anos	2,3	3,6
31-50 anos	2,3	3,6
51-70 anos	2,2	3,6
> 70 anos	1,8	3,6
Mulheres		
9-13 anos	2,3	3,4
14-18 anos	2,3	3,6
19-30 anos	2,3	3,6
31-50 anos	2,3	3,6
51-70 anos	2,0	3,6
> 70 anos	1,8	3,6
Gestantes		
≤ 18 anos	2,3	3,6
> 19 anos	2,3	3,6
Lactantes		
≤ 18 anos	2,3	3,6
> 19 anos	2,3	3,6

AI: ingestão adequada; UL: limite superior tolerável de ingestão.

Os valores de UL não foram disponibilizados nesta nova edição em virtude da falta de evidência de risco de toxicidade em indivíduos saudáveis. Em relação à ingestão considerando a redução de risco de doença crônica (CDRR), a nova DRI considera que existe uma relação positiva entre a suplementação de potássio e reduções na pressão arterial. Portanto, diferentemente do sódio, esse valor poderia ser considerado como o mínimo a ser ingerido visando à prevenção da doença cardiovascular. Entretanto, pela heterogeneidade entre os estudos e pela falta de evidências para uma relação de dose-resposta, o comitê não estabeleceu a CDRR de potássio.[28]

TABELA 23.7 Novas ingestões dietéticas de referência (DRI) de potássio, por idade, sexo e grupo de estágio de vida[28]

Estágio de vida	Potássio		
	AI (mg/dia)	UL	CDRR
Crianças			
0-6 meses	400	-	-
7-12 meses	860	-	-
1-3 anos	2.000	-	-
4-8 anos	2.300	-	-
Homens			
9-13 anos	2.500	-	-
14-18 anos	3.000	-	-
≥ 19 anos	3.400	-	-
Mulheres			
9-13 anos	2.300	-	-
14-18 anos	2.300	-	-
≥ 19 anos	2.600	-	-
Gestantes			
≤ 18 anos	2.600	-	-
> 18 anos	2.900	-	-
Lactantes			
≤ 18 anos	2.500	-	-
> 18 anos	2.800	-	-

AI: ingestão adequada; UL: limite superior tolerável de ingestão (não determinado em virtude da falta de um indicador toxicológico específico para ingestão excessiva de potássio). CDRR (*Chronic Disease Risk Reduction Intake*): ingestão de redução de risco de doença crônica (não determinado em virtude da falta de evidência para causalidade e dose-resposta).

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 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 animais.[11]

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. Por causa dessa 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 na asma, por exemplo.[38] 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 estômago.[18]

Em relação ao potássio, a alta ingestão tem sido associada a sintomas relacionados à disfunção neuromuscular, incluindo fraqueza, paralisia, náusea, vômito e diarreia.[28] Há evidências de que o uso de comprimidos de cloreto de potássio com liberação prolongada em doses superiors a 7.800 mg/dia pode levar a eventos adversos, mesmo na ausência de doença renal ou outros fatores que alterem a excreção de potássio.[36]

Algumas doenças e medicamentos diminuem a excreção de potássio, podendo aumentar o risco de hipercalemia e de efeitos adversos relacionados à ingestão excessiva. Dentre as principais drogas que podem reduzir e/ou impedir a excreção normal de potássio destacam-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores de receptores de angiotensina e alguns diuréticos poupadores de potássio. Entre as doenças que prejudicam a excreção urinária de potássio, destacam-se a 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.[28]

DEFICIÊNCIA EM SÓDIO, CLORO E POTÁSSIO

Pelo 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.

Segundo Bentley,[3] 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.

Conforme 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 obstáculo.[3] 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. 1994;107:548-71.
2. Bayliss DA, Barrett PQ. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. Trends in Pharmacological Sciences. 2008;29(11):566-75.
3. Bentley BA. Review of methods to measure dietary sodium intake. J. Cardiovasc. Nurs. 2006;21(1):63-7.
4. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol. Rev. 1999;79(3):763-854.
5. Brown IJ, et al. Salt intakes around the world: implications for public health. International Journal of Epidemiology. 2009;38:791-813.
6. Brunette MG, et al. Calcium transport through the luminal membrane of the distal tubule. I. Interrelationship with sodium. Kidney Int. 1992;41:281-8.
7. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2000;9:369-79.
8. Cappuccio FP, Macgregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. J. Hypertens. 1991;9:465-73.
9. Castenmiller JJM, et al. The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes. Am. J. Clin. Nutr. 1985;41:52-60.
10. Demigné C, et al. Organic anions and potassium salts in nutrition and metabolism. Nutrition Research Review. 2004;17:249-58.
11. Denton D, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. Nat Med. 1995;1:1009-16.
12. Fregly MJ. Sodium and potassium. In: Nutrition Reviews' Present Knowledge in Nutrition. 5. ed. Washington, D.C.: The Nutrition Foundation; 1984. p. 439-58.
13. Haddy FJ. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006;290:546-52.
14. Hands ES. Nutrients in food. Baltmore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
15. Harvey JA, et al. Bioavailability of citrate from two different preparations of potassium citrate. The Journal of Clinical Pharmacology. 1989;29:338-41.
16. He FJ, Macgregor GA. Beneficial effects of potassium. BMJ. 2001;323:497-501.
17. He FJ, Macgregor GA. Beneficial effects of potassium on human health. Physiol. Plant. 2008;133:725-35.
18. He FJ, Macgregor GA. Acomprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. Journal of Human Hypertension. 2009;23:363-84.
19. He FJ, Macgregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials – Implications for public health. J. Hum. Hypertens. 2002;16:761-70.
20. Holbrook JT, et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. Am. J. Clin. Nutr. 1984;40:786-93.
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 SF, et al. Potassium channel blockers and openers as CNS neurologic therapeutic agents. Recent Pat CNS Drug Discov. 2007;2(3):200-28.
24. Luft FC, 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. 1980;279:15-24.
25. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? JACC. 2004;43(2):155-61.
26. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. J. Am. Coll. Nutr. 1991;10:383-93.
27. Melikian AP, et al. Bioavailability of potassium from three dosage forms: suspension, capsule, and solution. The Journal of Clinical Pharmacology. 1988;28:1046-50.
28. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington, DC: The National Academies Press; 2019.

29. [NEPA] Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos: Taco. 4. ed. Campinas; 2011. Disponível em: http://www.nepa.unicamp.br/taco/tabela.php?ativo=tabela. Acesso em: 12 de março 2019.
30. Ohms U. Electrolytes, water, and acid-base balance. In: Shils ME, Olson JA, ShiKe M, Ross AC (eds.). Modern Nutrition in Health and Disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 105-39.
31. Oliver WJ, et al. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. Circulation. 1975;52:146-51.
32. Oliver WJ, et al. Hormonal adaptation to the stress imposed on sodium balance by pregnancy and lactation in Yanomamo Indians, a culture without salt. Circulation. 1981;63:1210-6.
33. Rafferty K, et al. Potassium intake and the calcium economy. Am. Coll. Nutr. 2005;24(2):99-106.
34. Roos JC, et al. Renal sodium handling in normal humans subjected to low, normal, and extremely high sodium supplies. Am. J. Physiol. 1985;249:941-7.
35. Sacks FM, et al. Effects of blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (Dash) diet. N. Engl. J. Med. 2001;344:3-10.
36. Su M, et al. Sustained-release potassium chloride overdose. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. 2001;39(6):641-8.
37. Sullivan JM, et al. Hemodynamic effects of dietary sodium in man: a preliminary report. Hypertension. 1980;2:506-14.
38. Tribe RM, et al. Dietary sodium intake, airway responsiveness, and cellular sodium transport. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1994;149(6):1426-33.
39. Valtin H, Schafer JA. Renal function: mechanisms preserving fluidandsolutebalance in health. 3. ed. Boston: Little Brown; 1995.
40. Van Buren M, et al. Effects of acute NaCl, KCl and KHCO3 loads on renal electrolyte excretion in humans. Clin. Sci. 1992;83:567-74.
41. Vollmer WM, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis os the DASH-sodium trial. Annals of Internal Medicine. 2001;135(12):1019-28.
42. Weinberger MH, et al. A comparison of two tests for the assessment of blood pressure responses to sodium. Am. J. Hypertens. 1993;6:1179-84.
43. Weinberger MH, et al. The blood pressure effects of calcium supplementation in humans of known sodium responsiveness. Am. J. Hypertens. 1993;6:799-805.
44. Welch AA, 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. 2009;63:S101-S121.

CAPÍTULO **24**

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 cancerígenas.[35] 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 ressorvendo (liberando cálcio do osso) pelos osteoclastos, processo conhecido como *turnover* (ciclo).

Em crianças, a formação óssea excede a ressorção. Em adultos saudáveis, elas se equilibram; em mulheres na menopausa e em homens idosos, a ressorção 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 polissacarídios, proteínas e fosfolipídios. 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 fosfolipídica, participando assim da sinalização celular.

FUNÇÕES METABÓLICAS DO CÁLCIO[22,38,45]

A maioria do cálcio no organismo encontra-se nos ossos, principalmente como hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], 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 alfa-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, função como segundo mensageiro em praticamente todas as células eucarióticas. No sistema imunológico, ele atua em 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 seja essencial para o desenvolvimento e função de outras linhagens de células T.[49,62]

ABSORÇÃO DE CÁLCIO[3,17,19,20,101]

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-hidroxivitamina 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. A ação do calcitriol é mediada por mecanismos genômicos e não genômicos depois de sua ligação com o receptor de vitamina D (VDR). Sua importante ação foi confirmada em um estudo com camundongos “knockout” para o receptor VDR. Esses camundongos, após 10 semanas do nascimento, tiveram uma queda acentuada na absorção duodenal de Ca^{2+}, que estava associada com uma menor expressão de canais da TRPV6, TRPV5 e da calbidina.[97]

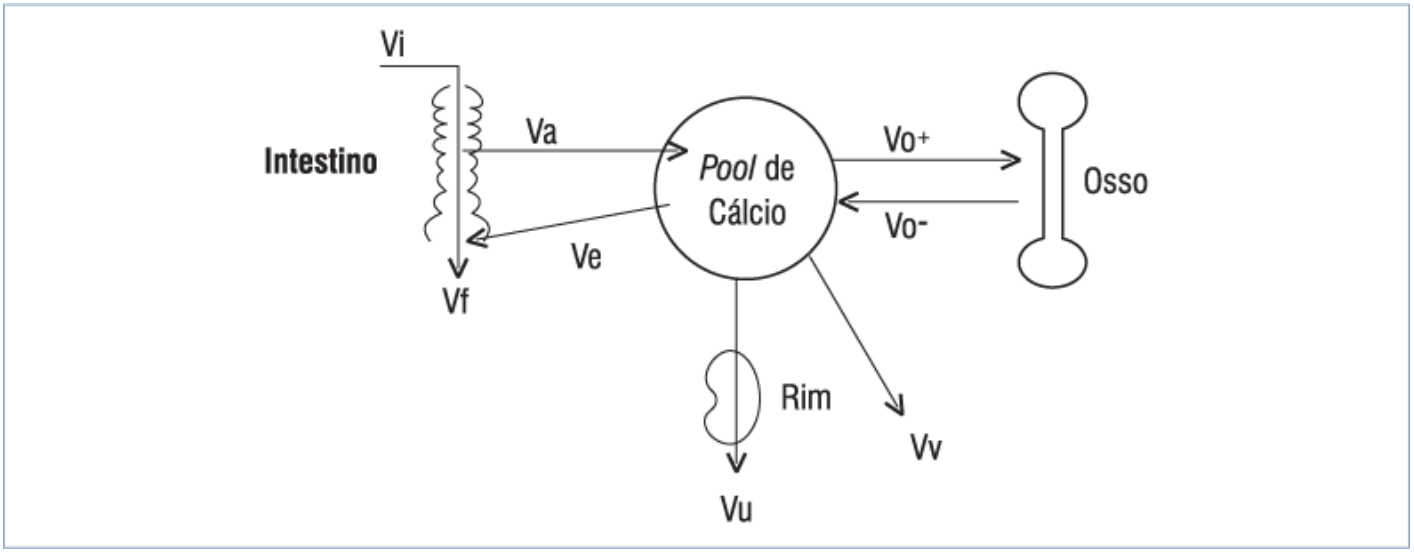


FIGURA 24.1 Diagrama esquemático do fluxo de cálcio pelo organismo. O *pool* de cálcio inclui o cálcio em solução no plasma sanguíneo, no fluido extracelular e/ou associado com o osso, descrito em unidades de massa, por exemplo, mmol.

Vi: cálcio ingerido no alimento; Va: cálcio absorvido do alimento; Ve: cálcio endógeno perdido nas fezes; Vu: cálcio excretado na urina; Vf: cálcio excretado nas fezes; Vv: cálcio perdido pelo suor, sêmen, fluido menstrual, leite; Vo^+: cálcio depositado no osso; Vo^-: cálcio liberado do osso (ressorvido); V: velocidade descrita em unidades de massa por unidade de tempo, assim $Va + Vo^- = Vu + Ve + Vo^+ + Vv$. Em pessoas não lactantes, Vv é geralmente muito pequeno. O balanço de cálcio no organismo = balanço de cálcio no osso = $Vo^+ - Vo^-$.[8]

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.

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, TRPV6.[46] 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 o TRPV5, que possui uma ação mais importante no epitélio renal. A regulação desses TRPC pode ajudar a controlar a entrada de cálcio na célula.[92]

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; é também responsável por tamponar o meio intracelular ao manter o Ca^{2+} em concentrações menores do que 10^{-7} mol/L, o que previne morte prematura por apoptose, uma vez que cálcio livre em excesso leva a apoptose de vários tipos celulares.[28] 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 grau 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.

Alguns outros hormônios também participam na regulação da absorção do cálcio. Os hormônios tireoideanos exercem um efeito sinérgico com a vitamina D na absorção intestinal de cálcio. Aparentemente, o hormônio tireoestimulante (TSH) previne ressorção óssea aumentando a ação genômica da $1,25(OH)^2D^3$ no intestino.[30] Já o hormônio de crescimento (GH), tem um importante papel no crescimento ósseo e na deposição de Ca^{2+} durante a infância e adolescência. O GH tem efeitos proliferativos no epitélio intestinal e pode também estimular a absorção de Ca^{2+} indiretamente pelo aumento nas concentrações de $1,25(OH)^2D^3$.[88] O estradiol também exerce uma importante ação na absorção de cálcio. Estudo em camundongos "knockout" para o gene calcitriol mostrou que o tratamento com estradiol aumentou os níveis de mRNA do TRPV6 duodenal.[96] Os efeitos do estrogênio em camundongos parecem ser mediados pelo receptor alfa de estrógeno (ERα).[28]

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 organismo.[78] 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 $D_3[1,25(OH)_2D_3]$. Aumento nos níveis séricos de $1,25(OH)_2D_3$ 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 ($25\text{-}OHD_3$). 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 $25(OH)D_3$ para $1,25(OH)_2D_3$.[25] No duodeno, local de maior absorção de cálcio, observa-se a expressão de CYP27B1, no entanto em níveis mais baixos quando camparado ao rim. Além disso, foi demonstrado que a enzima intestinal não é alterada pela restrição alimentar de cálcio, ao contrário da CYP27B1 renal.[31] Altos níveis de 1,25(OH)D, 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 D.[25]

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.[21,25] Além disso, o aumento na atividade e expressão da bomba de cálcio no intestino e canal Na^+/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.[32] sugerem que a deficiência dietética de cálcio pode ter um duplo efeito sobre a expressão do gene VDR, pois uma ativação homóloga da expressão do gene VDR pelo $1,25(OH)_2D_3$aparentemente não ocorre em função da supressão trascricional concomitante aos níveis aumentados de PTH. Assim, o efeito da vitamina D na massa óssea dependerá em última instância da disponibilidade de Ca^{2+} na dieta.

EXCREÇÃO DO CÁLCIO[3,12,52,92]

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 Na^+/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 TRPV5[48] e TRPV6.[77] 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 cálcio.[72] O cálcio transportado para a célula via TRPV5 e TRPV6 é então ligado a 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 Na^+/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 a ATPase plasma-membrana (PMCA) predomina.

A excreção de cálcio varia de acordo com 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 dia.[24] 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 em 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 fezes.[12] Já estudo de revisão sistemática e metanálise avaliou o consumo habitual de cálcio da população chinesa, e observou-se alta retenção de cálcio, mesmo em dietas à base de plantas e vegetais (com ingestão de cálcio próximo de 300 mg/d), através de maiores taxas de absorção e menores taxas de excreção.[32]

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 similares.[102]Alimentos ricos em ácido fítico, como feijão cru, sementes, castanhas, cereais e isolados de soja, também podem proporcionar baixa absorção de cálcio. O ácido fítico (forma de armazenamento de fósforo em sementes) é considerado 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 em 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.[63,73,74] 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 foi administrada a adolescentes, observou-se um aumento em 3% na absorção do cálcio na maior parte dos participantes.[1] 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 microbiota intestinal, promovendo aumento da defesa imunológica, melhora da saúde intestinal, aumento da expressão de citocinas importantes para a saúde óssea, suprimindo a ressorção óssea, e aumentando a biodisponibilidade de fitoestrógenos e o número de bactérias probióticas.[69]

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 refeições.[87] 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 torna as pílulas 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 absortibilidade 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 saudáveis. 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[31,42,46,52,82,104]

Muitos nutrientes e constituintes dos alimentos podem afetar a homeostase do cálcio, e não só um simples efeito na digestibilidade e na absortibilidade, 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 do quadril. 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.[3,45]

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 sal.[33]

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 osteoporose.[16] 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.[55] relataram que um aumento na ingestão de proteína animal de 0,7 para 2 g/kg de peso corporal aumenta a eficiência na absorção de cálcio em aproximadamente 40%. Recente estudo em mulheres treinadas, mostrou que o aumento em 87% da ingestão de proteínas em relação ao grupo controle, por um período de seis meses, não teve efeito na densidade mineral óssea, o que pode ser atribuído a um aumento na absorção do cálcio e sua menor excreção.[5] Já no estudo de Heaney e Weaver[45] 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 cafeína.[84]

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 ideal 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. No entanto, níveis elevados de fósforo na dieta podem ter forte impacto para o recém-nascido e o alto consumo de fósforo parece contribuir para hipocalcemia e fraturas em crianças, o que pode ser atribuido à ação do PTH causando ressorção de cálcio e fosfato dos ossos.[64]

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. A dieta típica ocidental é abundante em fósforo em função do alto consumo de alimentos processados, ao passo que os níveis de cálcio tendem a ser mais baixos.

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 dia.[61] 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 independentes.[89] No entanto, ainda há necessidade de estudos adicionais para se chegar a uma conclusão mais concreta.

Mulheres amenorreicas

Nas condições de baixa produção de estrógeno, testosterona, fator de crescimento insulina simile 1 (IGF-1) e dehydroepiandrosterona 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 óssea.[29,57]

Mulheres na menopausa

O decréscimo na produção de estrógeno na menopausa está associado com a perda óssea acelerada, particularmente na coluna lombar.[36] 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 ressorção óssea crescente, aumento na circulação de cálcio ionizado, decréscimo de $1,25(OH)_2D_3$ 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 cálcio.[37] 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. No entanto, a adição de frutoligossacarídeos à suplementação de cálcio parece diminuir a velocidade de perda óssea em mulheres pós-menopausadas com osteopenia.[90] 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. Esse aumento na absorção pode ser em função do aumento de calcitriol, com pouca alteração dos níveis séricos de PTH e calcitonina.[28] Aproximadamente 80% do cálcio é depositado no terceiro trimestre da gestação, havendo uma transferência média de cálcio de 300-350 mg/dia durante as últimas seis semanas de gestação.[27] Durante esse período o conteúdo mineral dos ossos das mães pode diminuir. Na 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 reposto 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 e veganos

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. A ingestão de cálcio em lacto-ovovegetarianos é similar aos oníveros; já os veganos tendem a ter menor ingestão que ambos os grupos e podem ser abaixo das recomendações. Além disso, veganos podem ter um aumento em 30% no risco de fraturas, possivelmente em função da baixa ingestao de cálcio de acordo com o estudo prospectivo de investigação de câncer e nutrição (EPIC-Oxford).[6]

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 [$1,25(OH)_2D_3$] 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, promovendo 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 µg/mL). A concentração normal do cálcio total no soro (ligado mais livre) é 85 a 105 µg/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.

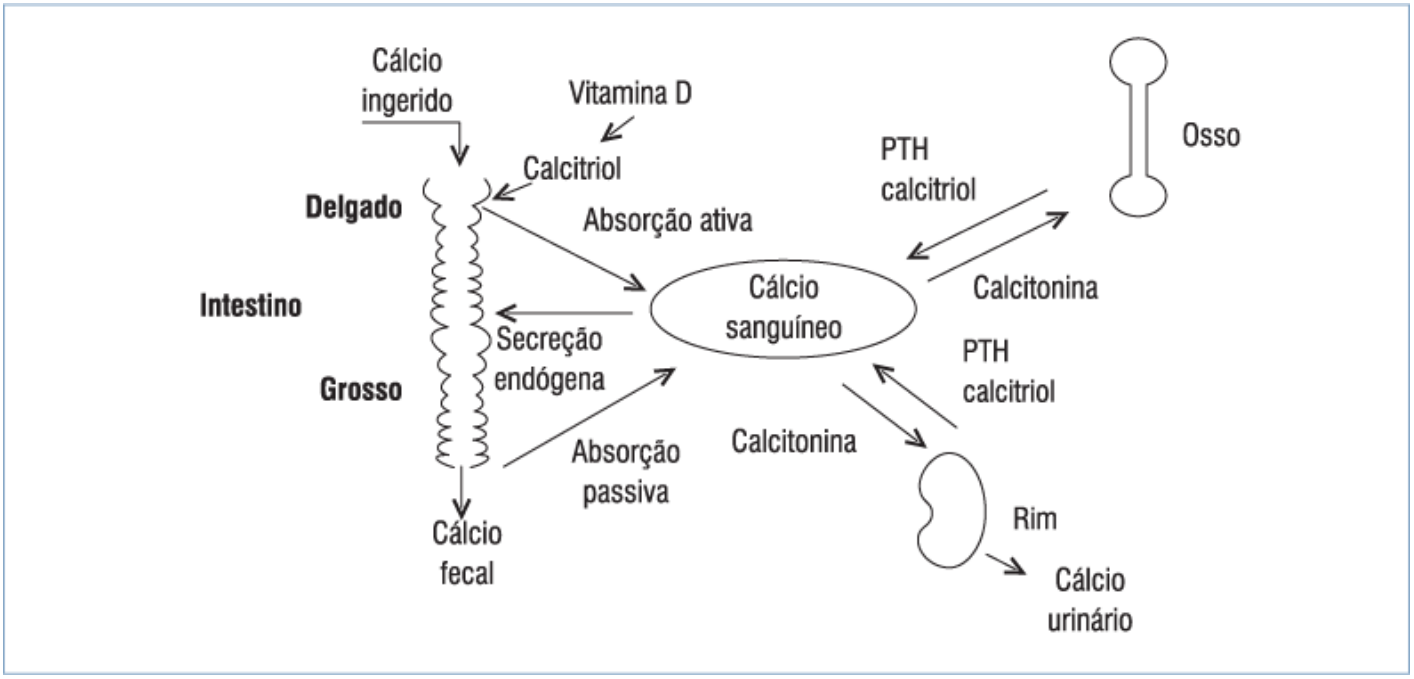


FIGURA 24.2 Regulação dos níveis de cálcio no sangue e em tecidos.
Fonte: reproduzido da série de monografias do Internacional Life Sciences Institute, por Michel Gurr.[41]

Medidas do conteúdo mineral no osso[22,36,52,70]

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 de cálcio. Atualmente, há métodos modernos que fazem uma avaliação do conteúdo do mineral dos ossos e associam-no ao 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 g ou raios X) que passa 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 ressorção. Os osteoclastos secretam ácidos lático 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 hidroxiapatita. Acredita-se que aumentos repentinos nos níveis de cálcio plasmático podem ser refreados pela ligação desse 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 ressorção 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 deficiência em cálcio alimentar, embora isso não seja muito comum. Pode também resultar de hipoparatireoidismo, insuficiência 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 hipoparatireoidismo 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 hipoparatireoidismo 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 insuficiência renal crônica pode resultar em prejuízo na síntese de $1,25(OH)_2D_3$ e, consequentemente, 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 comprometimento 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 suprindo praticamente o restante. Carnes, aves e peixes suprem apenas pequena parte do cálcio da dieta. Na Tabela 24.1, pode-se observar o conteúdo de cálcio para alguns alimentos.

As DRI estabelecidas para o Canadá e os Estados Unidos[52]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 na Tabela 24.2.

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.

TABELA 24.1 Conteúdo de cálcio em alimentos[43]

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 *cheddar*	28,4	204
Amêndoas	78	183
Queijo *cottage*	28,4	153

TABELA 24.1 Conteúdo de cálcio em alimentos[43]

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
Espinafre cozido	95	140
Tofu	124	138
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

TABELA 24.1 Conteúdo de cálcio em alimentos[43]

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
Abóbora cozida	123	32
Pão branco	30	32
Aipo cozido	75	31
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

TABELA 24.1 Conteúdo de cálcio em alimentos[43]

Alimentos	Peso (g)	Cálcio (mg)
Pera	166	18
Uva	160	18
Melão-cantalupo	160	18
Molho de tomate enlatado	123	17
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

TABELA 24.2 Ingestões de referência para o cálcio[52]

Estágio de vida	AI	EAR	RDA	UL
Recém-nascidos				
0 – 6 meses	200 mg	—	—	1.000 mg
7 – 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
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

TABELA 24.2 Ingestões de referência para o cálcio[52]

Estágio de vida	AI	EAR	RDA	UL
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
Lactantes				
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.

Toxicidade[44,52]

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.[44,74,108]

Raquitismo e osteomalácia[3,52]

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 D_3), que é formado na pele, pela irradiação do desidrocolesterol pelos raios ultravioleta do sol, que 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[3,37,38,52]

A osteoporose é uma condição que envolve a perda da matriz mineral óssea, o que é comum em idosos. Diferentemente da osteomalácia, não há defeito na mineralização do osso. A menor densidade 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 óssea.[67]

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, 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 de Feskanich[34] 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 deste. No entanto, embora a suplementação de cálcio melhore o balanço desse elemento, a literatura sugere que o risco de fratura não seja significantemente reduzido com sua administração isoladamente. Bischoff-Ferrari et al.[13] 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 D_3.

Já no estudo realizado por Grant et al.,[39] 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. Já recente estudo de metanálise mostrou uma queda de 15% no risco de fraturas em geral e uma queda de 30% no risco de fraturas de quadril com o uso concomitante de cálcio e vitamina D.[103] Em relação à suplementação de cálcio isoladamente, o estudo de Shea et al.[86] encontrou apenas um pequeno efeito positivo na densidade mineral óssea e uma leve redução nas fraturas vertebrais.

Estudos que investigaram a associação entre o consumo de laticínios e o risco de baixa densidade mineral óssea ou risco de fratura osteoporótica descrevem resultados discordantes em adultos. Estudo sueco de Michaelsson et al.,[68] 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 uma vez tratar-se de um estudo observacional. Recente estudo de metanálise e revisão sistemática[65] não mostrou associação entre o risco de fratura osteoporótica em geral ou fratura de quadril com o consumo de laticínios; porém, em relação a fraturas vertebrais, houve uma redução significativa de 18%.

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[3,52]

O cálcio no organismo está envolvido na manutenção da pressão sanguínea normal, trabalhando em conjunto com vários outros íons. Cálcio e sódio são cátions divalente e monovalente, respectivamente, 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 poderia ser preventiva no desenvolvimento de hipertensão ou na redução da pressão sanguínea alta.

Especula-se que os efeitos do cálcio na pressão sanguínea se dêem 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-angiotensina.

Estudo recente de Wang et al.[100] 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.[22,80] No entanto, essa relação necessita mais investigações, pois há estudos que não observaram tal fato.[63,79] 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 vasculares.[48]

Por outro lado, alguns estudos, apesar de não haver ainda um consenso, mostram uma tendência negativa em eventos cardiovasculares com a suplementação de cálcio, pois este, em altas quantidades no sangue, poderia acelerar calcificações vasculares.[20,21]

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.[76,93] Além disso, alguns estudos de intervenção com o cálcio da dieta e produtos lácteos mostraram aumento da perda de peso ou de massa gorda;[107-109] já a suplementação de cálcio não foi eficaz em todos os estudos.[85]Contrariamente, recente estudo de intervenção realizado com meninas adolescentes que tinham uma baixa ingestão de cálcio, não mostrou qualquer diferença no maior consumo de cálcio provindo da dieta.[58]

Apesar dos estudos não demonstrarem efeitos do cálcio sobre o gasto energético total (GET),[53,63] 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.[40] 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 estudos[66] 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 à perda de peso e associação com a ingestão de cálcio.[38,76] Larsen et al.[59] 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. Shafer et al.[83]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.

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, redução de proliferação e indução de apoptose celular.[110] 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).[3] Esse receptor é altamente expresso no epitélio colônico normal, tendo diferentes funções como controle do transporte de fluidos, de inflamação, de proliferação celular e de diferenciação celular, 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. Embora o padrão de expressão e funções do CaSR no microambiente colônico estejam longe de ser elucidados, há evidências de que o sensor exerça um papel protetor contra a inflamação colônica e colorretal. 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 negativamente câncer colorretal.[10,51]

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 essa 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 celular.[6] Yang et al.[105] 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 placebo.[7] Seguiram-se outros estudos cujos resultados não mostraram efeitos da suplementação com cálcio e vitamina D na incidência de câncer colorretal.[9] Um estudo recente sugere que as diferenças encontradas nos estudos acima mencionados podem ser em função do índice de massa corporal dos participantes; parece que indivíduos eutróficos tendem a se beneficiar da suplementação de 1200 mg/d de carbonato de cálcio para prevenção de adenoma colorretal, enquanto indivíduos com sobrepeso e obesos não.[11]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM. Young adolescents who respond to an inulin-type fructan substantially increase total absorbed calcium and daily calcium accretion on the skeleton. J. Nutri. 2007;137:2525S-6S.
2. Ahearn TU, Mccullough ML, Flanders WD, 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. 2011;71;413-23.
3. Allen LH, Wood RJ. 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 JF, et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann. Inter. Med. 1994;97-103
5. Antonio J, et al. High protein consumption in trained women: bad to the bone? J. Int. Soc. Sports Nutr. 2018; 15:6. doi: 10.1186/s12970-018-0210-6.
6. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J Clin Nutr. 2007;61(12):1400-6.

7. Aune D, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Annals of Oncology. 2012;23:37-45.
8. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Caffeine and the calcium economy revisited. Osteopor. Int. 1995;5:97-102.
9. Baron JA, Beach M, Mandel J S, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. N. Engl. J. Med. 1999; 340:101-7.
10. Baron JA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. N. Engl. J. Med. 2015;373:1519-30.
11. Barry EL, et al. Body mass index, calcium supplementation and risk of colorectal adenomas. Int. J. Cancer. 2019;144(3):448-58.
12. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford University Press, 1997.
13. Bischoff-Ferrari HA, 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. 2007;86:80-90.
14. Bolland MJ, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the women's health initiative limited access datasetand meta-analysis. BMJ. 2011;342. doi: 10.1136/bmj.d2040.
15. Bolland MJ, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ. 2008; 336 (7638): 262-6. doi: 10.1136/ bmj.39440.525752.
16. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, et al. Relation of calcium, vitamin D and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am. J. Epidemiol. 1999;149:151-61.
17. Bronner F. Calcium absorption – A paradigm for mineral absorption. J. Nutr. 1998;128:917-20.
18. Bronner F, Pansur D. Nutritional aspects of calcium absorption. J. Nutr. 1999;129:9-12.
19. Bronner F. Calcium homeostasis – An old problem revisited. J. Nutr. 1995;125:2978S-995S.
20. Bronner F, et al. Calcium solubility, intestinal sojourn time and paracellular permeability codetermine passive calcium absorption in rats. J. Nutr. 1995;125;2348-55.
21. Brown AJ, et al. Effect of age, vitamin D, and calcium on the regulation of rat intestinal epithelial calcium channels. Arch. Biochem. Biophys. 2005;437:51-8.
22. Calvo MS. Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. J. Nutr. 1993;12;1627-33.
23. Cauley JA, Chlebowski RT, 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). 2013;22;915-29.
24. Charles P, et al. Calcium metabolism evaluated by 47Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. Clin. Sci. 1983;65:415-22.
25. Christakos S. et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. J. Cell Biochem.2003;88;695-705.
26. Cotsapas C, Speliotes EK, Hatoum IJ, et al. Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity. Hum. Mol. Genet. 2009;18:3502-7.
27. Craig WJ, Mangels AR. Position of the Amercian Dietetic Association: vegetarian diets. J. Am Diet Assoc,2009;109(7):1266-82.
28. Dias de Barboza G, et al. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. World J. Gastroenterol. 2015;21(23):7142-45.
29. Drinkwater B, et al. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. J. Am. Med. Assoc. 1990:263;545-8.
30. Dumic-Cule I, et al. TSH prevents bone resorption and with calcitriol synergistically stimulates bone formation in rats with low levels of calciotropic hormones. Horm. Metab. Res. 2014;46(5);305-12.
31. Fairweather-Tait SJ, 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;23(9):1477-85.
32. Fang AI, et al. Habitual dietary calcium intakes and calcium metabolism in healthy adults Chinese: a systemic review and meta-analysis. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2016;25(4):776-84.
33. Ferrari S, et al. The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. Trends Endocrinol. Trends Endocrinol. Metab. 1998;9:259-65.
34. Feskanich D, Bischoff-Ferrari HA, Frazier AL, et al. Milk consumption during teenage years and risk of hip fractures in older adults. Jama Pediatr. 2014;168:54-60.
35. Fleet JC, 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. 2008;138:1114-20.
36. Gallagher JC, et al. Total bone calcium in women. Effect of age and menopause status. Bone Miner. Res. 1987;2:491-6.
37. Gallagher JC, et al. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980;51:1359-64.
38. Granner DK. Hormônios que regulam o metabolismo do cálcio. In: Harper HA. Bioquímica. 8. ed. São Paulo: Atheneu; 1998. 539-46.
39. Grant AM, Avenell A, Campbell MK. 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. 2005;365:1621-8.
40. Gunther CW, 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. 2005;82:1228-34.
41. Gurr M. Calcium in nutrition. ILSI Europe concise monograph series, ILSI Europe, 1999.

42. Hallberg L, et al. Calcium: effect of different amounts on nonheme and heme-iron absorption in humans. Am. J. Clin. Nutr. 1991;53:112-9.
43. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
44. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition; 1997.
45. Heaney R, Weaver C. Calcium and phosphorus. In: Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.141-67.
46. Heaney R, et al. Soybean phytate content: effect on calcium absorption. Am. J. Clin. Nutr. 1991;53:745-7.
47. Heaney R, et al. Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 72;758-61.
48. Hoenderop JG, et al. Molecular identification of the apical Ca2+ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. J. Biol. Chem. 1999;274:8375-8.
49. Hogan PG, Rao A. Dissecting ICRAC, a store-operated calcium current. Trends Biochem. Sci. 2007;32:235-45.
50. Howgate DJ, et al. Bone metabolism in anorexia nervosa: molecular pathways and current treatment modalities. Osteoporos Int. 2013;24:407-421.
51. Iamartino L, Elajnaf T, Kallay E, Schepelmann M. Calcium-sensing receptor in colorectal inflammation and cancer: current insights and future perspectives. World J. Gastroentreol. 2018;24(36):4119-131.
52. [IOM] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. 2011. [Acesso em 15 set 2015]. Disponível em: http://books.nap.edu/catalog/13050.html.
53. 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. 2003;29:292-301.
54. Jones G. Pharmaco kinetics of vitamin D toxicity. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88:582S-6S.
55. Kerstetter JE, O'brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. Am. J. Clin. Nutr. 1998;68:859-65.
56. Khanal RC, Nemere I. Regulation of intestinal calcium transport. Ann. Rev. Nutr.; 28:179-96.
57. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. Physiol. Rev. 2016;96(2):449-547.
58. Lappe JM, et al. The effect of increasing dairy calcium intake of adolescent girls on changes in body fat and weight. Am. J. Clin. Nutr. 2017;105(5):1046-53.
59. Larsen SC, 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. 2014;99:957-65.
60. Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M, et al. Magnesium, calcium, potassium and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. Arch. Intern. Med. 2008; 168:459-65.
61. Le Blanc A, et al. Calcium absorption, endogenous excretion and endocrine changes during and after long-term bed rest. Bone. 1995; 16:301S-4S.
62. Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. Nature. 2007;446:284-7.
63. 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. 2012;98:920-25.
64. Loughrill E, Wray D, Christides T, Zand T. Calcium to phosphorus ratio, essential elements and vitamin D content of infant foods in the UK: possible implications for bone health. Matern Child Nutr. 2017;13(3). doi: 10.1111/mcn.12368.
65. Matia-Martin P, et al. Effects of milk and dairy products on the prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in europeans and non-hispanic whites from North America: a systematic review and updated meta-analysis. Adv. Nutr. 2019;1(10):S120-S143.
66. Melanson EL, et al. Relation between calcium intake and fat oxidation in adult humans. Obes. Relat. Metab. Disord. 2003;27:196-203.
67. Merrilees MJ. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. Eur. J. Nutr. 2000;39:256-62.
68. Michalsson K, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. BMJ. 2014;349. doi: 10.1136/bmj.g6015.g6015.
69. Morohashi T, et al. True calcium absorption in the intestine is enhanced by fructooligosaccharide feeding in rats. J. Nutr. 1998;128:1815-8.
70. Morrison AN, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature. 1994;67:284-7.
71. Nakamura KM, Haglind EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. Osteoporos Int. 2014;25:151-8.
72. Nilius B, et al. Modulation of the epithelial calcium channel, ECaC, by intracellular Ca2. Cell Calcium. 2001;29:417-28.
73. 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. 1998;128:934-9.
74. Osis D, et al. The effect of phosphorus on endogenous fecal calcium excretion in man. Am. J. Clin. Nutr. 1986;43:844-51.
75. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Turk. J. Pediatr. 2012;54:93-8.
76. Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:281-7.
77. Peng JB, et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. J. Biol. Chem. 1999;.274:739-46.

78. Perez A, et al. Genotypes and clinical aspects associated with bone mineral density in Argentine postmenopausal women. J. Bone Miner. Metab. 2008;26:358-65.
79. Reid IR, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. Am. J. Med. 2002;112:343-7.
80. Reid IR, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomizaed controleed trial. Am. J. Clin. Nutr. 2010;91:131-9.
81. Rogers AC, 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. 2012;11(1):24-30.
82. 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. 1994;48:198-204.
83. Schafer AL, 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.
84. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir JR. Inulin and oligofructose and mineral metabolism: the evidence from animal trials. J. Nutr. 2007;137;2513S-23S.
85. Shapses SA, et al. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89:632-7.
86. 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. 2002;23:669-83.
87. Sheikh MS, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. N. Engl. J. Med. 1987;317:532-6.
88. Shulman DI. Gastrointestinal effects of growth hormone. Endocrine. 2000;12:147-152.
89. Slemenda CW, et al. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents. Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. J. Pediatr. 1994;125;201-7.
90. Slevin MM, 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;144:297-304.
91. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 49,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet. 2010:42;937-48.
92. Stackhouse GB, Stoller ML. Calcium Physiology. In: Stoller ML, Meng MV (eds.). Urinary Stone Disease: a practical guide to medical and surgical management. Totowa: Humana Press; 2007.
93. Teegarden D. Calcium intake and reduction in weight or fat mass. J. Nutr. 2003;133:S249-51.
94. Umesawa M, Iso H, Date C, et al. Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. Stroke. 2006;37:20-6.
95. 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.2008;39:2449-56.
96. Van Abel, et al. Regulation of the epithelial Ca2+ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2003;285:G78-G85.
97. Van Cromphaust SJ, et al. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor knockout mice: functional and molecular aspects. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001; 98:13324-29.
98. Vilarrasa N, Gomez JM, Elio I, et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. Obes. Surg. 2009;19:860-6.
99. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N. Engl. J. Med. 200.;354:684-96.
100. 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. 2008;51:1073-9.
101. Wasserman R, Fullmer C. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. J. Nutr. 1995;125:971S-9S.
102. Weaver CM, Heaney RP. Isotopic exchange of ingested calcium between labeled sources. Evidence that ingested calcium does not form a common absorptive pool. Calcif. Tissue Int. 1991;49:244-7.
103. Weaver CM, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos.2016;27(1):367-76.
104. Whiting S. J. The inhibitory effect of dietary calcium on iron bioavailability: a cause for concern? Nutr. Rev. 1995;53:77-80.
105. 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. 2014;32. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3024
106. Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. J. Bone Miner. Res. 2014;29:1507-18.
107. Zemel MB. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. Obes. Res. 2004;12:582-90.
108. Zemel MB. Role of dairy products in modulating weight and fat loss: a multicenter trial. Faseb J. 2004;18:A845-46.
109. Zemel MB, et al. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. Int. J. Obes. 2005;29:391-7.
110. Zhang X, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: results from the nurses'health study and health professionals follow-up. Int. J. Cancer. 2016; 139(10): 2232-42.
111. Zoidis E, et al. IGF-1 and GH stimulate Phex mRNA expression in lungs and bones and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) production in hypophysectomized rats. Eur. J. Endocrinol. 2002;146:97-105.

CAPÍTULO **25**

Fósforo

Kátia Rau de Almeida Callou
José Luiz de Brito Alves
Adriana Gisele Hertzog da Silva

INTRODUÇÃO

O fósforo é um mineral essencial à vida, de natureza não metálica, descoberto acidentalmente em 1669 pelo alemão Henning Brandt ao destilar e aquecer intensamente cinquenta toneis de urina na procura da pedra filosofal (a qual supostamente transformaria qualquer metal em ouro). A experiência resultou na descoberta de um material que brilhava no escuro, o qual foi denominado fósforo. A palavra fósforo vem do grego *phos* (luz) e *phoros* (portador).[2] É encontrado na natureza principalmente sob a forma de fosfato, com 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 orgânico.[1,33] No organismo humano, o fósforo é encontrado principalmente sob a forma de fosfatos e apenas uma pequena porção está na forma livre. Compreende 0,5% do corpo dos recém-nascidos e de 0,65 a 1,1% do corpo de indivíduos adultos, representando 600 a 900 g de fósforo corporal total. Cerca de 85% do total de fósforo corporal encontra- se estocado como hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] nos ossos e dentes, 14% como fósforo intracelular tecidual e 1% no líquido extracelular.[29]No sangue, a concentração total de fósforo é de aproximadamente 40 mg/ dL, sendo constituinte dos fosfolipídios e/ou de lipoproteínas plasmáticas. Já o fósforo inorgânico está presente no sangue e nos fluidos extracelulares na concentração de 3,1 mg/dL.[5,33]

FUNÇÃO

O fósforo exerce diversas funções no organismo:

1. Constitui o componente principal dos ossos e dentes. Os ossos são compostos por uma matriz orgânica e uma inorgânica. A matriz orgânica consiste em 90 a 95% de fibras colágenas e o restante, de um material amorfo denominado substância fundamental. Já a matriz inorgânica é constituída por sais cristalinos de cálcio e fosfato, os quais são componentes importantes da estrutura química da hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. A hidroxiapatita é o principal sal cristalino e corresponde a aproximadamente 60 a 65% do peso total dos ossos.[8,26]
2. Faz parte da estrutura química dos fosfolipídios, fosfoglicídeos, fosfoproteínas, ácidos nucleicos e nucleotídeos, que por sua vez conferem às membranas celulares suas características fundamentais. Como constituinte das membranas celulares, o fósforo confere a característica de permeabilidade seletiva às células.[13,43]
3. O fósforo, sob a forma de fosfato, é importante também para a agregação plaquetária e para a ativação dos fatores X e V na cascata de coagulação.[1,38]
4. Participa na manutenção do equilíbrio ácido-básico corporal.[21,23]

5. 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 corporal.[13]
6. O fósforo desempenha um papel importante no metabolismo energético (como constituinte do ATP, GTP, ADP, GDP) e na sinalização celular intracelular, fazendo parte da estrutura química de coenzimas essenciais ao metabolismo corporal, além de ser componente-chave para o ATP e o 2,3-difosfoglicerato.[14]O ATP, descoberto por Karl Lohman em 1929, 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 a pacientes cujas necessidades de oxigênio encontram-se elevadas em função de um estado catabólico.
7. Regula o metabolismo de macronutrientes por ativação de enzimas-chave (como a fosfofrutoquinase na fase da glicólise); metabolismo do glicogênio, por meio do balanço da atividade das enzimas glicogênio sintase e glicogênio fosforilase; ação do fósforo no ciclo de Krebs, por fazer parte do ATP, NAD, FAD e por atuar na regulação da atividade de enzimas como a piruvato desidrogenase, isocitrato desidrogenase e alfa-cetoglutarato desidrogenase. Regula a cadeia de transporte de elétrons por meio da NAD, FAD e da relação ADP/ATP.[30]

Concentrações adequadas de fósforo são essenciais 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). 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.[3]

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. A porcentagem de absorção total do fósforo varia de 55 a 70% em adultos[21] e de 65 a 90% em bebês e crianças.[17]

O fósforo é absorvido em todo o intestino delgado. No duodeno, o fósforo é absorvido por um mecanismo de transporte ativo acoplado ao íon sódio.[5] Transportadores de fosfato do tipo II e III dependentes de sódio são expressos na membrana apical do intestino. A proteína de transporte de fosfato dependente de sódio 2B (NaPi2b) tem afinidade elevada pelo fosfato divalente (HPO_4^{-2}) e transporta sódio e fósforo na proporção de 3:1 através da membrana intestinal. Já os transportadores de fósforo do tipo III, também dependentes de sódio, cotransportam fosfato monovalente ($H_2PO_4^{-1}$) numa proporção de 2 moléculas de sódio para 1 de fosfato.[18,40] A razão do transporte de fósforo dependente de sódio é aumentada pela 1,25-di-hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D_3$]. O transporte de fósforo no jejuno e íleo ocorre por mecanismo paracelular (passivo). A razão de transporte de fósforo nesse caso é dependente principalmente de sua concentração no lúmen intestinal e é independente das concentrações de outros nutrientes e de processos que utilizam energia.[5,18,40]

Cerca de 200 mg de fósforo são excretados por dia em fluidos do trato gastrintestinal e aproximadamente 2/3 são absorvidos pelo intestino. O fósforo, sob a forma de fosfato inorgânico, é rapidamente absorvido e sua maior parte é excretada pela urina em vez de ser captado e utilizado na constituição de tecidos.[8,31] O fósforo presente no filtrado glomerular renal pode ser reabsorvido ou excretado pela urina. O conteúdo de fósforo urinário varia de 0,1 a 20%. A excreção do fósforo também pode ocorrer via fecal, complexado com ferro ou cálcio, e isso ocorre possivelmente em virtude da hidrólise parcial dos grupos fosfatos contidos no ácido fítico.[5]

A quantidade de fósforo excretada na urina depende da absorção intestinal do mineral, da taxa de filtração glomerular renal, de sua reabsorção no túbulo proximal e de mecanismos homeostáticos. A quantidade de fósforo que pode ser filtrada pelo túbulo proximal é inversamente proporcional às concentrações do hormônio paratireoidiano (PTH).[33] 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 hipoparatireoidismo.[3] No entanto, não há interferência significativa em sua absorção quando a ingestão de cálcio estiver dentro da normalidade.[4,5,13]

A ingestão diária de fósforo em indivíduos adultos é de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. 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).[5]

Conforme descrito no Quadro 25.1, existem diversos mecanismos envolvidos na homeostase do fósforo.[5] Alguns hormônios e fatores regulatórios, tais como a vitamina D, o PTH e as fosfatoninas (FGF-23, sFRP-4 e MEPE), têm um papel importante na regulação em longo prazo da homeostase do fósforo.[4,13] Estudos demonstram que as fosfatoninas e o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) podem levar diretamente a um balanço negativo de fosfato por inibir a reabsorção de fosfato no túbulo renal proximal e, indiretamente, por inibir a síntese de 1,25 di-hidroxivitamina D e por reduzir a eficiência de absorção intestinal e renal de fosfato.[4,5,42,44] Esses mecanismos atuam de maneira sinérgica alterando 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 e a concentração sérica de cálcio e de vitamina D.[44]

Em resposta ao aumento do fósforo ou à redução nas concentrações séricas de cálcio, as glândulas paratireoides aumentam a secreção do PTH, contribuindo para a liberação do cálcio dos ossos e aumento da excreção renal de fósforo.[44]

O PTH também estimula a conversão renal da 25-hidroxivitamina D em 1,25 hidroxivitamina D por meio da enzima 25-hidroxivitamina D3 1-alfa-hidroxilase. A 1,25 hidroxivitamina D é capaz de aumentar a absorção na membrana apical dos enterócitos e a reabsorção renal do cálcio e do fosfato.[33]

QUADRO 25.1 Fatores que influenciam a homeostase do fósforo[3]

Intestino	Rim
Fatores que aumentam a absorção de Pi 1. Baixa ingestão de fosfato 2. Elevada concentração sérica de 1,25 di-hidroxivitamina D	Fatores que aumentam a reabsorção de Pi 1. Depleção de fosfato 2. Paratiroidectomia 3. 1,25 $(OH)_2D_3$ 4. Hipocalcemia 5. Hipocapnia
Fatores que diminuem a absorção de Pi 3. Baixa concentração sérica de 1,25 di-hidroxivitamina D 4. Elevadas concentrações de sais de cálcio no lúmen intestinal 5. MEPE	Fatores que diminuem a reabsorção de Pi 6. Carga de fosfato 7. Hormônio paratireoideano e AMP cíclico 8. Expansão do volume 9. Hipercalcemia 10. Inibidores da anidrase carbônica 11. Dopamina 12. Glicose e alanina 13. Distúrbios de ácido-base 14. Bicarbonato aumentado 15. Hipercapnia 16. Inibidores metabólicos 17. FGF-23 18. sFRP-4 19. MEPE 20. FGF7

QUADRO 25.1 Fatores que influenciam a homeostase do fósforo[3]

Intestino	Rim

FGF7: fator 7 de crescimento de fribroblasto; FGF-23: fator 23 de crescimento de fibroblasto;
MEPE: fosfoglicoproteína de matriz extracelular; Pi: fosfato inorgânico; sFRP-4: secreted frizzled related protein-4.

O FGF-23, sintetizado por osteócitos e osteoblastos, regula o metabolismo do fósforo por vários mecanismos. Por exemplo, o FGF-23 regula negativamente a atividade da enzima 1,25 hidroxivitamina D hidroxilase em nível renal; acelera a degradação do calcitriol (1,25 OH vitamina D) e inibe diretamente a reabsorção renal de fosfato. Em conjunto, esses mecanismos atuam para favorecer uma diminuição na absorção intestinal do fosfato e aumentar a excreção renal de fósforo. O FGF-23 contribui para a excreção renal de fósforo por meio da diminuição da expressão dos transportadores de fósforo na membrana da borda em escova do néfron, além de inibir a conversão do calcidiol em calcitriol.[33] A diminuição da reabsorção do fósforo renal estimulada pelo FGF-23 é independente da ação do PTH, visto que o FGF-23 também inibe o PTH. É importante notar que, embora tanto o PTH quanto o FGF-23 promovam a fosfatúria, o FGF-23 é um regulador mais potente da excreção de fósforo do que o PTH.[32,33]Concentrações elevadas do FGF-23 foram encontradas em pacientes com doença renal crônica, sugerindo um quadro de resistência renal ao FGF-23 e associado à retenção renal de fósforo.[29,33] Tem sido proposto que o FGF23 apresenta afinidade para receptores de FGF em outros tecidos, a exemplo do coração.[42] Desse modo, especula-se que o aumento das concentrações séricas de fosfato pode ter associação positiva com o risco cardiovascular.[32]

Embora a ingestão dietética de fosfato não influencie claramente o fosfato sérico em jejum de indivíduos com função renal normal, o aumento da ingestão de fosfato pode provocar um aumento no FGF-23 e de fosfato durante o dia, e, portanto, pode influenciar negativamente a saúde.

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 de sua excreção.[33] 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, consequentemente, 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 Pi.[4]

Outro fator importante para a regulação da homeostase do fósforo é a concentração sérica de cálcio, a qual depende do quanto é absorvido, excretado[44] e da relação da ingestão Ca:P.[27] 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 corporais.[33]

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 PTH.[44] Karp et al.[26] observaram um maior efeito da ingestão desses aditivos sobre a concentração sérica do cálcio e do PTH se comparados à ingestão de queijo, carne e grãos integrais.

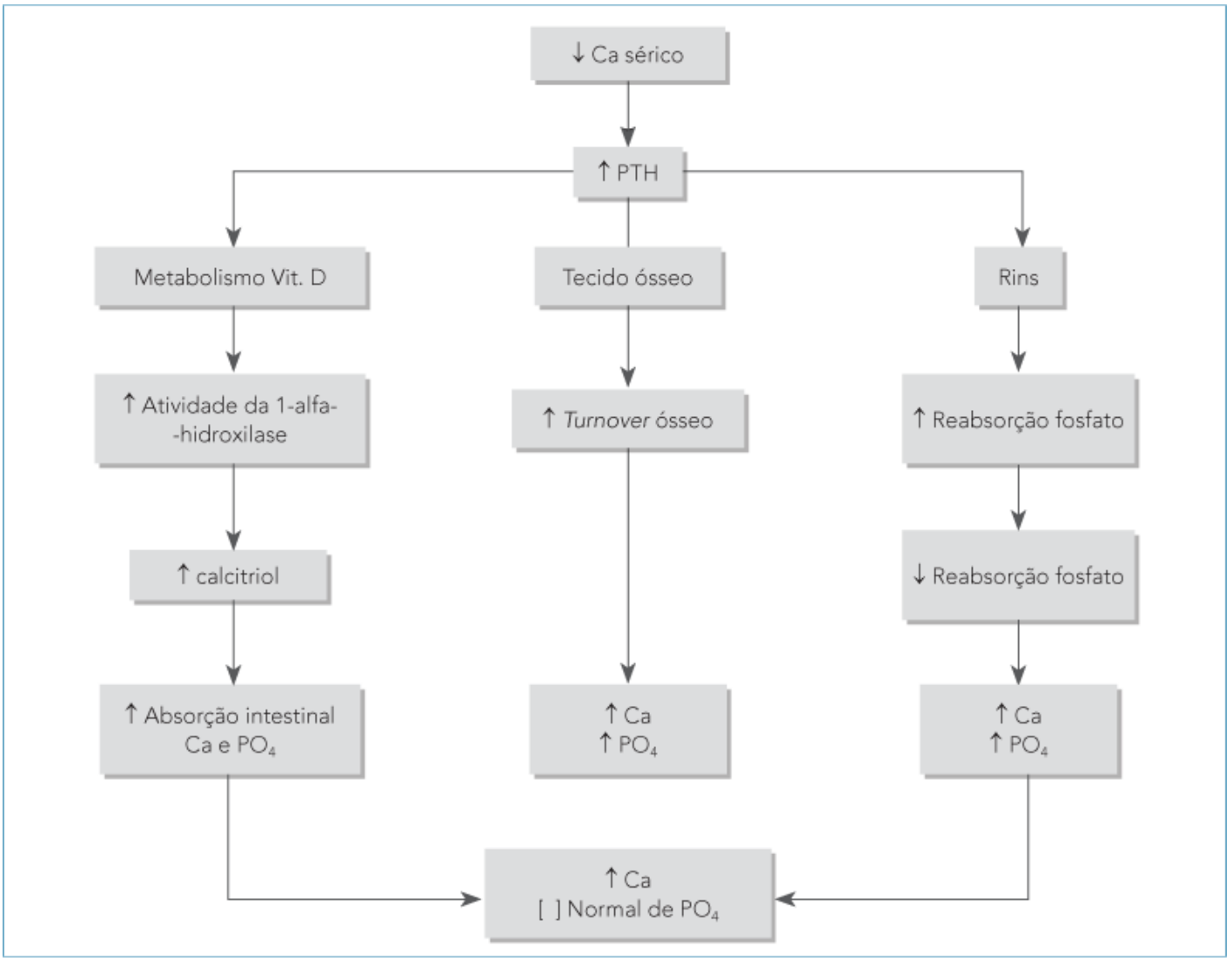


FIGURA 25.1 Homeostase do cálcio e fósforo em condições de hipocalcemia.[27]
Ca: cálcio; PO_4: fosfato; PTH: hormônio da paratireoide.

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 e Grams (2014)[11] 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 12 horas de jejum para a obtenção de resultados mais fidedignos.

Conforme comentado anteriormente, diversos parâmetros podem ser avaliados para se determinar a absorção e a excreção do fósforo, devendo ser analisados e interpretados juntamente com o cálcio e a vitamina D.

BIODISPONIBILIDADE DE FÓSFORO

Existem dois tipos de fósforo nos alimentos: o naturalmente encontrado (orgânico) e o intencionalmente adicionado (inorgânico), os quais diferem quanto à eficiência de absorção.[20,41] O fósforo orgânico apresenta um menor percentual de absorção, é menos biodisponível e necessita da ação de enzimas digestivas para ser degradado e absorvido. Já o fósforo inorgânico, constituinte dos aditivos alimentares, é a fonte de fósforo mais rapidamente absorvida, chegando a atingir de 90 a 100% de biodisponibilidade.[41]

O fósforo orgânico proveniente de alimentos de origem animal apresenta maior biodisponibilidade (40 a 60%) quando comparado ao de origem vegetal.

St-Jules et al. (2016)[41] sugerem que a diferença entre a biodisponibilidade do fósforo entre plantas e alimentos de origem animal e aditivos possa ser atenuada *in vivo* por diversos fatores:

1. Interação do fósforo com outros elementos no TGI, o qual pode afetar a biodisponibilidade do fósforo orgânico.
2. Em alimentos de origem vegetal, o fósforo sob a forma de fitatos encontra-se indisponível para a absorção[41]. No entanto, a presença de bifidobactérias no TGI de indivíduos suplementados com probióticos pode promover uma melhora da biodisponibilidade do fósforo orgânico por produzirem a enzima fitase.[12]

O modelo da biodisponibilidade do fósforo considera a sua especiação química e a digestibilidade do mineral, a qual pode ser influenciada pela matriz alimentar,[41] além de fatores interferentes da absorção do fósforo (estado nutricional relativo à vitamina D, estado fisiológico e de saúde) e do efeito desses fatores sobre a saúde (hiperfosfatemia, osteodistrofia, calcificação vascular). Entretanto, esse modelo não considera as interações entre o fósforo e outros nutrientes no lúmen intestinal. Nesse sentido, a interação nutriente-nutriente vem causando muitas controvérsias, principalmente no que concerne à interação entre cálcio e fósforo.[1]

Nesse sentido, Braitwaith et al.[6] salientam a importância do equilíbrio da relação Ca:P principalmente para os grupos vulneráveis de deficiência, como as crianças. Crianças cuja relação Ca:P esteja em desequilíbrio são mais propensas a desenvolverem raquitismo. Em estudo finlandês, Kemi et al.[28] observaram que a ingestão adequada de cálcio não foi capaz de corrigir esse desequilíbrio quando a ingestão de fósforo for extremamente alta se comparada ao cálcio.

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[7]. 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 indivíduo e ao cálcio.

INGESTÃO E FONTES ALIMENTARES

O fósforo é um mineral amplamente distribuído nos alimentos de origem animal (carnes, peixes, crustáceos, leites, queijos) e vegetal (nozes, amendoim, tubérculos e raízes, feijão, soja, entre outros), assim como nos alimentos processados (frutas cristalizadas, carnes enlatadas, apresuntado, biscoitos, preparações industrializadas prontas para o consumo, refrigerantes, bebidas alcoólicas).[14,20] A Tabela 25.1 mostra o teor de fósforo presente em 100 g de alimentos.

O fósforo está presente em concentrações variadas independente da origem do alimento (animal, vegetal ou industrializado).[19,20,25] No alimento de origem vegetal, o fósforo encontra-se no revestimento externo da semente ou do grão, por isso cereais integrais apresentam maior teor de fósforo quando comparados aos submetidos a operações de beneficiamento, as quais retiram a película que reveste a estrutura do grão.[20]

Bebidas alcoólicas, tais como o vinho e a cerveja, apresentam teores variados de fósforo a depender das condições de maceração, fermentação e maltagem, respectivamente. Além disso, algumas marcas de vinho podem adicionar fosfato de amônio como aditivo e, desse modo, contribuir para elevar o teor de fósforo da bebida.[20]

TABELA 25.1 Conteúdo de fósforo em 100 g de alimentos[14]

Alimentos	Teor de fósforo em 100g
Carnes	

TABELA 25.1 Conteúdo de fósforo em 100 g de alimentos[14]

Alimentos	Teor de fósforo em 100g
Sardinha em conserva	496
Sardinha assada	578
Peixe de água salgada cozido (arenque ou anchova)	292
Salmão cozido ou truta cozida	247
Salmão com pele grelhado	300
Porco cozido	228
Bife assado	221
Carne de galinha magra cozida	195
Peixe cozido	220
Cação cozido (posta)	204
Peixe merluza, filé assado	273
Pescada, filé frito	208
Camarão sete barbas, sem cabeça, com pele, frito	337
Vitela cozida	211
Carne de frango escura cozida	182
Carneiro cozido	178
Bife cozido	145
Atum fresco cru	274
Atum enlatado	138
Marisco no vapor	338
Apresuntado	275
Peito de frango sem pele, grelhado	295
Leite, ovos e derivados	
Leite integral	82
Leite desnatado	85

TABELA 25.1 Conteúdo de fósforo em 100 g de alimentos[14]

Alimentos	Teor de fósforo em 100g
Creme de leite	118
Queijo americano (tipo *cheddar*)	743
Queijo suiço	599
Queijo *cottage*	570
Queijo provolone	493
Queijo prato	461
Queijo minas frescal	123
Queijo muçarela	470
Tofu	97
Iogurte desnatado	144
Ovos cozidos	176
Ovo de galinha, inteiro, frito	422
Leguminosas	
Soja assada	649
Lentilha cozida	104
Feijão-preto cozido	88
Feijão carioca cozido	87
Amendoim torrado	261
Frutas e hortaliças	
Batata cozida com casca	80
Alcachofra inteira	86
Brócolis cozido	60
Purê de batatas	46
Mandioca cozida	22
Batata-doce	52
Nozes e sementes	

TABELA 25.1 Conteúdo de fósforo em 100 g de alimentos[14]

Alimentos	Teor de fósforo em 100g
Sementes de abóbora	1167
Amêndoa	550
Castanha-do-brasil	600
Semente de girassol	1142
Noz-pecã	307
Pistache	503
Cereais	
Arroz integral	106
Arroz tipo I cozido	18
Aveia em flocos, crua	82
Massa fresca cozida	63
Farinha de trigo	115
Farinha de milho	124
Pão francês	95
Pipoca com óleo de soja, sem sal	225
Bebidas alcoólicas e não alcoólicas	
Bebida isotônica	9
Cerveja, pilsen	19
Caldo de cana	5
Refrigerante tipo cola	17
Produtos açucarados	
Achocolatado	200
Doce de leite cremoso	141
Chocolate ao leite	276

Tem sido estimada uma taxa de ingestão de fósforo de aproximadamente 20 mg/kg de peso ao dia em países do ocidente, sendo de 20 a 30% do fósforo dietético proveniente de alimentos industrializados e refrigerantes.[3]

O fósforo é o principal componente de diversos aditivos alimentares (ácido fosfórico, fosfatos, polifosfatos), frequentemente utilizados pela indústria como conservantes, corantes, realçadores de sabor e emulsificantes.[20]

A legislação regulamenta a adição intencional de aditivos alimentares durante o processamento e a embalagem do alimento industrializado. No entanto, não é obrigatório constar a quantidade dos aditivos nos rótulos dos alimentos, o que dificulta uma estimativa mais fidedigna da ingestão do mineral.[15]

Em janeiro de 2013, houve o estabelecimento de um decreto do Ministério de Saúde italiano para promover o desenvolvimento da pirâmide alimentar de fósforo. Foram desenvolvidas duas pirâmides alimentares com finalidades distintas. A partir de então, D'Alessandro et al.[15] utilizaram as informações contidas nas duas pirâmides para o desenvolvimento de uma nova pirâmide destinada aos indivíduos com doença renal crônica. O desenvolvimento dessa pirâmide teve a finalidade de ser uma ferramenta para nortear o planejamento dietético de pacientes que necessitam de um controle da ingestão de fósforo. A Figura 25.2 mostra a pirâmide alimentar adaptada, a qual pode beneficiar indivíduos em tratamento dialítico e servir como orientação para reduzir a ingestão de fósforo na alimentação.[15]

Os alimentos foram alocados em seis níveis da pirâmide de fósforo. Essa distribuição foi baseada no teor de fósforo presente no alimento, na relação fósforo/proteína e na sua biodisponibilidade.[15]

Os itens alimentares presentes na base da pirâmide apresentam um menor teor de fósforo ou uma menor biodisponibilidade do mineral. À medida que se avança para o topo da pirâmide, recomenda-se diminuir a frequência de consumo de alimentos dos referidos níveis por apresentarem teor crescente de fósforo, maior biodisponibilidade e maior relação fósforo/proteína.

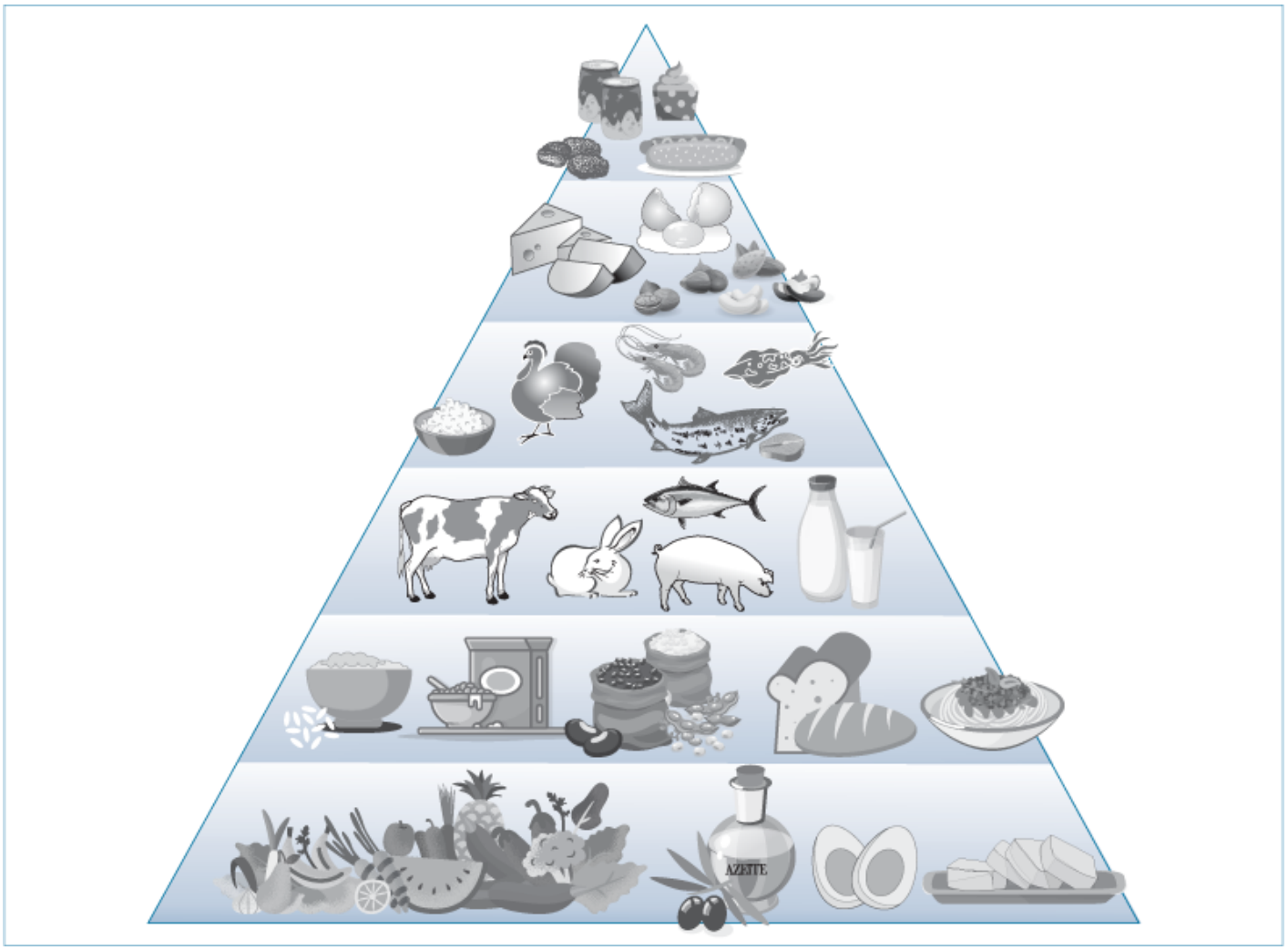


FIGURA 25.2 Pirâmide alimentar de fósforo.
Fonte: adaptada de D´Alessandro et al.[15]

- Nível 1 – alimentos com teor mais reduzido de fósforo.

- Nível 2 – representado por alimentos vegetais ricos em fósforo na forma de fitato e também com menor absorção intestinal, por exemplo: pão branco, arroz, massas, cereais matinais.
- Nível 3 – representado por alimentos de origem animal: bode, peixes (limitar o consumo dos peixes criados em cativeiro), frango, carne de gado; leites e iogurtes (também contêm elevado teor de fósforo, devendo ser recomendada apenas uma porção ao dia em casos de toxicidade e para indivíduos com doença renal em hemodiálise).
- Nível 4 – alimentos com elevada relação fósforo/proteína (camarão, salmão e queijos processados).
- Nível 5 – alimentos com altíssimo teor de fósforo, por exemplo: nozes, queijo tipo cheddar, muçarela, queijo prato.
- Nível 6 – alimentos processados com aditivos à base de sais de fosfato (refrigerantes, carnes curadas e processadas industrialmente, queijos fundidos, enlatados).

Para o fósforo, se estabeleceu a ingestão adequada (AI) para recém-nascidos e o 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 a Tabela 25.2.

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 cetoacidose.[30]

O uso de glicocorticoides, a ingestão elevada de magnésio e a presença de hipoparatireoidismo podem reduzir a absorção de fósforo e, desse modo, contribuir para o déficit nutricional desse mineral.[30,33,37] Alcoólatras crônicos podem ser deficientes em decorrência da diminuição da ingestão alimentar, do prejuízo na absorção e do aumento da excreção urinária do mineral. Bebês prematuros também podem apresentar deficiência.[1,37]

TABELA 25.2 Ingestão de referência para o fósforo[24]

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		—

TABELA 25.2 Ingestão de referência para o fósforo[24]

Estágio da vida	EAR (mg/dia)	RDA (mg/dia)	UL (g/dia)	AI (mg/dia)
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	—

EAR: necessidade média estimada; RDA: ingestão dietética recomendada; AI: ingestão adequada; UL: limite superior tolerável de ingestão.

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 eritrocitárias.[24] Além disso, a hipofosfatemia tem sido associada ao aumento da mortalidade[9], 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 uma maior ingestão de fósforo (25 a 50% maior que os sadios).[37]

Na deficiência de fósforo pode ocorrer aumento moderado de cálcio no plasma e aumento na urina. Baixas concentrações de fósforo no plasma estimulam a síntese de 1,25-$(OH)_2D_3$, resultando em aumento na absorção de cálcio e na reabsorção óssea. A reabsorção continuada dos sais minerais presentes no osso, na hipofosfatemia, prejudica a remineralização dos mesmos, provocando hipercalciúria. 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 morte.[3,30]

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[22] constatou que 10 a 15% dos pacientes idosos costumam ingerir menos de 70% da recomendação diária de fósforo e, caso estejam recebendo tratamento para osteoporose que necessita de balanço positivo de

fósforo, o uso de suplementos de cálcio podem exacerbar a deficiência desse mineral. No entanto, conforme comentado anteriormente, a população saudável frequentemente ingere teores de fósforo acima do recomendado pelas DRIs (podendo até ser duas vezes superior à RDA), não sendo grupo de risco para o desenvolvimento de sintomas relacionados à deficiência de fósforo.[22]

TOXICIDADE

A retenção excessiva de fósforo sob a forma de fosfato no organismo é tóxica para os seres humanos, podendo ocasionar injúrias teciduais e celulares, assim como: calcificação vascular, disfunção renal, alteração nas vias de sinalização celular; diminuição da fertilidade, além de predispor ao envelhecimento precoce e aumento do risco de desenvolvimento de câncer.[13,14,35,44]

A toxicidade aguda pode favorecer a ocorrência de hipocalcemia e sintomas associados a ela, tais como tetania, hipotensão e taquicardia. Risco aumentado dessa toxicidade foi observado em pacientes cuja concentração sérica de fósforo estava acima de 55 mg/dL. A hipocalcemia resultante predispõe ao aumento da porosidade dos ossos e a possível redução da absorção intestinal do cálcio.[30,42]

A toxicidade moderada provoca a deposição de cristais de fosfato de cálcio em tecidos moles, sendo encontrada com frequência calcificação vascular e renal.[10] Conforme comentado anteriormente neste capítulo, a alta concentração sérica de fósforo parece promover aumento do FGF-23.[10] Em um estudo epidemiológico observacional, a hipertrofia ventricular esquerda foi associada à progressão das doenças cardiovasculares e ao aumento do risco de morte.[39] A hiperfosfatemia é definida como a concentração sérica de fósforo acima de 4,5 mg/dL,[30,42] 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.[10] Outras causas da hiperfosfatemia incluem imobilidade, desidratação, hemodiálise, uso abusivo de laxantes em pacientes com função renal prejudicada, intoxicação por vitamina D e acidose metabólica.[30,42]

Atualmente, maior atenção tem sido dispensada quanto à alta ingestão de fósforo por meio de bebidas carbonatadas e de aditivos de fosfato adicionados a alimentos.[26,29,31] Uma dieta rica em aditivos pode aumentar o conteúdo de fósforo em até 1 g/dia,[42] podendo configurar um fator de risco para o desenvolvimento futuro de osteoporose[34] e de doenças cardiovasculares.[11,16,36] Em situações de elevada concentração sérica de fósforo, seja em indivíduos submetidos à remoção cirúrgica da paratireoide ou naqueles em hemodiálise ou em outras condições, sugere-se a adoção de algumas recomendações para restringir o fósforo da alimentação:[20]

- Escolher alimentos sem aditivos que contenham fósforo.[15,20,25]
- Priorizar o consumo de alimentos caseiros e com uso de técnicas culinárias de imersão em água fervente durante pelo menos 10 minutos, descartando essa água logo em seguida.[20]
- Substituir os alimentos de elevado teor de fósforo para os que contenham menor teor e biodisponibilidade do mineral.[15,20,25]
- Utilizar a pirâmide do fósforo para guiar as escolhas alimentares.
- Limitar ao máximo o consumo de bebidas alcoólicas e refrigerantes do tipo cola, assim como alimentos processados; incluindo queijos, biscoitos e preparações prontas para o consumo.[15,20]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen LH, Wood RJ. Calcium and Phosphorus. In: Shils ME, et al. Modern Nutrition in health and disease. 8. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 144-64.
2. Ashlley K, Cordell D, Mavinic D. A brief history of phosphorus: from the philosopher stone to nutrient recovery and reuse. Chemosphere. 2011;84:737-46.
3. 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? Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2009;492:136-44.
4. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphorus homeostasis. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2005;289(6):F1170-82.
5. Berndt TJ, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. Phisiol. 2008;24:17-25.

6. Braithwaite V, Jarjou LMA, Goldberg GR. A follow-up study of Gambian children with rickets-like bone deformities and elevated plasma FGF-23: possible etiological factors. Bone. 2012;50:218-25.
7. Brannon PM. Scanning for new evidence to prioritize updates to the Dietary Reference Intakes: case studies for thiamin. Am. J. Clin. Nutr. 2016;104(5):1366-77.
8. Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. Adv. Nutr. 2014;5(1):104-13.
9. Calvo MS, Uribarri J. Contributions to total phosphorus intake: all sources considered. Semin. Dial. 2013;26:54-61.
10. Chang AR, Anderson C. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. Annu. Rev. Nutr. 2017;37:321-46.
11. Chang AR, Grams ME. Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. Am. J. Kidney Dis. 2014;64(4):567-73.
12. Chen L, Tian F, Sun Z. Phosphorus Nutrition and Health: Utilization of phytase producing Bifidobacteria in Food Industry. In: Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health; 2016. p. 265-78.
13. Cheng CY, Kuro-O M, Razzaque MS. Molecular regulation of phosphate metabolism by fibroblast growth factor-23-klotho system. Adv. Chronic Kidney Dis. 2011;18(2):917.
14. Chin I. Effects of dietary factors on skeletal integrity in adults: calcium, phosphorus, vitamin D and protein. Prepared for Bureau of Foods. Washington, D.C.: Food and Drug Administration, U.S Department of Health and Human Services; 1981.
15. D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. Biomed Central Nephrology. 2015;16(9):1-6.
16. Figueiredo CP, Rajamannan NM, Lopes JB, 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. 2013;52:354-9.
17. Fomon SJ, Nelson SE. Calcium, phosphorus, magnesium and sulfur. In: Fomon SJ. Nutrition of normal infantis. St Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 192-16.
18. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Phosphate transporters of the SLC20 and SLC 34 families. Mol. Asp. Medicine. 2013;34:386-95.
19. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
20. Hannah J, et al. Phosphorus in food: new insights and recommendations for practice. Journal of Kidney Care. 2017;2(3):146-52.
21. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition; 1997.
22. Heaney RP. Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2004;79:91-7.
23. Heaney R, Weaver C. Calcium and Phosphorus. In: Shils ME, et al. Modern Nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 141-67.
24. [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. Acesso em: 10 out. 2018.
25. Kalantar-Zadeh K. Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. Patient Prefer Adherence. 2013;7:379-90.
26. Karp HJ, et al. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach. Calcif. Tissue Int. 2007;80(4):251-8.
27. Kemi VE, 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. 2010;103:561-8.
28. Kemi VE, 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. 2008;99:832-9.
29. Kemi VE, 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. 2009;12(10):1885-92.
30. Kraft MD. Phosphorus and Calcium: A review for the adult nutrition Support Clinician. Nutrition in Clinical Practice. 2014;30(1):21-33.
31. Lemann Jr J. Calcium and phosphate metabolism: An overview in health and in calcium stones former. In: Coe FL, et al. Kidney stones. Medical and surgical management. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1996. p. 259-88.
32. Mccarty MF, Chang AR. Lower bioavailability of plant-derived phosphorus. 2014;99:966-7.
33. Moe SM. Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium. Prim. Care Clin. Office Pract. 2008;35:215-37.
34. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – the Brazilian Osteoporosis Study (Brazos). Nutr. J. 2009;8:6-8.
35. Ritter CS, Slatopolsk YE. Phosphate toxicity in CKD: The killer among us. CJASN. 2016;11:1088-1100.
36. 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. 2010;793-7.
37. Sax L. The Institute of Medicine's "Dietary Reference Intake" for phosphorus: a critical role perspective. J. Am. Coll. Nutr. 2001;20(4):271-8.
38. Schropp DA, Kovacic J. Phosphorus and phosphate metabolism in veterinary patients. J. Vet. Emerg. Crit. Care. 2007;17(2):127-34.

39. Scialla JJ, Astor BC, Isakova T, et al. Mineral metabolites and CKD progression in African-americans. J. Am. Soc. Nephrol. 2013;24(1):125-35.
40. Stremke ER, Hill G. Intestinal Phosphorus Absorption in Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2018;10.
41. St-Jules D, et al. Examining the proportion of dietary phosphorus from plants, animals and food additives excreted in urine. J. Ren. Nutr. 2016;27(2):7883.
42. 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. 2014;5:92-97.
43. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? Semin. Dial. 2003;16:186-8.
44. Vorland CJ, et al. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health. Curr. Osteoporos. Rep. 2017;15(5):473-82.

CAPÍTULO **26**

Magnésio

Denise Mafra
Lívia de Almeida Alvarenga
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg) é o segundo principal cátion intracelular [o primeiro é o potássio (K)] com concentração livre no citosol de cerca de 0,5 mmol/L. O conteúdo corporal total de Mg é de cerca de 1 mol (24 g); 60 a 65% deste mineral encontra-se no tecido ósseo, 27%, no tecido muscular e 6%, nos outros tecidos.[16] 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 e, com novos 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 nitrogênios neutros, como grupo amino e imidazol, e é cofator em mais de cem reações enzimáticas, sendo ainda mais importante naquelas que usam nucleotídeos como cofator ou substrato, como as ATPases, que são muito importantes na bioquímica celular.[13,24,45,46]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 importante no metabolismo de cálcio (Ca), potássio (K), fósforo (P), zinco (Zn), cobre (Cu), ferro (Fe), chumbo (Pb), sódio (Na), cádmio (Cd), ácido clorídrico (HCl), acetilcolina, óxido nítrico, na homeostasia intracelular e na ativação da tiamina. 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 Ca.[50]

Na sua deficiência ocorrem aumento da excitabilidade muscular, arritmias cardíacas, tetania e relaxamento do músculo vascular liso, e, portanto, tem 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 hipocalemia; há perda de K intracelular, aliada à dificuldade para reabsorvê-lo dos rins. Assim, a administração de K sozinho não corrige a hipocalemia, o Mg também é necessário. Isso presumivelmente reflete a necessidade da bomba de sódio/ potássio (Na^+/K^+) para Mg-ATP.

O Mg também é necessário para a secreção de paratormônio (PTH), importante para a homeostase do Ca e P. Embora o mecanismo pelo qual o Mg modula a secreção do PTH não esteja claro, este parece refletir a necessidade de Mg-ATP como substrato para a adenilato ciclase, visto que a secreção do PTH é dependente de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Os hormônios-chave para regulação das quantidades de Ca, Mg e

P são PTH, vitamina D e calcitonina.[6,16] Assim, o PTH estimula a reabsorção desses minerais na alça de Henle no rim, e a vitamina D estimula 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 contrário.[10,11]

ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE, EXCREÇÃO E METABOLISMO

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. Isso quando a concentração de magnésio no lúmen intestinal é maior do que 20 mEq/L.[49]

O Mg é absorvido no intestino delgado, sendo que os principais locais de absorção são o íleo e o jejuno distal.[4,5,26] Porém, o cólon também exerce função de absorção de Mg, principalmente na presença de doenças que afetam a função absortiva do intestino delgado.[16] O transporte ativo do Mg acontece principalmente no cólon quando a ingestão de Mg é baixa ou adequada. Esse transporte está associado ao canal de Mg chamado receptor de potencial transitório do tipo 6 (TRPM6), presente na borda em escova na membrana das células do intestino delgado e no túbulo contorcido distal dos néfrons.[16,49]

Para a absorção do Mg, não há competição com o Ca 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.[32,40] 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.

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, sendo a concentração normal do plasma 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).

FONTES ALIMENTARES E RECOMENDAÇÕES

O Mg está amplamente distribuído nas fontes alimentares vegetais e animais, porém em diferentes concentrações (Tabela 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.

As recomendações de ingestão de Mg propostas pelos Estados Unidos e pelo Canadá[21] são mostradas na Tabela 26.2. O consumo de Mg em dietas brasileiras tem variado de 122 a 313 mg/dia, sendo considerado baixo, principalmente a partir da adolescência.[12]

TABELA 26.1 Conteúdo de magnésio em alimentos[19]

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
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
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 papaya	140	14
Farelo de aveia	6	13
Passas	36	12
Pão de trigo	25	12
Suco de abacaxi	125	11
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 *cheddar*	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

TABELA 26.2 Ingestão de referência para magnésio[21]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	*AI/ RDA (mg/dia)	**UL (mg/dia)
Recém-nascidos			
0 – 6 meses		30*	—
6 – 12 meses		75*	—
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			

TABELA 26.2 Ingestão de referência para magnésio[21]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	*AI/ RDA (mg/dia)	**UL (mg/dia)
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, devido 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/L.[29]

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 tecidos.[37] A hipomagnesemia não é incomum, ocorrendo em até 10% dos pacientes hospitalizados em alguns estudos, especialmente 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 sanguínea.[47]
- ***Hipertensão:*** estudos epidemiológicos têm mostrado relação inversa entre ingestão de Mg e pressão sanguínea.[2,36,50] O Mg tem papel na prevenção e no tratamento de dores de cabeças de origem vascular.[1]
- ***Diabetes mellitus*:** o Mg livre citosólico com frequência é baixo em pacientes diabéticos,[38] provavelmente devido à perda urinária elevada.
- ***Asma:*** parece que o sulfato de magnésio ($MgSO_4$) causa broncodilatação e melhora as funções pulmonares, portanto o uso de suplementos para asmáticos tem sido estudado.[1,7,36,38]

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 K.[22]

MAGNÉSIO E EXERCÍCIO FÍSICO

Como o Mg tem papel central na atividade neuronal, excitabilidade cardíaca, transmissão neuromuscular, contração muscular, tônus vasomotor e pressão arterial, especula-se que o papel do Mg seja significativamente importante para desempenho físico de atletas. No entanto, há pouca informação sobre Mg e exercício físico.

Atualmente, o mecanismo mais aceito para a influência do Mg do desempenho físico de atletas está relacionado ao metabolismo da glicose e a glicólise, mecanismos que favorecem a produção de energia durante o exercício. Além disso, a produção de energia durante a atividade física é dependente de Mg-ATP. Assim, o Mg desempenha papel importante na homeostase da glicose, regulação da fosforilação e atua como cofator de muitas enzimas envolvidas nesse processo, como piruvato desidrogenase e creatina quinase. Portanto, dietas pobres em Mg estariam associadas a prejuízos no metabolismo da glicose, com prejuízos na produção de insulina. Por fim, durante o exercício físico, o cérebro requer mais produção de glicose para coordenar as funções de movimentos e gerenciamento de flutuações fisiológicas, sendo que níveis baixos de Mg podem levar à depleção de glicose e consequente declínio do desempenho físico.[55]

De fato, parece que a suplementação de Mg para atletas tem levado ao melhor desempenho durante o exercício.[14] Um estudo recente feito com ratos mostrou que a suplementação de Mg aumentou a disponibilidade de glicose periférica e central, bem como a depuração de lactato muscular durante o exercício.[8] No entanto, Wang et al.[53] mostraram em uma meta-análise que os estudos clínicos em humanos não observaram relação significativa entre a suplementação de Mg e a melhora do desempenho físico de atletas ou de indivíduos fisicamente ativos. Isso porque esses indivíduos não apresentam deficiência ou insuficiência de Mg. Sendo assim, é importante avaliar os níveis séricos de Mg em atletas ou indivíduos fisicamente ativos. Sendo que a suplementação de Mg deve ser prescrita apenas em casos de níveis séricos insuficientes ou deficientes, já que a suplementação em indivíduos com níveis de Mg normais não apresenta nenhum benefício adicional.

As baixas concentrações séricas de Mg também podem levar à disfunção neuromuscular, sugerindo assim possível associação entre Mg e cãibras musculares.[55]

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 pesquisadores têm demonstrado que na osteoporose os ossos têm menores concentrações de Mg e que nessas mulheres a ingestão de Mg é baixa.[34,47] 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 hidrolase dependente de Mg, o que também causaria redução da absorção de Ca.[47] Estudos recentes têm mostrado que a deficiência em Mg pode estimular a produção de citocinas, o que aumentaria a reabsorção óssea.[46]

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 de Mg está associada ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como, interleucina (IL)-1β, IL-6, molécula 1 de adesão celular vascular (VCAM1), e à diminuição da produção de enzimas antioxidantes, como, glutationa perioxidase, superóxido dismutase. Sendo que o processo inflamatório está associado à resistência periférica

à insulina, e diminuição da produção de receptores de glicose.[27,28] Portanto, a deficiência em Mg é preditora de diabetes.[3]Pacientes com diabetes melito tipo 2 frequentemente apresentam valores de Mg séricos reduzidos, principalmente naqueles que não apresentam bom controle da doença, maior tempo de doença e com mais complicações vasculares crônicas.[9] De fato, em torno de 13,7 a 47,7% dos pacientes com diabetes melito apresentam deficiência de Mg.[27] Nível sérico baixo de Mg tem se mostrado bom indicador de controle da glicemia e complicações relacionadas ao desenvolvimento da doença.[23]

Parece 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.[17,20] Além disso, estudos mostram que pode haver relação inversa entre ingestão de Mg e risco de desenvolvimento de DM tipo II.[42,44]

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.[32,33] Um estudo observou que a deficiência em Mg em vários modelos animais causou aterosclerose, pois promoveu ativação da resposta inflamatória e ativação de macrófagos.[1]

Com relação à inflamação, níveis elevados de citocinas têm sido observados em ratos com dietas pobres em Mg e parece que a IL-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.[34,41,42,43] Além disso, a deficiência de Mg está associada ao remodelamento endotelial, sendo o processo inflamatório intimamente relacionado a esse evento por meio do acúmulo de monócitos e macrófagos na parede arterial durante os estágios iniciais da aterosclerose.[28]

Segundo Lima et al.[30], há 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, IMC, pressão sanguínea, glicemia de jejum e triacilgliceróis. Pesquisadores observaram que baixos níveis plasmáticos de Mg foram associados com maior incidência de insuficiência cardíaca.[31] 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.

MAGNÉSIO E ENXAQUECA

O Mg está envolvido na fisiopatologia da enxaqueca, sendo que sua deficiência está relacionada à depressão da disseminação cortical, agregação de plaquetas, liberação de neurotransmissores e vasoconstrição. O Mg age no bloqueio de receptores de N-metil-D aspartato (NMDA), envolvidos nas alterações neuroplásticas, por exemplo, na regulação do fluxo sanguíneo cerebral. Sendo assim, a deficiência de Mg pode facilitar a ativação de NMDA e consequentemente aumentar a ação desse receptor na depressão cortical alastrante (CSD). A CSD é caracterizada pela diminuição da atividade eletroencefalográfica que se propaga lentamente no córtex cerebral, contribuindo assim para episódios de enxaqueca. Além disso, a produção de óxido nítrico apresenta-se diminuída quando os níveis de Mg no organismo estão abaixo do ideal. Sendo assim, a deficiência de Mg pode causar comprometimento na regulação do fluxo sanguíneo, tanto na parte intra como extracraniana, contribuindo para o desenvolvimento de episódios de enxaqueca. O Mg também está relacionado a regulação do neuropeptídio relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), envolvido na dilatação dos vasos sanguíneos intracranianos e, também pode aumentar a transmissão nociceptiva no tronco cerebral e na medula espinhal. O Mg diminuiu os níveis circulantes de CGRP, evitando assim episódios de enxaqueca. O Mg também é importante para inibir a vasoconstrição induzida pela serotonina durante a enxaqueca.[15,54]

Um estudo com pacientes que sofrem de enxaqueca mostrou que a suplementação de Mg reduziu em 75% os episódios de enxaquecas diários.[18] Outro estudo mostrou que a suplementação de Mg foi eficiente na prevenção de enxaqueca, duração dos episódios e diminuição dos sintomas associados à enxaqueca, como, vômitos, náuseas e fotofobia.[25] Por fim, em uma revisão sistemática foi mostrado que de acordo com cinco ensaios clínicos analisados, a suplementação de Mg reduziu o número de episódios de enxaqueca entre 22 e

43%.[52] A administração de Mg para pessoas que apresentam episódios de enxaqueca parece ser medida profilática eficaz.[39]

TOXICIDADE

O excesso de Mg no plasma pode acarretar sintomas como 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.[35,50] 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 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 crônico.[51] Não há evidências de que grandes quantidades de Mg por via oral sejam perigosas para indivíduos com função renal normal.[21] Os valores de UL são de 65 mg/dia para crianças de 1 a 3 anos, de 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 (Tabela 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 estabelecido.[19]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, discutimos brevemente sobre as funções do Mg no organismo humano e sua relação com algumas doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, enxaqueca, mostrando a importância de avaliarmos a concentração plasmática desse mineral em várias condições, tanto de saúde como em algumas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altura BT, et al. Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. 1990;87:1840-4.
2. Atabek ME, et al. Serum magnesium concentrations in type 1 diabetic patients: Relation to early atherosclerosis. Diabetes Res. Clin. Pract. 2006;72: 42-7.
3. Barbagallo M, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardiometabolic syndrome X. Mol. Aspec. Med. 2005;24: 39-52.
4. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Nova York: Oxford.
5. Beyenbach KW. Transport of magnesium across biological membranes. Magnes. Trace Elem., Londres. 1990; 9: 233-54.
6. Brautbar N, Carpenter C. Skeletal myopathy and magnesium depletion: cellular mechanisms. Magnesium. 1984;3: 57-61.
7. Britton J, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, andairway hyperreactivity in a random adult population sample. Lancet. 1994; 344: 357-62.
8. Chen HY, Cheng FC, Pan HC, Hsu JC, Wang MF. Magnesium enhances exercise performance via increasing glucose availability in the blood, muscle, and brain during exercise. PLoS One. 2014;20(9):e85486.
9. Corica F, et al. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. J. Am. Coll. Nutr. 2006;25:210-5.
10. De Rouffignac C, et al. Hormonal control of renal magnesium handling. Min. Electrolyte Metab. 1993;19:226-31.
11. De Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol. Rev. 1994;74: 305-22.
12. Fávaro DIT, et al. Determination of some nutrients and toxic elements in different brazilian regional diets by neutron activation analysis. J. of Trace Elements Biol.1997;11(3):129-36.
13. Flatman PW. Mechanism of magnesium transport. Annu. Rev. Physiol. 1991;53:259-71.

14. Golf, S, et al. Effect of a 4 week magnesium supplementation on lactate elimination in competitive rowers uring exhaustive simulated rowing. Magnesium Res.1989;2:71.
15. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients. 2015;7(9):8199-226.
16. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 7. ed. Canadá. Wadsworth Cengage Learning. 2018.
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. 2004;30: 253-8.
18. Guilbot A, Bangratz M, Ait Abdellah S, Lucas C. A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):433.
19. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety: a summary review. Washington, D.C.: Council for Responsible Nutrition, 1997.
20. He K, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation 2006;113:1675-82.
21. [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.
22. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. Med. Hypotheses. 2001;56(2):163-70.
23. Joy SS, George TP, Siddiqui K. Low magnesium level as an indicator of poor glycemic control in type 2 diabetic patients with complications. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(2):1303-1307.
24. Jung DW, Brierley GP. Magnesium transport by mitochondria. J. Bioenerg. Biomembr. 1994;26:527-35.
25. Karimi N, Razian A, Heidari M. The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double-blind, crossover study. Acta Neurol Belg. 2019. doi: 10.1007/s13760-019-01101-x.
26. Kayne LH, Lee DBN. Intestinal magnesium absorption. Miner. Electrolyte Metab.1993;19: 210-7.
27. Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. Int. J. Mol. Sci. 2019;20(6). pii: E1351.
28. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(6). pii: E1724.
29. Lewenstam A, et al. Ionized magnesium – a new parameter in clinical analysis. Clin. Chem. Enzym. Commun. 1993;5:95-103.
30. Lima ML, Cruz T, Rodrigues LE, 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. 2009;83(2):257-62.
31. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, 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. 2014;100(3): 756-64.
32. Ma J, et al. Association of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulim and carotid arterial wall thickness: The atherosclerosis risks in communities study (Aric). J. Clin. Epidemiol. 1995;48: 927-40.
33. Maier JA, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. Bioch. Bioph. Acta. 2004;1689(1):13-21.
34. Malpuech-Brugère C, et al. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. Biochim. Biophys. Acta. 2000;1501: 91-8.
35. Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. Clin. Neurosci. 1998;5:24-7.
36. Mizushima S, et al. Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. J. Hum. Hypertens. 1998;12:447-53.
37. Morito S, et al. Magnesium-manganese interactions caused by magnesium deficiency in rats. J. Am. Coll. Nutr. 1999;18(5): 475-80.
38. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance. The role of intracellular magnesium. Am. J. Hypertens. 1997;10:346-55.
39. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia. 1996;16(4):257-63.
40. Quamme GA. Renal magneseium handling: New insights in understanding old problems. Kidney Int. 1997;52:1180-95.
41. Randell EW, et al. Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. Atherosclerosis. 2008;196: 413-9.
42. Rodríguez-Móran M, Guerrero-Romero F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese sunjects. Magnesium Research. 2004;17(3):189-96.
43. Rodríguez-Móran 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. 2003; 26:1147-51.
44. Rodríguez-Morán M, Simental Mendía LE, Zambrano Galván G, et al. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. Magnes Res. 2011;24(4):156-62.
45. Saris N-EL, et al. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin. Chim. Acta. 2000;294: 1-26.
46. Saris N-EL, Khawaja JA. Interaction of Mg^{2++} and polyamines with membrane enzyme activies. In: halpern, MJ, Durlach J. (eds). Current research in magnesium. Londres: Libbey, 1996. p. 205-9.
47. Seelig MS. Increased need for magnesium with the use of combined oestrogen and calcium for osteoporosis treatment. Magnesium Res. 1988;1: 85-7.

48. Seelig MS. Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease: early roots of cardiovascular, skeletal, and renal abnormalities. Nova York: Plenum Medical Book, 1980.
49. Severo JS, Morais JBS, Freitas TEC, Cruz KJC, Oliveira ARS, Poltronieri F, Marreiro DN. Aspectos Metabólicos e Nutricionais do Magnésio. Nutr. clín. diet. hosp. 2015; 35(2):67-74.
50. Shils ME, et al. Modern Nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott.
51. Smilkstein MJ, et al. Magnesium levels after magnesium-containing cathartics. University Press, 1997.
52. Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. Headache. 2018;58(2):199-209.
53. Wang R, Chen C, Liu W, Zhou T, Xun P, He K, Chen P. The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: a meta-analysis and systematic review. Magnes Res. 2017;30(4):120-132.
54. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. In: Vink R, Nechifor M, editors. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507271.
55. Zhang Y, Xun P, Wang R, Mao L, He K. Can Magnesium Enhance Exercise Performance? Nutrients. 2017;9(9). pii: E946.

CAPÍTULO **27**

Ferro

Luciane Luca de Alencar
Gilberto Simeone Henriques
Silvia M. Fransciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O ferro (Fe) é essencial para diversos processos biológicos como a produção de eritrócitos, síntese de DNA e respiração celular, o que o torna um dos micronutrientes mais estudados e de melhor caracterização quanto ao seu metabolismo.[36,59]

A Organização Mundial da Saúde estima que aproximadamente 496 milhões de mulheres em idade reprodutiva e 32,4 milhões de mulheres grávidas, com idade entre 15 a 49 anos, são afetadas pela anemia, constituindo um importante problema de saúde humana. Ocorre em todos os ciclos da vida, mas é mais prevalente em mulheres no período reprodutivo, grávidas e crianças menores de 2 anos. Ressalta ainda que 2,1 milhões de crianças na idade pré-escolar estão em risco de deficiência em Fe, com reflexos no desenvolvimento mental, incluindo apatia, irritabilidade e redução da capacidade de concentração e do aprendizado.[57] Além disso, tem-se demonstrado que modificações histológicas, como atrofia muscular, são cumulativas e não reversíveis, sendo consideradas como medida de desnutrição crônica e de seus efeitos. Aspectos ligados ao sistema imune, como porcentagem reduzida de linfócitos T e diminuição da atividade da enzima granulócito mieloperoxidase, com a respectiva redução na capacidade antimicrobiana, também têm sido observados em indivíduos deficientes em Fe, em grande parte pela ativação reduzida de mecanismos de oxirredução mediados por esse mineral.[35]

A redução da anemia é a segunda meta global de nutrição para 2025, com a estimativa de redução de cerca de 50% da anemia em mulheres em idade reprodutiva. Para atingir essa meta e causar um impacto significativo, será necessária a combinação de programas-chave com estratégias adaptadas às condições locais, para que seja eficiente.[57]

FUNÇÕES

As funções mais importantes do Fe estão relacionadas às funções das hemoproteínas das quais ele participa, classificadas em: transportadoras de oxigênio, ativadoras de oxigênio molecular e transportadoras de elétrons. Exemplos dessas proteínas estão apresentados no Quadro 27.1.

A hemoglobina, a mioglobina e os citocromos são exemplos de proteínas que contêm o grupamento heme. Entre as enzimas destacam-se as flavoproteínas, as hemeflavoproteínas e, entre as proteínas de transporte e armazenamento, a transferrina, a lactoferrina, a ferritina e a hemossiderina. Importante lembrar que os ligantes mais comuns do Fe no sistema biológico são oxigênio, nitrogênio e enxofre.

QUADRO 27.1 Hemoproteínas e suas respectivas funções[40]

Proteínas	Função

Transportadoras de oxigênio	Hemoglobina	Liga-se ao oxigênio no pulmão e o transporta nos eritrócitos por todo o corpo, onde é utilizado em vias metabólicas aeróbicas
	Mioglobina	Armazena temporariamente o oxigênio no tecido muscular, tornando-o prontamente disponível durante episódios de privação de oxigênio
Ativadoras de oxigênio molecular	Citocromo oxidase Peroxidases Catalases Citocromo P450s	Neutralizam espécies reativas
Transportadoras de elétrons	Citocromos	Transfere elétrons da oxidação do substrato para o citocromo c oxidase

O transporte de oxigênio é 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 Fe está presente como Fe^{2+}, quando é oxidado para Fe^{3+} se transforma em metahemoglobina, perdendo sua habilidade para o transporte de oxigênio. Essa metahemoglobina (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 Fe do organismo é encontrado sob a forma de hemoglobina; a mioglobina juntamente com as enzimas representam cerca de 15%, e o restante é representado pelas formas de reserva de Fe, 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 da hemoglobina sob as condições existentes nos músculos. O Fe participa ainda de enzimas importantes para o organismo, como, por exemplo, da 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.

METABOLISMO

A homeostase do Fe depende do complexo mecanismo de retroalimentação entre absorção intestinal e as necessidades orgânicas. O hormônio hepcidina é um importante regulador dessa homeostase, sendo que alterações na síntese ou ação desse hormônio estão associadas aos distúrbios que ocorrem na homeostase do Fe.[36]

Quando a concentração de Fe está alta, ocorre o aumento da expressão da hepcidina. Na anemia e hipoxemia, a expressão desse hormônio é baixa. Nos enterócitos, a hepcidina liga-se à proteína basolateral de exportação de Fe, a ferroportina, dando início à sua internalização e degradação, bloqueando a liberação de ferro. Dessa forma, a interação hepcidina-ferroportina controla a concentração de Fe nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos.[1]

No entanto, a superexpressão da hepcidina está associada com a anemia observada em processos inflamatórios e anemia ferropriva grave, mostrando a influência da inflamação nesse processo. Young et

al.,[60] em seus estudos utilizando isótopos estáveis de ferro, observaram que a quantidade de Fe absorvida de fontes alimentares de Fe não heme da dieta é inversamente proporcional à concentração sérica de hepcidina, e que, portanto, esse hormônio poderia ser utilizado como um possível biomarcador para o mineral.

O processo de absorção do ferro pode ser dividido em três fases. Na primeira, 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 proteína HCP1 (*heme carrier protein* – proteína carreadora de heme), que promove a absorção do ferro como metaloporfirina intacta.[1] A segunda fase ocorre dentro da célula da mucosa intestinal, que por meio da ação da heme oxigenasse libera o Fe da porfirina e segue para a incorporação em compartimentos funcionais ou de armazenamento, como a ferritina. Na terceira etapa, o Fe 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 descamada.[47]

O Fe não heme será absorvido na forma ferrosa (Fe^{2+}), portanto, compostos redutores presentes no lúmen no momento da absorção terão efeito positivo. A expressão da DMT-1 é regulada pela quantidade de Fe presente na célula intestinal. Já o Fe 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.

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.[49]

O ferro absorvido só se acumula na célula intestinal até que haja apoferritina 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 basolateral. 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 estado nutricional do indivíduo em relação ao ferro é fator determinante para o grau de absorção. Segundo Beutler,[4] houve um avanço na regulação do metabolismo do Fe com o reconhecimento de elementos de resposta ao Fe no RNAm que codifica para proteínas, como receptores de ferritina e transferrina, reguladas pela abundância ou pela deficiência em Fe.[4]

Na distribuição de Fe no organismo, aquele que entra nas células pode ser incorporado aos compostos funcionais, como a hemoglobina ou mioglobina, ser armazenado como ferritina ou ainda utilizado para regular o metabolismo pós-transcricional de Fe na célula.[4]

As proteínas reguladoras de Fe (IRP) criam uma rede homeostática que permite a utilização do Fe, de maneira a reduzir seus efeitos tóxicos potenciais. O controle da expressão dessas proteínas por meio de elementos de resposta ao Fe (IRE) pode ser exemplificado pela modificação da regulação pós-transcricional da ferritina e do receptor de transferrina de acordo com a disponibilidade de Fe no organismo.[45]

Em pessoas saudáveis, a absorção, transporte e armazenamento de Fe são processos muito bem controlados, visto que não há um caminho fisiológico para a excreção do excesso de Fe do organismo. Participam do metabolismo do Fe: o fígado, o intestino delgado (duodeno) e a medula óssea. Com a maturação e a degradação da hemoglobina presente nos eritrócitos tem-se o heme e a globina. O Fe livre do heme é transferido da transferrina para eritropoiese e assim pode retornar ao ciclo de síntese de heme. Dessa forma, um organismo saudável reutiliza a maior parte do Fe disponível. Apenas 1 mg de Fe é perdido do corpo diariamente, principalmente na urina, fezes, descamação dos enterócitos e da epiderme em homens, e da menstruação em mulheres. O Fe eliminado é substituído pelo Fe absorvido pelo trato gastrintestinal, por meio da alimentação.[36]

O Quadro 27.2, apresenta o processo de regulação pós-transcricional da ferritina e do receptor de transferrina pelas IRP. A redução da concentração de Fe disponível provoca ativação das IRP 1 e 2, que se ligam aos seus respectivos IRE na sequência do RNAm. Este, por sua vez, codifica para a ferritina, causando sua inibição e, em seguida, codifica para o receptor de transferrina, aumentando sua síntese. O contrário ocorre quando a disponibilidade de Fe 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 Fe.[14,45] Outros tipos de elementos de resposta ao Fe já foram descobertos e suas funções de codificação para proteínas estão listadas no Quadro 27.3.

A regulação da absorção de Fe pelo organismo é muito importante, pois a deficiência resulta em anemia e diminuição na produção de enzimas dependentes desse mineral. Por outro lado, o seu excesso pode causar danos aos tecidos pelo acúmulo de Fe livre, que pode aumentar a produção de radicais livres.

BIODISPONIBILIDADE

A biodisponibilidade do ferro é influenciada por alguns componentes da dieta, tais como: ácido fítico, taninos, fibra alimentar e cálcio, que podem formar complexos insolúveis com Fe não heme ou disputar o mesmo receptor, reduzindo sua absorção. Por outro lado, componentes facilitadores da absorção do ferro também podem estar presentes na dieta, por exemplo, o ácido ascórbico.[41,44]

QUADRO 27.2 Regulação pós-transcricional da ferritina e do receptor de transferrina pelas IRP[14]

	Proteínas IRP1, IRP2	Elementos de resposta ao Fe	Ferritina (depósito de Fe)	Transferrina (transportador de Fe)
↓ Fe	Ativadas	Ligadas às IRP	Inibição da transcrição do RNAm	Estímulo para a transcrição do RNAm
↑ Fe	Inativadas	Desligadas das IRP	Estímulo para a transcrição do RNAm	Inibição da transcrição do RNAm

Fe: ferro; IRP (*Iron Regulation Protein* – proteínas reguladoras de ferro); ↓ Fe: concentração sérica de Fe diminuída; ↑ Fe concentração sérica de Fe: aumentada.

QUADRO 27.3 Alvos de RNAm conhecidos como sítios de ação de IRP[14]

RNAm	Localização do IRE	Função da proteína codificada
H e L ferritina	5'UTR	Armazenamento de Fe
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 Fe
NRAMP2/DCT1	5'UTR	Absorção intestinal/liberação endossômica de Fe

IRE: elemento de resposta ao Fe; RNAm: RNA mensageiro; IRP: proteínas reguladoras de Fe.

Além dos fatores que coexistem naturalmente nos alimentos, existem técnicas de preparo de alimentos que podem influenciar positivamente a biodisponibilidade desse micronutriente. O tratamento térmico, como cocção sob pressão e o aquecimento de micro-ondas, favorece a biodisponibilidade de Fe presente no trigo e

no arroz, com um aumento da ordem de 7 e 12%, respectivamente. Além disso, a germinação pode reduzir a concentração de ácido fítico, e a fermentação favorece a formação de ácidos orgânicos, formando ligantes solúveis com os minerais, tornando-os mais biodisponíveis.[41]

O ferro dietético é encontrado sob diferentes formas, mas é tipicamente classificado como Fe heme, Fe^{2+} (ferroso) e Fe^{3+}(férrico).[1] A aquisição do ferro da dieta na forma de Fe heme corresponde a 1/3 do total e é proveniente da hemoglobina e mioglobina presentes nas carnes vermelhas.[1] A absorção de Fe heme é menos influenciada pelo estado nutricional dos indivíduos. Apesar do Fe heme apresentar solubilidade limitada, ele forma complexos solúveis com outros componentes da dieta no lúmen do intestino, facilitando a sua absorção. O baixo pH do estômago, associado a enzimas proteolíticas no estômago e no intestino delgado, auxilia o processo de liberação do Fe heme nos enterócitos.[20]

Em relação à absorção do Fe não heme, muitos fatores ligados ao indivíduo e à dieta devem ser considerados. Inicialmente, pode-se citar a secreção gástrica de ácido clorídrico, necessária para a solubilização dos sais de Fe e para a manutenção do Fe na forma ferrosa (Fe^{2+}). Pacientes com acloridria podem desenvolver anemia por deficiência em Fe em razão da menor capacidade de absorver o Fe não heme dos alimentos. O tempo de retenção do Fe no trato digestório e a mistura dos alimentos no estômago também são importantes para a absorção do Fe.[44]

De modo geral, 5 a 10% do Fe 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 a 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 fítico e vitamina C, bem como que a quantificação desses componentes na dieta poderia dar uma estimativa da biodisponibilidade de ferro não heme de dietas ocidentais.[44]

Há uma correlação inversa entre absorção de ferro e ferritina sérica até 60 µg/L. Em indivíduos com concentrações maiores que 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 Fe sérico, baixa saturação de transferrina e ferritina elevada.[4]

Brittenham et al.,[6] ao suplementarem mulheres sem doenças crônicas, com 6 mg e 60 mg de ferro, junto e separadamente das refeições, observaram que a produção de Fe circulante, não ligado à transferrina, foi determinada pela taxa e quantidade de Fe absorvida. As maiores concentrações foram resultantes das doses suplementares de ferro.

Stoffel et al.[51] avaliaram a biodisponibilidade de Fe em diferentes concentrações e formas de administração de sulfato ferroso em mulheres com depleção desse mineral e concluíram que a ingestão diária de 120 mg dividida em duas porções iguais aumenta a hepcidina sérica e reduz a absorção do ferro. No entanto, a utilização de Fe em dose única e em dias alternados otimiza sua absorção e apresentou-se como uma boa opção de suplementação.

O conteúdo total de Fe 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 Fe maiores (cerca de 50% das reservas funcionais do organismo) que as das mulheres (até 16% das reservas funcionais). É relativamente simples estimar as necessidades fisiológicas de Fe medindo as perdas obrigatórias do organismo. A perda de Fe total diária pode ser medida com o isótopo radioativo de Fe. Tais estudos mostraram perda de 0,25 µmol (14 µg/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 µg/kg de peso corporal/dia) em um valor apropriado de ingestão em virtude da biodisponibilidade do Fe alimentar, bastante variável e baixa. Em média, apenas cerca de 10% do Fe alimentar é absorvido, com variação entre 5 e 15%.[32]

Fe e alimentação vegetariana

No Brasil, aproximadamente 14% da população declara-se vegetariana. Estudos sugerem que as dietas baseadas exclusivamente em vegetais ou com pouco alimento de origem animal são as mais indicadas para reduzir o risco de doenças crônicas e promover a saúde. No entanto, alguns nutrientes específicos podem não estar disponíveis nessas dietas, predispondo ao risco de desenvolvimento de carências nutricionais.[3]

As dietas vegetarianas apresentam baixa biodisponibilidade de Fe, porque, embora ricas em Fe não heme, contêm altas concentrações de fitato (fosfato de mioinositol), o qual dificulta a absorção deste elemento. Por outro lado, há o aumento da ingestão de ácido ascórbico, que aumenta a absorção de Fe não heme, por meio da redução de Fe^{3+} para sua forma mais solúvel Fe^{2+}, necessária para o transporte em células da mucosa intestinal. No entanto, a quantidade de ácido ascórbico ingerida é fundamental para minimizar os efeitos inibidores da alta ingestão de fitatos sobre a absorção de Fe não heme.[20]

Estudos que avaliaram o estado nutricional em relação ao Fe de indivíduos veganos e vegetarianos obtiveram como resultados menor concentração de ferritina sérica e altas concentrações de transferrina em relação ao grupo controle, demonstrando assim menor armazenamento desse micronutriente.[22,50] Além disso, as mulheres veganas e vegetarianas avaliadas apresentaram menor concentração de hepcidina, como visto anteriormente, importante no processo de absorção de Fe.[50]

O *Feeding Infants and Toddlers Study*[46] verificou menor biodisponibilidade de Fe para crianças e jovens vegetarianos. Com objetivo de compensar essa menor biodisponibilidade, os Estados Unidos e o Canadá aumentaram a recomendação de ingestão de Fe em 80% da EAR em casos de dietas vegetarianas.

Apesar dos dados escassos sobre os biomarcadores de Fe na dieta de crianças e jovens vegetarianos, Gibson et al.,[21] em uma ampla revisão sobre esse assunto, observaram que não há como avaliar se uma dieta vegetariana bem planejada não supre as necessidades de Fe para essa população. No entanto, advertem que, para aqueles que seguem dietas veganas muito restritas, deve-se considerar a monitorização das concentrações não apenas desse elemento, mas também de outros micronutrientes.

Interação Fe e micronutrientes

Alguns estudos mostram correlação direta entre retinol sérico e concentração 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 Fe e a produção de células vermelhas diretamente. Estudos sugerem que a deficiência em vitamina A prejudica a mobilização de Fe 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 do indivíduo em relação à vitamina A tenha influência na absorção de Fe.[44]

Acidulantes como ácido cítrico parecem ser potencializadores da biodisponibilidade de Fe e zinco (Zn).[41] A vitamina C aumenta a biodisponibilidade do Fe não heme presente nos alimentos, e, essa relação parece ser direta, independentemente do estado nutricional do indivíduo em relação à vitamina. Interações ao nível da camada inextensível de água permitem a troca contínua de elétrons e a consequente mudança do estado de oxidação do Fe, de íon férrico para íon ferroso, e dessa forma pode então ser captado pelos enterócitos. Por outro lado, a vitamina C também pode influenciar no transporte e no armazenamento de Fe 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 de Fe. O mecanismo pode envolver a regulação de um RNAm para síntese de ferritina pela proteína de resposta ao Fe.[53]

Fantini et al. (2008)[16] avaliaram a biodisponibilidade do Fe na carne bovina, no feijão (*Phaseolus vulgaris*) e nas combinações: feijão, arroz e tomate (como fonte de vitamina C). Além disso, analisaram a influência de ácido fítico, ácido oxálico e taninos. Concluíram que a quantidade de compostos antinutricionais encontrada no feijão sozinho e nas combinações não inibiu a biodisponibilidade dessas amostras isoladas, comparadas à biodisponibilidade da carne. Porém, a presença da cisteína e da vitamina C (arroz e tomate, repectivamente) resultou no aumento significativo da biodisponibidade, quando comparada à análise do feijão isolado.

A biodisponibilidade de micronutrientes, particularmente Fe e Zn, é baixa nos alimentos vegetais, sendo influenciada por vários componentes da dieta, que incluem inibidores e intensificadores de sua absorção.

Entre os inibidores, o ácido fítico, os taninos, a fibra dietética e o cálcio (Ca) são os mais potentes, enquanto os ácidos orgânicos são conhecidos por facilitarem a absorção de Fe.[41]

Em relação à interação com outros metais, observa-se correlação inversamente proporcional entre a deficiência de Fe e a absorção de cobalto (Co), níquel (Ni), manganês (Mn), zinco (Zn), chumbo (Pb) e cádmio (Cd). Isso significa que o Fe e outros metais podem compartilhar o mesmo sistema de absorção. Entretanto, com exceção do Zn, há pouca evidência de que essa competição seja importante do ponto de vista nutricional em relação aos micronutrientes no ser humano. Estudo *in vitro* observou interações entre cobre (Cu), Fe e Zn. A presença de 50 μM de Zn diminuiu significativamente ($p < 0,05$) a captação celular de Cu, na proporção 0,5:1, assim como diminuiu a captação celular de Fe nas proporções 0,5:1; 2: 1; e 4:1. De maneira semelhante, a presença de 50 μM de Fe diminuiu significativamente ($p < 0,05$) a captação celular de Cu nas proporções 1:1; 2:1; e 4:1, indicando a influência dessas interações na biodisponibilidade desses minerais.[42]

Lind et al.[30] estudaram a interação Fe e Zn em crianças de 6 a 12 meses, suplementadas com Fe (10 mg/dia de sulfato ferroso) e Zn (10 mg/dia de sulfato de Zn) isolados ou em conjunto, durante seis meses, e observaram que a suplementação isolada produziu melhores resultados. A suplementação de crianças de 4 a 7 anos, distribuídas em dois grupos: com alta e baixa concentração de Fe (9 mg e 4,5 mg), associadas com 1,5 mg de sulfato de Zn, avaliados por tecnologia com isótopos estáveis, mostrou absorção total maior no grupo com alta concentração de Fe ($p = 0,01$).[25] No entanto, Makrides et al.[33] não observaram interação com Zn em suplementos para gestantes com doses menores que 30 mg de Fe.

Há evidências de que algumas formas de suplementos de Ca podem inibir a absorção de Fe inorgânico quando ingeridos simultaneamente.[9] A suplementação com 5 mg Fe ($FeSO_4$) e com 800 mg de Ca sob a forma de citrato de Ca diminuiu a biodisponibilidade de Fe não heme ($p = 0,018$).[9]

O grau de inibição parece estar relacionado com a dose. A adição de 300 mg de Ca correspondeu a um declínio de 50 a 60% da absorção de Fe não heme, também verificado com quantidades comparáveis de Ca na forma de derivados do leite em substituição ao Ca inorgânico. O efeito do Ca na absorção de Fe heme e não heme não apresentou interação com fontes de Fe de alta biodisponibilidade associadas com a ingestão de queijo na mesma refeição contendo 127 mg de Ca.[47]

Walczyk et al.[55] concluíram que a adição de ácido ascórbico foi capaz de superar a inibição da absorção de Fe induzida pelo Ca, em crianças com diferentes concentrações séricas de Fe.

Nesse sentido, o Ca é considerado um inibidor de absorção de Fe relativamente fraco, pois causa uma inibição dose-dependente apenas em refeições simples, que não é representativa em refeições complexas com compostos intensificadores de absorção. Como exemplo, ao considerar a adição de 150 ml de leite a uma refeição contendo bife, cenoura, batata frita, queijo *Camembert*, maçã, pão e água, não foi observado efeito inibidor da absorção do Fe.[32]

A interação Fe, Zn e vitamina A tem sido extensivamente estudada para avaliar se a fortificação com apenas um desses elementos poderia levar à absorção inadequada do outro. No entanto, um estudo demonstrou que a deficiência em vitamina A é um fator decisivo para a modificação do metabolismo de Fe, podendo ser verificada pela diminuição das concentrações plasmáticas do metal e da saturação de transferrina.[31] Fe e Zn 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 Fe e Zn são administrados, não há informação suficiente para considerar essa interação importante quando esses minerais são ingeridos com alimentos, nas variações de dose consideradas ideais para a fortificação.

A administração de Fe, vitamina A (betacaroteno) e Zn, oferecidos como suplementos para crianças de 4 meses, durante seis meses, mostrou que a suplementação apenas com o Fe 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 Fe, o que poderia levar à deficiência em vitamina A. Portanto, esses pesquisadores recomendam que a suplementação com Fe deve ser acompanhada por medidas de controle também em relação à vitamina A.[58]

Jeong et al.[27] investigaram a associação entre a deficiência de ferro e a concentração elevada de chumbo no sangue, com déficits cognitivos em crianças, observando associação inversa e significativa, ou seja, baixa ferritina com altas concentrações de chumbo.

Interação Fe e compostos antinutricionais

Cook et al.[10] observaram correlação inversa significativa entre absorção de ferro e conteúdo de fitato (hexafosfato de mioinositol) de diferentes cereais, chegando à conclusão de que o tipo de cereal tem pouca influência na biodisponibilidade de Fe 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 Fe. Ao avaliar a biodisponibilidade de ferro de alimentos infantis (cereais matinais), verificou-se que a utilização de fitase durante a fabricação era desnecessária se esses cereais contivessem baixas concentrações de fitato e altas de ácido ascórbico.[12]

Brune et al.[7] avaliaram cinco tipos diferentes de pães, feitos com farinhas com conteúdo variado de fibra alimentar, e demonstraram que o efeito inibitório destas sobre a absorção de Fe se dá muito mais pelo conteúdo de fosfatos de inositol que pelo conteúdo de fibra alimentar total.

A influência do ácido oxálico, um antinutriente conhecido por ser quelante de minerais, sobre a biodisponibilidade do Fe foi avaliada sobretudo porque esse composto está presente em grandes quantidades nos alimentos de origem vegetal, fontes de Fe não hemínico. Nesse sentido, Bonsman et al.[6] avaliaram a biodisponibilidade de Fe de dietas contendo espinafre e repolho, em estudo com 16 mulheres sadias. Apesar de observarem uma redução na absorção do Fe em cerca de 20% nas dietas com espinafre, consideraram a influência do oxalato pouco significativa sobre a absorção desse elemento, concluindo ser de menor relevância para a biodisponibilidade, mesmo em dietas ricas em frutas e vegetais.

Interação Fe e microbiota

A microbiota intestinal pode facilitar a absorção de Fe; evidências com base em estudos conduzidos com animais experimentais sugerem que o Fe também pode ser absorvido no cólon proximal, contribuindo com 12% da absorção desse elemento em porcos.[43] Sabe-se que, tanto em animais como em humanos, os transportadores de Fe e ferroportina podem ser expressos no cólon, e essa expressão pode ser aumentada em estados de deficiência de Fe.[43]

QUADRO 27.4. Fatores que afetam a absorção de ferro[41]

Inibem	Melhoram
Cálcio[1]	Ácido ascórbico
Fibra alimentar	Álcool
Oxalatos	Ácidos orgânicos
Fosfatos	Aminoácidos
Polifenóis	Proteína de carne
Proteína de soja	
Proteína de ovo	

[1]Afeta tanto a forma heme como a não heme, nos demais casos somente a forma não heme.

A expressão de genes que tem influência sobre a absorção de Fe é regulada pela necessidade corpórea desse mineral. Ao investigarem o local de expressão desses genes, Takeuchi e colaboradores[53]observaram maior expressão no duodeno quando comparados ao ceco e cólon. Contudo, as células epiteliais do cólon também expressam IREg1, uma proteína ligadora do elemento de resposta do Fe (IRE), da mesma forma que no duodeno, e essa proteína poderia regular a concentração de Fe das células epiteliais do cólon.

No cólon proximal, a absorção de Fe é reforçada por ácidos graxos de cadeia curta, os quais são produzidos pela fermentação bacteriana, sendo os carboidratos não digeríveis (fibras) responsáveis pelo aumento da 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, a diminuição da deficiência de Fe em ratos gastrectomizados.[53]

Nesse sentido, um estudo avaliou a microbiota de mulheres com anemia comparadas com a de um grupo controle, com ingestão alimentar de energia, fibras e Fe semelhantes. Foi observada menor concentração de *lactobacillus*, bactérias benéficas que produzem ácidos graxos de cadeia curta, no grupo com anemia, portanto com influência na absorção de Fe, demonstrando que a relação *lactobacillus* e *status* de Fe pode ser importante na busca de alternativas e estratégias no combate à anemia.[43]

Além disso, as concentrações de Fe podem modular a microbiota intestinal do hospedeiro, influenciando assim na resposta inflamatória. Estudo conduzido em ratos recém-desmamados verificou que a depleção de Fe na dieta ao desmame resultou em baixa diversidade da microbiota, a qual não é de fácil recuperação.[37]

Kortman et al.[29] avaliaram a influência da suplementação de Fe sobre a doença inflamatória intestinal. Ofereceram dietas com concentrações de Fe baixas, normais e altas, e observaram menor resposta inflamatória no grupo que recebeu dieta rica em Fe. Desfechos clínicos de administração oral de Fe dependem do estado nutricional do paciente em relação a esse elemento, do estado imunológico e da composição da microbiota intestinal de indivíduos que recebem tratamento com Fe por via oral.

Estudo conduzido em ratos avaliou a influência da suplementação de Fe sobre a microbiota na doença gastrintestinal e observou que a ausência da suplementação de Fe não teve impacto negativo na microbiota.[37]

Biodisponibilidade de Fe em alimentos

A maior parte do Fe disponível para alimentação de origem animal está sobre a forma heme, mais biodisponível, por formar compostos solúveis otimizando a absorção. As carnes vermelhas são as melhores fontes desse elemento, sendo que a carne bovina possui 50% do seu teor de Fe na forma heme, cuja biodisponibilidade varia de 15 a 35%. Alimentos como espinafre, ostras, fígado, ervilhas, legumes e carnes possuem as maiores quantidades de ferro (mg/kcal). Entretanto, o total de ferro contido no alimento não é um guia sensível para a escolha da fonte alimentar, pois algumas delas praticamente não são biodisponíveis. No leite materno, o Fe sob a forma de lactoferrina tem alta biodisponibilidade, da ordem de 50%. Portanto, a biodisponibilidade do Fe 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 pela superconfiança no leite bovino, que é pobre em Fe, associada à pequena quantidade de ingestão de carne nessa fase da vida. Uma das soluções seria a utilização de fórmulas infantis e cereais (alimentos complementares) fortificados com Fe. A especiação desse elemento nos alimentos é primordial para a avaliação da biodisponibilidade, pois, dependendo da forma como esse 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 Fe

Na escolha da fonte de Fe 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 Fe não heme podem não interferir no Fe heme, entretanto, o Fe heme pode afetar o produto do ponto de vista organoléptico. Nogueira el al.[34] utilizaram Fe heme (sangue bovino dessecado) para fortificação de biscoitos, e observaram em 16 pré-escolares que esse alimento fortificado foi

capaz de reverter o quadro de anemia medido pela repleção da hemoglobina. A dose fornecida foi de 5 mg de Fe/dia, durante 90 dias. Entretanto, essa forma de Fe também está sujeita à oxidação com o armazenamento. A solubilidade dos compostos de Fe está inversamente relacionada com o tempo de armazenamento.

Quanto mais solúvel o composto, maior sua reatividade química, portanto, maior o risco de oxidação. O sulfato ferroso apresenta maior biodisponibilidade de Fe e menor custo, mas é instável. Outros compostos de Fe 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 fortificados.[35]

Estudo conduzido em animais comparou a eficácia e o perfil de segurança sobre os efeitos adversos gastrintestinais, toxicidade hepática e estresse oxidativo dos compostos: sulfato, Fe polimaltosado e Fe aminoquelado. Após quatro semanas de tratamento, ocorreu aumento similar da hemoglobina e ferritina, e menor frequência de efeitos adversos no grupo Fe polimaltosado. A biodisponibilidade de sulfato ferroso foi maior quando comparada ao Fe aminoquelado na suplementação de pacientes gastrectomizados.[8]

Uma revisão avaliou temperos e condimentos fortificados com Fe, vitamina A, Zn e ácido fólico, considerando propriedades químicas e físicas das diferentes formas dos micronutrientes. Os fortificantes biodisponíveis do Fe foram desenvolvidos para uso em veículos secos ou líquidos.[35] O ácido etilenodiaminotetracético (NaFeEDTA) de Fe e sulfato ferroso com ácido cítrico são opções para a fortificação de molho de soja. Além disso, NaFeEDTA, fumarato ferroso microencapsulado e Fe elementar micronizado são potenciais fortificantes muito utilizados em pó. Formas secas de acetato de retinila ou palmitato são fortificantes biodisponíveis da vitamina A em veículos secos.[35]

A ingestão de outros nutrientes que podem promover o aumento da absorção é recomendada para melhorar a biodisponibilidade do Fe. As características farmacológicas e diferenças entre os compostos com Fe estão relacionadas no Quadro 27.5.

Biodisponibilidade de Fe em alimentos biofortificados

A técnica da biofortificação consiste no enriquecimento nutricional dos alimentos no campo durante seu processo produtivo. Os cruzamentos são repetidos de plantas da mesma espécie até a obtenção de cultivares mais nutritivos, aumentando as concentrações de nutrientes. Dessa forma, os alimentos biofortificados contêm mais nutrientes em relação ao alimento convencional.[31]

A biofortificação do feijão tem obtido sucesso, chegando a duplicar a quantidade de Fe em algumas linhagens, com valores de até 10 mg Fe/100 g.[5]

QUADRO 27.5 Características farmacológicas e diferenças entre os compostos com Fe[45]

Parâmetro	Sais ferrosos	Fe carbonila	Fe aminoquelado	Fe polimaltose
Absorção	Mais rápida, difusão ativa e passiva não controlada	Mais lenta, difusão ativa fisiologicamente controlada		
Administração	Jejum	Durante ou após a refeição		
Eficácia	Elevada	Intermediária		Elevada
Frequência de eventos adversos (%)	Elevada (35-55)	Intermediária (35-55)		Baixa (10-15)

QUADRO 27.5 Características farmacológicas e diferenças entre os compostos com Fe[45]

Parâmetro	Sais ferrosos	Fe carbonila	Fe aminoquelado	Fe polimaltose
Estresse oxidativo*	Maior	–	Intermediária	Menor/ausente
Tolerância e adesão ao tratamento	Menor	Intermediária		Maior

*Estresse oxidativo foi avaliado nos enterócitos.

No entanto, a absorção de Fe das refeições com feijão biofortificado com alta concentração de Fe não apresentou diferença quando comparada aos feijões regulares, isso porque a concentração de ácido fítico ou fitato foi maior no feijão biofortificado.[38]

Petry et al.,[39] em estudo com isótopos estáveis, verificaram que a alta concentração de fitato diminuiu fortemente a biodisponibilidade do Fe, sugerindo que, além de aumentar a concentração de nutrientes, há necessidade de reduzir o teor de fitatos nos alimentos biofortificados para melhorar a absorção e a biodisponibilidade do Fe.

RECOMENDAÇÃO E FONTES ALIMENTARES

Na Tabela 27.1, encontram-se as recomendações de Fe adotadas pela FAO/OMS,[16] que levaram em consideração a biodisponibilidade do Fe das dietas; e na Tabela 27.2, 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 Fe. 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 nossa população. Para isso, deve-se associar os dados de ingestão de Fe e composição global da dieta aos dados bioquímicos que indicariam o estado nutricional relativo ao Fe na população de interesse. Na Tabela 27.3, pode-se observar o conteúdo de Fe de alguns alimentos.

DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO FE

Anemia por deficiência em Fe

A anemia é um problema de saúde pública mundial, estima-se que quase dois bilhões de pessoas apresentem anemia, e que de 27 a 50% dos indivíduos sejam afetados pela deficiência de Fe.[19] É caracterizada pela insuficiência na síntese de hemoglobina, 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.[19] Entre as causas da anemia, a principal é a deficiência em Fe, a qual pode ocorrer tanto pela falta de ingestão quanto pelo aumento das perdas. A anemia por deficiência em Fe é microcítica (eritrócitos menores que o normal) e hipocrômica (há diminuição da quantidade de hemoglobina por eritrócito, do tamanho e quantidade de eritrócitos). A anemia hipocrômica pode também se desenvolver (raramente) em casos de deficiência em vitamina B6, como resultado da diminuição na síntese de heme, ou na deficiência em vitamina C, em decorrência de seu papel na absorção do Fe.[1]

TABELA 27.1 Recomendação de ingestão diária de Fe (mg/dia)[17]

Recomendação de ingestão diária de Fe (mg/dia)[17]

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
Mulheres					
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

TABELA 27.2 Referências de ingestão de ferro, segundo estágio da vida[26]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	AI/ RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças			
0-6 meses	0,27	-	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

TABELA 27.2 Referências de ingestão de ferro, segundo estágio da vida[26]

Estágio de vida	EAR (mg/dia)	AI/ RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
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
Gravidez			
≤ 18 anos	23	27	45
19 - 50 anos	22	27	45
Lactação			
≤ 18 anos	7	10	45
19-50 anos	6,5	9	45

AI: ingestão adequada; EAR: necessidade média estimada; RDA: ingestão dietética recomendada; UL: limite superior tolerável de ingestão.

TABELA 27.3 Conteúdo de Fe em alimentos[24]

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

TABELA 27.3 Conteúdo de Fe em alimentos[24]

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
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
Massa fresca cozida	150	1,7
Abóbora cozida	123	1,7
Batata assada com casca	122	1,7
Carne de peru *light* 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

TABELA 27.3 Conteúdo de Fe em alimentos[24]

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
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
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

TABELA 27.3 Conteúdo de Fe em alimentos[24]

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Cenoura cozida	76	0,41
Arroz integral cozido	98	0,41
Amora-preta fresca	72	0,41
Broto de feijão cozido	62	0,4

A deficiência em Fe atinge proporção significativa de mulheres na idade fértil, sendo que a meta nutricional global propõe uma redução da ordem de 50% dos casos.[1,2] 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 (Quadro 27.6).

Deficit cognitivo causado pela deficiência em Fe

A deficiência de Fe pode causar alterações na homeostase e síntese de neurotransmissores, por participar da síntese de serotonina (triptofano hidroxilase) e dopamina (tirosina hidroxilase), a qual é precursora de epinefrina e norepinefrina. Dessa forma, ocorre diminuição na produção de mielina e prejudica a formação de sinapses, afetando negativamente as funções cognitivas e o desenvolvimento psicomotor. Estudo mostrou que a deficiência de Fe é uma comorbidade frequente no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e no transtorno do espectro do autismo. Além disso, a deficiência de ferro também pode induzir ou exacerbar a deficiência de outros nutrientes essenciais, o que pode ter um impacto negativo no cérebro em desenvolvimento e em outros órgãos de bebês.[15]

Pivina et al.,[40] em sua ampla revisão sobre a deficiência de Fe durante o desenvolvimento do sistema nervoso humano, observaram globalmente uma alta prevalência de anemia e deficiência de Fe, principalmente entre mulheres em idade reprodutiva e em crianças menores de 2 anos, evidenciando ainda uma associação da deficiência de Fe com o comprometimento cognitivo, transtornos psicomotores e problemas comportamentais em crianças de diferentes idades. Esses efeitos podem durar por longo tempo, visto que apresentam um impacto negativo na capacidade de aprendizagem e aquisição de habilidades. A deficiência de outros micronutrientes, como Zn, selênio (Se), Cu, folato e as vitaminas A e C, associada à de Fe, pode comprometer o desenvolvimento cognitivo e os distúrbios psicomotores.

QUADRO 27.6 Número de pessoas com deficiência de Fe no mundo[53]

Região	Milhões
Pacífico ocidental	1.058
Sudeste da Ásia	616
África	206
Leste mediterrâneo	149
Américas	94
Europa	27
Total	2.150

TOXICIDADE

Segundo o *The Council for Responsible Nutrition*,[15] a ingestão crônica habitual de Fe por indivíduos que não apresentam defeito genético para o aumento da absorção e retenção desse mineral não tem sido relacionada a efeitos adversos, mesmo em quantidades muito acima daquelas definidas pela RDA. A hipótese inicial de que concentrações elevadas de ferritina no plasma ou excesso de Fe alimentar aumentariam o risco de doenças cardiovasculares não tem sido demonstrada. Na gestação, suplementos de 60 mg são rotineiramente utilizados e seguros. O valor de Noael para o Fe, avaliado por meio de estudos de suplementação durante períodos longos, foi fixado entre 18 e 65 mg/ dia. Enquanto o Loael foi considerado de 100 mg/dia, associado com a hemocromatose, e obtido segundo os dados de ingestão de indivíduos com esse distúrbio, consumidores de bebidas alcóolicas preparadas em potes de Fe. Segundo Schumann et al.,[48] as evidências utilizadas pelo comitê de especialistas do IOM53 para o estabelecimento dos índices máximos de ingestão (UL) para o Fe (ver Tabela 27.2), baseadas no desconforto intestinal após a ingestão do mineral na forma de pílulas, não deveriam ser tomadas como norma, mas sim deveria haver estudos mais controlados para verificar as possíveis influências em doenças cardiovasculares antes de se determinar um valor de 45 mg/dia.

Não há mecanismo fisiológico no organismo para a remoção do excesso de Fe e, embora o maior problema mundial de saúde pública seja a anemia por deficiência desse elemento, há várias condições que podem causar acúmulo perigoso de reservas de Fe no organismo.[2]

A hemocromatose é caracterizada pelo excesso de Fe no organismo. Trata-se de uma doença genética rara, associada ao aumento da atividade da proteína ligadora de Fe na membrana dos enterócitos e hepatócitos, resultando na absorção anormal de Fe e consequente manifestação de sintomas de toxicidade. No entanto, a hemocromatose também pode ser desenvolvida pelo consumo excessivo de Fe, ou ainda em pacientes em tratamento de anemia falciforme e talassemia, que recebem transfusões frequentes de sangue.[2]

SITUAÇÃO DO BRASIL

Apesar da inexistência de estudos nacionais abrangentes, dados regionais evidenciaram índices de prevalência de anemia variando de 40 a 50%, sendo mais prevalente em crianças menores de três anos e gestantes.[19] Uma revisão sistemática mostrou que a transição nutricional com a mudança de hábitos alimentares mostrou aumento da prevalência da anemia ferropriva em pré-escolares, especialmente em menores de 2 anos.[11,28]

A ingestão de Fe nas dietas em geral é limítrofe em relação às recomendações, somada à biodisponibilidade que é baixa em virtude 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 Fe variando de 6 a 12 mg/dia, e a biodisponibilidade ao redor de 5% em dietas mistas.[10] Algumas iniciativas têm sido implementadas isoladamente, tendo como alvo a fortificação de farinhas, para a incorporação do Fe a alimentos nos quais estas são utilizadas como matéria-prima, como, por exemplo, os produtos de panificação. Dados preliminares de avaliação desses programas têm demonstrado uma melhora discreta no estado nutricional relativo ao Fe nas populações consumidoras, embora os resultados sejam muito incipientes e denotem a ingestão ainda insuficiente desses alimentos.[19]

A maioria dos estudos são realizados com pequenas populações regionais. Novos estudos representativos e de confiabilidade são necessários para atualização dos dados, assim como para avaliar e dar continuidade aos programas de prevenção e tratamento.[19]

No entanto, a recomendação da fortificação de alimentos seria a medida mais eficaz a médio e longo prazo para a solução desse importante problema de saúde pública em nosso país, em quantidades adequadas para garantir bom estado nutricional, sem afetar a biodisponibilidade de outros nutrientes, sobretudo do Zn e Cu.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amarante MK, Otigossa A, Sueiro AC, Oliveira AEC, Carvalho SRQ. Iron Deficiency Anemia: an updated. Biosaúde, Londrina. 2015;17(1).

2. Assunção MCF, et al. Efeito da fortificação de farinhas com ferro sobre anemia em pré-escolares. Rev. Saúde Pública, Pelotas, RS. 2007;41(4):539-48.
3. Baena RC. Dieta vegetariana: riscos e benefícios. Diagn. Tratamento. 2015;20(2).
4. Beard JL. 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. 2006;84:1498-505.
5. Blair MW, Monserrate F, Beebe Se, Restrepo J, Flores JO. Registration of high mineral common bean germplasm lines NUA35 and NUA56 from the red-mottled seed class. J. Plant Registrations. 2010;4:55-9.
6. Bonsman SSG, et al. Oxalic acid does not influence nonhaem iron absorption in humans: a comparison of kale and spinach meals. Eur. J. Clin. Nutr. 2007;10:1-6.
7. 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. 2007;122:442-9.
8. Cançado RD. Prevention and treatment of iron deficiency: advantages and disadventages, myths and truths about the maisn iron formulations. RBV. 2013;70(5).
9. Candia V, Ríos-Castillo I, Carrera-Gil F, Vizcarra B, Olivares M, Chaniotakis S, et al. Effect of various calcium salts on non-heme iron bioavailability in fasted women of childbearing age. J. Trace Elem. Med. Biol. 2018;49:8-12.
10. Cook JD, et al. The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. Am. J. Clin. Nutr. 1997;65:964-9.
11. Costa JT, Bracco MM, Gomes PAP, Gurgel RQ. Prevalência de anemia em pré-escolares e resposta ao tratamento com suplementação de ferro. J. Pediatr., Rio de Janeiro. 2011;87(1):76-9.
12. Dalmann PR. Who needs iron? N. Engl. J. Med. 1977;297(22):1238-9.
13. Degerud EM, Manger MS, Strand TA, Dierkes J. Bioavailability of iron, vitamin A, zinc, and folic acid when added to condiments and seasonings. Ann. N Y Acad. Sci. 2015 Nov;1357:29-42. DOI: 10.1111/nyas.12947. Epub 2015 Oct 15.
14. Eisenstein RS, Blemings KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. J. Nutr. 1998;128:2295-8.
15. Estados Unidos. Recommended dietary allowances. 10. ed. Washington, D. C.: National Academy of Science/National Research Council; 1989. p. 205-11.
16. Fantini AP, Guidolin S, Souza MC, Mansi DN. Disponibilidade de ferro em misturas de alimentos com adição de alimentos com alto teor de vitamina C e de cisteína. Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas. 2008;28(2):435-9.
17. [FAO/WHO] Food Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes. Genebra; 1993.
18. Fávaro DIT, et al. Determination of various nutrients and toxic elements in different Brazilian regional diets by neutron activation analysis. J. Trace Elem. Med. Biol., Jena. 1997;11:129-36.
19. Fisberg M, Lyra I, Weffort V. Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! Diretrizes – Departamentos de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2018;(2).
20. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson, GJ. Intestinal iron absorption. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2012;26:115-9.
21. Gibson R, Heath AM, Szymlek-Gay EA. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries. Am. J. Clin. Nutr. 2014;100(suppl):459S-68S.
22. Haider LM, et al. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: a systematic review and meta-analysis. Critical reviews in food science and nutrition. [s.l.]. 5 jul. 2017;58(8):1359-1374. Informa uk limited.
23. Hallberg L, Asp NG. Iron nutrition in health and disease. The Swedish Nutrition Foundation 20th International Symposium. London: John Libbey & Company Ltda.; 1996.
24. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
25. Hettiarachchi M, Liyanage C, Hilmers D, Griffin D, Abrams AS. Changing the zinc: iron ratio in a cereal-based nutritional supplement has no effect on percent absorption of iron and zinc in Sri Lankan children. British Journal of Nutrition. 2010;103 Issue 7:1015-22.
26. [IOM] Institute of Medicine. DRIs: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenium, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
27. Jeong KS, Park H, Ha E, Hong YC, Ha M, Kim BN, et al. Evidence that cognitive deficit in children is associated not only with iron deficiency, but also with blood lead concentration: a preliminary study. J. Trace Elem. Med. Biol. 2015;29:336-41.
28. Jordão RJ, Bernardi JLD, Filho AAB. Rev. Paul. Pediatr. 2009;27(1):90-8.
29. Kortman GA, et al. Low dietary iron intake restrains the intestinal inflammatory response and pathology of enteric infection by food-borne bacterial pathogens. Eur. J. Immunol. 2015;45(9):1-15.
30. 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. 2003;77:883-90.
31. Loureiro MP, Cunha LR, Nastaro BT, Pereira KYS, Nepomoceno ML. Biofortificação de alimentos: problema ou solução. Segur. Aliment. Nutr., Campinas. maio/ago. 2018;25(2):66-84.
32. Lynch S, Christine MP, Michael K, Georgieff G, Brittenham S, Fairweather-Tait RF, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND). Iron Review The Journal of Nutrition. 2018148:1001S-1067S.

33. Makrides M, et al. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2003;78:145-53.
34. Nogueira NN, 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. 1992;8(4):270-86.
35. [OMS] Organização Mundial de Saúde. Global database on anemia and iron deficiency. OMS, 2000.
36. Penkova M, Inanova N. Serum Iron Metabolism Variables in Clinically Healthy Persons. Macedonian Journal of Medical Sciences. 15 fev. 2019;7(3):318-21.
37. Pereira, et al. Impact of Fe on the Microbiota of Healthy Rodents. Microbiology Open. 2015;4(1):12-27.
38. Petry N, Egli I, Gahutu JB, Tugirimana PL, Boy E, Hurrell R. Phytic Acid Concentration Influences Iron Bioavailability from Biofortified Beans in Rwandese Women with Low Iron Status. J. Nutr. 2014;144:1681-7.
39. Petry N, Egli I, Gahutu JB, Tugirimana PL, Boy E, Hurrell R. Stable iron isotope studies in Rwandese women indicate that the common bean has limited potential as a vehicle for iron biofortification. J. Nutr. 2012;142(3):492-7.
40. Pivina L, Semenova Y, Dosa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. J. Mol. Neurosci. 2019.
41. Platel K, Srinivasan K. Bioavailability of Micronutrients from Plant Foods: An Update. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2016;56(10):1608-19.
42. Rakhra G, Masih D, Vats A, Vijay A, Ashraf Mz, Singh SN. Study of Metal-Metal Interactions and Their Biomarkers Using an Intestinal Human Cell Line. Biol Trace Elem Res. 2019 Aug 31. DOI: 10.1007/s12011-019-01831-2.
43. Ramadass B, Mary RR, Chittaranjan S, Jancy H, Shobana Devi R, Ramakrishna BS. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. British Journal of Nutrition. 2010;104:931-4.
44. Reddy MB, et al. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. Am. J. Clin. Nutr. 2000;71:937-43.
45. Roaoult TA, Klausner RD. Post-transcriptional regulation of genes of iron metabolism in mammalian cells. J. Biol. Inorg. Chem. 1996;1:494-9.
46. Roess AA, Jacquier EF, Catellier DJ, Carvalho R, Lutes AC, Anater AS, et al. Food Consumption Patterns of Infants and Toddlers: Findings from the Feeding Infants and Toddlers Study (FITS) 2016. J. Nutr. 2018 Sep 1;148(suppl_3):1525S-1535S. doi: 10.1093/jn/nxy171.
47. Roughead ZK, 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. 2002;76:419-25.
48. Schumann K, et al. Tolerable upper intakes for dietary iron set by the US Food and Nutrition Board. Am. J. Clin. Nutr. 2002;76:499-500.
49. Shayeghi M, et al. Identification of an intestinal heme transporter. Cell. 2005;122:789-801.
50. Śliwińska A, et al. Iron status and dietary iron intake in vegetarians. Advances in clinical and experimental medicine, [s.l.]. 31 jul. 2018;27(10):1383-9. Wroclaw Medical University.
51. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol; 2017.
52. Strube YNJ, et al. Iron deficiency and marginal vitamin A deficiency affect growth, hematological indices and the regulation of iron metabolism genes in rats. J. Nutr. 2002;132:3607-15.
53. Takeuchi K, et al. Expression of iron absorption genes in mouse large intestine. Scandinaviam Journal of Gastroenterology. 2005;40(2):169-77.
54. Toth I, et al. Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells. J. Biol. Chem. 1995;270(6):2846-52.
55. Walczyk T, Muthayya S, Wegmüller R, Thankachan P, Sierksma A, Frenken LGJ, et al. Inhibition of iron absorption by calcium is modest in an iron-fortified, casein- and whey-based drink in Indian children and is easily compensated for by addition of ascorbic acid. J. Nutr. 2014;144:1703-9.
56. Walezik T, et al. No enhancing effect of vitamin A on iron absorption in humans. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:144-9.
57. WHO Global Nutrition Targets 2025: Anemia Policy Brief. Essential nutrition actions – improving maternal, newborn, infant and young child health and nutrition. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
58. Wieringa FT, et al. Redistribution of vitamin A after iron supplementation in Indonesian infants. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:651-7.
59. World Health Organization (WHO). The Global Prevalence of Anemia in 2011. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
60. 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. 2009;89:533-8.

CAPÍTULO **28**

Cobre

Lucia de Fátima Campos Pedrosa
Acsa Nara de A. Brito Barros
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O cobre é um metal-traço essencial encontrado em todos os organismos nas formas cúprica (Cu^{2+}) e cuprosa (Cu^{1+}). A necessidade de cobre para a saúde humana deriva de seu envolvimento em inúmeros processos biológicos, incluindo metabolismo do ferro, defesa antioxidante, síntese de neuropeptídeos e função imune. As fontes dietéticas que mais contribuem para a ingestão de cobre incluem os grãos integrais, nozes, açaí, mexilhões, fígado e chocolate. Alguns fatores podem alterar significativamente a biodisponibilidade de cobre, tais como o excesso de frutose na dieta, sais de cobre adicionados em alimentos, técnicas de processamento e fortificação de alimentos com outros metais. O cobre é um cofator necessário para inúmeras enzimas em humanos – as cuproenzimas –, no entanto, em excesso torna-se tóxico em decorrência da sua participação em reações orgânicas que produzem espécies reativas de oxigênio. As concentrações corpóreas de cobre devem, portanto, ser bem reguladas. O desequilíbrio do cobre interfere na homeostase normal em humanos. Embora a insuficiência de cobre na dieta seja incomum, uma deficiência grave desse metal é conhecida na doença de Menkes, causada por mutações no gene que codifica um transportador de cobre, a ATPase transportadora de cobre alfa (ATP7A). A função prejudicada da ATP7A diminui a absorção intestinal de cobre, levando a uma depleção sistêmica grave de cobre e disfunção de várias cuproenzimas em diferentes tecidos, a exemplo do cérebro. Mutações no gene que codifica um transportador de cobre semelhante, ATP7B (ATPase transportador de cobre beta), caracterizam a patogênese da sobrecarga de cobre em pacientes com doença de Wilson. Apesar das limitações referentes a biomarcadores específicos do status do cobre, alguns parâmetros incluindo cobre plasmático, ceruloplasmina e enzima superóxido Cu/Zn dismutase (Cu/Zn SOD) são rotineiramente analisados em estudos com humanos e animais. As discussões atuais emergem para o envolvimento do cobre em doenças neurológicas tais como a doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (ELA).

ABSORÇÃO, TRANSPORTE, ARMAZENAMENTO E EXCREÇÃO

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 cobre é absorvido no intestino e transportado para o fígado ligado à albumina. Do fígado, segue na corrente sanguínea por meio da ceruloplasmina que controla parte do metabolismo, sendo excretado pela bile.[21]

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. Dois importadores (CTR1 e CTR2) e dois exportadores (ATP7A e ATP7B) mantêm a homeostase sistêmica e celular do cobre. Da mesma forma que outros metais, a proporção de cobre absorvida aumenta na deficiência. O CTR1 (codificado pelo gene SLC31A1) é um transportador identificado em leveduras e clonado em humanos e em camundongos. Identificado como um transportador de membrana

da borda em escova das células intestinais, esse transportador pode contribuir para a difusão facilitada do metal, até mesmo em baixas concentrações. Entretanto, é provável que o CTR1 se expresse também na membrana basolateral, uma vez que o cobre pode circular do sangue para o enterócito. Admitindo que o CTR1 funciona em ambas as direções é provável que tenha ação na liberação do cobre em excesso, no trato gastrintestinal. Alguns trabalhos demonstram que o CTR1 se desloca para vesículas endocíticas, ou é degradado diante do excesso de cobre, configurando-se assim um mecanismo de resposta adaptativa, que previne o acúmulo de altas concentrações 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, e parece atuar sobre a importação de cobre, bem como em sua homeostase intracelular.[25,47,56]

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 metal pela membrana basolateral dos enterócitos e em algumas outras células. A segunda é a ATP7B, a qual apresenta estrutura semelhante à primeira, atuando principalmente na liberação hepática do cobre. 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 desse metal. Existem ainda outros fatores envolvidos na liberação do cobre intestinal e hepático como a proteína COMMD1 (*copper metabolism MURR1 domain*), que interage com a ATP7B auxiliando a 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 oxidase (COX).[56]

Depois de absorvido, o cobre 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 Cu^{2+}, e para ser absorvido pelos hepatócitos precisa ser reduzido para a forma Cu^{1+}, função provavelmente exercida por redutases de ferro como a *Duodenal cytochrome b* (DCYTB)[31] e a *Steap*.[3] O cobre ligado de maneira fraca aos aminoácidos é filtrado nos rins e reabsorvido nos túbulos renais. Aproximadamente 95% do cobre sanguíneo se liga à ceruloplasmina, uma glicoproteína principal que representa 40 a 70% do cobre total no plasma.[35] Outros transportadores de cobre incluem albumina, alfa2-macroglobulina, transcupreína e superóxido dismutase extracelular (SOD3).[47]

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.[47]

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 rins.[32] O balanço é mantido quase inteiramente pela lenta excreção biliar (10% em 72 horas). 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 nem se incorpora na circulação enteroepática.[16]

FUNÇÕES

A importância biológica do cobre é reconhecida pela facilidade de interconversão entre os estados de oxidação cúprico e cuproso, apresentando propriedades químicas específicas em reações de oxirredução, tornando-o útil como parte do sítio ativo de um grande número de enzimas e em processos de sinalização celular.[55] O cobre é essencial para a respiração aeróbica, pois é necessário como cofator da COX, uma

enzima oxidase da cadeia respiratória mitocondrial. Por meio de dois sítios de cobre, a COX catalisa a transferência de elétrons do citocromo c reduzido para o oxigênio, processo essencial para a produção aeróbica de ATP.[36]

Esse metal também desempenha funções na angiogênese por meio da lisil oxidase (LOX), uma amina oxidase dependente de cobre, responsável pela síntese de colágeno e elastina a partir de resíduos de lisina, sendo assim essencial na reparação da matriz extracelular. A LOX pode apresentar também funções intracelulares na regulação de fibroblastos, monócitos e células musculares lisas, e alterar a transcrição de genes, desempenhando um papel significativo na gênese e reparo dos sistemas respiratório, esquelético e cardiovascular.[2]

O cobre atua como um importante cofator na defesa contra radicais livres, por meio das superóxido dismutases (SOD), uma grande família de enzimas que constituem o principal sistema de defesa antioxidante contra espécies reativas de oxigênio, participando de reações que envolvem a redução e reoxidação do cobre em seu sítio ativo. A família SOD atenua os radicais superóxidos (O^-_2), o oxigênio molecular (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) nos tecidos, apresentando papel importante nas doenças cardiovasculares.[49]

O cobre apresenta ainda função essencial na homeostase do ferro por meio de duas enzimas ferroxidases: a ceruloplasmina e a hefaestina. A hefaestina está localizada na mucosa duodenal e ajuda na oxidação do íon ferroso para o férrico. A partir desse processo, o ferro férrico pode se ligar às proteínas transportadoras específicas e entrar na circulação sanguínea, desempenhando seu papel na síntese da hemoglobina. A ceruloplasmina, por sua vez, é essencial para a transferência de ferro do monócito-macrófago para o plasma. A ceruloplasmina atua ainda como proteína carreadora de cobre para os tecidos.[43]

Outras cuproenzimas que merecem destaque incluem a tirosinase, envolvida na conversão de tirosina em melanina; dopamina beta-hidroxilase, atuante na conversão de norepinefrina a partir da dopamina; mono-oxigenase peptidil-alfa-amidação, essencial na síntese de hormônios pituitários; e diamina oxidase, principal enzima responsável pelo metabolismo da histamina ingerida.[8,45]

Além de sua atuação como cofator enzimático, o cobre desempenha funções não enzimáticas na angiogênese, mielinização dos nervos, atividade da endorfina, reprodução, regulação da expressão de genes, crescimento e desenvolvimento.[12] Apresenta também papel na resposta inflamatória celular, induzindo interleucinas e inibindo o fator de transcrição NF-kB, além de estar envolvido em diversos processos de sinalização celular.[14]

Por fim, o cobre tem sido apresentado como um eficaz agente microbiano. Apesar de ser um metal essencial tanto para os patógenos, quanto para os animais que eles infectam, o cobre também pode ser tóxico nas células em razão de suas propriedades redox e capacidade de romper sítios ativos de metaloproteínas. Dessa forma, os macrófagos podem atacar micróbios invasores utilizando a toxicidade do cobre. Por outro lado, por ser um importante cofator para enzimas de patógenos microbianos, o crescimento desses patógenos pode ser impedido limitando-se à disponibilidade de cobre.[6]

FONTES DIETÉTICAS E RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO

As fontes dietéticas que mais contribuem para a ingestão de cobre incluem os grãos integrais, nozes, açaí, mexilhões, fígado e chocolate[22] (Tabela 28.1). Revisão sistemática realizada com foco nas variações da composição química de nozes e sementes identificou que a avelã (1,95 mg%) e a castanha de caju (1,88 mg %) apresentavam maiores teores de cobre.[18] Quantidades significativas de cobre também podem ser obtidas da água de beber, dependendo de ambientes com instalações hidráulicas constituídas por tubulações à base desse metal.

TABELA 28.1 Conteúdo de cobre em alimentos[22]

Alimentos	Peso (g)	Cobre (mg)
Fígado de vitela cozido	100	9,9
Fígado de boi cozido	100	4,5

TABELA 28.1 Conteúdo de cobre em alimentos[22]

Alimentos	Peso (g)	Cobre (mg)
Ostra cozida	100	2,0
Caju	65	1,4
Castanha-do-brasil	70	1,2
Ostra crua	100	1,1
Avelã	68	1,0
Amêndoa	78	1,0
Nozes	60	0,80
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	0,70
Marisco no vapor	100	0,69
Chocolate sem açúcar	28,4	0,62
Semente de girassol	33	0,60
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

TABELA 28.1 Conteúdo de cobre em alimentos[22]

Alimentos	Peso (g)	Cobre (mg)
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	0,20
Camarão cozido	100	0,20
Coração de alcachofra cozido	84	0,20
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 (20 g) ou fresco	33	0,15
Bife de boi assado	100	0,15
Purê de batata	105	0,14
Acelga	88	0,14
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

TABELA 28.1 Conteúdo de cobre em alimentos[22]

Alimentos	Peso (g)	Cobre (mg)
Uva-passa	36	0,11
Suco de abacaxi	125	0,11
Ervilha-verde cozida	80	0,11
Suco de laranja	248	0,10
Amora-preta fresca	72	0,10
Repolho-crespo cozido	65	0,10
Arroz integral cozido	98	0,10
Abacaxi fresco	78	0,09
Carne de peru *light* 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
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

TABELA 28.1 Conteúdo de cobre em alimentos[22]

Alimentos	Peso (g)	Cobre (mg)
Arroz branco cozido	79	0,05
Farelo de trigo	306	0,04
Cenoura crua	72	0,04
Farelo de aveia	6	0,02

As principais fontes alimentares de cobre fornecem entre 300 e 2.000 µg por 100 g de alimento. Grãos, produtos à base de chocolate, frutas e vegetais, como frutas secas, cogumelos, tomate, banana, uva, batatas e a maioria das carnes apresentam quantidades intermediárias de cobre, entre 100 e 300 µg/100 g. Observam-se elevadas concentrações de cobre (2,11 ± 0,91 mg/100 g matéria seca) em açaí cultivado no Brasil.[50] Outras frutas e vegetais, frango, peixes e laticínios são menos abundantes em cobre, com teor menor que 100 µg/100 g.

O teor de cobre foi alterado em mariscos e frutos do mar submetidos à cocção (Tabela 28.2).[46]

As recomendações de ingestão de cobre foram estimadas pelo Institute of Medicine (IOM)[27] com base nas *Dietary Intake References* (DRI) (Tabela 28.3).

BIODISPONIBILIDADE

O processamento dos alimentos pode afetar a biodisponibilidade de cobre, principalmente os que incluem tratamentos químicos de oxidação e redução, ou até mesmo em preparações domésticas, a exemplo das perdas significativas de cobre observadas em plantas comestíveis da Etiópia, que foram submetidas à cocção caseira.[20] A trituração de grãos integrais que remova o farelo e o gérmen pode reduzir o conteúdo de cobre em mais de 45%. Tratamentos químicos em alimentos podem diminuir o cobre biodisponível, especialmente quando envolvem a exposição ao ar ou a presença de agentes redutores ou oxidantes.[57]

TABELA 28.2 Conteúdo de zinco, ferro e cobre em amostras integrais de mariscos crus e cozidos[46]

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

TABELA 28.2 Conteúdo de zinco, ferro e cobre em amostras integrais de mariscos crus e cozidos[46]

Mariscos	Zinco (mg%)	Ferro (mg%)	Cobre (mg%)
Mexilhão cozido	2,99 ± 0,03	37,80 ± 1,77	3,70 ± 0,16

Além disso, as modernas técnicas de fortificação de alimentos com selênio têm sido discutidas em relação à interferência com outros metais. A biofortificação de alface com selenato levou à redução da absorção de cobre e ferro, registrando valores de bioacessibilidade correspondentes a 71 e 10%, respectivamente.[15] Por outro lado, ensaio com culturas de milho mostrou que o cobre foi o único elemento sem alteração nas concentrações e nas taxas de translocação, diante da presença de selenato ou selenito, independentemente da concentração de selênio na matriz.[38]

Entre os sais de cobre adicionados em alimentos, o acetato, o cloreto, o sulfato e o carbonato são considerados de alta biodisponibilidade. O aumento na ingestão de fosfatos provenientes de aditivos químicos tem sido considerado um fator negativo para absorção de ferro e zinco em modelos animais.[57] Com relação ao cobre, em estudo com humanos, os suplementos à base de ortofosfatos ou polifosfatos não tiveram efeitos na absorção. Entretanto, somente diante da elevada ingestão de cálcio, os suplementos de polifosfatos causaram um aumento significativo no cobre fecal, afetando o balanço do cobre.[10]

TABELA 28.3 Valores diários recomendados de EAR, AI e RDA para cobre nos variados grupos etários.

Estágio de vida	EAR (µg/dia)	AI* RDA (µg/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

TABELA 28.3 Valores diários recomendados de EAR, AI e RDA para cobre nos variados grupos etários.

Estágio de vida	EAR (µg/dia)	AI* RDA (µg/dia)
Gestantes		
≤ 18 anos	785	1.000
19-30 anos	800	1.000
31-50 anos	800	1.000
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.

A biodisponibilidade do cobre da proteína isolada da soja foi testada em um modelo animal consumindo essa proteína e carbonato de cobre. Observou-se que a hipocupremia, produzida mediante baixa ingestão de cobre na dieta basal ofertada para ratos em desmame, foi recuperada no fígado e soro em igual proporção, nos dois tratamentos.[37] Muitos anos após esse estudo, a adesão ao uso de isoflavonas em função dos seus benefícios para saúde estimulou investigações sobre prováveis interações das isoflavonas com os metais. Um estudo *in vitro* confirmou que as isoflavonas foram capazes de quelar os íons cúpricos, mas não os íons cuprosos. O fator mais importante para a redução cúprica por isoflavonas foi a presença de um grupo 4'-hidroxila livre; ao contrário, a presença de um grupo 5-hidroxila livre atenuou esse prejuízo à biodisponibilidade.[30]

O leite humano é um bom exemplo para investigar a biodisponibilidade de nutrientes, considerando a matriz alimentar. O teor de cobre no leite humano varia de 0,25 a 0,6 mg/L (3,9 a 9,5 µmol), reduzindo com o tempo de lactação. Durante os seis primeiros meses de vida, os estoques hepáticos de cobre da criança diminuem e a concentração desse metal aumenta no plasma, até atingir os valores da idade adulta, independentemente da ingestão dietética. A concentração de cobre no leite de vaca é quatro vezes menor que no leite humano, no entanto, apresenta maior proporção de cobre ligado a lipídios, ou seja, 15%, contra 2% no leite de vaca. Essa composição, juntamente com a menor proporção de cobre ligado à fração de caseína, resulta na estimativa da biodisponibilidade de cobre de 24% no leite humano, comparado a 18% do leite de vaca.[57]

As interações dietéticas entre cobre e frutose pioram o *status* do cobre e estão associados com distúrbios metabólicos. Em estudos com animais, verificou-se que dietas com alto teor de frutose exacerbaram os sinais de deficiência de cobre. Outros demonstraram que as interações cobre-frutose potencializam a lesão hepática e aceleram o acúmulo de gordura, o que pode contribuir para esteatose hepática induzida pela frutose na dieta. No entanto, os mecanismos subjacentes pelos quais as interações dietéticas cobre-frutose induzem a esteatose hepática, ainda são questionáveis. Um mecanismo proposto refere-se à conversão de frutose em ácidos graxos, em uma velocidade maior do que a glicose, mesmo que o valor calórico total da ingestão de frutose seja menor que a glicose. Isso sugere que a o efeito lipogênico da frutose não depende apenas do metabolismo do fígado.[53,54,58]

Apesar da inexistência de um biomarcador padrão-ouro em sensibilidade e especificidade para avaliação do estado nutricional do indivíduo em relação ao cobre, vários parâmetros apresentam considerável responsividade à ingestão dietética desse metal.

O cobre sérico responde satisfatoriamente tanto à depleção quanto à suplementação, embora seja mais sensível à suplementação em indivíduos inicialmente deficientes em cobre. O cobre plasmático, no entanto, parece não responder significativamente à suplementação, como o cobre sérico.[9,23]

Em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade foram observados maiores valores de cobre plasmático no sexo feminino, e, também relacionado ao aumento da peroxidação lipídica.[34] Crianças da cidade de São Paulo portadoras de fenilcetonúria não tiveram alterações de cobre no plasma e apresentaram funcionalidade preservada de acordo com as medidas da CuZnSOD.[17]

A ceruloplasmina transporta aproximadamente 95% do cobre plasmático e é considerada um biomarcador sensível para estudos que abordam a deficiência de cobre. Entretanto, deve-se considerar algumas características e limitações desse parâmetro. De modo geral, a ceruloplasmina apresenta concentração mais baixa em homens do que em mulheres, por ser suscetível a variações diante de fatores não dietéticos, como concentração de estrógeno, gravidez, uso de contraceptivo e menopausa. Além disso, por ser uma proteína de fase aguda, sua concentração aumenta durante a inflamação, infecção, trauma e em condições específicas como artrite reumatoide, alterações do miocárdio e câncer. Fatores como idade e sazonalidade também influenciam a concentração de ceruloplasmina.[9,23,24,35]

Diversas cuproezimas têm sido avaliadas como potenciais biomarcadores do *status* do cobre. A atividade de enzimas como LOX tecidual, SOD eritrocitária, COX plaquetária e leucocitária e diamina oxidase sérica têm demonstrado considerável sensibilidade à ingestão dietética de cobre, reduzindo ou aumentando a atividade, em casos de deficiência e suplementação, respectivamente. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para investigar a utilização das cuproenzimas como indicadores responsivos do *status* do cobre.[9,13,35]

Alterações na expressão de chaperona CCS em resposta à ingestão dietética de cobre sugerem sua utilização, bem como da razão CCS:SOD1, como potencial biomarcador.[23] A expressão de metalotioneína no fígado e transportadores de cobre em vários órgãos também sofre variação de acordo com as concentrações de cobre circulante.[13]

Outros biomarcadores de cobre têm sido sugeridos, entre os quais o cobre capilar, células do sistema imune e lipoproteínas, porém, apresentam limitações por influência de outros fatores, além da ingestão dietética de cobre.[9,13]

DEFICIÊNCIA E TOXICIDADE

A deficiência de cobre é rara em indivíduos saudáveis, ocorrendo principalmente em pessoas com má absorção grave ou doença metabólica hereditária, como a doença de Menkes e a doença de Wilson, causadas por mutações nos genes ATP7A e ATP7B, respectivamente. Essas desordens resultam em anormalidades no transporte de cobre através das membranas.[11,26]

Muitos dos sintomas associados à deficiência de cobre resultam da diminuição da atividade de cuproenzimas. Defeitos no tecido conjuntivo que levam a problemas vasculares e esqueléticos, suscetibilidade de lipoproteínas e tecidos cardiovasculares à peroxidação lipídica, anemia associada à utilização de ferro e disfunção do sistema nervoso central compreendem situações clássicas da deficiência de cobre. Outros efeitos adversos incluem alterações no metabolismo do colesterol, de glicose e prejuízos na função cardíaca e na imunidade.[26,45]

A toxicidade crônica do cobre não ocorre normalmente em humanos por causa dos mecanismos homeostáticos que controlam a absorção e a excreção de cobre. Entretanto, o consumo crônico de água potável com concentrações elevadas de cobre é considerado um risco para lactentes, crianças e indivíduos heterozigotos para doença de Wilson. Além disso, indivíduos com comprometimento hepático ou condição clínica que prejudique a excreção biliar do cobre podem estar suscetíveis à toxicidade do cobre.[26,45]

A exposição crônica ao cobre pode causar comprometimento da memória espacial, perda seletiva de proteínas sinápticas e apoptose neuronal por meio dos mecanismos que envolvem a ativação de vias de sinalização celular. A ingestão aguda excessiva por meio de água ou alimentos contaminados pode causar

náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça, taquicardia, dificuldades respiratórias e anemia hemolítica.[26,41,45]

COBRE E DOENÇAS

Desordens hereditárias

A doença de Menkes e a doença de Wilson são as principais doenças metabólicas hereditárias envolvendo o cobre. A doença de Wilson é caracterizada por uma mutação genética que leva à expressão de uma proteína ATP7B disfuncional. Essa alteração resulta em prejuízos na excreção biliar do cobre e redução de sua incorporação à ceruloplasmina, com consequente acúmulo de cobre nos tecidos e órgãos, principalmente fígado e cérebro, levando a comprometimento hepático e neurológico.[40]

A doença de Menkes é causada pela mutação no gene que codifica a proteína ATP7A, envolvida no transporte de cobre e liberação de cobre no sistema portal, levando à deficiência e metabolismo anormal do cobre. É considerada uma desordem multissistêmica letal do metabolismo do cobre caracterizada pela neurodegeração progressiva e distúrbios do tecido conjuntivo. Os pacientes afetados morrem por volta do terceiro ano de vida. Outras desordens associadas a mutações no gene ATP7A incluem a síndrome do corno occipital e neuropatia motora distal relacionada a ATP7A.[29]

Anemia

O cobre é necessário à homeostase do ferro por ser um componente das enzimas ferroxidases, hefaestina e ceruloplasmina, descritas anteriormente. Por consequência, apresenta relevante papel na eritropoiese e sua deficiência pode levar a um quadro de anemia pela síntese prejudicada de hemoglobina. Entre as causas de anemia por deficiência de cobre estão a hereditariedade, ingestão inadequada, aumento da demanda de cobre, aumento da excreção ou absorção inadequada, ou relacionadas a medicamentos, como ingestão excessiva de suplementos de zinco ou ferro.[43]

Doença cardíaca

O cobre apresenta um papel importante em uma variedade de condições cardíacas que abrangem hipertensão, síndrome metabólica, sobrecarga de pressão e outras condições que levam à hipertrofia cardíaca. A deficiência de cobre está associada à hipertrofia cardíaca como consequência do comprometimento da atividade de cuproenzimas envolvidas na angiogênese. Por esse motivo, a suplementação de cobre tem sido discutida como possível abordagem terapêutica para essa condição, visto que é necessário à atividade da COX, atividade transcricional do HIF-1 e participação na angiogênese pelo remodelamento da matriz extracelular (LOX), resultando em regressão da hipertrofia cardíaca e a recuperação da função contrátil cardíaca.[2,60]

Doenças neurológicas

As principais doenças neurológicas associadas ao cobre são a doença de Parkinson, Alzheimer e ELA. A ligação entre cobre e doença de Parkinson tem sido feita no contexto das metalotioneínas, responsáveis por regular o metabolismo celular de metais essenciais e contribuir para a proteção neuronal contra radicais livres. Havendo alterações nas metalotioneínas, ocorre desequilíbrio do cobre no cérebro que, em excesso, participa de agregados de alfa-sinucleína, envolvidos na patogênese da doença, resultando em disfunção sináptica e interrupção do transporte neuronal.[7,44] Especula-se ainda que a existência de polimorfismos da cuproenzima dopamina-beta-hidroxilase e a consequente modificação no metabolismo da dopamina estejam correlacionados com a suscetibilidade à doença de Parkinson.[52]

A relação entre o cobre e a doença de Alzheimer envolve o acúmulo do mineral nos depósitos amiloides. A proteína precursora amiloide e o peptídeo β-amiloide, envolvidos na patogênese da doença, têm sítios de ligação ao cobre, e a interação com o metal pode levar a resultados potencialmente neurotóxicos por meio da geração de espécies reativas de oxigênio. Os pacientes com doença de Alzheimer apresentam ainda

alterações sistêmicas no metabolismo do cobre que podem afetar os resultados neuroinflamatórios na doença. Além disso, existe um importante desequilíbrio na concentração do cobre caracterizado pela deficiência em algumas regiões do cérebro. Mudanças nas concentrações de cobre no soro, plasma, fluido cérebro-espinhal e cérebro em pacientes com Alzheimer foram associados à ocorrência de *deficits* cognitivos.[42,51]

A influência do cobre nas condições neurológicas tem sido investigada também pela relação com a degeneração dos neurônios motores e na fisiopatologia da ELA. Mutações na SOD1 têm sido reconhecidas como uma das causas da ELA familiar, desregulando a homeostase do cobre e exercendo função pró-oxidante. Em consequência, a homeostase celular do cobre pode ser prejudicada conduzindo a degeneração dos neurônios motores. Outros mecanismos relacionados ao papel do cobre na fisiopatologia da ELA incluem as mutações na proteína TDP-43 que afetam a homeostase do cobre e provocam sintomas motores, e a disfunção mitocondrial causada por alterações em cuproenzimas.[1,19] Além disso, estudo recente realizado em Natal (RN)/Brasil sugere uma possível alteração no *status* de cobre associada ao comprometimento funcional nesses pacientes.[5]

Câncer

O cobre tem se mostrado essencial para o crescimento tumoral e cascata metastática dentro das células tumorais e no microambiente do tumor. Metaloproteínas como a SOD1, proteína de adesão vascular-1, metaloproteínas de matriz e a LOX têm sido apontadas como integrantes do processo de progressão e invasão metastática. Mecanismos envolvendo o cobre na sinalização celular e papel na transcrição gênica e proliferação celular também têm sido descritos. Além disso, concentrações totais do metal tendem a ser mais altas no tecido tumoral e no soro de pacientes com câncer quando comparados aos controles saudáveis. Estudos incluindo cânceres de mama, próstata, gastrintestinais, hematológico, ossos, pulmão, entre outros, têm demonstrado o papel fisiológico do cobre e de cuproenzimas na progressão e metástase tumoral, levantando discussões acerca da utilização da depleção de cobre como uma nova estratégia terapêutica no tratamento do câncer metastático.[28,39]

Doenças crônicas

A homeostase sérica alterada do cobre tem um papel importante no diabetes, obesidade, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica. Concentrações séricas de cobre elevadas estão implicadas no desenvolvimento e progressão de doenças inflamatórias crônicas por meio do estresse oxidativo, resistência à insulina, moléculas de produto final, adipocinas, citocinas pró-inflamatórias e disfunção mitocondrial.[4] Estudos com portadores de diabetes melito[48] e de obesidade[59] mostraram concentrações séricas mais elevadas de cobre em comparação a indivíduos saudáveis. Além disso, alterações na atividade e expressão da SOD1 e SOD3 foram observadas em ocorrências patológicas incluindo doença inflamatória intestinal, obesidade e suas comorbidades.[33]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahuja A, Dev K, Tanwar RS, Selwal KK, Tyagi PK. Copper mediated neurological disorder: Visions into amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer and Menkes disease. J Trace Elem Med Biol. 2015;29:11-23.
2. Al-u'datt D, Allen BG, Nattel S. Role of the lysyl oxidase enzyme family in cardiac function and disease. Cardiovasc Res. 2019 Nov 1;115(13):1820-37.
3. Anderson GJ, Vulpe CD. Mammalian iron transport. Cell Mol Life Sci. 2009;66:3241.
4. Balsano C, Porcu C, Sideri S. Is copper a new target to counteract the progression of chronic diseases? Metallomics. 2018;10(12):1712-22.
5. Barros ANAB, Dourado MET, Pedrosa LFC, Leite-Lais L. Association of copper status with lipid profile and functional status in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Nutr Metab. 2018 Jul;19:5678698.
6. Besold AN, Culbertson EM, Culotta VC. The Yin and Yang of copper during infection. J Biol Inorg Chem. 2016 Apr; 21(2):137-44.
7. Bjorklund G, Stejskal V, Urbina MA, Dadar M, Chirumbolo S, Mutter J. Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes. Curr Med Chem. 2018;25(19):2198-214.
8. Bonnemaison ML, Duffy ME, Mains RE, Vogt S, Eipper BA, Ralle M. Copper, zinc and calcium: imaging and quantification in anterior pituitary secretory granules. Metallomics. 2016;8(9):1012-22.

9. Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. J Trace Elem Med Biol. 2016;35:107-15.
10. Bour NJS, Soullier BA, Zemel MB. Level and form of phosphorus and level of calcium intake on zinc, iron and copper bioavailability in man. Nut Res. 1984; 4(3):371-9.
11. Chen C, Shen B, Xiao JJ, Wu R, Canning SJD, Wang XP. Currently clinical views on genetics of Wilson's disease. Chin Med J (Engl). 2015 Jul;128(13):1826-30.
12. Crisponi G, Nurchi VM, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Faa G. Copper-related diseases: From chemistry to molecular pathology. Coord Chem Rev. 2010;254(7-8):876-89.
13. Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D, et al. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? Br J Nutr. 2007;98(4):676-83.
14. Devi SRB, Dhivya MA, Sulochana KN. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signalling. J Biosci. 2016;41(3):487-96.
15. do Nascimento da Silva E, Cadore S. Bioavailability assessment of copper, iron, manganese, molybdenum, selenium, and zinc from selenium-enriched lettuce. J Food Sci. 2019 Oct;84(10):2840-6.
16. Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. Curr Biol. 2011;21(21), R877-R883.
17. FisberG RM, Da Silva-Femandes ME, Fisberg M, Schmidt BJ. Plasma zinc, copper, and erythrocyte superoxide dismutase in children with phenylketonuria. Nutrition.1998;15(6):449-52.
18. Freitas JB, Naves MMV. Composição química de nozes e sementes comestíveis e sua relação com a nutrição e saúde. Rev Nutr. 2010;23:269-79.
19. Gil-Bea FJ, Aldanondo G, Lasa-Fernández H, López de Munain A, Vallejo-Illarramendi A. Insights into the mechanisms of copper dyshomeostasis in amyotrophic lateral sclerosis. Expert Rev Mol Med. 2017;19:1-14.
20. Hailu AA, Addis G. The content and bioavailability of mineral nutrients of selected wild and traditional edible plants as affected by household preparation methods practiced by local community in Benishangul Gumuz Regional State, Ethiopia. Int J Food Sci. 2016. Article ID 7615853.
21. Hambidge M. Biomarkers of trace elements. J Nutr. 2003;133:948S-55S.
22. Hands ES. Nutrients in food. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
23. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2009 Jun;89(6):2009S-2024S.
24. Harvey LJ, McArdle HJ. Biomarkers of copper status: A brief update. Br J Nutr. 2008;99(suppl.3):18-21.
25. Hashimoto A, Kambe T. Mg, Zn and Cu transport proteins: A brief overview from physiological and molecular perspectives. J Nutr Sci Vitaminol. 2015;61:S116-8.
26. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Kocot J. The many "faces" of copper in medicine and treatment. Biometals. 2014;27(4):611-21.
27. [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. p. 1-27. Disponível em: http://www.nap.edu. Acesso em: 8 jan. 2020.
28. Johnston KA, Lopez KM. Lysyl oxidase in cancer inhibition and metastasis. Cancer Lett. 2018;417:174-81.
29. Kaler SG. ATP7A – Related Copper Transport Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (ed.). GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2003 [atualizado em 2016].
30. Karlíčková J, Macáková K, Říha M, et al. Isoflavones reduce copper with minimal impact on iron in vitro. Oxid Med Cell Long. 2015. Article ID 43738.
31. Lane DJ, Bae DH, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. Nutrients. 2015;7(4):2274-96.
32. Levenson CW. Mechanisms of copper conservation in organs. Am J Clin Nutr. 1998;67:978S-91S.
33. Lewandowski Ł, Kepinska M, Milnerowicz H. The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases. Eur J Clin Invest. 2019;49(1):1-10.
34. Lima SCVL, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LFC. Perfil lipídico, peroxidação de lipídeos no plasma de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. J Pediatr. 2004;80(1):23-8.
35. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: An update. Metallomics. 2016;8(9):887-905.
36. Llases ME, Morgada MN, Vila AJ. Biochemistry of copper site assembly in heme-copper oxidases: A theme with variations. Int J Mol Sci. 2019;20(15).
37. Lo GS, Settle SL, Steinke FH. Bioavailability of copper in isolated soybean protein using the rat as an experimental model. J Nutr.1984;114:332-40.
38. Longchamp M, Castrec-Rouelle ANM. Effects on the accumulation of calcium, magnesium, iron, manganese, copper and zinc of adding the two inorganic forms of selenium to solution cultures of Zea mays. Plant Physiol Biochem. 2016;98:128-37.
39. Lopez J, Ramchandani D, Vahdat L. Copper Depletion as a Therapeutic Strategy in Cancer. In: Sigel A, Sigel H, Sigel RKO (ed.). Metal ions in life sciences. Springer. 2019:303-30.
40. Lorincz MT. Wilson disease and related copper disorders. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (ed.). Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018. p. 279-92.

41. Ma Q, Sui X, Zhang H, Huang H, Yang L, Huang X, et al. Chronic copper exposure causes spatial memory impairment, selective loss of hippocampal synaptic proteins, and activation of PKR/eIF2α pathway in mice. J Alzheimer's Dis. 2014;43(4):1413-27.
42. Mathys ZK, White AR. Copper and Alzheimer's Disease. Adv Neurobiol. 2017;18:199-216.
43. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. Ann Hematol. 2018;97(9):1527-34.
44. Okita Y, Rcom-H'cheo-Gauthier AN, Goulding M, Chung RS, Faller P, Pountney DL. Metallothionein, copper and alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. Front. Neurosci. 2017;11:144.
45. Osredkar J, Natasa S. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. J Clin Toxicol. 2011;s3(01).
46. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Composição centesimal e de minerais de mariscos crus e cozidos da cidade de Natal (RN). Cienc Tecnol Aliment. 2001;21(2):154-7.
47. Prohaska JR. Role of copper transporters in copper homeostasis. Am J Clin Nutr. 2008;88:826S-9S.
48. Qiu Q, Zhang F, Zhu W, Wu J, Liang M. Copper in Diabetes Mellitus: a meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. Biol Trace Elem. Res. 2017;177(1):53-63.
49. Robinett NG, Peterson RL, Culotta VC. Eukaryotic copper-only superoxide dismutases (SODs): A new class of SOD enzymes and SOD-like protein domains. J Biol Chem. 2018;293(13):4636-43.
50. Santos VS, Teixeira GHA, Barbosa Jr F. Açaí (Euterpe oleracea Mart.): A tropical fruit with high levels of essential minerals – especially manganese – and its contribution as a source of natural mineral supplementation. J Toxicol Environ Health A. 2014;77:1-3, 80-89.
51. Sensi SL, Granzotto A, Siotto M, Squitti R. Copper and zinc dysregulation in Alzheimer's Disease. Trends Pharmacol Sci. 2018;39(12):1049-63.
52. Shao P, Yu YX, Bao JX. Association of dopamine beta-hydroxylase (DBH) polymorphisms with susceptibility to Parkinson's disease. Med Sci Monit. 2016;22:1617-22.
53. Song M, Schuschke DA, Zhou Z, Chen T, Pierce WM Jr, Wang R, et al. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. J Hepatol. 2012;56:433-40.
54. Song M, Vos MB, McClain CJ. Copper-Fructose interactions: A novel mechanism in the pathogenesis of NAFLD. Nutrients. 2018 Nov 21;10(11).
55. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. Redox-and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. Arch Toxicol. 2016 Jan;90(1):1-37.
56. Van den Berghe PV, et al. Human copper transporter 2 is localized in late endossomes and lysosomes and facilitates cellular copper uptake. Biochem J. 2007;407:49-59.
57. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr. 1998;67:1054S-1060S.
58. Wei X, Song M, Yin X, Schuschke DA, Koo I, McClain CJ, et al. Effects of dietary different doses of copper and high fructose feeding on rat fecal metabolome. J Proteome Res. 2015;14:4050-8.
59. Yang H, Liu C-N, Wolf RM, Ralle M, Dev S, Pierson H, et al. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. Metallomics. 2019;11(8):1363-71.
60. Zheng L, Han P, Liu J, Li R, Yin W, Wang T, et al. Role of copper in regression of cardiac hypertrophy. Pharmacol Ther. 2015;148:66-84.

CAPÍTULO **29**

Zinco

Graziela Biude Silva Duarte
Bruna Zavarize Reis
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O zinco é considerado um mineral importante para a nutrição e, consequentemente, para a saúde humana.[33] A primeira evidência da importância desse elemento foi descrita em 1869 por meio da avaliação do crescimento de um tipo de fungo, o *Aspergillus níger*.[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.[4,48,97]

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 (*turnover* ~125 vezes/ dia).[48,71]

Em mamíferos, o zinco é absorvido principalmente no segmento proximal do intestino delgado, sendo este processo dependente da sua concentração no lúmen e da sua forma dietética. Estudos mostram que a absorção do zinco ligado a peptídeos é melhor quando comparado com o mineral na forma de sais inorgânicos.[99] 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 dieta.[58] 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 divalentes.[77] Os transportadores de zinco são codificados por duas famílias de genes denominados transportador ligado ao soluto (SLC): a SCL30 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]

TABELA 29.1 Conteúdo de zinco em tecidos, órgãos e fluidos de um humano adulto.[7]

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 gastrintestinal	1,8	<1
Próstata	1,6	<1

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]

Grande parte do zinco do organismo é perdida no sistema gastrintestinal 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 600µg/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 (~9µmol). Quando há deficiência de zinco, a perda de zinco por meio do sêmen é menor.[1,6,46,53,97,100]

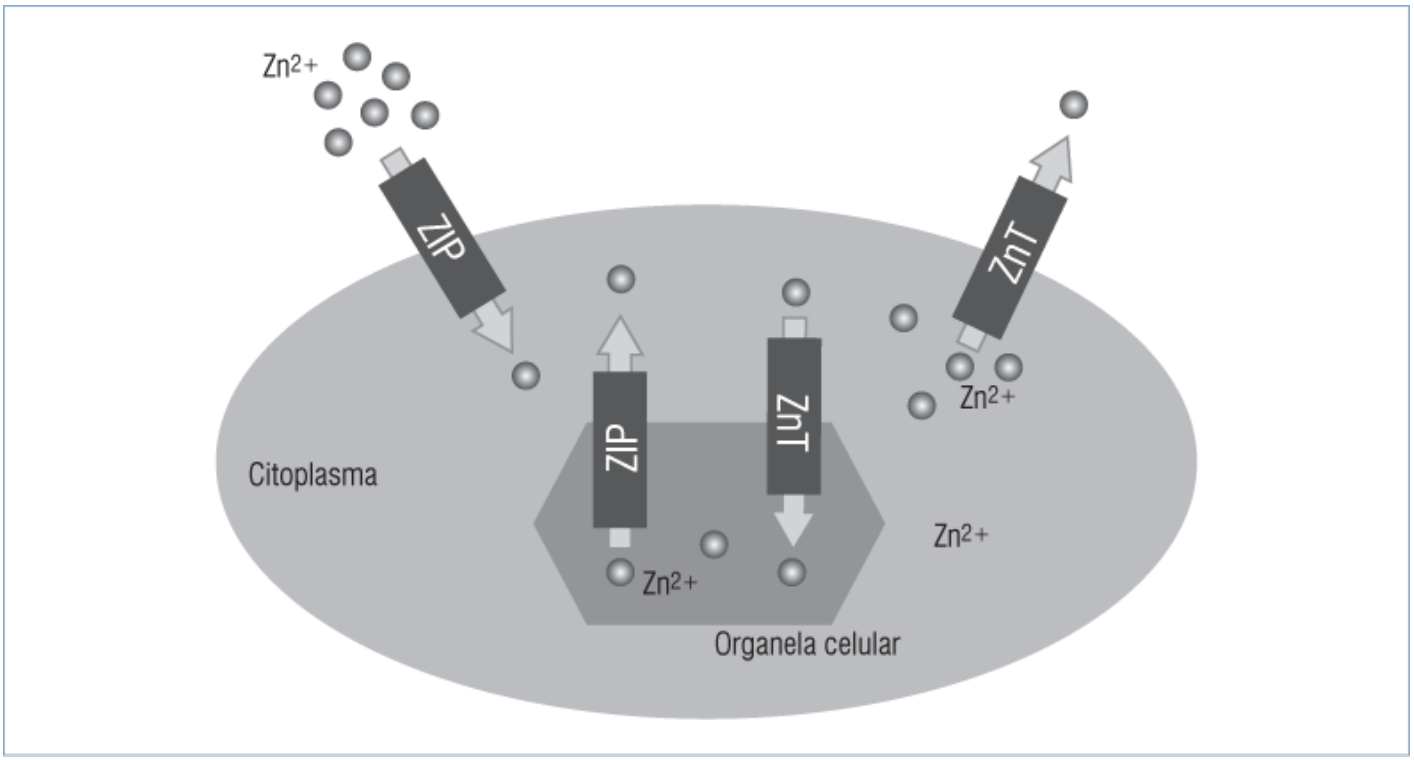


FIGURA 29.1 Mecanismo de ação dos transportadores de zinco.

A manutenção da homeostase do zinco é feita no sistema gastrintestinal, 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 biodisponilidade 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 (hexafosfato de mioinositol) é um componente presente em uma variedade de sementes que se liga a metais di e trivalentes para formar o fitato.[78] 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 vegetais.[96] 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 negativamente.[59] A formação de complexos fortes e insolúveis derivados dos grupos fostatos no ácido fítico não apresenta uma atividade da fitase significativa no trato gastrintestinal. 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 gastrintestinal. 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.[3,46,58]

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 200 nmol/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 dieta.[19] 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 adequadas.[67] 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 zinco.[58] Knudesn 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 fitato.[58]

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 zinco.[58]

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.[37,43,57,80,83]

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 zinco.[58] 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 nutricional.[58]

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 inverso.[70] 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 ferro.[88] 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 vias.[82] 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 mineral.[44]

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 mineral.[17]

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 (escore-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 crianças.[11]

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 vitamina.[16]

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 µg/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 dieta.[25]

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 biomembranas.[94]

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/metalotioneína, que por sua vez irão controlar desde concentrações picomolares até nanomolares do zinco celular metabolicamente ativo.[63]

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 nutricional.[22]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.

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

As DRIs propostas pelo Institute of Medicine[44] não levam em consideração a biodisponibilidade da dieta na recomendação da ingestão de zinco (Tabela 29.2). Já o IZiNCG[46] 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.

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 desta.[46]

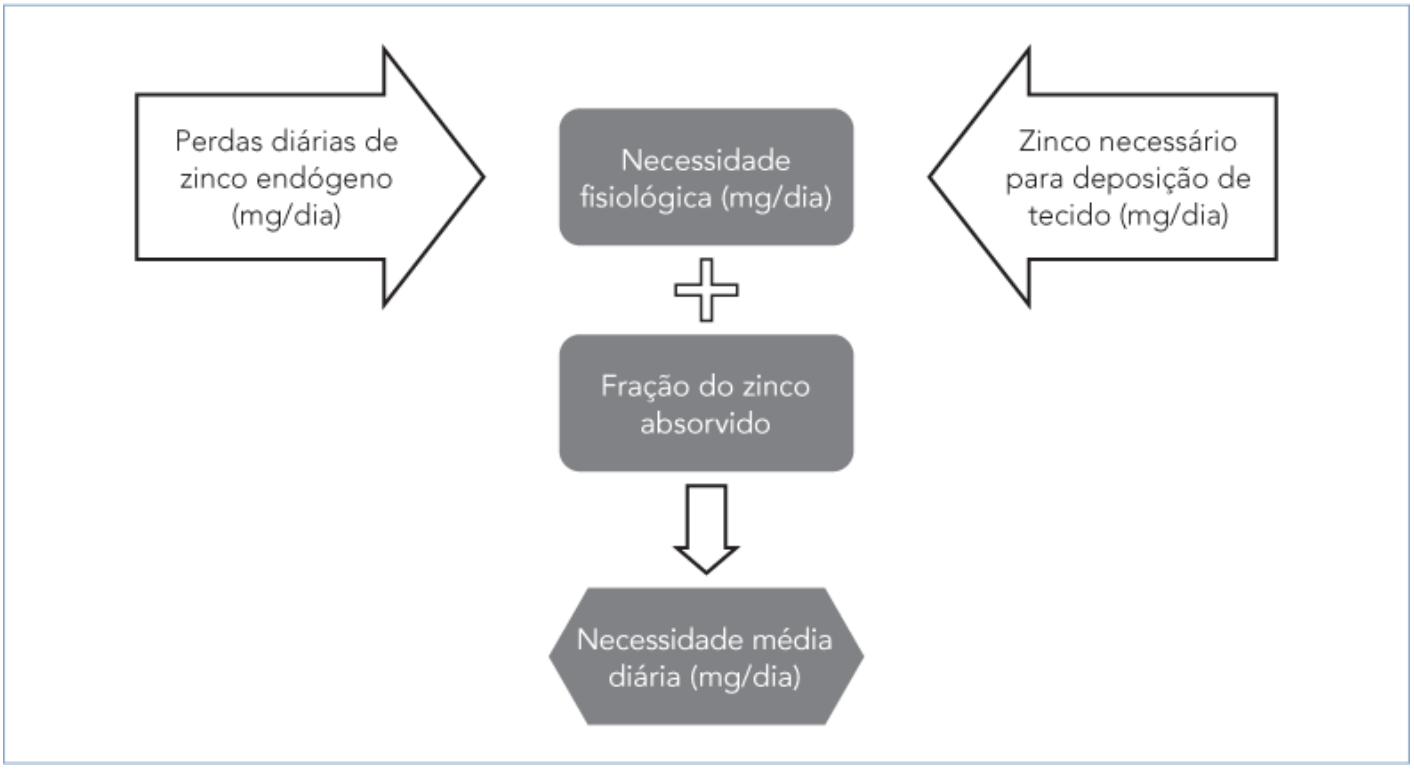


FIGURA 29.2 Informações utilizadas para o cálculo das necessidades diárias de ingestão de zinco.[46]

QUADRO 29.1 Avaliação qualitativa da biodisponibilidade de zinco na dieta de acordo com as suas características e a razão molar fitato/zinco.[44,47]

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	Dietas baseadas em cereais refinados
	Razão molar fitato/zinco <5	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)	Dietas baseadas em cereais integrais (>50% da energia proveniente de cereais integrais ou legumes e baixa ingestão de proteína animal)

QUADRO 29.1 Avaliação qualitativa da biodisponibilidade de zinco na dieta de acordo com as suas características e a razão molar fitato/zinco.[44,47]

Biodisponibilidade	Pontos de corte e características da dieta	
	IOM (2006)	IZiNCG (2004)
	Razão molar fitato/zinco >15	Razão molar fitato/zinco >18

* O IZiNCG não considera dietas com média biodisponibilidade de zinco.

TABELA 29.2 Ingestão dietética de referência (DRI) para o zinco de acordo com os valores propostos pelo IOM, segundo a idade e o gênero.[44]

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

TABELA 29.2 Ingestão dietética de referência (DRI) para o zinco de acordo com os valores propostos pelo IOM, segundo a idade e o gênero.[44]

Idade	DRI (mg/dia)				
	EAR		RDA		UL
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
1 – 3 anos	3	3	4	4	7
4 – 8 anos	4	4	5	5	12
9 – 13 anos	7	7	8	8	23
14 – 18 anos	9	8	11	9	34
>19 anos	9,4	7	11	8	40
Gestantes (<18 anos)		9		12	34
Gestantes (>19 anos)		8		11	40
Lactantes (<18 anos)		10		13	34
Lactantes (>19 anos)		9		12	40

* 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 dieta.[46]

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
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

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 dieta.[46]

Idade	Gênero	EAR (mg/dia) segundo a biodisponibilidade de zinco na dieta	
		Adequada	Baixa

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.

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.[46] 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 deste.[20]

O ponto de corte comumente utilizado para diagnóstico da deficiência em zinco em adultos é <70 µg/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 horas.[28]

TABELA 29.4 Sugestões de pontos de corte para a avaliação da concentração sérica ou plasmática de zinco em estudos populacionais.[42]

Faixa etária	Zinco sérico ou plasmático (µg/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)[46] derivados do NHANES II.
[a] Para converter µg/dL a µmol/L utiliza-se o fator de conversão: µmol/L = µg/dL ÷ 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 zinco.[81]

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 Picciano[31] 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 resultados.[101]

Contudo, vale ressaltar que não há padronização da unidade para essa mensuração nem valores de referência estabelecidos para crianças e adolescentes, dificultando as interpretações.[30] 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 etárias.[45]

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 amostra.[28] 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 avaliação.[30]

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 gênero.[28]

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-hipertensivos.[28]

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 mineral.[28]

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 fosforilase.[30]

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 zinco.[92]

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.[8,33] 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]

Entre 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 zinco.[5]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 mundo.[46] 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 absorção, perdas aumentadas e utilização prejudicada.[88] 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 mineral.[103] 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 deficitário.[47] 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 idosos.[10]

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.[44,47]

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 Ásia.[102]

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 alimentar.[47]

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 conhecido associado com o risco de deficiência de zinco em populações é a estatura para a idade,[23] uma vez que distúrbios nutricionais, independentemente de suas etiologias, invariavelmente afetam o crescimento infantil.[87] A deficiência de micronutrientes, especialmente de zinco, é considerada um dos fatores de risco mais determinantes do déficit de crescimento em crianças.[75]

A avaliação da ingestão alimentar, mesmo sendo um indicador indireto do estado nutricional, como afirmam Fidelis e Osório,[22]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 zinco.[47]

Entre as estratégias para redução da deficiência de zinco está a fortificação ou a suplementação do mineral utilizando-o na forma de sais inorgânicos de zinco como o sulfato de zinco e o óxido de zinco. No entanto, os dados da eficácia dessa suplementação ainda são controversos devido à baixa solubilidade destes sais, e consequentemente, uma menor absorção pelo organismo. A utilização de multivitamínicos não é eficaz em virtude da interação com outros vários nutrientes, resultando em uma baixa biodisponibilidade deste micronutriente.[99]

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.

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

TABELA 29.5 Conteúdo de zinco em alimentos (por 100g de parte comestível)[93]

Alimentos por grupo	Zinco (mg)
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
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

TABELA 29.5 Conteúdo de zinco em alimentos (por 100g de parte comestível)[93]

Alimentos por grupo	Zinco (mg)
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
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

TABELA 29.5 Conteúdo de zinco em alimentos (por 100g de parte comestível)[93]

Alimentos por grupo	Zinco (mg)
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
Cenoura 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 Hands.[36]

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 presentes 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 saponinas.[41]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abu-Hamdan DK, Midgal SD, Whitehouse R, et al. Renal handling of zinc: effect of cysteine infusion. Am. J. Physiol. 1981;241:487-94.
2. Allan AK, et al. Lymphocyte metallothionein mRNA responds to marginal zinc intake in human volunteers. Brit. J. Nutr. 2000;84:747-56.
3. Allen LH, et al. Guidelines on food fortification with micronutrients. Genebra: WHO/FAO, 2006. p. 376.
4. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. The Am. J. Clin. Nutr. 1998;68(2):495S-498S.
5. Andree KB, Kim J, Kirschke CP, et al. Investigation of lymphocyte gene expression for use as biomarkers for zinc status in humans. J. Nutr. n. 134, 2004;(134):1716-23.
6. Baer MT, King JC. 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.2002;141:677-82.
8. Barceloux DG. Zinc. Clin Toxicol. 1999;37:279-92.
9. Beyersmann D. Homeostasis and cellular functions of zinc. Mat Wiss U Werkstofftech. 2002;33:764-9.
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 Pac. J. Clin. Nutr. 2012;21(1):3-11
12. Chung CS, Stookey JD, 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. 2008;87:1224-9.
13. Cousins RJ, Mcmahon RJ. Integrative aspects of zinc transporters. J. Nutr. 2000;130(s5):1384-7.
14. Davidsson L, et al. Zinc absorption in adult humans: the effect of protein sources added to liquid test meals. Brit. J. Nutr. 1996;75(04):607-13.
15. Devirgiliis C, Zalewski PD, Perozzi G, et al. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. Mutation Res.2007;622(1):84-93.
16. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, et al. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. Am. J. Clin. Nutr. 2001;73(4):786-91.
17. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE. 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. Am. J. Clin. Nutr. 2004;80(5):1299-1307.
18. Eide DJ. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. Biochim. Biophys. Acta. 2006;1763(7):711-22.
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. 1987;87:1043-7.
20. English JL, Hambidge KM. Plasma and serum zinc concentrations: effect of time between collection and separation. Clin. Chim. Acta. 1988;175:211-5.
21. FAO/WHO. Expert Consultation on Human Vitamin and mineral requirements, vitamin and mineral requirements in human nutrition: Report of joint FAO/WHO expert consolation. 2.ed. Bangkok, Tailândia, 2004. p. 341.
22. Fidelis CMF, Osório MM. Consumo alimentar de macro e micronutrientes de crianças menores de cinco anos no Estado de Pernambuco, Brasil. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.2007;7(1):63-74.
23. Fischer Walker CL, Black RE. Functional indicators for assessing zinc deficiency. Food Nutr. Bull. 2007;28 (suppl):S454-79.
24. García-Casal MN. et al. Vitamin A and β-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. J. Nutr. 1998;128(3):646-50.
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. J. Sci. Food Agric. 2012;92(1):165-70.
26. Gautam S, Platel K, Srinivasan K. Influence of b-carotene-rich vegetables on the bioaccessibility of zinc and iron from food grains. Food Chem. 2010;122(3):668-72.
27. Geissler C, Powers H. Human nutrition. 11.ed. Londres: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
28. Gibson RS. Principles of nutritional assessments. 2.ed. Nova York: Oxford University Press, 2005.
29. Gibson RS. Zinc nutrition in developing countries. Nutr. Res. Rev. 1994;7:151-73.
30. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. Br. J. Nutr. 2008;99(suppl3):S14-23.
31. Guthrie HA, Picciano MF. Micronutrient minerals. In: Guthrie HA, Picciano MF. (eds.). Human Nutrition. Nova York: Mosby, 1994. p. 351-7.
32. Halsted JA, et al. Zinc deficiency in man: the Shiraz experiment. Am. J. Med. 1972;53(3):277-84.
33. Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, et al. Zinc bioavailability and homeostasis. Am. J. Clin. Nutr. 2010;91(5):1478S-1483S.
34. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. J. Nutr. 2003;133(suppl3):948S-55S.
35. Hambidge M. Human zinc deficiency. J. Nutr. 2000;130(5):1344S-1349S.
36. Hands ES. 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. J. Agric. Food Chem. 1979;27(6):1294-1301.
38. Hempe JM, Cousins RJ. Cystein-rich intestinal protein and intestinal metallothionein: an inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. J. Nutr. 1992;122:89-95.
39. Henriques GS, Hirata MH, Cozzolino SMF. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da enzima conversora de angiotensina. Rev. Nutr. 2003;16(3):333-45.
40. Heuchel R. et al. The transcription factor MTF-1 is essential for basal and heavy metal-induced metallothionein gene expression. Embo J.1994;13:2870-5.
41. Hotz C, Gibson RS. Traditional food-processing and preparation practices to enhance the bioavailability of micronutrients in plant-based diets. J. Nutr. 2007;137:1097-1100.
42. Hotz C, Peerson JM, Brown KH. 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. 2003;78:756-64.
43. Hurrell RF, et al. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. Am. J. Clin. Nutr. 1989;49(3):546-52.

44. [IOM] Institute Of Medicine. Dietary Reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington: The National Academy Press; 2006.
45. Iolascon A, Perrone L. Erythrocytic zinc content during childhood. Acta haematologica. 1985;73(2):114-6.
46. [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. 2007;28(3 suppl):S399-S485.
47. [IZINCG] International Zinc Nutrition Consultative Group; Hotz C, Brown KH. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr. Bull. 2004;25(1)(suppl2):S99-203.
48. Jackson MJ. Physiology of zinc: general aspects. In: Mills CF. (ed.). Zinc in human biology. Londres: Springer-Verlag, 1989. p. 233-323.
49. King JC, Shames DM, Lowe NM, et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. Am. J. Clin. Nutr. 2001;74:116-24.
50. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. J. Nutr. 2000;130:1360S-1366S.
51. Knudsen E, Sandström B, Solgaard P. Zinc, copper and magnesium absorption from a fibre-rich diet. J. Trace Elem. Med. Biol. 1996;10(2):68-76.
52. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. J. Nutr. 2000; 130:1374-1377S.
53. Krebs NF, Hambidge KM. Zinc in metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. Biometals. 2001;14:397-412.
54. Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, et al. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. Proc. Natl. Acad. Sci. 2004;101(40):14355-14360.
55. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. Ann. Rev. Nutr. 2004;24:151-72.
56. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. J. Nutr. 2000;130:S1378-S1383.
57. Lönnerdal B. et al. The effect of individual components of soy formula and cows' milk formula on zinc bioavailability. Am. J. Clin. Nutr. 1984;40(5):1064-70.
58. Lönnerdal BO. Dietary factors influencing zinc absorption. J. Nutr. 2000;130(5):1378S-1383S.
59. Lopez HW, Leenhardt F, Coundray C, et al. Minerals and phytic acid interactions: Is it a real problem for human nutrition?. Int. J. Food Sci. Tech.2002;37:727-39.
60. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. Rev. Nutr. 2004;17(1):79-87.
61. Mafra D, Cozzolino SMF. Zinco protoporfirina como parâmetro de deficiência de ferro na insuficiência renal crônica. J. Bras. Nefrol. 2000;22(3):152-6.
62. Mafra D, Cuppari L, Cozzolino SMF. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. J. Ren. Nutr. 2002;12(1):38-41.
63. Maret W. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. J. Nutr. 2003;133(suppl 1):S1460-S1462.
64. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infections in ageing: new biological tools. Trends Pharmacol. Sci.2000;21:205-8.
65. Neggers YH, Goldenberg RL, 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. 1997;97:1269-74.
66. Oakes EJ, Lyon TD, Duncan A, et al. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. Clin. Nutr. 2008;27(1):115-20.
67. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. Dietary Reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements. The National Academies, 2006. p. 407.
68. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros de avaliação do estado nutricional de ferro. Rev. Saúde Pública. 2000;34(4):421-6.
69. Pedraza DF, Sales MC. Isolated and combined prevalence of anemia, vitamin A deficiency and zinc deficiency in preschool children 12-72 months for the government of Paraíba. Rev. Nutr. 2014;27(3):301-10.
70. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil. Rev. Saúde Pública. 1993;27(4):266-70.
71. Pinna K, Woodhouse LR, Sutherland B, et al. Exchangeable zinc pool masses and turnover are maintained in healthy men with low zinc intakes. J. Nutr. 2001; 131:2288-94.
72. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am. J. Med. 1961;31(4):532-46.
73. Prasad AS, Miale A, Farid Z, et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism, and dwarfism. J. Lab. Clin. Med. 1963;61:537-49.
74. Raulin J. Chemical studies on vegetation. Ann. Sci. Nat. 1869;11(1869):93-9.
75. Rivera JA, 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. 2003;133(11):4010S-20S.
76. Ryu MS, et al. Genomic analysis, cytokine expression, and microRNA profiling reveal biomarkers of human dietary zinc depletion and homeostasis. PNAS. 2011;108(52):20970-5.
77. Salgueiro MJ, et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. Nutr. Res. 2000;20(5):737-55.

78. Sandstead HH, Freeland-Graves JH. Dietary phytate and hiden zinc deficiency. J. Trace Elem. Biol. 2014;28:414-7.
79. Sandstead HH, Prasad AS, Schulert AR, et al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations, and response to treatment. Am. J. Clin. Nutr. 1967;20:422-42.
80. Sandström B, Cederblad Å, Lönnerdal BO. Zinc absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas. Am. J. Dis. Child. 1983;137(8):726-9.
81. Sandström B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. Food Nutr. Bull. 2001;22(2):133-7.
82. Sandström B, et al. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. J. Nutr. 1985;115(3):411-4.
83. Sandström B, et al. Zinc absorption from composite meals. I. The significance of whest extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread. Am. J. Clin. Nutr. 1980;33(4):739-45.
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. 2004;5:32.
85. Shrimpton R. Zinc deficiency: Is it widespread but under-recognized? ACC/SCN News. 1993;4:24-7.
86. Sian L, Mingyan Y, Miller LV, et al. Zinc absorption and intestinal losses of endogenous zinc in young Chinese women with marginal zinc intakes. Am. J. Clin. Nutr.1996;63:348-53.
87. Sigulem DM, Devincenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. J. Pediatr. 2000;76(suppl 3).
88. Solomons NW, Cousins RJ. Zinc. In: Solomons NW, Rosenberg IH. (eds.). Absorption and malabsorption of mineral nutrients. Nova York: Alan R. Liss, 1984.
89. Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. Am. J. Clin. Nutr. 1981; 34(4):475-82.
90. Sommer AL, Lipman CB. Evidence on the indispensable nature of zinc and boron for higher green plants. Plant Physiol. 1926;1(3):231.
91. Stefanowicz F, Gashut RA, Talwar D, et al. Assessment of plasma and red cell trace element concentrations, disease severity, and outcome in patients with critical illness. J. Crit. Care. 2014;29(2):214-8.
92. Sunderman FW. The clinical chemistry of 50nucleotidase activity. Clin. Chem. 1990;13:903-10.
93. [TACO] Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Nepa-Unicamp, 2006.
94. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. Biomed. Pharmacother. 2003;57:399-11.
95. Todd WR, Elvehjem CA, Hart EB. Zinc in the nutrition of the rat. Am. J. Physiology - Legacy Content. 1933;107(1):146-56.
96. Torre M, et al. Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral bioavailability. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1991;1(1):1-22.
97. Tubek S. Selected zinc metabolism parameters in premenopausal and postmenopausal women with moderate and severe primary arterial hypertension. Biol. Trace Elem. Res. 2007;116:249-56.
98. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. Curr. Opin. Gastroenterol. 2009;25:135-43.
99. Udechukwu MC, Collins SA, Udenigwe CC. Prospects of enhancing dietary zinc bioavailability with food-derived zinc-chelating peptides. Food & function. 2016;7(10):4137-44.
100. Vallee BL, Falchuk H. The biochemical basis of zinc physiology. Physiol Rev. 1993;73(1):79-117.
101. 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. 1999;13(3):113-28.
102. Walker CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. Eur. J. Clin. Nutr. 2009;63:591-7.
103. Wessells KR, Singh GM, Brown KH. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. PLoS ONE. 2012;7(11).

CAPÍTULO 30

Selênio

Janaina Lombello Santos Donadio
Graziela Biude Silva Duarte
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O selênio é um mineral que apresenta funções biológicas importantes para a saúde humana[42] e foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jöns Jakob Berzelius. No entanto, os registros da relevância desse micronutriente para a saúde foram feitos ao longo dos anos. De início, o selênio foi considerado cancerígeno e altamente tóxico.[31] 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.[11] Rotruck, em 1973, descobriu que o selênio era um componente essencial da enzima glutationa peroxidase (GPx).[53] No entanto, o momento considerado mais importante foi quando em 1979, sua essencialidade na nutrição humana foi reconhecida a partir da descoberta da doença de Keshan em uma área da China que apresentava solos pobres em selênio.[25]Esse marco na história do selênio mudou o enfoque das pesquisas relacionadas a esse nutriente.

Na natureza a distribuição do selênio é heterogênea.[41,44] Acredita-se que cerca de 45 a 77% do selênio existente 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 deste mineral.[1]

A concentração deste mineral nos solos e sua forma química é dependente de vários fatores geoquímicos como, por exemplo, o pH e o tipo de rocha originária. Nos solos ácidos, o selênio está presente principalmente na forma de selenito, composto de baixa solubilidade e disponibilidade para plantas. Em solos alcalinos, o selênio é oxidado a selenato o qual é mais solúvel e mais disponível para absorção pelas plantas (Figura 30.1).[12,38] Em relação ao tipo de rocha originária, as denominadas ígneas, de origem vulcânica, ricas em granito e basalto são pobres em selênio, enquanto as rochas de origem sedimentar possuem altas concentrações deste mineral.[3,23,51,58] Além destes, outros fatores também podem interferir nos teores deste mineral nos solos, como irrigação, manejo, fertilização, condições climáticas e potencial de oxirredução do solo.[38]

Nesse sentido, os teores de selênio nos solos podem variar de 0,1 µg/g até 1mg/kg. De modo geral, os solos considerados seleníferos apresentam concentrações entre 1,0 e 1,5µg/g de selênio. No caso de solos com concentrações menores que 0,1µg/g de selênio são considerados pobres e contribuem com uma baixa ingestão deste mineral. Por outro lado, os solos que apresentam concentrações maiores que 5µg/g de selênio podem promover sintomas de toxicidade por meio do consumo excessivo deste nutriente.[41] Países como Dinamarca, Finlândia (antes da fertilização em 1985), Nova Zelândia e algumas regiões da China possuem solos com baixa concentração de selênio, enquanto EUA, Canadá, Irlanda, Colômbia e Venezuela apresentam solos com alto teor deste mineral.[12]

O selênio encontra-se biologicamente ativo na forma de um aminoácido denominado selenocisteína. Desse modo, proteínas que apresentam quantidades expressivas de Se são denominadas de selenoproteínas e estas são responsáveis por exercer as principais funções biológicas relacionadas a este micronutriente no organismo humano.[14,52] A incorporação da selenocisteína na sequência de aminoácidos das selenoproteínas

ocorre mediante um mecanismo complexo que tem início durante a tradução proteica. No entanto, para a incorporação da Sec, uma recodificação no *stop* códon UGA é feita por meio de uma estrutura *loop* específica denominada sequência de inserção de Sec (SECIS) na região 3´não traduzida do mRNA.[14,34]Nesse sentido, a síntese e a expressão de selenoproteínas podem ser influenciadas pela ingestão dietética de selênio por meio de modificações na leitura do código genético.[17] Em mamíferos, 25 selenoproteínas já foram caracterizadas, entre as quais estão as glutationas peroxidase (GPx), as tioredoxinas redutase (TXNRD), as iodotironinas desiodinases (DIO), a selenofosfato sintetase 2 (SPS2), as selenoproteínas P, S, K, W, entre outras que ainda possuem funções desconhecidas.[26,44]

ABSORÇÃO, ARMAZENAMENTO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

O selênio pode ser encontrado nos alimentos e em alguns suplementos alimentares nas formas orgânicas (selenometionina, selenocisteína e selênio-metilselenocisteína) e inorgânicas (selenito e selenato). Após a ingestão de selênio, os diferentes compostos são reduzidos a seleneto de hidrogênio (H_2Se), processo importante no metabolismo desse mineral.[52] De modo geral, tanto a forma orgânica quanto a inorgânica apresentam uma eficiência semelhante na síntese de selenoproteínas.[14]

A absorção desses compostos ocorre principalmente na parte inferior do intestino delgado por meio de diferentes rotas e mecanismos, com uma eficiência de aproximadamente 70 a 90% em condições fisiológicas e de ingestão consideradas normais.[52] A absorção de selenometionina e selenocisteína ocorre por meio de vias transcelulares mediadas por um transporte duplo ativo de sódio e aminoácidos neutros.[52] No caso da selenometionina, a taxa de absorção é considerada alta pelo fato de este composto poder ser incorporado não especificamente no lugar da metionina em tecidos como músculo, eritrócitos e albumina plasmática.[46] A forma inorgânica selenato é absorvida de forma eficiente (~90%) por um processo de difusão passiva dependente de um gradiente de Na^+K^+ e ATPase.[38,52] Além disso, é comumente absorvido como sulfato, e uma fração significativa desse composto é perdido na urina antes de ser incorporado aos tecidos.[40,55] No caso do selenito, outra forma inorgânica deste mineral, a absorção direta não ultrapassa 60%. No entanto, a absorção de selenito aumenta em proporções quantitativas na presença de glutationa reduzida (GSH) ao reagir de forma não enzimática com grupos tiol e formar a selenodiglutationa (GS-Se-SG). As proteínas envolvidas na absorção direta ou indireta do selenito ainda permanecem desconhecidas.[52]

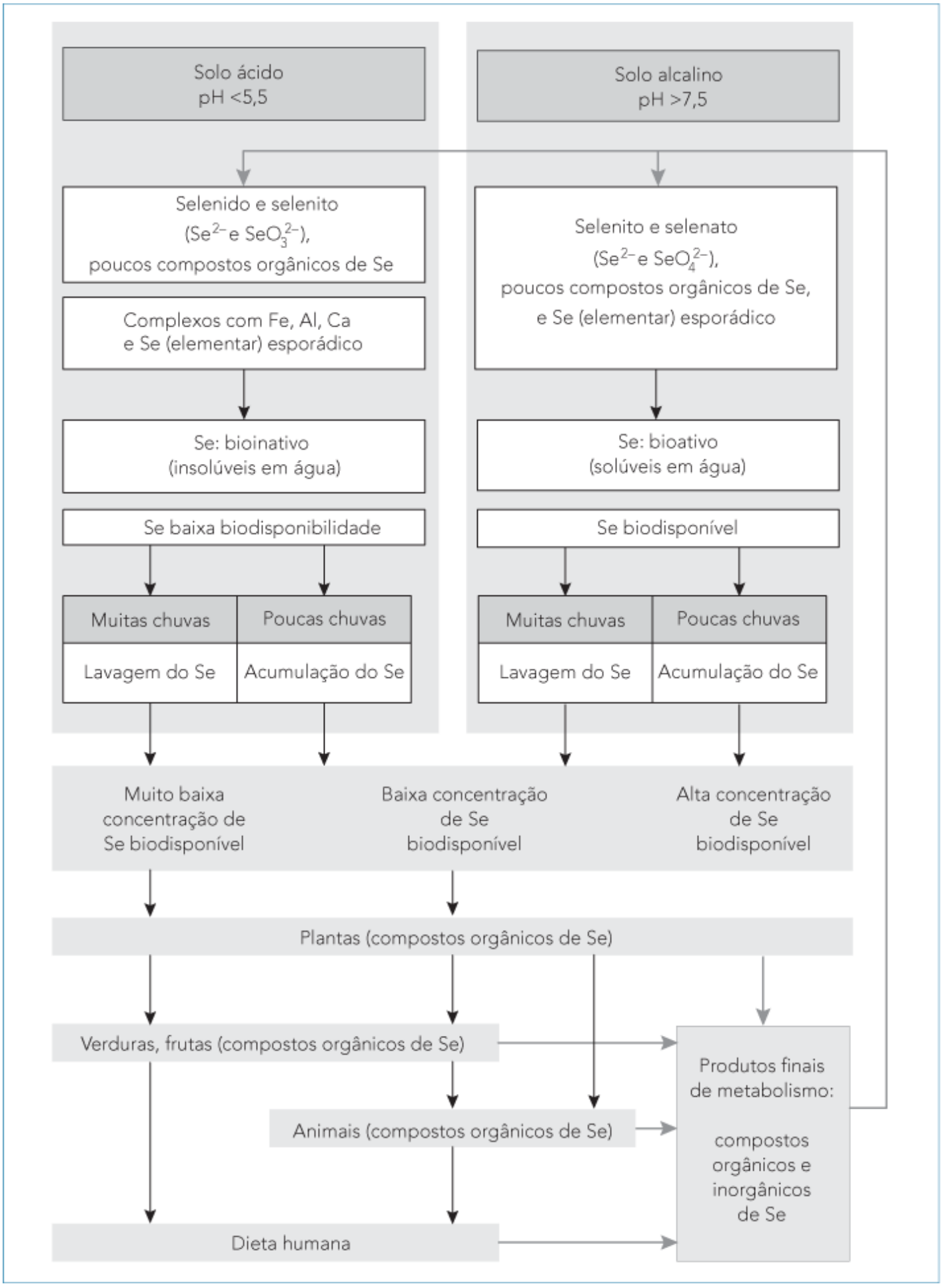


FIGURA 30.1 Influência dos fatores geoquímicos sobre a concentração de selênio nos solos e nos alimentos.[12,38]

As famílias de plantas *brassica* (brócolis) e *allium* (cebola e alho) são consideradas acumuladoras de selênio, sendo esse elemento 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 selenoproteínas.[20] A Figura 30.2 mostra o metabolismo das diferentes formas de selênio.

O fígado é o órgão central do metabolismo de selênio. A maioria do selênio ingerido é metabolizado no fígado e, em seguida, os compostos orgânicos de selênio seguem pela veia porta 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 vias. A selenoproteína P (SELENOP), produzida e secretada pelo fígado, atua como transportador primário de selênio para os tecidos periféricos.[11]

O selênio pode ser armazenado em diferentes órgãos como fígado, rins, pâncreas e nos músculos esquelético e cardíaco. Devido ao fato de este micronutriente ser incorporado às proteínas de forma não específica, a ingestão de alimentos que apresentam em sua composição o selênio predominantemente na forma de selenometionina, favorece a ocorrência de maior acúmulo tecidual desse mineral quando comparado com a ingestão do selênio nas formas inorgânicas.[11]

A excreção de selênio em humanos ocorre na forma de produtos metilados, principalmente pela urina e fezes, de acordo com a ingestão do mineral. Na urina, os principais metabólitos excretados são o íon trimetilselenônio e o selenoaçúcar, enquanto nas fezes predomina o selenoaçúcar.[8] Em situações de alta ingestão de selênio, a enzima que produz o íon trimetilselenônio, por meio da metilação do dimetilselenido, torna-se saturada e, consequentemente, a excreção de dimetilselenido começa a ser feita pela respiração, sendo responsável pelo odor característico de alho nessas condições. Quando a ingestão de selênio encontra-se baixa, o metabolismo do selenido ocorre por outra via e é excretado na urina na forma de SeMetil-N-acetil-galactosamina.[8,52] O selênio também pode ser eliminado do organismo por meio da perda de cabelos e células da pele.[45]

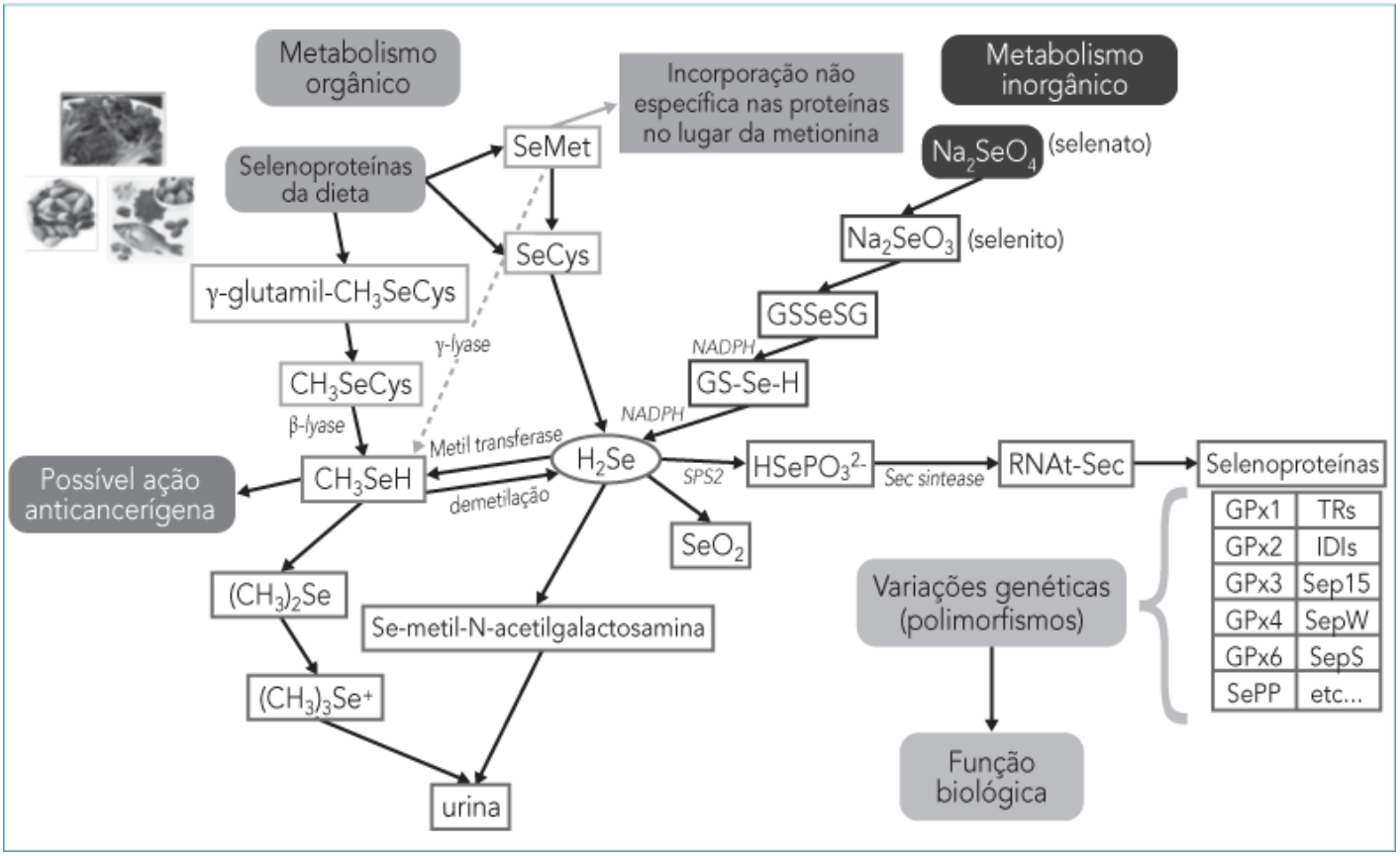


FIGURA 30.2 Metabolismo das formas orgânicas e inorgânicas de selênio.

Fonte: adaptado de Rayman[49]

CH_3SeCys: metilselenocisteína; CH_3SeH: metilselenol; $(CH_3)_2$Se: dimetilselenido; $(CH_3)_3Se^+$: íon trimetilselênio; γ-glutamil-CH_3SeCys:γ-glutamilmetilselenocisteína; GSSeSG: selenodi-glutationa; GS-Se-H: glutationa selenopersulfido; $HSePO^{2-}$: selenofosfato; H Se: selenido; 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.

BIODISPONIBILIDADE

A absorção do selênio dietético é cerca de 80% e depende do tipo de alimento que foi consumido e estado nutricional relativo a este micronutriente do indivíduo.[38]

Nos alimentos, o selênio está presente em diferentes formas químicas e este é um fator essencial a ser considerado em termos de biodisponibilidade. De modo geral, a absorção de compostos orgânicos (selenometionina e selenocisteína) pelo organismo humano é melhor quando comparada com a de inorgânicos (selenito e selenato).[19] Outros fatores dietéticos como a quantidade de proteínas totais da dieta bem como de gordura e a presença de metais pesados podem influenciar a biodisponibilidade de selênio.[38] Indivíduos que possuem doenças do trato gastrointestinal também podem apresentar uma biodisponibilidade deste micronutriente prejudicada.[39]

As carnes são consideradas fontes alimentares de alta biodisponibilidade do mineral, sendo as formas químicas selenometionina e selenocisteína presentes em maior quantidade. 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.[46,61] No entanto, para os peixes, algumas considerações devem ser ressaltadas. A interação do selênio com metais pesados, como o mercúrio, por exemplo, pode formar complexos insolúveis, reduzindo a sua absorção (20 a 50%) e, consequentemente, a sua biodisponibilidade. Também é importante, no caso dos peixes, considerar a espécie. Dados mostram que o salmão, por exemplo, apresenta uma boa biodisponibilidade de selênio. Ainda no caso dos peixes, um estudo mostrou que em termos de processamento, tanto a cocção como a salga não interferem na utilização do mineral.[13,24,42]

No caso dos produtos lácteos, o selênio presente é bem absorvido pelo organismo (~80%) logo, tais alimentos podem ser considerados fontes biodisponíveis do mineral.[13,38] Em relação à castanha-do-brasil, cerca de 96% do selênio presente nessa noz encontra-se na forma de selenometionina, o que a torna uma fonte alimentar de alta biodisponibilidade para o organismo humano.[9] As variações nas formas químicas do selênio nos alimentos têm uma relação direta com sua biodisponibilidade, pois a partir dessa informação podemos estimar o quanto efetivamente desse micronutriente será absorvido e utilizado pelo organismo para a síntese de selenoproteínas biologicamente ativas.

Os efeitos do processamento dos alimentos (cozinhar, assar ou grelhar) ainda é controverso. Evidências mostram que durante esses processos o selênio pode ser perdido por volatilização. Outros estudos não observaram diminuição da concentração de selênio nos alimentos após processos de cozimento, liofilização ou aeração.[38]

FONTES ALIMENTARES

Os alimentos são a principal fonte de selênio para os humanos. Nesse sentido, é importante considerar que as variações nos teores de selênio nos solos de diferentes regiões afetam diretamente a concentração desse mineral nos alimentos.[48] No Brasil, as concentrações de selênio no solo podem variar inclusive entre os estados, sendo as menores concentrações observadas nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Goiás, enquanto que as mais elevadas foram encontradas no Ceará, Pará e Amazonas.[54] No entanto, um fator importante a ser considerado no Brasil é a falta de dados da composição dos alimentos em relação a micronutrientes, como, por exemplo, o selênio. Desse modo, a escassez de dados referentes ao teor de selênio de alimentos produzidos em solos brasileiros é um fator limitante na investigação do consumo alimentar desse micronutriente pela população brasileira. Muitas vezes, os valores de micronutrientes contidos em programas de cálculos para dietas, ou mesmo de tabelas nacionais, são compilados de dados de tabelas estrangeiras, que certamente possuem características diferentes.

TABELA 30.1 Concentração dos diferentes compostos de selênio em alimentos de origem animal e vegetal.

Alimentos	Compostos de selênio	% do Se total*
Farinha de trigo	SeMet	76-85% [20]

TABELA 30.1 Concentração dos diferentes compostos de selênio em alimentos de origem animal e vegetal.

Alimentos	Compostos de selênio	% do Se total*
Soja	SeMet	>80% [48]
Nozes	SeMet	23% [48]
Semente de abóbora	SeMet	80% [48]
Brócolis (enriquecido)	SeMCis	45% [48]
Cebola	selenato	100% [20]
Cebola (enriquecida)	γ-glut-SeMCis	63% [20]
Alho	SeMet	53% [20]
Alho (enriquecido)	γ-glut-SeMCis	73% [20]
Castanha-do-brasil	SeMet	25% [20]
Carne	Sec	>90% [20; 48]
Frango	SeMet	56-66% [20]
Atum enlatado	selenato SeMet	44% [48] 30% [20]
Bacalhau (seco)	SeMet	70% [20; 34]

*referência
SeMet: selenometionina; SeMCis: Se-metilselenocisteína; γ-glut-SeMCis: γ-glutamil-Se-metilselenocisteína; Sec: selenocisteína.

De modo geral o selênio está presente em uma variedade de alimentos. As carnes bovina, de frango e peixes, e também os ovos que são alimentos ricos em proteínas, apresentam maiores concentrações de selênio. Já os alimentos de origem vegetal (frutas e hortaliças) são considerados fontes pobres em selênio pelo fato de apresentarem uma menor fração proteica, com exceção de vegetais que são considerados "acumuladores" desse mineral, como o brócolis, a cebola e a castanha-do-brasil. A forma química de selênio predominante na cebola é a Se-metilselenocisteína.[20,38,48] Um estudo avaliou as concentrações de selênio em alimentos consumidos pela população brasileira e os de maior contribuição para ingestão desse micronutriente foram atum, sardinha enlatada, merluza, fígado e gema de ovo.[22]

A castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa H.B.K.*) é considerada uma ótima fonte alimentar de selênio por apresentar altas concentrações e biodisponibilidade deste mineral. As concentrações de selênio na castanha-do-brasil podem variar de 8 a 250 µgSe/g dependendo do solo e das condições climáticas da região onde é cultivada. As castanhas-do-brasil provenientes da região Amazônica possuem altas concentrações de selênio visto que o solo dessa região apresenta concentração mais elevada do mineral. No entanto essas concentrações podem apresentar variações, como, por exemplo, no estado do Acre, onde as castanhas cultivadas nesse solo apresentam menores concentrações de Se quando comparadas com outras regiões da Amazônia.[9,16,56]

TABELA 30.2 Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil.[22]

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 molho de tomate	80,9
Fubá integral	4,4	Atum sólido em lata	52,5
Fubá	3,6	Sardinha enlatada em óleo	46
Arroz integral	2,7	**Ovos**	
Alimento achocolatado Nescau®	2,7	Gema de ovo de galinha	34
Leguminosas		Ovo de galinha inteiro	15
Feijão-preto	11,9	Clara de ovo de galinha	5,2
Feijão-vermelho	3,2	**Leite e derivados**	
Feijão-branco	2,6	Requeijão cremoso	13

TABELA 30.2 Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil.[22]

Alimento	Se µg/100g	Alimento	Se µg/100g
Ervilha, conserva	1,8	Queijo minas frescal	9,9
Feijão cozido	1,7	Leite desnatado esterilizado	2,6
Panificados e macarrão		Leite integral pasteurizado	1,9
Pão francês	7,3	**Raízes e tubérculos**	
Biscoito *creamcracker*	6,4	Batata-doce	0,9
Pão-de-leite doce	5,5	Inhame	0,9
Biscoito de maisena	4,8	Cenoura	0,6
Macarrão cozido	2,3	Batata-inglesa	0,3

FUNÇÕES

O selênio é incorporado na forma de selenocisteína no sítio ativo de aproximadamente 25 selenoproteínas nos mamíferos e seus genes codificadores estão distribuídos entre 12 cromossomos no genoma humano.[33] As funções do mineral no organismo humano estão diretamente relacionadas às funções dessas selenoproteínas e de alguns produtos do metabolismo do selênio. Atualmente, o selênio exerce papel importante como antioxidante, no metabolismo da tireoide, na proteção contra ação nociva de metais pesados e xenobióticos, no sistema imune, na fertilidade e reprodução, na estabilidade genômica, na ação neuroprotetora e na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis.[10,21,43,52]

Função antioxidante

Entre as selenoproteínas que apresentam função antioxidante estão as glutationas peroxidase (GPx), encontradas em todos os tecidos de mamíferos onde ocorrem processos oxidativos. Essas enzimas atuam neutralizando a ação de espécies reativas de oxigênio (ERO) por meio da redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e hidroperóxidos lipídicos utilizando uma molécula de glutationa reduzida (GSH) como co-fator. Das oito isoformas da família da GPx, apenas quatro são dependentes de selênio. A glutationa peroxidase 1 ou citosólica (GPx1) foi a primeira a ser descoberta e é a mais abundante em mamíferos. Como antioxidante, atua na redução de peróxidos de hidrogênio (H_2O_2) e hidroperóxidos orgânicos livres transformando-os respectivamente em água e álcool. A GPx1 é a isoforma da família das GPx mais susceptível às mudanças relacionadas ao estado nutricional dos indivíduos relativo ao selênio e às condições de estresse oxidativo. A glutationa peroxidase gastrointestinal (GPx2) é a principal selenoproteína antioxidante expressa na mucosa do sistema gastrintestinal e pode ser encontrada também no fígado. Essa isoforma é responsável por proteger o epitélio intestinal do estresse oxidativo e manter a homeostase da mucosa. A glutationa peroxidase extracelular ou plasmática (GPx3) é a única isoforma presente no meio extracelular. A GPx3 no plasma é responsável por cerca de 20% do total de selênio, mas sua maior concentração encontra-se ligada à membrana basal dos rins. A glutationa peroxidase fosfolipídeo hidroperóxido (GPx4) tem como função 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.[6,7,52]

Metabolismo da tireoide

As iodotironina desiodinases (DIO) são uma família de selenoproteínas compostas por três isoformas funcionais com estrutura similar.[4,52] As DIO são oxido-redutases que possuem resíduos de selenocisteína no sítio ativo[52] e atuam no metabolismo da tiroide por meio da conversão do T_4 na sua forma ativa (T_3) e na conversão do T_3 reverso inativo em diiodotironina.[7] Em relação às isoformas, a DIO 1 é expressa principalmente no fígado, rins, tireoide e glândula pituitária. Essa isoforma é responsável pelo controle das concentrações de T_3 circulantes. Já a DIO 2 é encontrada na tireoide, no sistema nervoso central, na glândula pituitária e no músculo esquelético. A DIO 3 é considerada uma enzima fetal pois está presente mais especificamente em tecidos embrionários e neonatal. As DIO 2 e 3 atuam nos processos de regulação da deiodinação. Na hierarquia das selenoproteínas para incorporação do mineral mediante condições de deficiência, as DIO ocupam as primeiras posições em virtude, particularmente, do acúmulo e/ou redistribuição da DIO na glândula tireoide.[43,52]

Manutenção do sistema imune

O papel do selênio na manutenção do sistema imune é importante visto que evidências mostram que este micronutriente pode modular, por exemplo, a resposta inflamatória.[2] Estudos *in vitro* mostraram que a suplementação com selenito de sódio, foi capaz de reduzir a expressão gênica de TNF-α e da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) por meio da modulação das vias da MAP quinase e do NF-κB. Esse processo ocorre de maneira dose-dependente.[65,66,67] Outro aspecto relevante nesse contexto é a do estresse oxidativo. Macrófagos e neutrófilos ativos produzem ERO que, em concentrações adequadas, são importantes para a atividade microbicida e para a sinalização intracelular adequada.[27] Algumas selenoproteínas são responsáveis por regular a produção de ERO e do estado redox em células imunes. Selenoproteínas como as GPXs e a tioredoxina redutase 1 (TXNRD1) atuam de forma complementar no controle de ERO nesse contexto. As GPxs podem desempenhar um papel de mensageiro secundário na ativação de leucócitos por meio da sua ação em moléculas de H_2O_2. A TXNRD1, por sua vez, pode indiretamente, reduzir pontes de dissulfetos geradas por esse radical livre na sinalização de moléculas.[52] Nesse sentido, tanto a deficiência quanto a superexpressão dessas selenoproteínas podem desregular as funções dessas células podendo provocar a morte das mesmas ou ainda prejudicar o mecanismo oxidativo necessário às funções fagocíticas.[27]Um dos principais mecanismos de ação *in vivo* está relacionado à via de ativação do NF-kB. O aumento de ERO pode contribuir para a ativação da via do NF-kB e desencadear o aumento da resposta inflamatória. Evidências mostraram que o aumento da expressão da GPx pode reduzir os níveis de ERO por meio da inibição da fosforilação da IkB-α impedindo a translocação do NF-κB para o núcleo. Além disso, observou-se aumento da meia vida da IkB, preservando assim a sua degradação.[18,32] A selenoproteína S (SELENOS) também está envolvida na resposta imune e sua expressão em células hepáticas é regulada por citocinas inflamatórias e concentração extracelular de glicose. A SELENOS pode ter papel antiapoptótico e atuar na redução do estresse do retículo endoplasmático em macrófagos periféricos.[52] Evidências *in vivo* indicam que o selênio em altas concentrações é capaz de modular a resposta imune adaptativa atuando na proliferação e diferenciação do *cluster* de diferenciação de células (CD)4+. Esse micronutriente também está associado à plasticidade de macrófagos durante a resposta imune ocasionada por uma infecção por parasitas, à gravidade e progressão da tuberculose e na infecção pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV).[2]

Função neurológica

O selênio tem um papel importante na manutenção das funções neurológicas pois, mesmo em casos de deficiência do mineral, suas concentrações no cérebro são mantidas. No cérebro humano, o selênio encontra-se em maior concentração nas regiões com grandes quantidades de matéria cinzenta e em partes glandulares. Nesse contexto, a selenoproteína P (SELENOP) exerce um papel importante no fornecimento de selênio ao cérebro por meio da sua ligação a um receptor de superfície, a apoER2. A expressão de SELENOP no

cérebro aumenta com a idade, indicando a necessidade de proteção contra o estresse oxidativo nos neurônios.[5,37] As concentrações de selênio são reguladas pelos neurônios via SELENOP e apoER2. Outra família de selenoproteínas importantes neste aspecto é da GPx, expressas tanto em neurônios como na glia e importantes na proteção contra o estresse oxidativo. Os danos causados por ERO podem ser observados em algumas doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e Parkinson, declínio cognitivo, danos isquêmicos e esclerose múltipla. A GPx4 é a isoforma mais expressa no cérebro com papel antioxidante e na apoptose.[10,49,52]

Fertilidade e reprodução

O selênio exerce um papel importante na fertilidade masculina por ser necessário para biossíntese de testosterona e para o desenvolvimento adequado dos espermatozoides.[50] Grande parte deste mineral encontrado nos testículos é incorporada na GPx4, onde é expressa em grandes quantidades e que parece ter um papel importante na espermatogênese.[19] A ação antioxidante da GPx4 contribui para diminuição do estresse oxidativo nestas células que podem afetar a integridade e a motilidade do espermatozoide, e consequentemente contribuir para a infertilidade masculina.[52] Além disso, a GPx4 também exerce um papel estrutural para os espermatozoides maduros.[19] Desse modo, a deficiência de selênio moderada pode prejudicar não só a motilidade do esperma, mas também resultar em alterações morfológicas futuras.[52]

RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DE SELÊNIO

Ao constatar sua importância biológica, inúmeros estudos vêm buscando monitorar a ingestão de selênio por populações de diferentes países. A Tabela 30.3 mostra a ingestão média de selênio dessas populações.

Os valores de recomendação de ingestão diária para selênio, abrangendo populações de diferentes países, é baseada nas necessidades para atingir a atividade máxima da GPx no plasma. Desse modo, tanto a EAR como a RDA para adultos foram estabelecidas a partir das concentrações de glutationa peroxidase otimizadas com base em dois estudos de intervenção. Após os cálculos, os valores de EAR e RDA para homens e mulheres (> 18 anos) foram de 45 µg/dia e 55 µg/dia, respectivamente. Nos períodos de gestação e lactação, nos quais há um aumento das necessidades de selênio, levou-se em consideração a demanda de selênio total, materna e fetal. Assim, a partir da EAR calculada para adultos, acrescentou-se 4 µg/dia para gestantes, totalizando um valor de 49 µg/dia. E o valor de RDA, neste caso, foi de 60 µg/dia. Para as lactantes esses valores, assim como para outros nutrientes, foram estimados a partir das concentrações do mineral no leite materno. Com o acréscimo de 14 µg/dia, determinou-se uma EAR de 59 µg/dia e, consequentemente, uma RDA de 70 µg/dia.[28,29]

TABELA 30.3 Ingestão de selênio em diferentes países.[48]

País	Ingestão de Se (µg/dia)	País	Ingestão de Se (µg/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

TABELA 30.3 Ingestão de selênio em diferentes países.[48]

País	Ingestão de Se (µg/dia)	País	Ingestão de Se (µg/dia)
Espanha	35	Venezuela	200 – 350

Para crianças com idade entre 0 e 12 meses, a recomendação (AI) foi baseada na média de ingestão de selênio a partir da alimentação exclusiva de leite materno. As concentrações deste micronutriente no colostro são altas e ao longo da lactação, diminui.[15] Nesse período, a AI pode variar de 15 a 20 µg/dia. As recomendações para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos foram estipuladas com base nos valores estabelecidos para adultos.[29] Os valores de recomendação de ingestão de selênio nas diferentes fases da vida encontram-se na Tabela 30.4.

A ingestão de altas doses de selênio pode causar toxicidade ao organismo, levando ao quadro clínico denominado selenose. O diagnóstico de selenose é feito a partir da perda de unhas, que se tornam quebradiças e com pontos brancos; e de cabelos, que ficam sem brilhos e quebram facilmente na raiz. Outros sintomas que podem aparecer são manchas nos dentes (semelhantes à fluorose) e aumento da incidência de cárie dental, lesões na pele e odor de alho pela respiração provocado pela eliminação excessiva de dimetilselenido. A intoxicação por selênio também pode causar alterações gastrintestinais e no funcionamento do sistema endócrino, erupções cutâneas, fadiga, irritabilidade e anormalidades no sistema nervoso. Esse quadro de intoxicação crônica pode ocorrer com a ingestão de selênio maior que 800 µg/dia.[29,62,63] A toxicidade de selênio depende de vários fatores como o tempo de exposição, do estado nutricional e fisiológico do indivíduo e da interação com outros compostos. Em relação às formas orgânicas e inorgânicas de selênio, ambas podem ser tóxicas diante de uma ingestão excessiva e crônica. No entanto, as formas orgânicas são mais biodisponíveis para o organismo humano quando comparado com as formas inorgânicas e em doses muito menores podem causar efeitos tóxicos.[30,35,38]

TABELA 30.4 Recomendações de ingestão diária de selênio em diferentes faixas etárias e fases da vida.[30]

Idade	AI (µg/dia)	EAR (µg/dia)	RDA (µg/dia)
0 – 6 meses	15	-	-
7 – 12 meses	20	-	-
1 – 3 anos	-	17	20
4 – 8 anos	-	23	30
9 – 13 anos	-	35	40
14 – 18 anos	-	45	55
19 – 30 anos	-	45	55
31 – 50 anos	-	45	55
51 – 70 anos	-	45	55
>70 anos	-	45	55
Gestante			

TABELA 30.4 Recomendações de ingestão diária de selênio em diferentes faixas etárias e fases da vida.[30]

Idade	AI (µg/dia)	EAR (µg/dia)	RDA (µg/dia)
14 a 50 anos	-	49	60
Lactante			
14 – 50 anos	-	59	70

AI: ingestão adequada; EAR: necessidade média estimada; RDA: ingestão dietética recomendada.

Evidências recentes têm observado que altas concentrações de selênio no sangue estão associadas com o aumento do risco para diabetes melitos tipo2,[36] síndrome metabólica,[64] alterações no perfil lipídico,[57] aumento de biomarcadores inflamatórios em mulheres obesas[16] e aumento da mortalidade.[47]

O limite máximo tolerável de ingestão (UL) para selênio foi estabelecido com base nos sinais observados no diagnóstico de selenose. Na Tabela 30.5 encontram-se os valores de UL para os diferentes estágios de vida.

DEFICIÊNCIA EM SELÊNIO

A deficiência em selênio ocorre quando a ingestão diária desse mineral é menor ou igual a 11 µg/dia[30,63] e pode resultar em duas enfermidades principais: a doença de Keshan e a de Keshin-Beck. Essas doenças ocorrem em regiões onde o solo é pobre em selênio como é o caso de algumas localidades na China e Rússia.[52] A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete principalmente crianças entre 2 e 10 anos e é caracterizada por aumento cardíaco, eletrocardiograma anormal, insuficiência cardíaca congestiva e necrose multifocal do miocárdio. A deficiência de selênio é a principal causa de ocorrência da doença de Keshan e em alguns casos pode estar associada a uma infecção viral do tipo *Coxsackie*. As primeiras evidências mostraram uma associação forte entre a ocorrência e a distribuição geográfica da doença com a baixa ingestão de selênio dos pacientes e seus biomacadores como a concentração sanguínea e a atividade da GPx.[19,52] Já a doença de Keshin-Beck é uma osteoartrite endêmica caracterizada por atrofia, degeneração e necrose do tecido da cartilagem, que pode resultar em deformação das articulações e nanismo. Esta doença acomete principalmente crianças entre 5 e 13 anos.[19,52]

TABELA 30.5 Valores de UL, NOAEL e LOAEL para selênio nos diferentes estágios de vida.[30]

Idade	UL (µg/dia)	NOAEL (µg/dia)	LOAEL (µg/dia)
1 – 3 anos	90	-	-
4 – 8 anos	150	-	-
9 – 13 anos	280	-	-
>14 anos	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.

Pacientes que apresentam alterações no sistema gastrointestinal (má absorção ou aumento das perdas intestinais), idosos e crianças são grupos que podem apresentar uma deficiência de selênio.[13,38]

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação do estado nutricional relativo ao selênio de indivíduos pode ser realizada por meio de biomarcadores que incluem a avaliação do consumo alimentar e biomarcadores sanguíneos.

Em relação ao consumo alimentar, a avaliação da ingestão de selênio pode ser feita por meio de questionários de frequência alimentar, recordatórios alimentares de 24 horas ou ainda registros alimentares. Porém, essa avaliação não é considerada precisa em virtude tanto da variação da concentração de selênio nos alimentos quanto da falta da dados referentes aos alimentos regionais nas tabelas de composição de alimentos.[11] Em alguns casos, esse consumo pode estar superestimado ou subestimado.

Entre os biomarcadores sanguíneos mais utilizados estão a determinação da concentração de selênio no plasma, eritrócito, urina, unhas e cabelos. A atividade e/ou concentração de determinadas selenoproteínas também podem ser utilizadas para avaliação do estado nutricional dos indivíduos em relação a esse micronutriente.

A avaliação da concentração plasmática de selênio é considerada um bom biomarcador por ser sensível às alterações de ingestão mesmo quando os indivíduos apresentam um estado nutricional relativo a este micronutriente adequado. Desse modo, este biomarcador reflete o estado nutricional do indivíduo a curto prazo. A determinação da SELENOP representa uma resposta ainda mais específica neste caso, pois esta selenoproteína abrange cerca de 40 a 60% do selênio presente no plasma e é a principal carreadora deste mineral para os tecidos periféricos.[11,19] A avaliação da GPx3 no plasma também é considerada um bom biomarcador visto que é responsável por cerca de 10 a 25% do selênio no plasma.[11] Devido à grande variabilidade das concentrações de selênio plasmático encontrada ao redor do mundo (Figura 30.3), não há um consenso sobre o melhor valor de referência para esse biomarcador. Desse modo, foram propostos pontos de corte para o selênio plasmático de acordo com a literatura disponível, em quatro faixas de concentrações associadas com efeitos biológicos: 20 µg/L – necessidade mínima para prevenção da doença de Keshan; 78,96 a 94,75 µg/L – maximização da GPx plasmática e SELENOP; 64,74 µg/L – otimização da atividade das deiodinases (DIO) e 118,44 µg/L – redução do risco de alguns tipos de câncer.[59] Alguns estudos nacionais utilizam pontos de corte adotados para a população americana: 60 a 120 µg/L para o selênio plasmático e 90 a 190 µg/L para o selênio eritrocitário.[60]

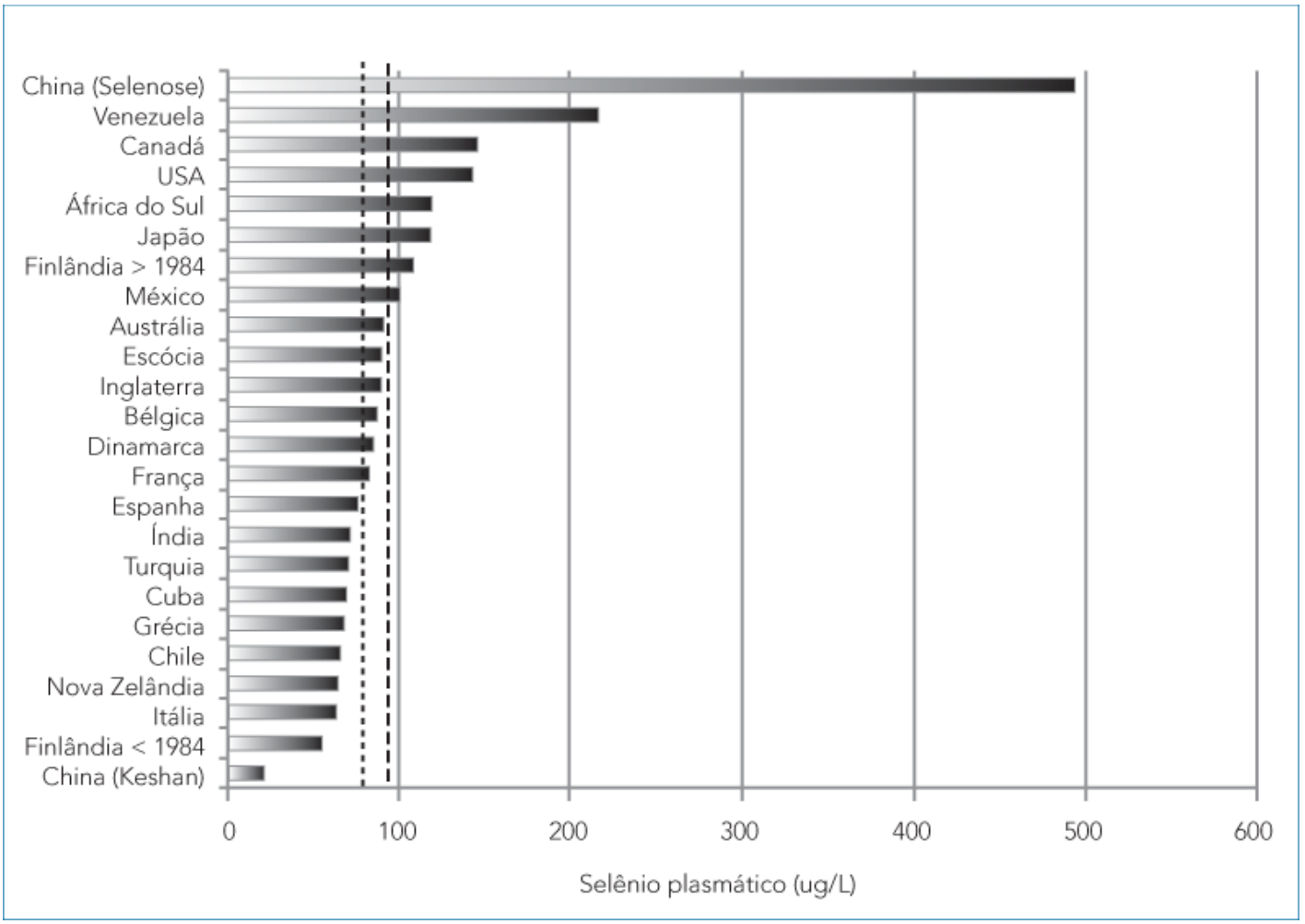


FIGURA 30.3 Concentração de selênio plasmático na população de diferentes países. Linhas verticais tracejadas representam o intervalo de 80 a 94 mg/L, necessário para otimizar a atividade da GPx plasmática, segundo Thomson.[59]

A determinação de selênio nos eritrócitos representa uma avaliação de longo prazo visto que a meia vida destes é de 120 dias. A avaliação desse micronutriente em cabelos e unhas são indicadores de uma exposição entre 6 a 12 meses anteriores à avaliação e são utilizados para verificar possíveis riscos de toxicidade uma vez que esses tecidos acumulam selênio. Entretanto, esses tecidos estão sujeitos à contaminação por produtos químicos (poluição atmosférica, shampoos, entre outros), o que pode resultar em variações na concentração desse micronutriente. A análise da concentração de selênio e seus metabólitos na urina pode ser considerada como um bom biomarcador da excreção do mineral.[11,19,38]

A atividade de enzimas dependentes de selênio pode ser utilizada como biomarcador nos casos de deficiência do mineral. De acordo com a hierarquia das selenoenzimas, as que mais dependem de suprimento adequado de selênio são a GPx plasmática e a hepática, sendo estas as indicadas como biomarcadores do estado nutricional do indivíduo na deficiência.[11,13,59] A avaliação da atividade da GPx1 nos eritrócitos também é considerada um biomarcador do *status* de selênio e bastante utilizada nos estudos.[11]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amouroux D, Liss PS, Tessier E, et al. Role of oceans as biogenic sources of selenium. *Earth and Planetary* Science Letters. 2001;189:277-83.
2. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. Nutrients. 2018;10:1203. Review.
3. Baoyan M, Xuelin Z. Regional ecological risk assessment of selenium in Jilin province, China. Sci Total Environ. 2000;262:103-10.
4. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. J Endocrinol. 2005;184:455-65.
5. Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, et al. Regulation and function of selenoproteins in human disease. Biochemical Journal. 2009;422:11-22.
6. Brigelius-Flohé R and Maiorino M. Glutathione peroxidases. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2013;1830:3289-303.
7. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. Public Health Nutr. 2001;4:593-599.

8. Burk RF and Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport. Annual review of nutrition. 2015;35:109-134.
9. Cardoso BR, Duarte GBS, Reis BZ, et al. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. Food Res Int. 2017;100:9-18.
10. Cardoso BR, Roberts BR, Bush AI, et al. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. Metallomics. 2015;7:1213-28.
11. Combs GF, Jr. Biomarkers of selenium status. Nutrients. 2015;7:2209-36.
12. Combs GF, Jr. Selenium in global food systems. Br J Nutr. 2001;85:517-47.
13. Cominetti C, Duarte GBS, Cozzolino SMF. Selênio. Série de Publicações ILSI Brasil: Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes. 2. ed. São Paulo: ILSI Brasil, 2017.
14. Cominetti C. Selênio. In: Cozzolino SMF, Cominetti C. (eds.) Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 1. ed. Barueri: Manole, 2013.
15. Dror DK, Allen LH. Overview of nutrients in human milk. Advances in Nutrition. 2018;9:278S-294S.
16. Duarte GBS, Reis BZ, Rogero MM, et al. Consumption of Brazil nuts with high selenium levels increased inflammation biomarkers in obese women: a randomized controlled trial. Nutrition. 2019.
17. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. Endocrine. 2015;48:756-775.
18. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. Horm Metab Res. 2009;41:443-7.
19. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011;14:1337-83.
20. Fairweather-Tait SJ, Collings R. Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. Am J Clin Nutr. 2010;91:1484S-1491S.
21. Ferguson LR, Karunasinghe N, Zhu S, et al. Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability. Mutat Res/Fund Mol Mechanis Mutag. 2012;733:100-10.
22. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, et al. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. Rev Panam Salud Públ. 2002;11:172-77.
23. Fox T, Fairweather-Tait SJ. Selenium. In: Hurrell R. (ed.) The mineral fortification of foods. Surrey: Leatherhead, 1999. p.1-44.
24. Fox TE, Van den Heuvel E, Atherton CA, et al. Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. Eur J Clin Nutr. 2004;58:343.
25. Group KDR. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. Chin Med J. 1979; 1:75-82.
26. Hesketh J. Nutrigenomics and Selenium: Gene Expression Patterns, Physiological Targets, and Genetics. doi: org/101146/annurevnutr28061807155446 2008. review-article.
27. Hoffmann PR. Mechanisms by which selenium influences immune responses. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2007;55:289-97.
28. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, et al. EURRECA—estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53:1077-96.
29. [IOM] Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
30. [IOM] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.
31. Kohrl J, Brigelius-Flohe R, Bock A, et al. Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol Chem*. 2000;381:849-64.
32. Kretz-Remy C, Arrigo AP. Selenium: a key element that controls NF-kappa B activation and I kappa B alpha half life. Biofactors. 2001;14:117-25.
33. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science. 2003;300:1439-43.
34. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. Physiological reviews. 2014;94:739-77.
35. Lemire M, Fillion M, Jr. FB, et al. Elevated levels of selenium in the typical diet of Amazonian riverside populations. Sci Total Environ. 2010; 408:4076-84.
36. Lu C-W, Chang H-H, Yang K-C, et al. High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016;4: e000253.
37. Lu T, Pan Y, Kao S-Y, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature. 2004;429: 883.
38. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. Sci Total Environ 2008;400:115-41.
39. Navarro-Alarcon M, López-Martınez MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. Sci Total Environ. 2000;249:347-371.
40. O'Dell BL, Sunde RA. Handbook of nutritionally essential mineral elements. CRC Press, 1997.
41. Oldfield JE. Selenium world atlas. Grimbergen: STDA, 1999.
42. Ortuño Jea. Importancia nutricional del selenio. Arch Latinoam Nutr. 1997;47:6-13.
43. Papp LV, Holmgren A, Khanna KK. Selenium and selenoproteins in health and disease. Antioxid Redox Signal. 2010;12:793-5.

44. Papp LV, Lu J, Holmgren A, et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. Antioxidants & redox signaling. 2007;9:775-806.
45. Pedrosa LFC, Motley AK, Stevenson TD, et al. Fecal selenium excretion is regulated by dietary selenium intake. Biol Trace Elem Res. 2012;149:377-81.
46. Rayman MP, Infante HG, Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation. Br J Nutr. 2008;100:238-53.
47. Rayman MP, Winther KH, Pastor-Barriuso R, et al. Effect of long-term selenium supplementation on mortality: Results from a multiple-dose, randomised controlled trial. Free Radic Biol Med. 2018.
48. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. Brit J Nutr. 2008;100:254-268.
49. Rayman MP. Selenium and human health. The Lancet. 2012;379:1256-68.
50. Rayman MP. The importance of selenium to human health. The Lancet. 2000;356:233-41.
51. Reilly C. Selenium in food and health. Londres: Blackie Academic and Professional, 1996. p. 338.
52. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. Metallomics. 2014;6:25-54.
53. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. Science. 1973;179:588-90.
54. Shaltout AA, Castilho INB, Welz B, et al. Method development and optimization for the determination of selenium in bean and soil samples using hydride generation electrothermal atomic absorption spectrometry. Talanta. 2011;85:1350-56.
55. Shils ME, Shike M. Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
56. Silva Junior EC, Wadt LHO, Silva KE, et al. Natural variation of selenium in Brazil nuts and soils from the Amazon region. Chemosphere. 2017;188:650-8.
57. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. J Nutr. 2010;140:81-7.
58. Tamari Y, Ogawa H, Fukumoto Y, et al. Selenium Content and Its Oxidation State in Igneous Rocks, Rock-Forming Minerals, and a Reservoir Sediment. BCSJ. 1990;63:2631-8.
59. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. Eur J Clin Nutr. 2004;58:391-402.
60. Van Dael P, Deelstra H. Selenium. Int J Vitam Nutr Res. 1993;63:312-6.
61. Whanger PD. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. J Am Coll Nutr. 2002;21:223-32.
62. Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, et al. Endemic selenium intoxication of humans in China. Am J Clin Nutr. 1983;37:872-81.
63. Yang G, Yin S, Zhou R, et al. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. Journal of trace elements and electrolytes in health and disease. 1989;3:123-30.
64. Yuan Z, Xu X, Ye H, et al. High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in a Chinese population: a case-control study. J Trace Elem Med Biol. 2015;32:189-94.
65. Zamamiri-Davis F, Lu Y, Thompson JT, et al. Nuclear factor-κB mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency. Free Radic Biol Med. 2002;32:890-7.
66. Zhang F, Yu W, Hargrove JL, et al. Inhibition of TNF-alpha induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. Atherosclerosis. 2002;161:381-6.
67. Zhang W, Zhang R, Wang T, et al. Selenium inhibits LPS-induced pro-inflammatory gene expression by modulating MAPK and NF-kappaB signaling pathways in mouse mammary epithelial cells in primary culture. Inflammation. 2014;37:478-85.

CAPÍTULO **31**

Iodo

Leila Leiko Hashimoto
Liliane Viana Pires
Gilberto Simeone Henriques
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

O iodo é um micronutriente de extrema importância para a saúde humana. Sua insuficiência pode comprometer o desenvolvimento mental, neurológico, estrutural, motor, sobretudo por sua participação no hormônio tireoidiano. 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 em alguns países.

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 desse 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.[33]

Em 1991, durante a 43ª Conferência Mundial de Saúde em Genebra, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a meta de eliminar os distúrbios por deficiência de iodo (*iodine deficiency disorders* – IDD) como problema de saúde pública em todo o mundo.[52] Em decorrência dos esforços de vários países, tanto nos considerados desenvolvidos (p. ex., países nórdicos) quanto naqueles em desenvolvimento (p. ex., Brasil, Índia e alguns países africanos), o quadro tem sido alterado por meio de ações efetivas para o combate dessa deficiência com programas de fortificação de alimentos e suplementação.

Na década de 1990, Noguera et al.[42] apontaram a prevalência da deficiência em iodo em diferentes estados do Brasil, como Maranhão (18,2%), Goiás (35,9%), Minas Gerais (47,5%) e Pará (22%). Recentemente, Campos et al. (2015)[12] reportaram que o cenário nacional de deficiência do mineral melhorou nos últimos anos. Na região Sudeste, a prevalência foi de 15,3% de deficiência de iodo na população escolar. No entanto, a heterogeneidade dos dados entre as regiões do país dificulta o monitoramento do estado nutricional dos indivíduos relativo ao iodo.

Deve-se considerar que, embora os indicadores apontem para melhoras significativas, a deficiência de iodo ainda persiste em 25 países, o que representa cerca de 12,9% da população mundial, segundo o Conselho Internacional para o Controle das Desordens Acarretadas pela Deficiência de Iodo (ICCIDD) publicado em 2019.[27,44] Além disso, é crescente o número de países classificados com ingestão excessiva de iodo, sobretudo em decorrência do aumento da ingestão de sal iodado. Portanto, novas estratégias devem ser adotadas diante desse cenário.[11,33,52]

IODO: DO DESCOBRIMENTO À ESSENCIALIDADE

O iodo é um não metal do grupo dos halógenos, descoberto acidentalmente em 1811 pelo químico francês Bernard Courtois durante a fabricação de salitre (nitrato de potássio). Ao reagir cinzas de algas marinhas, como fonte de potássio, e ácido sulfúrico, Courtois observou a formação de um vapor violeta e a precipitação de cristais com um brilho metálico. Após novas pesquisas, concluiu se tratar de um novo elemento, o iodo.[1]

Somente após oito anos da descoberta do iodo, o médico suíço JF Coindet associou o uso de esponjas e algas marinhas ao tratamento de bócio, atribuindo essa ação ao elemento iodo nele presente. Em 1819, o médico testou a administração diária do extrato de algas contendo 250 mg de iodo em 150 pacientes com bócio e obteve grande sucesso na redução do tamanho do bócio em uma semana. O sucesso do recém-descoberto mineral gerou entusiasmo na comunidade médica e seu uso experimental foi incorporado na rotina ordinária da prática clínica e até considerado um "remédio universal" para diversas doenças, como paralisia, sífilis, inflamação aguda, asma e úlceras. Portanto, a importância do iodo teve início de forma empírica durante os primeiros 100 anos após a descoberta e, com o avanço de estudos, foi reconhecido como um micronutriente essencial à saúde humana.[1]

FUNÇÕES DO IODO

A maioria das ações do iodo são atribuídas aos hormônios da glândula tireoide: T_3 e T_4. As ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos incluem crescimento e desenvolvimento físico e neurológico e funcionamento de diversos sistemas do organismo, como cardiovascular, respiratório, muscular, nervoso central, digestório e outros. Outras funções fisiológicas dos hormônios da tireoide estão relacionadas com o controle de vários processos metabólicos, sendo possível citar aumento da produção de energia, aumento da lipólise e controle da neoglicogênese e da glicólise.[23]

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.[34] 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.

Nas últimas décadas, muitas pesquisas clínicas estão sendo desenvolvidas sobre a função tireoidiana na regulação metabólica, endometriose, proliferação de hepatócitos, falência cardíaca, sarcopenia, processo neoplásico, estresse oxidativo e inflamatório, entre outras linhas. O estudo da função de receptores de hormônios tireodianos também pode auxiliar na compreensão dos mecanismos de proliferação, diferenciação, sobrevivência e invasão celular em diversos tipos de câncer.[27]

Antes das 20 semanas de gestação, o feto depende inteiramente da produção de hormônios tireoidianos maternos. Desde a 15ª semana de gestação até os 3 anos de idade, os hormônios da tireoide têm papel primordial no crescimento e no desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso central. Se ocorrer deficiência em iodo nesse período, as consequências serão desastrosas e irreversíveis, podendo, nos casos mais graves, levar ao cretinismo.

ABSORÇÃO, METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE

A absorção do iodo da dieta é rápida e quase total (> 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 gastrintestinal. Na circulação sanguínea, o iodo circula na sua forma inorgânica (iodeto) e é captado pela tireoide por meio de um cotransportador de sódio e iodeto (NIS).22 O conteúdo total de iodo no organismo é de cerca de 120 a 160 μmol (15 a 20 mg), sendo que 70 a 80% encontram-se acumulados nas estruturas da glândula tireoide.

Para a síntese dos hormônios tireoidianos, o iodeto é primeiramente transportado do líquido extracelular para as células glandulares e foliculares da tireoide. Em paralelo, o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi sintetizam e secretam a tireoglobulina, composta por uma glicoproteína e resíduos de tirosina. A combinação da tireoglobulina e do iodeto forma os hormônios tireoidianos (tri-iodotironina, T_3, e tiroxina, T_4).

Os hormônios são liberados da tireoide a partir do estímulo da tireotrofina, que, por sua vez, tem sua secreção regulada pela tiroxina circulante. 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. Os hormônios T_4 e T_3 circulam ligados 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; o T_4 sofre desiodação para T_3, que é a forma ativa do hormônio. Quando a necessidade de síntese dos hormônios da tireoide está satisfeita, a glândula não acumula mais iodo e o excesso é excretado na urina.[22]

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.[18]

A efetiva utilização do iodo depende da selenoenzima (desiodase tipo I) e, sendo assim, também depende do estado nutricional do indivíduo relativo ao selênio.[48] Há três isoformas de iodotironinas 5' desiodases (EC 3.8.1.4), selenoenzimas, 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. Desiodase 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. Desiodase tipo II: encontrada no tecido adiposo marrom, no sistema nervoso central (SNC) e na glândula pituitária. 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. Desiodase tipo III: expressa no 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 forma T_4 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 desiodase 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 desiodase tipo I revelam que esta potencializa os mecanismos que poderão levar a uma deficiência funcional de iodo; embora, por uma estratégia compensatória, a desiodase 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 pituitária 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 valores elevados de T_4 na circulação e com altas concentrações de TSH na ausência de formação intracelular de T_3, a pituitária é incapaz de responder ao aumento de T_4 circulante de forma normal, ocasionando distúrbios no mecanismo de retroalimentação do eixo tireoide-hipotálamo-pituitária.

Além disso, tem sido estudado o impacto de outros micronutrientes como ferro, vitamina A e zinco no *status* e função de iodo, bem como a interferência de flavonoides, glúten, tiocinatos, além de alimentos como a soja, na função da tireoide.

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 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: α_1, α_2, β_1 e β_2. O receptor β_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 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.

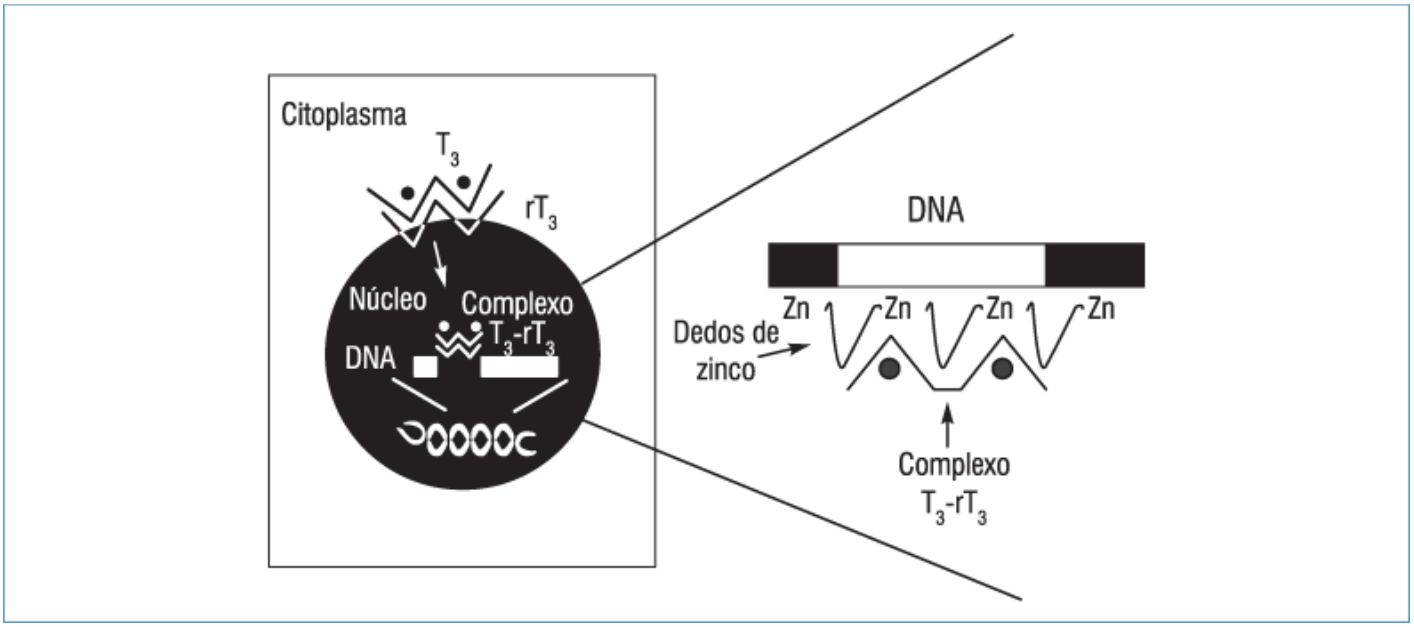


FIGURA 31.1 Esquema ilustrativo da interação entre T_3 e seu receptor na membrana nuclear e do complexo T_3-rT_3 com as proteínas dedos de zinco na qual ocorre ligação ao DNA da célula-alvo.

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 pituitária 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 secreção.[8]

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Para avaliar o estado nutricional dos indivíduos relativo ao iodo, geralmente é recomendada a utilização de quatro métodos: concentração urinária de iodo, presença de bócio, concentração de TSH e de tiroglobulina séricos.[58]

Um dos parâmetros mais sensíveis e aceitos universalmente para avaliar o estado nutricional dos indivíduos relativo ao iodo é a medida da excreção urinária desse 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.[58,59]

No âmbito da saúde pública, esse parâmetro é utilizado para monitoramento da magnitude das IDDs e do impacto dos programas nacionais de iodação do sal sobre o estado nutricional relativo a esse mineral na população.[57] Em virtude da facilidade de avaliação em inquéritos nacionais e maior risco de deficiência de iodo, 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 iodo.[3]Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em colaboração com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) e o ICCIDD, elaborou critérios epidemiológicos para avaliar a necessidade nutricional de

iodo em uma população com base na concentração urinária do mineral em crianças em idade escolar (Tabela 31.1).

Uma área é classificada com deficiência leve em iodo 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 µg/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.

TABELA 31.1 Critérios epidemiológicos para avaliação do *status* de iodo, com base nas concentrações médias de iodo urinário de crianças em idade escolar*[55]

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 a população geral, porém não a gestantes e lactantes.

TABELA 31.2 Critérios epidemiológicos para avaliação do *status* de iodo, com base nas concentrações médias de iodo urinário de gestantes*[55]

Valores médios de iodo urinário (µg/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, em virtude da liberação do mineral pelo leite materno.

Como alternativa de indicadores do *status* de iodo, é possível medir as concentrações circulantes dos hormônios da tireoide (T_3, T_4e TSH) e tiroglobulina (Tg). Medidas mais precisas de estado nutricional dependem de métodos de imunoensaio ou bioensaios desses hormônios, o que necessita maiores custos e infraestrutura apropriada.

Em suma, 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). Especificamente quando há alguma anormalidade no estado nutricional dos indivíduos relativo ao iodo, é interessante o acompanhamento das concentrações dos hormônios citados, em razão do risco de hipo ou hipertireoidismo.[60]

A dosagem de hormônios da tireoide muitas vezes não é viável ou mesmo necessária em regiões de bócio endêmico. A presença ou não de classificação do grau de bócio pode ser identificada por meio de técnicas de palpação da tireoide, as quais apresentam alta variabilidade, e ultrassonografia.[62] A classificação simplificada do bócio por palpação é:[55]

- Grau 0: sem bócio visível ou palpável.
- Grau 1: massa tecidual palpável, mas não visível quando a cabeça está em posição anatômica normal. Presença de nódulos, mesmo sem hiperplasia da tireoide.
- Grau 2: massa tecidual palpável e visualmente aumentada quando o pescoço está em posição normal.

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 fórmula:[31]

$$\text{Ingestão de iodo/dia } (\mu g) = \text{concentração de iodo na urina } (\mu g/L) \times 0{,}0235 \times \text{peso corporal (kg)}$$

Além de todos esses marcadores, não se exclui a necessidade de realizar uma boa anamnese dos fatores ambientais e genéticos que modificam os efeitos da ingestão de iodo na funcionalidade e nas doenças da tireoide.[59] Evidências sugerem a relação entre incidência de câncer e de doenças autoimunes da tireoide e disparidades raciais e étnicas, mesmo com acesso igualitário ao sistema de saúde.[53] Em uma análise retrospectiva dos dados de 70.346 americanos, obtidos pelo programa de vigilância do Instituto Nacional do Câncer (EUA), afirmou-se que a ocorrência de câncer da tireoide é atualmente menor em pessoas de raça negra que de branca, porém os negros apresentaram pior prognóstico da doença. Várias hipóteses têm sido propostas para essa diferença, como variações clínico-patológicas do câncer, *status* socioeconômico, exposição ambiental, estilo de vida e variações genéticas, porém os potenciais genes ainda não estão claros.[51]

DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO *STATUS* DE IODO

Adaptações fisiológicas diante da deficiência de iodo

A ingestão insuficiente de iodo é a principal causa das IDD. A relação entre ingestão desse mineral e distúrbios da tireoide se comporta em uma curva com forma de U, visto que tanto a ingestão deficiente quanto a excessiva de iodo podem prejudicar a função da tireoide.[59]

Quando a ingestão alimentar de iodo é limitada, a função tireoidiana é mantida primeiramente pelo aumento da depuração do iodo circulante e, em seguida, resulta em síntese e secreção inadequadas de hormônios tireoidianos, o que estimula o mecanismo de retroalimentação do eixo tireoide-hipotálamo-pituitária. Isso resulta no aumento da secreção do hormônio tireotrófico (TSH), o qual, em resposta, também promove aumento da captação de iodo pela glândula.[59]

A interpretação correta dos exames bioquímicos é essencial para determinar precisamente o *status* e o grau de deficiência de iodo. Em regiões de deficiência leve a moderada de iodo, geralmente a concentração sérica de Tg e o tamanho da tireoide aumentam, enquanto os hormônios TSH, T_3 e T_4 reduzem e indicam com maior confiabilidade a insuficiência de iodo. Caso haja deficiência moderada a grave, as concentrações

de TSH aumentam levemente para tentar manter a síntese e liberação de hormônios tireoidianos, levando a concentrações normais de T4.[59]

À medida que a deficiência é agravada, o TSH pode aumentar ainda mais, T_3 ter discreto aumento ou permanecer inalterado e T_4diminuir, por causa da secreção preferencial de T_3 pela tireoide nesse quadro, uma vez que sua atividade é quatro vezes maior que de T_4. Portanto, a concentração de TSH é geralmente inversamente proporcional a de T_4. A ingestão prolongada de quantidades insuficientes de iodo (cerca de 50% do recomendado) promove a hipertrofia da glândula tireoide, resultando no desenvolvimento de bócio por deficiência em iodo. Quando esgotado o iodo tireoidiano, as concentrações de T_3 e T_4 diminuem e de TSH aumenta, havendo maior incidência de hipotireoidismo na população.[59]

Bócio endêmico

O bócio é o sinal clássico da deficiência crônica de iodo, caracterizado pelo aumento difuso e homogêneo da tireoide. O diagnóstico e a classificação da doença são feitos pela avaliação visual e palpação da glândula. Em graus mais avançados do bócio, a tireoide pode apresentar nódulos, com fusão dos folículos tireoidianos, podendo haver obstrução da traqueia e esôfago e danos aos nervos faríngeos recorrentes. 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.[55]

Campos e colaboradores (2014)[12] publicaram uma metanálise com estudos brasileiros conduzidos entre 1997 e 2013 com o objetivo de avaliar o estado nutricional dos indivíduos relativo ao iodo, sendo observado melhora no Brasil durante os últimos anos, sobretudo pela política de iodação do sal e controle do bócio, a qual será discutida nos próximos tópicos.

Cretinismo 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 gravidade do *deficit* dos hormônios tireoidianos.[57]

Existem dois tipos de cretinismo: neurológico e mixedematoso. O cretinismo neurológico, forma mais comum do quadro, é caracterizado pelo *deficit* 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 tireoide não foram ainda esclarecidas, mas sabe-se que vários desses indivíduos nascem com as estruturas teciduais tireoidianas íntegras.

Toxicidade

O hipertireoidismo é um quadro de hiperatividade da tireoide, produzindo excessivamente hormônios tireoidianos. Após longos períodos de deficiência de iodo, a recuperação do estado nutricional por meio do aumento súbito da ingestão desse mineral, não necessariamente em quantidades suplementares, pode desencadear o hipertireoidismo. Esse fenômeno reflete uma resposta metabólica autônoma e sustentável da

glândula tireoide à deficiência prévia em iodo. Quando a profilaxia com esse elemento é introduzida nos primeiros estágios do processo de carência, o hipertireoidismo não é desenvolvido.[16]

Em contrapartida, populações com história de deficiência do mineral podem também desenvolver o hipotireoidismo induzido pelo iodo suplementado. A redução transitória na síntese de hormônios tireoidianos é descrita como efeito Wolff-Chaikoff e pode ser parcialmente explicada pela geração de várias substâncias inibidoras da atividade da peroxidase tireoidiana e, consequentemente, contribui para redução da síntese de hormônios tireoidianos.[35]

A extensão do risco de toxicidade depende, ainda, do tempo de ingestão excessiva de iodo e da gravidade da deficiência relativa a esse elemento nessa população. Os programas de suplementação de iodo devem ser cuidadosamente monitorados para evitar a presença de doenças causadas pelo excesso de iodo.[16]

A toxicidade de iodo também ocorre com a ingestão elevada desse elemento, geralmente pelo aumento do consumo de sal iodado pela dieta. Nesse caso, o risco de disfunção da tireoide é aumentado em indivíduos suscetíveis, cuja concentração de iodo na urina é maior que 200 µg/L.[16,35] 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 segurança.[48]

Como marcador bioquímico populacional, a concentração de iodo na urina considera toxicidade do mineral acima de 300 µg/L em crianças e 500 µg/L em mulheres grávidas. O consumo excessivo de iodo pode causar sintomas agudos de irritação no trato gastrintestinal, dor abdominal, náusea, vômito e diarreia, bem como sintomas cardiovasculares e cianose.[61] No hipertireoidismo, os sintomas crônicos são perda de peso, taquicardia, fraqueza muscular e calor da pele, sem a presença da oftalmopatia característica na doença de Graves.

Segundo o *Council for Responsible Nutrition*,[30] que estabeleceu os valores 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 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.

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.,[48]animais submetidos à deficiência em zinco e selênio ou apenas em zinco apresentaram efeitos negativos mais pronunciados sobre a glândula tireoide e, consequentemente, 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 concentrações normais de iodo em indivíduos portadores da doença, demonstraram ser esse 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 rastrear a tese de envolvimento multicarencial.[40]

Por outro lado, a deficiência de selênio causa redução da enzima glutationa peroxidase, enzima selenodependente. 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.[14,15] Concentrações elevadas 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 selênio.[38]

FONTES ALIMENTARES E RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DE IODO

No Brasil, não se dispõe de dados precisos do conteúdo de iodo em alimentos. As principais tabelas brasileiras de composição de alimentos, desenvolvidas pela Universidade de São Paulo (TBCA, 2019)[50] e pela Universidade Estadual de Campinas (TACO, 2011)[49], não dispõem de dados de iodo até o momento. Por esse motivo, frequentemente são utilizados dados estrangeiros na avaliação da ingestão de iodo pelos alimentos. No cenário internacional, o órgão americano FDA (Food and Drug Administration) e o Laboratório de Dados sobre Nutrientes da USDA (U.S. Departamento of Agriculture) produzem as bases de dados de composição de alimentos e suplementos alimentares mais completas.

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, uso de fertilizantes, proximidade do oceano, nutrição animal e vegetal) e conforme as características da obtenção do alimento (p. ex., colheita, processamento, fortificação e contaminação). O iodo está presente naturalmente na crosta terrestre, geralmente em maiores concentrações próximo ao oceano.[20]

Sal iodado, alimentos marinhos, 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. Alguns aditivos alimentares também podem conter iodo, como a eritrosina, um corante, e iodatos como condicionadores de massa em alguns assados produzidos comercialmente.[43]

Na Tabela 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.

Trabalhando com técnicas isotópicas de grande sensibilidade, Fávaro et al.[24] determinaram as concentrações de alguns micronutrientes de importância nutricional em dietas brasileiras, entre eles o iodo. Barreto et al.,[7] 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.

A biodisponibilidade de iodo pode ser influenciada por diversos fatores, como presença de substâncias bociogênicas na dieta, processamento, método e tempo de cocção do alimento. A perda de iodo pode variar de 7 a 51% de acordo com a forma de cozimento. As perdas menores são com fritura rasa por 1 minuto e as máximas são com cozimento sob pressão por 26 minutos. A fervura pode reduzir 40% do teor de iodo do alimento.[45]

TABELA 31.3 Conteúdo de iodo nos alimentos (µg de iodo/100 g de alimento)[29,41]

Conteúdo de iodo nos alimentos (µg de iodo/100 g de alimento)[29,41]

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
Bacon	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

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 flavonoides (soja), glicosídios cianogênicos (mandioca) e glicosinolatos (vegetais crucíferos), 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.[18]

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.[56]

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. Na Tabela 31.4, encontram-se as recomendações de iodo nas diferentes fases do desenvolvimento.

A recomendação usual de iodo segundo as DRI 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.[31]

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)[23]. 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 neonato.[55] Essa recomendação durante a gestação se deve ao fato de haver um aumento de aproximadamente 50% na produção de T_4 para manter a gestante eutireoidea e a transferência do hormônio tireoideano 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 gestação.[26]

TABELA 31.4 Recomendações de ingestão de iodo (µg/dia) em diferentes estágios de vida[26]

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

TABELA 31.4 Recomendações de ingestão de iodo (µg/dia) em diferentes estágios de vida[26]

Faixa etária	AI/EAR	RDA	UL
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 tolerado de ingestão diária; ND: não determinado. Valores expressos em µg/dia.

FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS COM SAIS DE IODO

A fortificação de alimentos com iodo foi a estratégia escolhida por diversos países para prevenir a deficiência desse mineral na população. 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. Em alguns países apenas o sal iodado é comercializado, em outros está opcionalmente disponível em áreas de risco. Na Austrália, Dinamarca e na Holanda, por lei, o pão é obrigatoriamente feito com sal iodado.

O sal adicionado de iodo foi usado pela primeira vez com sucesso na Suíça em 1920 e, aproximadamente ao mesmo tempo, nos Estados Unidos e na Nova Zelândia. Desde essa data, programas semelhantes foram implementados em outros países. No Brasil, a obrigatoriedade de iodação do sal para consumo humano foi decretada com a Lei n. 1.944 em 14 de agosto de 1953. Estima-se que 70% da população mundial use sal iodado (130 países).[13]

O sal é o alimento escolhido pelo Brasil e muitos outros países para suplementar iodo, pois tem o consumo comprovadamente grande e constante pela população, promove a absorção eficiente de iodo, não afeta as propriedades sensoriais dos alimentos e tem o processo de iodação de baixo custo e tecnologia relativamente simples.[13] Para a fortificação do sal, tem-se utilizado o iodeto ou iodato de potássio e/ou sódio com qualidade conforme os padrões do CODEX STAN 150-1985, para garantir que o iodo adicionado ao sal esteja disponível para utilização. O método mais comum de iodação é o de "mistura úmida", no qual uma solução fortificante (iodato) é pulverizada ou pingada ao sal e homogeneizada por um misturador.[54]

O método mais apropriado de suplementação com iodo dependerá da gravidade das desordens causadas pela deficiência do 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.

QUANTIDADE 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 OMS[23] publicou, em 1993, a quantidade 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.

As autoridades nacionais devem estabelecer os valores adequados de fortificação de iodo com as indústrias de extração e processamento de sal. Os regulamentos devem estipular os valores 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. 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 existentes.[39]

Valores de iodação em diferentes países variam conforme a qualidade do sal extraído (isto é, pureza, contaminantes, interferentes), sua forma de embalagem e os valores de consumo apurados, indo desde 20 µg de iodo por grama de sal, que corresponde a 34 g de KIO_3 (a molécula de KIO_3 contém 59,3% de iodo) para 1 tonelada de sal, a até 100 µg de iodo por grama de sal ou 170 g de KIO_3 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 KIO_3 por grama de sal.

Em 2013, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Anvisa/MS) publicou a Resolução RDC n. 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 sal, e não mais 20 a 60 ppm de iodo. Essa 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) pela OMS.[6]

Assim como a regulamentação, a fiscalização da quantidade de iodo no sal comercializado deve ser constantemente realizada. O programa Pro-Iodo, coordenado pelo Ministério da Saúde, é responsável pelo monitoramento do teor de iodo no sal, em parceria com a Anvisa e outras entidades. O último relatório publicado até o momento foi em 2017 e avaliou 157 municípios de 22 estados brasileiros.[6] O percentual de satisfatoriedade das amostras coletadas em 2017 foi de 93,2%. O indicador desse processo é de que 95% das amostras coletadas estejam de acordo com o Manual Técnico e Operacional do Pró-Iodo. O teor de iodo variou de 0 a 122,94 mg/kg de sal, com média de 26,78 mg/kg. Portanto, é necessário priorizar a fiscalização sanitária e medidas cabíveis nas empresas beneficiadoras de sal dos locais cujas amostras foram insatisfatórias, como São Paulo (SP), Olinda (PE), Porto Alegre (RS), Palmas (TO), Brasília (DF), Joaquim Gomes (AL), Jaraguá do Sul (SC), entre outras cidades. Manaus (AM) foi o município que apresentou amostras com teor de iodo abaixo do nível de detecção (zero), abaixo do limite de iodação (1 a 15 mg/kg) e acima do limite (> 45 mg/kg).

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 a 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. O número de países em que a deficiência de iodo é um problema de saúde pública diminuiu de 110, em 1993, para 25, em 2014, e 19 em 2017, apresentando redução progressiva ao longo dos anos. Entre 2012 e 2014, 19 novos

países atingiram o *status* adequado de iodo, incluindo Afeganistão, Austrália, Gana, Guatemala, Hungria, Mongólia, Nova Zelândia e Nova Guiné.[52] Em 2017 foi visto que mais países atingiram os valores esperados de ingestão, como Albânia, Dinamarca, Etiópia, Irlanda e Reino Unido. Em resumo, a situação global da deficiência de iodo melhorou muito, um grande sucesso da estratégia de iodação do sal que atinge globalmente cerca de 86% da população.[33] Uma publicação recente indicou ausência de países em deficiência grave de iodo desde 2007.[59]

Entretanto, a última estimativa global do Iodine Global Network em 2019 indicou aumento para 25 países de 172 avaliados, com ingestão insuficiente de iodo. Os locais adicionados nessa lista não haviam sido avaliados anteriormente, entre eles República da África Central, Estônia, Iraque, Lituânia, Marrocos e Noruega. Ressalta-se que a atualização desse mapeamento depende da realização de estudos representativos da população de cada país.[33]

Por outro lado, um novo panorama no perfil nutricional relativo ao iodo vem se estabelecendo na população mundial, em decorrência do aumento do consumo de sal. Atualmente, 13 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, esse era o contexto do Brasil, cuja concentração média de iodo na urina foi de 304 µg/L na população avaliada.[52] Contudo, de acordo com o novo *score* global publicado em 2017 e 2019, a população brasileira que foi analisada encontra-se adequada, com uma média de 276 µg/L.[32]

Uma revisão sistemática com estudos brasileiros indicou a preocupação crescente com a exposição excessiva ao iodo na população de São Paulo e, por outro lado, com a prevalência de deficiência de iodo em populações de baixa renda no estado de Minas Gerais.[12] A taxa de prevalência de deficiência de iodo calculada foi entre 24 e 32% em escolares da região Sudeste. Pela heterogeneidade dos dados publicados e métodos de avaliação do *status* de iodo, esse estudo não considerou todas as regiões do país e se concentrou principalmente no Sudeste.

As variações no estado nutricional relativo ao iodo entre as populações, regiões e até entre os anos depende das mudanças na dieta, fortificação de alimentos, características geográficas, econômicas e demográficas, disponibilidade de alimentos processados, consumo de alimentos biociogênicos, entre outros fatores.[12]

A legislação sobre a concentração 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 de indivíduos relativo ao iodo em todos os grupos da população mundial.[3]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham GE. The historical background of the Iodine Project. The Original Internist. 2005;12:57-66.
2. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The Extrathyronine Actions of Iodine as Antioxidant, Apoptotic, and Differentiation Factor in Various Tissues. Thyroid. 2013;23(8):938-46.
3. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. J Nutr. 2012;142:744-50.
4. Andersson M, et al. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24:1-11.
5. 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. 2007;10:1606-11.

6. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resultado do monitoramento do teor de iodo no sal destinado ao consumo humano. Brasília; 2017.
7. Barreto SAJ, et al. Análise nutricional e complementação alimentar de uma cesta básica derivada do consumo. Revista Saúde Pública. 1998;32:29-35.
8. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook. Oxford University Press; 1997. p. 416-9.
9. Bhasin SK. Prevalence of iodine deficiency as determined by urinary iodine excretion and by goitre survey in urban slum of east Delhi. Ann Nutr Metab. 2001;45:39.
10. 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.
11. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. New Engl J Med. 1994;331:847-53.
12. Campos R de O, Barreto IDS, Maia LR de J, Rebouças SCL, Cerqueira TL de O, Oliveira CA, 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. 2015;59(1):13-22.
13. Charlton K, Skeaff S. Iodine fortification: why, when, what, how, and who? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Nov;14(6):618-24.
14. Contempré B, et al. Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats. Endocrinology. 1993;132:1866-8.
15. 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. 2004;145:994-1002.
16. De Benoist B, et al. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. Food Nutr Bull. 2008;29:195-202.
17. Durrani AM. Iodine deficiency disorder – a study on prevalence, problems and perspective among adolescent girls. Ann Nutr Metab. 2001;45:40.
18. Eisenbrand G, Gelbke HP. Assessing the potential impact on the thyroid axis of environmentally relevant food constituents/contaminants in humans. Arch Toxicol. 2016 Aug;90(8):1841-57.
19. 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. 2000;71:59-66.
20. Ershow AG, Skeaff SA, Merkel JM, Pehrsson PR. Development of Databases on Iodine in Foods and Dietary Supplements. Nutrients. 2018 Jan 17;10(1):E100.
21. FAO. The State of World Fisheries and Aquaculture 2018 – Meeting the sustainable development goals. Rome. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. FAO/WHO expert consultation. Iodine. In: FAO/WHO (ed.). 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.
23. FAO/WHO. Expert consultation on human vitamin and mineral requirements. Disponível em: http://www.fao.org/es/ESN/Vitmi/vitmi.html.
24. Fávaro DIT, et al. Determination of various nutrients and toxic elements in different Brazilian regional diets by Neutron activation analysis. J Trace Elements Med Biol. 1997;11:129-36.
25. Fischer AJ, Lennemann NJ, Krishnamurthy S, et al. Melhoria das Defesas Antivirais da Mucosa Respiratória pela Oxidação do Iodeto. Revista Americana de Células Respiratórias e Biologia Molecular. 2011;45(4):874-81.
26. Glinoer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18:133-52.
27. Goemann IM, et al. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: an overview. Endocr Relat Cancer. 2017 Nov;24(11):R367-R385.
28. Goldfeder RT. Tireoide e nutrição. In: Silva SMC, Mura JDP. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. 2. ed. São Paulo: Roca; 2010. p.1064-74.
29. Hands ES. Nutrients in food. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 315p.
30. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety – a summary review. Council for Responsible Nutrition; 1997. 20p. Disponível em: www.crnusa.org. Acesso em: 18 nov. 2019.
31. [IOM] Institute of Medicine. Estados Unidos. Iodine. In: Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molibdenum, nickel, silicon and vanadium. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001. Disponível em: http://www.nap.edu. Acesso em: 18 nov. 2019.
32. Iodine Global Network. Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2017 in the general population and in pregnant women (PW). Zurich, Switzerland: IGN; 2017.
33. Iodine Global Network. The Iodine Global Network. Global scorecard of iodine nutrition in 2019 in the general population based on school-age children (SAC). Zurich, Switzerland: IGN; 2019.
34. Küpper FC, et al. Iodine uptake in laminariales involves extracellular, haloperoxidase-mediated oxidation of iodide. Planta. 1998;207:163-71.
35. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol. 2014 March;10(3):136-42.
36. Lotfi M, et al. Micronutrient fortification of foods. Current practices, research, and opportunities. In: The Micronutrient Initiative – MI; 1996. p. 43.
37. Luo J, Hendryx M, Dinh P, He K, et al. Association of Iodine and Iron with Thyroid Function. Biol Trace Elem Res. 2017 Sep;179(1):38-44.

38. 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. 2002 Oct;16(5):531-7.
39. Mannar MGV, Dunn JT. Salt iodization for the elimination of iodine deficiency. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders – ICCIDD/MI/UNICEF/WHO publication; 1995. 126p.
40. Moreno-Reyes R, et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. Am J Clin Nutr. 2003 Jul;78(1):137-44.
41. 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.
42. Noguera A. Eliminar la deficiencia de yodo: un reto de fin de siglo. Bol Oficina Sanit Panam. 1994 Dec;117(6):483-95.
43. Perhsson PR, et al. Iodine in food- and dietary supplement–composition databases. Am J Clin Nutr. 2016 Sep;104 (Suppl 3):868S-76S.
44. Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL). Universidade Federal de Pelotas e Universidade Federal do Rio Grande. Pelotas; 2016.
45. Rana R, Raghuvanshi RS. Effect of different cooking methods on iodine losses J Food Sci Technol. 2013 Dec;50(6):1212-6.
46. Remer T, Neubert A, Manz F. Increased risk of iodine deficiency with vegetarian nutrition. Br J Nutr. 1999 Jan;81(1):45-9.
47. Rohner F, et al. Biomarkers of nutrition for development – Iodine review. J Nutr. 2014 Aug;144(8):1322S-1342S.
48. Ruz M, et al. Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. J Nutr. 1999 Jan;129(1):174-80.
49. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO). Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA) da UNICAMP Versão 4.0. Campinas; 2011. Disponível em: http://www.nepa.unicamp.br/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?arquivo=taco_4_versao_ampliada_e_revisada.pdf. Acesso em: 14 out. 2019.
50. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.0. São Paulo; 2019. Disponível em: http://www.fcf.usp.br/tbca. Acesso em: 14 out. 2019.
51. Tang J, et al. Racial disparities of differentiated thyroid carcinoma: clinical behavior, treatments, and long-term outcomes. World J Surg Oncol. 2018 Mar 5;16(1):45.
52. UNICEF. UNICEF Data: Monitoring the situation of children and women. New York: United Nations Children's; 2008. Fund. Disponível em: http://data.unicef.org/nutrition/iodine. Acesso em: 14 out. 2019.
53. Winkler R, Griebenow S, Wonisch W. Effect of iodide on total antioxidant status of human serum. Cell Biochem Funct. 2000 Jun;18(2):143-6.
54. World Health Organization. Fortification of food-grade salt with Iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 2018.
55. 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; 2007.
56. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. 1996:49-68.
57. 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, Switzerland: WHO; 2007.
58. Zimmermann MB. Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. J Nutr. 2004 Jul;134(7):1673-7.
59. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):286-95.
60. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. The iodine deficiency disorders. Lancet. 2008 Oct 4;372(9645):1251-62.
61. Zimmermann MB. Iodine requirements and the risk and benefits of correcting iodine deficiency in populations. J Trace Elem Med Biol. 2008;22(2):81-92.
62. Zygmunt A, Zygmunt A, Karbownik-Lewińska M, Lewiński A. Can thyroid size still be considered as a useful tool for assessing iodine intake? Ann Agric Environ Med. 2015;22(2):301-6.

CAPÍTULO 32

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 macronutrientes,[60]formação de tecidos e ossos, além de processos reprodutivos.[44] Sua função está relacionada com as enzimas, sendo as principais metaloenzimas: arginase, glutamina sintetase, manganês superóxido dismutase e piruvato carboxilase.[60] O mineral é considerado um ativador não específico de enzimas que necessitam de íons divalentes.[3] Essas metaloenzimas são fundamentais para os sistemas imunológico, reprodutivo e digestivo, o crescimento ósseo, o metabolismo celular e a proteção contra espécies reativas de oxigênio.[60] Mesmo sendo bem distribuído na natureza, o manganês nunca é encontrado em seu estado metálico, sendo as valências mais encontradas +2, +3 e +7.[44]

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 deficiência de ferro pode levar a intoxicação por manganês com o tempo, pois como ambos competem pelos mesmos transportadores, a deficiência de ferro pode levar ao acúmulo de manganês.[32]

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 humanos.[3] 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%. As concentrações mais elevadas são encontradas nos rins, fígado, pâncreas, ossos, adrenal e glândula pituitária.[42] 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 ativo,[21] mas a difusão passiva também tem sido sugerida com base em estudos que indicam que a absorção do manganês ocorre por um processo não saturável.[4] Um efeito do gênero na absorção e retenção de manganês foi observado por Finley et al.,[16] no qual 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 ferro.[16]

Diversos fatores afetam a absorção do manganês, sendo os principais: fonte de carboidratos da dieta, presença de fitato e proteína animal e conteúdo 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 alta.[17] Um estudo para investigar com maior profundidade 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).[56]

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 fósforo.[60] 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 transportados,[48]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 retenção.[20] 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 cérebro.[60]

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 manganês.[55]

O mineral 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 qual é a quantidade necessária de manganês, uma vez que estudos com animais deficientes sugerem que o magnésio poderia substituí-lo em muitos dos seus papéis regulatórios, dada sua similaridade química com o manganês, como na piruvato carboxilase, com pouco ou nenhum prejuízo na atividade catalítica da enzima.[51] 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 glicosaminoglucanos. 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.,[36] 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.

Pelo fato de o manganês estar relacionado com o metabolismo da glicose e regulação da insulina, diversos estudos têm sido conduzidos buscando investigar a relação do manganês com o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Forte et al., compararam as concentrações de dez metais, incluindo o manganês, em indivíduos com diabetes tipo 1, tipo 2 e sem a doença. As concentrações de manganês estavam reduzidas no grupo com diabetes tipo 2 comparado com o grupo controle.[18]

Além disso, existem evidências de estudos com animais e células mostrando um potencial papel inflamatório do manganês, com o aumento da produção de citocinas como IL-6 e TNF-a, e o estímulo da via do NF-kB pelo manganês. Outros estudos com humanos mostraram que o manganês está associado com alterações no padrão de metilação do DNA.[37] Um estudo conduzido por Kresovich et al., com homens idosos, avaliou a relação do consumo de manganês com marcadores inflamatórios e epigenéticos. No quartil mais alto de ingestão de manganês as concentrações de IL-1β foram 46% maior, as de IL-6 foram 52% maior e as de IL-8 foram 32% maior quando comparadas com o menor quartil de ingestão. Os autores sugerem que dietas com quantidades acima da recomendada de manganês podem levar a uma inflamação subclínica.[37]

Outro aspecto relevante seria o papel de altas doses do manganês no controle da apoptose e citotoxicidade. Estudos *in vitro* foram conduzidos mostrando que células de câncer de próstata têm seu crescimento reduzido e apoptose induzida após serem expostas a altas concentrações de manganês. Sendo a apoptose essencial para o controle do crescimento de tumores, o manganês poderia ser utilizado em combinação com outros quimioterápicos no tratamento do câncer de próstata.[28]

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 câncer[58]. O desequilíbrio na produção de radicais livres está presente na etiologia de diversas doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, diabetes melito, 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.[58,59,62]

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 glutationa 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 extracelular.[30] 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-terminal.[59]

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 (rs4880), resultando na

alteração de uma alanina por uma valina na posição 9 da proteína final. Essa alteração afeta a estrutura secundária da proteína e, consequentemente, o transporte da proteína para a mitocôndria.[54,59]

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 carotenoides.[58] Em outra metanálise de dez estudos, também do tipo caso-controle, para câncer de próstata, Wei et al.[59] 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 doenças, como asma, esquizofrenia, diabetes melito 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 asma.[30] Para suscetibilidade em desenvolver esquizofrenia, um estudo conduzido com população de Xhosa, na África, também não encontrou nenhuma associação significativa em ter o genótipo polimórfico e maior risco de desenvolver esquizofrenia.[29]

Diferentemente dos estudos anteriores, foi observada uma associação entre o polimorfismo Val-9Ala e desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 em japoneses residentes na América. Nakanishi et al.[41] 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 homozigoto Val/Val. Esse estudo foi o primeiro a encontrar a relação entre o polimorfismo Val-9Ala e risco para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2.[41]

Foi encontrada uma relação 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, o aumento da expressão 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 animal.[12]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.[45] 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 eletrofluorese 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 gioblastoma.[43]

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-E.[47]

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 manganês.[31] 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 E.[54]

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 genes.[11]

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 mama.[10]

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/dia.[15]

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 32.1 Conteúdo de manganês em alimentos[25]

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
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

TABELA 32.1 Conteúdo de manganês em alimentos[25]

Alimentos	Peso (g)	Manganês (mg)
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 *diet*	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
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

TABELA 32.1 Conteúdo de manganês em alimentos[25]

Alimentos	Peso (g)	Manganês (mg)
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

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/dia.[50]

Diversos estudos citam que o conteúdo de manganês em 1 L de chá-preto era cerca de 1,8 a 5,2 mg de manganês.[31] 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 plasmáticas.[60] 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 linfócitos.[60]

TABELA 32.2 Ingestão de referência para o manganês[13]

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 manganês[13]

Idade	Quantidade
Recém-nascidos	
0 – 12 meses	Não foi possível estabelecer
Crianças	

TABELA 32.3 Valor superior tolerável de ingestão (UL) para o manganês[13]

Idade	Quantidade
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

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.[44]utilizando espectroscopia de absorção atômica variaram de 2,29 a 5,67 μg/L nos eritrócitos e de 0,97 a 3,01 μg/L, com uma média de 1,82 μg/L no plasma. No sangue total, os valores tiveram média de 9,03 μg/L.

Contudo, como a meia-vida do manganês no sangue é de apenas 2h, não é recomendado utilizar o sangue para avaliar o estado nutricional relativo ao manganês.[42] Outro compartimento biológico utilizado em alguns estudos é a saliva. Foi observado que as mudanças na concentração do manganês na saliva eram semelhantes às mudanças no soro, mas como essa variação era muito grande, a saliva também não é o melhor compartimento.[42] Uma opção razoável seria cabelo e unhas, mas um cuidado deve ser tomado para purificar as amostras e evitar contaminação externa. Uma das melhores opções seria a concentração óssea de manganês, uma vez que a meia vida é de aproximadamente 9 anos. As metodologias utilizadas para determinar a concentração de manganês nos ossos são ressonância magnética por imagem e análise de ativação neutrônica.[42]

Mesmo o manganês no sangue não sendo considerado o melhor biomarcador por alguns autores, outros estudos ainda utilizam esse marcador para avaliar a exposição crônica ao manganês.[22]

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 fluorometria.[3] 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).

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 epilepsia.[55] Além disso, a deficiência em manganês interfere no desenvolvimento ósseo de várias espécies. Alguns estudos mostraram que a deficiência em manganês resulta em hipocolesterolemia, provavelmente porque o nutriente é necessário em várias etapas da biossíntese do colesterol,[38]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.

Baixas concentrações plasmáticas de manganês foram encontradas em mulheres com osteoporose. Além disso, a densidade mineral óssea aumentou quando minerais traços, como o manganês, foram adicionados a dietas ou suplementos de cálcio.[20]

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 manganismo.[40]

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 mineral.[29] 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 seletiva.[40] A exposição crônica ao manganês por soldadores também mostrou a redução do volume cerebral nas regiões do cerebelo e do globo pálido, o que se correlaciona com *deficits* cognitivos e neurocomportamentais.[7]

Devido ao excesso de manganês estar relacionado com *deficit* cognitivo e problemas neurológicos, alguns estudos foram conduzidos com o objetivo de relacionar o excesso de manganês com o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Foi observado um desequilíbrio de alguns elementos-traço, como zinco e cobre, em pacientes com a doença. Um estudo mostrou que a alta concentração de manganês no cérebro pode estar associada com declínio cognitivo e aumentar o risco para a doença. Além disso, o excesso do mineral pode prejudicar processos de aprendizado e memória.[39]

Apesar de se falar em toxicidade por inalação do pó de manganês, 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.[61] mostrou que crianças de 10 anos de idade, consumindo água com 793 μg Mn/L de manganês apresentaram prejuízo cognitivo (300 μg/L é o limite para a Agência Americana de Proteção Ambiental). 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 *deficit* 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.[26,33]

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, podem apresentar 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 transferrina.[1] 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.[9,23]

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 tais problemas neurológicos 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 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 conclusivos.[53]

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 manganês.[60] 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 elevadas 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 RCIU.[57]

Além dos problemas neurológicos, o excesso de manganês pode estar associado com problemas cardíacos. Foi observado que a exposição ao manganês inibe a contração do miocárdio, dilata as veias e induz a hipotensão. Entretanto, os mecanismos moleculares da toxicidade cardíaca causada pelo excesso de manganês ainda precisam ser esclarecidos.[42] As opções de tratamento clínico para toxicidade por manganês inclui retirar o indivíduo do ambiente tóxico, realizar terapia com quelantes e suplementação com ferro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aschner M, et.al. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. Neuromol Med. 2009:11:252-66.
2. Baly DL, Curry DL, Keen CL, et al. Dynamics of insulin and glucagon release in rats: influence of dietary manganese. Endocrinology. 1985;115:1734-40.
3. Baruthio F, et al. Determination of manganese in biological materials by electrothermal atomic absorption spectrometry: a review. Clin. Chem. 1988;34:227-34.
4. Bell JG, 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. 1989;26:387-98.
5. Bender D, Bender E. Nutrition, a reference handbook. Oxford University Press, 1997. 573p.
6. Burlet E, Jain SK. Manganese supplementation reduces high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. J. Biol. Chem. 2013;288:6409-16.
7. Chang Y, et al. Decreased brain volumes in manganese-exposed welders. Neurotoxicology. 2013;37:182-9.

8. Davidsson L, et al. The effect of individual dietary components on manganese absorption in humans. Am. J. Clin. Nutr. Bethesda. 1991;54:1065-70.
9. Davis CD, et al. Varying levels of manganese and iron affect absorption and gut endogenous losses of manganese by rats. J. Nutr. 1992;122:1300-8.
10. Dhar SK, Clair DK. St. Manganese superoxide dismutase regulation and cancer. Free Rad. Biol. Med. 2012;52:2209-22.
11. Dhar SK, 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. 2010;285:9835-46.
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. 2009;23:2459-66.
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. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989.
15. Fávaro DI, 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. 2000;244(1):241-5.
16. Finley JW, et al. Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. Am. J. Clin. Nutr. 1994;60:949-55.
17. Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. Am. J. Clin. Nutr. 1999;70:37-43.
18. Forte G, et al. Blood metals concentration in type I and type II diabetics. Biol. Trace Elem. Res.2013;156:79-90.
19. Freeland-Graves J, Lin PH. Plasma uptake of manganese as affected by oral loads of manganese, calcium, milk, phosphorous, copper and zinc. J. Am. Coll. Nutr.1991;10:38-43.
20. Freeland-Graves JH, Turnlund JR. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for manganese and molybdenum dietary recommendations. J. Nutr.1996;126:2435S-40S.
21. Garcia-Aranda JA, et al. In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. J. Nutr. 1983;113:2601-7.
22. Ge X, et al. Manganese in blood cells as an exposure biomarker in manganese-exposed workers healthy cohort. J. Trace Elem. Med. Biol. 2018;45:41-7.
23. Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. Neurotoxicology. 1999;20:205-12.
24. Guthrie HA, Picciano MF. Human nutrition. Mosby, 1995. p. 324-7
25. Hands ES. Nutrients in food. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 315p.
26. Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2008;11(3):289-96.
27. Hathcock JN. Vitamin and mineral safety – a summary review. Council for Responsible Nutrition, 1997, 20p.
28. Hernroth B, et al. Manganese inhibits viability in prostate cancer cells. Anticancer Res. 2018;38:137-45.
29. 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. 2007;31:664-72.
30. Holla LI, et al. Functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene in patients with asthma. Clin. Biochem. 2006;39:299-302.
31. Hope SJ, et al. Influence of tea drinking on manganese intake, manganese status and leucocyte expression of MnSOD and cytosolic aminopeptidase P. Eur. J. Clin. Nutr. 2006;60:1-8.
32. Horning K, et al. Manganese is essential for neuronal health. Ann.Rev. Nutr. 2015;35:13.1-13.38.
33. Iinuma Y, et al. Whole-blood manganese levels and brain manganese accumulation in children receiving long-term home parenteral nutrition. Pediatr. Surg. Int. 2003;19(4):168-72.
34. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. Neurology. 2005;64:2021-8.
35. Kim Y, et al. Manganese concentration is elevated in iron deficiency anemia patients, whereas globus pallidus signal intensity is minimally affected. Neurotoxicology. 2005;27:107-11.
36. Koh ES, 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. 2014;14:24.
37. Kresovich JK, et al. The inflammatory potential of dietary manganese in a cohort of elderly men. Biol. Trace Elem. Res. 2018;183:49-57.
38. Krishna G, et al. Enzymatic conversion of farnesyl pyrophosphate to squalene. Arch. Biochem. Biophys. 1966;114:200-15.
39. Ling J, et al. Identifying key genes, pathways and screening therapeutic agents for manganese induced Alzheimer disease using bioinformatic analysis. Medicine. 2018;97(22):e10775.
40. Martinez-Finley EJ, et al. Mn neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. Free Rad. Biol. Med. 2013;62:65-75.
41. 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. 2008;81:381-5.
42. O'Neal SL, Zeng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. Curr. Environm. Health Rep. 2015;2:315-28.

43. Park C, et al. Tissue expression of manganese superoxide dismutase is a candidate prognostic marker for glioblastoma. Oncology. 2009;77:178-81.
44. Pleban PA, Pearson KH. Determination of manganese in whole blood and serum. Clin. Chem. 1979;25(11):1915-8.
45. Quirós I, et al. Upregulation of manganese superoxide dismutase (SOD2) is a common pathway for neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. Int. J. Cancer. 2009;125:1497-504.
46. Reino Unido. Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Londres: HSMO, 1991.
47. Roy H, et al. Molecular genetics of atherosclerosis. Hum. Genet. 2009;125:467-91.
48. Sandstrom, B. Dose dependence of zinc and manganese absorption in man. Proc. Nutr. Soc. 1992;51(2):211-8.
49. Scientific Committee For Food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Luxembourg: Commission of the European Communities, 1993.
50. Scientific Committee For Food. Opinion of the Scientific Committee for Food on the tolerable upper intake level of manganese. Luxembourg: Commission of the European Communities, 2000, p. 1-11.
51. Scrutton MC, et al. Pyruvate carboxylase. Bound metal content of the vertebrate liver enzyme as a function of diet and species. J. Biol. Chem.1972;25(247):330513.
52. Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9.ed. Williams & Wilkins, 1998. p. 289-92.
53. Sidoryck-Wegrzynowiczm M, et al. Manganese disrupts astrocyte glutamine transporter expression and function. J. Neurochem. 2009;110:822-30.
54. St. Clair, D. Manganese superoxide dismutase genetic variation and regulation. J. Nutr. 2004;134:3190S-1S.
55. Takeda A. Manganese action in brain function. Brain Res. Rev. 2004;41:79-87.
56. Thompson K, et al. The influence of high iron diet on rat lung manganese absorption. Toxicol. Apllied Pharmacol. 2006;210:17-23.
57. Vigeh M, et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. Reprod. Toxicol. 2008;25:219-23.
58. Wang S. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) Val-9Ala polymorphism and cancer risk. Eur. J. Cancer. 2009;45:2874-81.
59. Wei B, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism and prostate cancer risk: a meta analysis. J. Nanjing Med. Univ. 2009;23(5):340-6.
60. Wood RJ, et al. Manganese and birth outcome. Nutr. Rev. 2009;67:416-20.
61. Wasswerman GA, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. Environ. Health Perspect. 2006;114:124-9.
62. Zejnilovic J, et al. Association between manganese superoxide dismutase polymorphism a Cnd risk of lung cancer. Cancer Genet. Citogenet. 2009;189:1-4.

CAPÍTULO **33**

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 para 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 cognitivas.[36] 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(OH3) – 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 aquosas.[2] Esses produtos teoricamente poderiam conferir estabilidade às moléculas ricas em dióis, como polissacarídios 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,[11,16,46] 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 roedores.[29] 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 D[21]. 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 boro,[36] 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.[10,22]

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.[10,48]

Um estudo[2] 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.[20,47]

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] Hakki 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*.[35] Os fosfoinositídeos, as glicoproteínas e os glicolipídios 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 membrana.[17] 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 adenosina.[45] O fosfato de adenosina e a S-adenosilmetionina possuem uma afinidade pelo boro maior que qualquer outro ligante de boro presente em tecidos animais.[44] Cerca de 95% da S-adenosilmetionina é convertida em S-adenosil-homocisteína, que é importante para a metilação de DNA, RNA, proteínas, fosfolipídios, hormônios e neurotransmissores.[30]

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-homocisteína.[35]

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 boro.[41] 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 celular.[49]

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 tratamento com 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 celular.[38] Em um outro estudo realizado em avestruz,[50] observou-se efeitos positivos do boro no cérebro e em seu desenvolvimento. A estrutura histológica do cérebro destes animais mostrou um aumento no desenvolvimento de células neurais com a administração de 160mg/L de boro adicionado à água. Também se observou inibição de apoptose no cérebro. Tem sido especulado que os efeitos do boro no cérebro sejam em função da alteração de membrana que afeta a transmissão dos impulsos nervosos.

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 induzida.[9] 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 urina,[24] 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 boro (3 mg/dia).[35]

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 dieta.[24] 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/mL.[39]

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 boro/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, respectivamente.[6]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 desse elemento no plasma ou soro.[51]

Baixas concentrações de boro nos cabelos e nos solos têm sido associadas com a doença de Kashin-Beck em regiões da China.[15,42]Estudos sugerem que a deficiência em boro prejudica o metabolismo de cálcio e de energia e as funções cerebral e imune.[37]

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.[10,23] A Tabela 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.[27] 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 33.2).

Outra recomendação existente é a proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual estabelece a ingestão tolerável de 0,4 mg de boro/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 clara.[51] 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 adultos.[14]

TABELA 33.1 Conteúdo de boro em alimentos[1]

Alimentos	Boro (µg/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

TABELA 33.1 Conteúdo de boro em alimentos[1]

Alimentos	Boro (µg/g)
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 *cottage*	0,19
Leite	0,23
Ovo	0,12
Arroz	0,32
Aveia	0,1
Flocos de milho	0,92
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 33.2 Limite máximo tolerável de ingestão (UL) para boro[25]

Idade	Quantidade
Bebês	
0 – 12 meses	Não foi possível estabelecer
Crianças	
1 – 3 anos	3 mg/dia

TABELA 33.2 Limite máximo tolerável de ingestão (UL) para boro[25]

Idade	Quantidade
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

Relatórios divulgados em vários lugares do mundo apresentaram dados de efeitos adversos da alta ingestão de boro por meio da água potável.[40]

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 toxidade.[13]

Em recente estudo realizado em filhotes de avestruz,[26] avaliou-se a capacidade antioxidante e a modulação de apoptose com administração de diferentes doses de ácido bórico. Observou-se que no grupo que recebeu doses menores de ácido bórico (até 160mg/L de água) houve um aumento da expressão de genes antioxidantes; já no grupo exposto a altas doses (mais que 640 mg/L de água), houve promoção de apoptose celular e redução da capacidade antioxidante, mostrando assim efeitos adversos nas altas dosagens.

Já, em um estudo realizado em humanos, um grupo de homens expostos a elevadas concentrações desse elemento devido à fabricação de ácido bórico na Turquia, não foram observados, por meio dos biomarcadores de reprodução, indícios de toxicidade, apesar da elevada concentração de boro no sangue (223,89 ± 69,49 ng/g).[7]

OUTRAS AÇÕES DO BORO QUE ESTÃO SENDO ESTUDADAS

Entre as ações do boro mais estudadas está a sua participação na homeostase óssea. Hakki et al.[19] 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. Nessas 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. Essas propriedades foram relatadas após um estudo epidemiológico que encontrou uma associação inversa entre a ingestão dietética de boro e câncer de próstata.[8] 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.[3,4,5,12,40] 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,[28,33,40] e regiões onde o solo e a água são ricas em boro estão relacionadas com baixos riscos de diversos tipos de câncer, incluindo próstata, mama, cervical e pulmonar.[43]Kokmaz et al. [28] sugerem que as altas quantidades de boro na água possam ajudar a inibir a transformação do papilomavírus humano (HPV), o que poderia reduzir a incidência de câncer cervical.

Em relação ao câncer de pulmão, um estudo de 10 anos (1995-2005),[31] conduzido na Universidade do Texas no Centro de Câncer, encontrou associação inversa entre a ingestão de boro e câncer de pulmão em mulheres. Uma das explicações propostas pelos autores para redução do câncer de pulmão com a ingestão de maiores teores de boro é que este elemento possa aumentar o estradiol que competirá pelos receptores de estrógeno com hidrocarbonetos aromáticos policíclicos da fumaça de cigarro, reduzindo assim o potencial carcinogênico destes hidrocarbonetos.

Outro aspecto que tem sido relacionado ao *status* de boro é sua paticipação na modulação de hormônios esteroides. No estudo de Naghii et al.[33] 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.[13,33]

Alguns estudos têm apontado para uma ação anti-inflamatória dos compostos de boro.[33,36] Tal efeito anti-inflamatório parece ter ação terapêutica na osteoartrite (OA). Pesquisadores ao analisarem a relação entre boro e a prevalência de OA ao redor do mundo, descobriram que em áreas onde a ingestão de boro é menor que 1 mg/dia, a incidência estimada de OA foi de 20% a 70%. Já em regiões, em que a ingestão usual de boro foi de 3 a 10 mg/dia, a incidência de artrite variou de 0 a 10%.[32] Em um estudo piloto de 8 semanas,[32] pacientes com OA foram distribuídos em 2 grupos, um grupo de formas leve e moderada de OA (G1) e o outro grupo de forma grave de OA(G2). O G1 recebeu 6 mg/dia de suplemento de boro enquanto o G2 recebeu 12 mg/dia. A redução dos níveis de dor foi de 62,5% no G1 nas primeiras 4 semanas e 70,8% nas 8 semanas, com eliminação do uso de analgésicos ao final do estudo. No G2, a redução nos níveis de dor foi de 47,9% em 4 semanas e 64,5% em 8 semanas, e ao final do estudo 75% dos participantes já haviam eliminado medicação analgésica. Assim, os resultados parecem promissores para o tratamento de OA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson DL, et al. Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, Cl, and NaCl in foods. J. Food Comp. Anal. 1994;7:59-82.
2. Armstrong TA, Spears JW. Effect of dietary boron on growth performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows. J. Anim. Sci. 2001;79:3120-7.
3. Barranco WT, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell pro-liferation. Cancer Lett. 2004;(216):21-6.
4. Barranco WT, Eckhert CD. Cellular changes in boric acid-treated DU145prostate cancer cells. Br. J. Cancer. 2006;94:884-90.

5. Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluation of ecological and in vitroeffects of boron on prostate cancer risks (United States). Cancer Causes Cont. 2007; 18:71-7.
6. Barr RD, et al. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. J. Lab. Clin. Med. 1993;121:614-9.
7. Basaran N, Duydu Y, Bolt HM. Reproductive toxicity in boron exposed workers in Bandirma, Turkey. J. Trace Elem. Med. Bio. 2012;26:165-7.
8. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Dietary boron intake and prostate cancer risk. Oncol. Rep. 2004;11:887-92.
9. Da Silva FJ, Williams RJ. The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life. Oxford: Clarendon Press, 1991. p. 58-63.
10. Dinca L, Scorei R. Boron in human nutrition and its regulations use. J. Nutr. Ther. 2013;2:22-9.
11. Eckhert CD. Boron stimulates embryonic trout growth. J. Nutr., 1998;128:2488.
12. Elegbede AFMS. Thesis Boric acid inhibits cell growth and induces apoptosisin 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:e135.
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. 2004;9-10:1-22.
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. 2003;25:267-80.
16. Fort DJ, et al. Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development in Xenopuslaevis. J. Nutr. 1999;129:2055.
17. Goldbach HE, 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 SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T-3-E1). J. Trace Elem. Med. Biol. 2010 Outubro 4;24:243-50.
19. Hakki SS. 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. J. Trace Elem. Med. Biol. 2015;29:208-15.
20. Hosmane NS. Ed. Boron Science: New Technologies and Applications. Dekalb, USA: CRC Press, 2011.
21. Hunt CD. Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron. J. Trace Elem. Exp. Med.1996;9:185-215.
22. Hunt CD. Boron. In: Encyclopedia of dietary supplements. 2.ed. New York, London: Informa Healthcare, 2010. p. 82-90.
23. Hunt CD. Dietary boron: Progress in establishing essential roles in human physiology. J. Trace Elem. Exp. Med. 2012;26:157-60.
24. Hunt CD, 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. 1997;65:803-13.
25. [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, p. 510-21. Disponível em: http://www.nap.edu.
26. Khaliq H, et al. Boron affects the development of the kidney through modulation of apoptosis, antioxidant capacity, and Nrf2 pathway in the African ostrich chicks. Biol. Trace Elem. Res. 2018;186(1):226-37.
27. Korkmaz M, et al. Estimation of human daily boron exposure in a boron-rich área. Br J Nutr. 2007;98(3):571-5.
28. 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. 2007;22:17-25.
29. 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. 1999;12:235.
30. Loenen WAM. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything? Biochem.Soc. Trans. 2006;34:330-3.
31. Mahabir S, et al. Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. Am. J. Epidemiol. 2008;167(9):1070-80.
32. Miljkovic D, et al. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition. J. Diet Suppl. 2009;6(3):211-26.
33. Naghii MR, et al. Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines. J. Trace Elem. Med. Biol. 2011;25:54-8.
34. Nielsen FH. Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats. J. Trace Elem. Med. Biol. 2009;23:204-13.
35. Nielsen FH. Micronutrients in parenteral nutrition: boron, silicon, and fluoride. Gastroenterology. 2009;137:S55-S60.
36. Nielsen FH. The emergence of boron nutritionally important throughout the life cycle. Nutr. 2000;16:512-4.
37. Nielsen FH, Penland JG. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. Environ. Health Perspect.1994;102:59-63.
38. Nielsen FH, Penland JG. Boron deprivation alters rat behavior and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. Nutr. Neurosci. 2006;9(1-2):105-12.
39. Nielsen FH, Penland JG. 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. 1999;12:251-61.

40. Nielsen FH. Update on human health effects of boron. J. Trace Elem. Med. Biol. 2014;28:383-7.
41. 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. 2004;16:331-41.
42. Peng X, et al. Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease. Biol. Trace Elem. Res. 2000;77:193-7.
43. Pizzorno L. Nothing boring about boron. Integr. Med. (Encinitas). 2015;14(4):35-48.
44. Ralston NVC, Hunt CD. Diadenosine phosphates and S-adenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis. Biochim. Biophys. Acta. 2001;1527:20-30.
45. Ricardo A, et al. Boratemineralsstabilize ribose. Science. 2004;303:196.
46. Rowe RJ, Eckhert CD. Boron is required for zebrafish embryogenesis. J. Exp. Biol. 1999;202:1649-54.
47. Scorei R. Regulation of therapeutic potential of boroncontaining compounds. In: Kretsinger H, Uversky VN, Permyakov EA. (eds.). Encyclopedia of Metalloproteins. Springer, 2013.
48. Scorei RI, Rotaru P. Calcium fructoborate – potential antiinflammatory agent. Biol. Trace Elem. Res. 2011;143(3):1223-38.
49. Shin K-W, et al. Rhamnogalacturonan II from the leaves of Panaxginseng C.A.Meyer as a macrophage Fc receptor expression-enhancing polysaccharide. Carbohydrate Res. 1998;307:97-106.
50. Tang J, et al. Effect of boric acid supplementation on the expression of BDNF in African ostrich chick brain. Biol Trace Elem. Res. 2016;170(1):208-15.
51. World Health Organization. International programme on chemical safety. In: Environmental health criteria 204 boron. Geneva: World Health Organization,1998.

CAPÍTULO 34

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 µg/kg e os alimentos, de modo geral, entre 20 e 590 µg/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 celular.[63]Ainda, acredita-se que o cromo hexavalente possa causar aumento do estresse oxidativo em muitos tipos de células.[11,55] 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^{-}). Isso resulta em alteração na atividade das enzimas envolvidas na destoxificação, pois o cromo hexavalente pode ser capaz de inibir a glutationa redutase.[21,32]

A forma trivalente é mais estável e, geralmente, encontra-se nas plantas, 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 oligopeptídio, denominado substância ligadora do cromo, de baixo peso molecular (LMWCr). O cromo é elemento essencial para a normalidade do metabolismo de carboidratos e lipídios apesar de recentemente alguns questionamentos terem sido levantados, os quais abordaremos mais à frente.[40] Desde 1950, Schwarz e Mertz[51] têm demonstrado que o cromo tem papel importante na tolerância à glicose, mantendo sua normalidade, e sua deficiência prejudica a utilização desse carboidrato. Portanto, o cromo é essencial para a saúde dos seres humanos.[20,50] Além disso, o cromo trivalente parece ter participação na inibição do estresse oxidativo e na secreção de citocinas inflamatórias.[21]

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%.[9] Esses dados sugerem a existência de uma regulação da absorção de cromo segundo a quantidade 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}Cr[22].[5,6,22] No entanto, a literatura ainda não é conclusiva sobre o efeito do cromo na atividade física.

Uma vez absorvido, o Cr se mantém na corrente sanguínea ligado principalmente à tranferrina e uma pequena parcela ligada a oligopeptídeos de baixo peso molecular (LMWCr). A transferrina é uma proteína que liga de forma reversível dois íons metálicos, o Cr e o ferro (Fe), com uma maior preferência para o Fe.[58] 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.,[33] 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. Da mesma forma, estudo recente de Staniek e Wojciak, mostrou que ratos com excesso de ferro na dieta possuem níveis reduzidos de Cr no soro, fígado e rins e que o excesso de Fe reduz o acúmulo de Cr nesses fluidos e tecidos. Em relação à interferência do cromo no metabolismo do ferro, há estudos em humanos[13] 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 transferrina.[34]

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 variando de 0,5 a 2%, bem inferior a absorção de outros elementos-traço como cobre, ferro e zinco, que varia de 10 a 40%.[9]

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 (T1/2 = 0,5 a 12 horas), médio (T1/2 = 1 a 14 dias) e lento (T1/2 = 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 saudáveis.[18] 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 anteriormente.[47]Modelos animais e humanos de diabetes tipo 2 mostraram uma maior excreção urinária de Cr. Dessa forma, especula-se que indivíduos diabéticos poderiam se tornar deficientes em Cr e que esta condição poderia exacerbar os sintomas de diabetes. Ao que tudo indica, o aumento de insulina em função do aumento da glicemia resulta em um aumento na perda de Cr.[61]

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 gastrintestinal.

Sabe-se que a concentração do cromo no plasma é maior quando ingerido com ácido ascórbico. Já um estudo de Kozlovsky et al.[31]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 ^{51}Cr; entretanto, com níveis mais baixos não há alteração. Já o oxalato (presente em alguns vegetais e grãos) aumenta a absorção de ^{51}Cr. 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 $^{51}CrCl_3$ e inibidores de prostaglandinas, como a aspirina, a quantidade de ^{51}Cr no sangue, tecidos e urina estava marcadamente maior.[15] Por outro lado, medicamentos como antiácidos e análogos de prostaglandinas (dimetilprostaglandinas E) reduziram a absorção e a retenção de ^{51}Cr em ratos.[29]

FUNÇÃO

A essencialidade do cromo na nutrição humana foi primeiramente documentada em 1977,[27] 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 diminuíram 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.[41,45] A suplementação com cromo trivalente nesses pacientes provocou uma melhora significativa da tolerância à glicose.[37,44]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 suplementação.[39] Di Bona et al. e Vincent[17,57] 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, e que mesmo no exemplo supracitado de 1977, em que houve melhora dos sintomas de diabetes, vale mencionar que o valor de 200 μg de cloreto de Cr é muito maior do que normalmente o ser humano absorve, visto que as taxas de absorção são baixas; assim, pode-se considerar este valor como sendo supranutricional.[61] 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.[3,43]Além disso, as formas de cromo utilizadas como suplemento têm sido motivo de discussão ao longo dos últimos vinte anos.[10,24,52]

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 aumentar.[39] Recente estudo avaliou a ação do Cr (400 μg) na forma de picolinato e de dinicocisteinato (CDNC) em indivíduos usuários de metformina e observou-se uma queda no grupo CDNC na resistência à insulina bem como redução em proteína carbonil, redução de insulina e em fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) quando comparado ao grupo placebo. O grupo picolinato apresentou redução apenas nos níveis de proteína carbonil.[48] Dessa forma, o Cr mostrou tanto ação na melhora da sensibilidade à insulina como diminuição de inflamação e de estresse oxidativo.

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.[34] 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 ao grupo placebo. Uma recente revisão sistemática sobre a suplementação de elementos-traço na atividade física e na performance atlética não encontrou, na maioria dos estudos, ação do Cr(III) na composição antropométrica e corporal.[23] No entanto, uma outra metanálise fora recentemente publicada sobre o efeito do Cr(III) na composição corporal em que variáveis como percentual de gordura, peso, IMC e circunferência de cintura foram avaliadas. Houve uma pequena perda de peso e de percentual de gordura, no entanto, acredita-se que, apesar de estatisticamente significantes, esses resultados não são clinicamente significativos.[56]

O cromo potencializa a ação da insulina *in vivo* e *in vitro*. Mertz[39]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 de cromo não é a única causa de influência negativa na tolerância à glicose. Trabalho de Vincent[60] sugere que o oligopeptídio 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.[35] 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 possa 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 atenue alguns dos efeitos colaterais associados à terapia antirretroviral.

Existem evidências de que o cromo possa 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 triglicerídeos.[1,54]Recente estudo realizado na República de Gana em pacientes diabéticos, mostrou uma associação entre baixos níveis séricos de Cr e hipertensão, obesidade, resistência à insulina, marcadores de inflamação e desregulação lipídica.[42]

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.[38] 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 cromo.[54] Rink et al.,[46] 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.[12,27] 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 restabeleceu 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, consequentemente, 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 gestantes.[43] 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.[40,49] A perda de cromo é aumentada durante a gestação, na atividade física intensa, nas infecções, no trauma físico e em outras formas de estresse.[7].

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. Alguns pesquisadores acreditam que a maior parte do Cr presente nos alimentos advém do processamento destes com equipamentos de aço inoxidável, que acabam liberando certa quantidade do mineral; tal fato dá margem para o questionamento da essencialidade do Cr uma vez que o homem muito provavelmente evoluiu consumindo dietas com menores concentrações deste elemento do que as dietas atuais.[59]

As principais fontes dietéticas de cromo incluem mariscos, ostras, carne, fígado, queijo, grãos integrais, frutas, feijão-verde, espinafre e brócolis.[51] 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 consequência, 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.

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 hepatoxicidade.[52] 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 ratos.[8] 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 tóxico.[28]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*.[14,62]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 neuronal.[12]

TABELA 34.1 Ingestão adequada (AI) para o cromo[25]

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
Lactantes		

TABELA 34.1 Ingestão adequada (AI) para o cromo[25]

Idade	Homens/ Mulheres	
≤ 18 anos	—	44 µg/dia
19 – 30 anos	—	45 µg/dia
31 – 50 anos	—	45 µg/dia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham AS, et al. Chromium and cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. Ann. Nutr. Metab. 1991;35:203-7.
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.2010;8(2):113-20.
3. American Diabetes Association. A position statement of the American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. Diabetes Care. 2008;31:61-78.
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.2013;11(8):611-8.
5. Anderson AA, Rogers MA. Effect of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. Med. Sci. Sports Exerc. 1996;28:139-44.
6. Anderson RA. Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. J. Nutr. 1998;128:73-8.
7. Anderson RA. Chromium metabolism and its role in disease process in man. Clin. Physiol. Biochem. 1986;4:31-41.
8. Anderson RA, et al. Lack of toxicity of chromium chloride and picolinate. J. Am. Coll. Nutr. 1997;16:273-9.
9. Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. Am. J. Clin. Nutr. 1985;41:768-71.
10. Bailey M, et al. Exposure of pregnant mice to chromium picolinate results in skeletal defects in their offspring. Birth Defects Res. 2006;77:244-9.
11. Bagchi D, Stohs SJ. C hromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. Mol. Cell Biochem. 2001;222:149-58.
12. Brown RO, et al. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. Dig. Dis. Sci. 1986;31(6):661-4.
13. Campbell WW, et al. Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes. Am. J. Clin. Nutr. 1997;66:944-9.
14. Cerulli J, et al. Chromium picolinate toxicity. Ann. Pharmacother. 1998;32(4):428-31.
15. Davis, ML, et al. Effects of over-the-counter drugs on 51chromium retention and urinary excretion in rats. Nutr. Res. 1995;15:201-10.
16. Diaz ML, et al. Chromium picolinate and conjugated linoleic acid do not synergistically influence dietand exercise-induced changes in body composition and health indexes in overweight women. Nutr. Biochem. 2008;19:61-8.
17. Di-Bona KR, et al. Chromium is not an essential trace-element for mammals: effects of a “low-chromium” diet. J. Biol. Inorg. Chem. 2011;16(3):381-90.
18. Do Canto OM, et al. Chromium (III) metabolism in diabetic patients. In: Sive Subrananian KN, Wastney ME. (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. 2014;12:3845.
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 MH. Damage to F-actin and cell death induced by chromium VI and nickel in primary monolayer cultures of rat hepatocytes. Toxicol. in Vitro. 2004;18:245-53.
22. Hallmark MA, et al. Effect of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. Med. Sci. Sports Exerc. 1996;28:13944.
23. Heffernan SM, et al. The role of mineral and trace element supplementation in exercise and athletic performance: a systematic review. Nutrients. 2019 Mar 24;11(3). pii: E696. doi: 10.3390/nu11030696.
24. Hininger I, et al. Safety of trivalent chromium complexes: no evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes. Free Radic. Biol. and Med. 2007;15:1759-65.
25. [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, 510-21p. Disponível em: http://www.nap.edu. Acesso em: 13 out. 2015.
26. Jain SK, et al. High glucose and ketosis (acetoacetate) increases, and chromium niacinate decreases, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion and oxidative stress in U937 monocytes. Antioxid. Redox Signal. 2007;9:1581-90.

27. Jeejeebhoy KN, 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.1977;30:531-8.
28. Jeejeebhoy KN. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. Nutr. Rev. 1999;57:329-35.
29. Kamath SM, et al. Retention and urinary excretion of chromium-51 in rats pretreated with indomethacin and dosed with dimethylprostaglandin E2, misoprostol or prostacyclin. J. Nutr. 1997;127:478-82.
30. Kim E, Na KJ. Nephrotoxicity of sodium dichromate depending on the route of administration. Arch. Toxicol. 1991;65:537-41.
31. Kozlovsky AS, et al. Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium losses. Metabolism. 1986;35:515-8.
32. Lalaouni A, et al. The interaction of chromium (VI) with macrophages: depletion of glutathione and inhibition of glutathione reductase. Toxicology. 2007;236:76-81.
33. Lim TH, et al. Kinetics of trace element chromium (III) in the human body. Am. J. Physiol. 1983;244:R445-R454.
34. Lukaski HC, et al. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. Am. J. Clin. Nutr. 1996;63:954-65.
35. Lydic ML, et al. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycistic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2006;86(1):243-6.
36. Mann JI, et al. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EuropeanAssociation for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2004;14:373-94.
37. Martin J, et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:1826-32.
38. 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. 2012;12:1-10.
39. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. J. Nutr. 1993;123:626-33.
40. Mertz W, et al. Chromium occurrence and function in biological systems. W. Physiol. Rev. 1969;49:163-239.
41. Morris BW, et al. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. J Trace Elem. Med. Biol. 1999;13:57-61.
42. Ngala RA, Awe MA, Nsiah P. The effects of plasma chromium on lipid profile, glucose metabolism and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. A case control study. PLoS One. 2018 Jul 5;13(7):e0197977. doi: 10.1371/journal.pone.0197977. eCollection 2018.
43. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. Diabetes.1980;29:919-25.
44. 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. Biol. Trace Elem. Res. 2006;109:215-30.
45. Rajpathak S, et al. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. Diabetes Care. 2004;27:2211-6.
46. 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. 2006;27(3):370-9.
47. Rubin MA, et al. The effects of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. Int. J. Biosoc. Med. Res. 1989;11:163-80.
48. Saiyed ZM, Lugo JP. Impact of chromium dinicocysteinate supplementation on inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: an exploratory analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Food Nutr Res. 2016 Sep 28;60:31762. doi: 10.3402/fnr.v60.31762. eCollection 2016.
49. Schroeder HA. Losses of vitamins and trace minerals resulting from processing and preservation of foods. Am. J. Clin. Nutr. 1971;24:562-73.
50. Schroeder HA. The role of chromium in mammalian. Am. J. Clin. Nutr. 1968;21:230-44.
51. Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. Arch. Biochem. Biophys. 1959;85:292-5.
52. Staniek H, et al. Evaluation of the acute oral toxicity class of tricentric chromium(III) propionate complex in rat. Food Chem. Toxicol. 2010;48:859-64.
53. Staniek H, Wójaciak RW. The combined effect of supplementary Cr (III) propionate complex and iron deficiency on the chromium and iron status in female rats. J. Trace Elem. Biol. 2017;45:142-9.
54. Thirunavukkarasu M, et al. Niacin-bound chromium enhances myocardial protection from ischemia-reperfusion injury. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006;291:H820-H826.
55. 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. 2000;6:24-9.
56. Tsang C, et al. A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity. Clin. Obesity. 2019 Aug; 9(4):e12313. doi: 10.1111/cob.12313.
57. Vincent JB. Is chromium pharmacologically relevant? J. Trace Elem. Med. Biol. 2014;28:397-405.
58. Vincent JB. Is the pharmacologiacal mode of action of chromium (III) as a second messenger? Biol. Trace Elem. Res. 2015;166(1):7-12.
59. Vincent JB, Lukasi HC. Chromiun. Adv. Nutr. . 2018;9(4):505-6.

60. Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. J. Am. Coll. Nutr. 1999;18:6-12.
61. Vincent JB. New evidence against chromium as an essential trace element. J. Nutr. 2017;147:2219-9.
62. Wasser WG, et al. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. Ann. Intern. Med. 1997;126:410.
63. Zafra-Stone S, et al. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. Mol. Nutr. Food Res. 2007;51:675-83.

CAPÍTULO 35

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 deste 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 encontrado em sua maioria na forma de molibdoenzimas. Menores quantidades foram observadas, quando detectadas, na pele, esôfago, traqueia, aorta, útero e bexiga.[19]

A quantidade de molibdênio presente nos alimentos está na forma de complexos solúveis, sendo rapidamente absorvidos. No estudo de Turnlund et al.,[26] sujeitos alimentados com uma fórmula de molibdato de amônio absorveram 88 a 93% do molibdênio. Em outro estudo,[25]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.[25,26]

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 µg/dia resultou em aumento de três vezes na quantidade de molibdênio no plasma e urina.[19] Essa homeostase mostra a habilidade do organismo em se adaptar a diferentes concentrações de molibdênio e poderia explicar a baixa incidência de deficiência e toxicidade.[17]

A excreção urinária reflete a quantidade ingerida de molibdênio,[25,26] 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 mineral.[25] 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 ratos,[21] 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. Clinicamente, o molibdênio tem sido usado em humanos para tratar a doença de Wilson, na qual o cobre não se encontra ligado à ceruloplasmina e se acumula em tecidos, resultando em dano hepático, complicações neurológicas e dano cerebral. O molibdênio, como tetratiomolibdato pode formar um forte complexo com cobre e proteína, prevenindo assim a toxicidade do acúmulo de cobre.[2]

Também em função da interação do molibdênio com o cobre, estudos recentes em células têm mostrado que o tetratiomolibdato pode reduzir a angiogênese na proliferação de células cancerígenas. Adicionalmente, tiomolibdato administrado a cachorros em vários estágios da doença mostrou estabilização ou redução do tumor em 9 de 13 cachorros estudados. Estudos pré-clínicos bastante promissores chegaram à fase 1 e 2 de ensaios clínicos em pacientes com alto risco de câncer de mama. A administração de tetratiomolibdato por 2 anos foi bem tolerada e resultou em uma diminuição de marcadores bioquímicos de angiogênese.[4]

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, aldeído oxidase e componente mitocondrial redutor de amidoxima (mARC). Essas enzimas estão envolvidas em processos metabólicos como a redução de nitratos, destoxificação de sulfitos, catabolismo de purinas e redução de substratos N-hidroxilados. 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-nascido.[8]

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).[20]

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 elétrons.[9] A mais importante enzima dependente de molibdênio é a sulfito oxidase (SO), que catalisa o último passo na degradação dos aminoácidos sulfurados.[13]Muito semelhante à SO, a nitrato redutase eucariótica (NR) catalisa o primeiro passo na assimilação de nitrato.[3] Ambas as enzimas formam a família de sulfito oxidase de enzimas dependentes de molibdênio. A xantina oxidorredutase (XOR) forma outra classe de enzimas dependentes de molibdênio, e está envolvida no catabolismo da purina, bem como nas respostas celulares à senescência e apoptose.[6]

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 cossubstratos, por exemplo, heme, grupamento Fe-S, flavina adenina dinucleotídeo (FAD) ou a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), citocromo C e oxigênio.[5]

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 têm sido atribuídos ao molibdênio, por sua participação em enzimas, efeitos anticâncer do estomago e esôfago.[7]

Em 2006, a última classe de enzimas dependente de Mo (Moco) foi identificada, a mARC (componente mitocondrial redutor de amidoxima). As proteínas mARC podem ser consideradas enzimas multifuncionais ou enzimas “moonlight”, em função da plasticidade do seu sítio ativo, o que facilita a ligação com diferentes substratos, e, portanto, promove reações além daquelas às quais foram destinadas; todavia, sua significância fisiológica ainda não é clara. Esta enzima tem também capacidade de catalisar a redução de uma gama de compostos N-hidroxilados (NHC) como, por exemplo, o óxido nítrico (NO).[15] Um aspecto que diferencia as

enzimas mARC é a necessidade de proteínas parceiras para promoverem elétrons de NADH para redução do substrato. Assim, um outro nome foi proposto, ARCO (complexo redutor de amidoxima). O tipo de parceiro que atuará com uma mARC dependerá de qual atividade enzimática será exercida (multifuncionalidade).[24]

DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA DEFICIÊNCIA EM MOLIBDÊNIO

A deficiência em molibdênio não tem sido observada em indivíduos sem doenças ou condições associadas. 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 do 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.[14,22]

Em um estudo com humanos[1] 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 tiossulfato 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 & Gupta[7] 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 gastrintestinal associada a ingestão de dietas com quantidades muito baixas de molibdênio. 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 (Tabela 35.1). O conteúdo de molibdênio no solo também pode influenciar as concentrações nos alimentos; leite e seus derivados proporcionam a maior parte de molibdênio para jovens; já para adultos, os grãos são a principal fonte deste mineral.[19]

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 35.2. 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 µg/dia.[19]

TABELA 35.1 Conteúdo de molibdênio em alimentos[8]

Alimentos	Peso (g)	Molibdênio (µg/g)
Lentilha cozida	99	74
Feijão-preto cozido	86	65
Amêndoa	78	23,1
Amendoim	72	21,2

TABELA 35.1 Conteúdo de molibdênio em alimentos[8]

Alimentos	Peso (g)	Molibdênio (µg/g)
Castanha-do-brasil	72	21,1
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 *cottage*	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

TABELA 35.2 Valores de referência para ingestão de molibdênio[10]

Estágios da vida	EAR µg/dia	RDA µg/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	34	45
Gestantes		
≤ 18 anos	40	50
19-50 anos	40	50
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 cobre.[27] 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 humanos.[19]

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.,[23] no qual um eletricista 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 adultos,[16] observou-se sinal de toxicidade após a ingestão de suplementos de molibdênio por 18 dias, com doses cumulativas de 13,5 mg (800 µg/dia) de molibdênio. Foram observados surtos de psicose aguda com alucinações visuais e auditivas e mal-estar de modo geral.

Novotny et al.[17] 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 NN, et al. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34:2551-9.
2. Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson's disease withtetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. Transl. Res. 2009;154:70-7.
3. Campbell WH. Structure and function of eukaryotic NAD(P)H:nitratereductase. Cell. Mol. Life Sci. 2001;58:194-204.
4. Chan N, et al. Influencing the tumor microenvironment: a phase II study of copper depletionusing tetrathiomolybdate in patients with breast cancer at high risk for recurrence and in preclinical models of lung metastases. Clin. Cancer Res. 2017;23(3):666-76.
5. Dobbek H, et al. Catalysis at a dinuclear [CuSMo(=O)OH] cluster in a CO dehydrogenase resolved at 1.1-A resolution. Proc. Natl. Acad. Sci. 2002;99:15971-6.
6. Garattini E, et al. Mammalian molybdo-flavoenzymes, an expanding family of proteins: structure, genetics, regulation, function and pathophysiology. Biochem. J. 2003;372:15-32.
7. Gupta UC, Gupta SC. Sources and Deficiency Diseases of Mineral Nutrients in Human Health and Nutrition: A Review. Pedosphere. 2014;24(1):13-38.
8. Hands ES. Nutrients in food. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 315p.
9. Hille R. Molybdenum and tungsten in biology.Trends Biochem.Sci.2002;27:360-7.
10. [IOM] Institute of Medicine. DRIs – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromiun, copper, iodine, iron, manganese, molybdenium, 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.
11. Johnson JL. Molybdenum. In: O'Dell BL, Sunde RA. (eds.) Handbook of nutriotionally essential mineral elements. Clinical nutrition in health and disease. Nova York: Marcel Dekker, 1997. p. 413-38.
12. Johnson JL. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase. Prenat. Diagn. 2003;23:6-8.
13. Kisker C. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. Cell. 1997;91:973-83.
14. 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. 2005;117:565-70.
15. Llamas A, et al. The molybdenum cofactor enzyme mARC: Moonlighting or promiscuous enzyme? Biofactors. 2017;43(4):486-94.
16. 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. 1999;50(13):289-97.
17. Novotny JA. Molybdenum Nutriture in Humans. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. 2011;16(3):164-8.
18. Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. Adv. Nutr. 2018;9(3):272-3.
19. Novotny JA, Turnlund JR. Molybdenum intake influences molybdenum kinetics in men. J. Nutr.2007;137:37-42.
20. Rajagopalan KV, Johnson JL.The pterin molybdenum cofactors. J. Biol. Chem. 1992;267:10199-202.
21. Rajagopalan KV. Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. Annu. Rev. Nutr. 1988;8:401-27.
22. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. Hum. Mutat. 2011;32:10-18.
23. Seldén AI, Berg NP, Soderbergh A. Occupational molybdenum exposure and a gouty electrician. Occup. Med. (Lond). 2005;55:145-8.
24. Tejada-Jimenez M, et al. From eukaryotic molybdenum cofactor biosynthesis to the moonlight enzyme mARC. Molecules. 2018 Dec;23(12):3287. doi: 10.3390/molecules23123287.
25. Turnlund JR, et al. Molybdenum absorption and utilization in humans from soy and kale intrinsically labeled with stable isotopes of molybdenum. Am. J. Clin. Nutr. 1999;69:1217-23.
26. Turnlund JR, et al. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. Am. J. Clin. Nutr. 1995;62:790-6.
27. Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. J. Appl. Toxicol. 1999;19:186-92.

CAPÍTULO **36**

Elementos tóxicos

Vera Akiko Maihara
Déborah I. T. Favaro

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 da exposição acidental industrial ou de outra fonte não serão aqui considerados e encontram-se amplamente divulgados na literatura.[19,34,45,47] Atividades vulcânicas, intemperismo continental e incêndios florestais também são considerados fontes naturais de elementos tóxicos que, junto com fontes antropogênicas, induzem o acúmulo desses elementos na cadeia alimentar.[32,51] 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, podem tornar-se potencialmente tóxicos. Portanto, um elemento essencial pode vir a ser um contaminante quando se encontra nos alimentos acima das concentrações nutricionalmente desejáveis.[31,43]

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 podem ter efeitos adversos na disposição e na homeostase dos elementos essenciais.[31]

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.[31] 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 humanos

Cerca de 1/3 da quantidade de cádmio acumulado 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.[43] 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.[5,37]

Metabolismo de cádmio[3,15]

As características do metabolismo do cádmio são:

- Retenção no corpo humano é relativamente baixa (3 a 5%) com meia-vida biológica longa estimada de 10 a 30 anos no homem.
- Ausência de um mecanismo efetivo de controle homeostático.
- Eficientemente retido no rim e fígado no corpo humano.
- Deficiências de Ca, Fe e Zn aumentam a absorção de cádmio.
- Há evidências de que o cádmio diminui a absorção de cálcio e aumenta sua excreção do trato digestivo.
- O cádmio ingerido é pouco absorvido na maioria das dietas, variando de 3 a 5%.
- O cádmio inalado é mais bem 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.
- Pode causar desmineralização óssea, tanto como dano ósseo direto ou indiretamente, como disfunção renal.

Fontes de exposição ao cádmio

O cádmio é um elemento que se encontra muito disperso na natureza. O metal é extraído como subproduto da extração de minérios de zinco, chumbo ou cobre. Mineração e refino de metais não ferrosos, fabricação e aplicação de fertilizantes fosfatados, combustão de combustíveis fósseis, incineração e disposição de resíduos são as principais fontes antrópicas de cádmio no meio ambiente. 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. Cerca de 83% de todo cádmio é usado em baterias, além de seu uso na indústria de plásticos como estabilizadores (1,2%), em tintas como pigmentos (8%), em revestimentos (7%) e ligas não ferrosas, em dispositivos fotovoltaicos e outros usos (0,8%).[3] 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 ocorrer.[28]

Os alimentos são a principal fonte de exposição ao cádmio para a população geral não fumante. O cádmio presente em solos, mesmo em pequenas quantidades, move-se rapidamente para as plantas, ao contrário de outros elementos tóxicos, como o chumbo. Encontram-se também como contaminantes em fertilizantes. Vegetais folhosos e cereais são geralmente conhecidos como as fontes mais significativas de cádmio na dieta. 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 alface e espinafre. Peixes contêm pequenas quantidades de cádmio, ao passo que crustáceos e moluscos, por atuarem como filtros, podem absorver grandes quantidades de cádmio do seu ambiente.[22] 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 tempo.[28] 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 limitadas.[22]

O Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) identificou sete grupos de alimentos básicos que contribuíram significativamente para a ingestão total de cádmio, que incluiu arroz, trigo, vegetais de raiz, vegetais de tubérculos, vegetais folhosos, outros vegetais e moluscos. Esses alimentos representaram 40 a 85% da ingestão total de cádmio em cinco regiões cobertas pelo Sistema Global de Monitoramento Ambiental da Organização Mundial da Saúde – Programa de Monitoramento e Avaliação de Contaminação de Alimentos (GEMS/Food).[15]

O cigarro representa uma grande fonte de exposição ao cádmio, pois as folhas de tabaco naturalmente acumulam grandes quantidades de cádmio. Estima-se que um cigarro contenha cerca de 1 a 2 µg, dependendo da origem do tabaco. De acordo com um estudo da União Europeia em 2007, cerca de 10% desse cádmio é inalado e estima-se que 25 a 50% do cádmio inalado é absorvido.[15]

Toxicidade do cádmio

O cádmio é tóxico a todo organismo humano, e mudanças histológicas foram observadas nos rins, fígado, trato gastrintestinal, coração, ossos e vasos sanguíneos.[15] 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 vômitos.[28] 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.[27,43,46] A metalotioneína desempenha dupla função na toxicidade de cádmio. Por um lado, atua como agente de detoxificação 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 fígado.[28] A inalação de cádmio pode ser considerada insignificante, exceto em fumantes. 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 químico.[27]

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 cádmio.[17] 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 inalação.[28] 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 ocupacionais.[28] 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 µg/dia ou 1 µg de Cd/g de creatinina. O aumento do cádmio urinário reflete uma exposição recente.[49] 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 dieta. A absorção de cádmio poderia aumentar em pessoas deficientes em ferro, enquanto a presença de cátions bi ou trivalentes como cálcio, zinco e magnésio presentes em alimentos, reduz a sua absorção.[31] O 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 de estudos com humanos, sobretudo aqueles com câncer de pulmão associado à inalação de cádmio no local de trabalho, e de estudos com animais. A classificação do Iarc é somente qualitativa.[22]

Interação de cádmio com outros metais

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.[28]

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.[31] Em indivíduos com deficiência de ferro, a taxa de absorção gastrintestinal 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 a ingestão elevada 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 desse 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.[22,31]

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 a toxicidade crônica de cádmio. Tem sido observada influência positiva dos efeitos da exposição ao cádmio (30 dias) na glutationa 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

Antes de 2010, a recomendação do JECFA para a ingestão máxima tolerável semanal (PTWI – *provisional tolerable weekly intake*) era de 7 µg de cádmio/kg de peso corpóreo.[22] A partir de 2010, na 73ª reunião do JECFA, o valor para cádmio foi reavaliado a partir de resultados de novos estudos epidemiológicos. Considerando a excepcional meia-vida longa do cádmio e o fato de que a ingestão diária ou semanal, por meio 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 corpóreo foi desconsiderado e estabelecido o valor de PTMI de 25 µg de cádmio/kg de peso corpóreo.[24]

A Resolução RDC n. 42, de 29.8.2013, da legislação brasileira[9]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 cádmio, com os seguintes limites:[18]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, carapeba, 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 cádmio: 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/kg.[12]

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 idade.[42] A afinidade do chumbo pelo tecido ósseo e as 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 baço.[43]

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/dL.[13] Entretanto, estudos mais recentes têm mostrado que concentrações em sangue inferiores a até 10 µg/dL estão associadas a distúrbios neurológicos.[33]

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 gastrintestinal. Para propósitos práticos, assume-se que, em média, cerca de 30% do chumbo inalado seja absorvido.[42] 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 absorvido é transportado no sangue principalmente nos eritrócitos e depois transferido para tecidos moles, incluindo fígado e rins, e para o tecido ósseo, onde se acumula com a idade; 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 pelas quantidades de elementos essenciais na dieta. A absorção de chumbo é realçada por uma deficiência de elementos vitais na dieta, como: manganês, zinco, cobre, cromo, cálcio e magnésio. Tais deficiências são comuns em virtude de dietas alimentares refinadas e maus hábitos alimentares.[31] A carga corporal de chumbo se concentra, essencialmente, em dois compartimentos: nos ossos, que contêm cerca de 90 a 94% do conteúdo total de chumbo de todo o corpo, apresentam meia-vida biológica entre 10 a 30 anos 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 30 dias.[42] 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 gastrintestinal. 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 da 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 baixas.[42] Cólicas gastrintestinais podem ocorrer em concentrações relativamente altas 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 reprodutiva.[20]

Fontes de exposição ao chumbo

O chumbo pode ser encontrado em todas as partes do nosso ambiente, no ar, no solo, na água e até mesmo dentro das residências. Grande parte da exposição ao chumbo vem de atividades humanas, incluindo o uso de combustíveis fósseis, alguns tipos de instalações industriais e uso de tinta à base de chumbo em residências. Chumbo e seus compostos têm sido usados em uma ampla variedade de produtos encontrados dentro e ao redor das residências, incluindo tintas, cerâmicas, tubulações e materiais de encanamento, soldas, gasolina, baterias, munições, cosméticos, plásticos e corantes.[2]

Nos Estados Unidos a principal fonte de chumbo nas residências é a deterioração da tinta à base de chumbo. O chumbo proveniente da gasolina, em países em que ainda utilizam a gasolina aditivada com chumbo, ou de fontes industriais, pode ser trazido para as residências em poeira e solo contaminados. Indústrias que reciclam baterias de chumbo, particularmente se o trabalho é conduzido em ambientes fechados, podem ser uma fonte importante de chumbo doméstico. As crianças são a parte da população mais evidentemente exposta à intoxicação por chumbo. Essa contaminação pode ser dar por duas vias: por ingestão direta de aparas de tinta ou outros produtos contendo chumbo (água de tubulação de chumbo, brinquedos de plásticos com procedência duvidosa) ou indiretamente, por ingestão de poeira ou solo doméstico contaminado com chumbo por meio de um comportamento normal de levar a mão à boca. O pó de chumbo também pode se fixar na comida, criando outra rota de exposição.[2,50]Estima-se que a exposição infantil ao chumbo contribua para aproximadamente 600.000 novos casos de crianças que desenvolvem incapacidades intelectuais todos os anos.[50] No Brasil, uma das maiores fontes de contaminação por chumbo é a utilização de encanamentos domésticos à base de chumbo para distribuição de água. Apesar da proibição atual desse metal para confecção de tubos, muitas construções antigas ainda mantêm seu sistema de encanamento original, normalmente deteriorado em função do longo tempo de exposição à água.[41] Um estudo realizado no Brasil em 2017, encontrou uma forte associação entre a concentração de chumbo no sangue de crianças com as concentrações de chumbo presentes em brinquedos de creches e no ambiente de seus domicílios.[40]

Para a população, em geral, a principal via de exposição ao chumbo é o alimento. 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 µg/dia. Dados de 26 países indicaram a ingestão dietética para adultos na faixa de 2 a 64 µg/kg por semana, e para bebês e crianças, de 2 a 24 µg/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 bebidas.[49]

Toxicidade do chumbo

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.[42]

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 de 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 sangue.[4]

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 delta-aminoleiulênico na urina (Alau). Entretanto, esse marcador se apresenta alterado na maioria dos casos para concentrações de chumbo no sangue superiores a 20 µg/dL. Como já mencionado, concentrações da ordem de 10 µg/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 µg/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) diminui.[42] 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 delta-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 corpórea elevada de chumbo e pressão sanguínea aumentada em adultos.

O chumbo é classificado como um carcinógeno de categoria 2A pela IARC,[24] 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 metais

Uma diminuição da atividade da enzima dehidratase-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 interações importantes 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 das células vermelhas. A absorção de chumbo ingerido, via cadeia alimentar, pode ser influenciada em grande extensão por cálcio e ferro.[20]

Ingestão máxima tolerável

O valor de PTWI para chumbo de 25 µg/kg de peso corpóreo para todos os grupos de idade era recomendado pelo JECFA.[20] A partir de 2010, na 73ª reunião do JECFA, o valor para chumbo foi reavaliado e concluiu-se que os efeitos no desenvolvimento neurológico e na pressão sanguínea sistólica proporcionava uma dose-resposta apropriada para análise. Com base nos resultados, o Comitê concluiu então que não era possível estabelecer um novo valor de PTWI para chumbo, que pudesse ser considerado como seguro para a saúde humana.

A Resolução RDC n. 42, de 29.8.2013,[12] estabelece os limites máximos para chumbo em várias categorias de alimentos. Dentre elas destacam-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 cefalópodes, 1,0 mg/kg, e moluscos bivalves, 1,5 mg/kg.[12]

MERCÚRIO

Mercúrio em tecidos e fluidos

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.[43]

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 genéticas.[1] 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 melhor absorvidos, mas também ficam 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 metílicas mais tóxicas. Essa habilidade de transformar mercúrio está confinada sobretudo à atividade de microrganismos, que podem introduzir compostos metilados de mercúrio perigosos na cadeia alimentar.[43] A absorção gastrintestinal dos compostos inorgânicos por meio dos alimentos é menor que 7%

nos homens, ao passo que a absorção de metilmercúrio é da ordem de 90 a 95%.[49] 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.[18,49]Como o metabolismo e as propriedades tóxicas de mercúrio inorgânico, especialmente na forma de vapor, mercúrio mercúrico e mercúrio orgânico, diferem de modo considerável, eles serão tratados separadamente.[6]

Mercúrio inorgânico (mercúrio elementar e sais de mercúrio bivalente-mercúrio mercúrico)

- Absorção por inalação: o vapor de mercúrio é eficientemente absorvido devido sua rápida difusão através da membrana alveolar e da capacidade das células vermelhas em ligar e oxidar mercúrio para mercúrio mercúrico.
- Absorção por ingestão: o mercúrio metálico líquido é pouco absorvido pelo trato gastrintestinal. 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 estimada é em torno de 80%.
- Absorção por ingestão: o metilmercúrio ingerido como alimento provavelmente será ligado às proteínas no trato gastrintestinal.

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 glutationa. 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%) nas células vermelhas. O metilmercúrio é lentamente distribuído do sangue para o organismo.

As principais vias de eliminação de metilmercúrio são: fígado (pela bile) e rim (pela urina).[6] A maior parte de metilmercúrio excretado pela bile é absorvida pelo intestino. Assim, a maior rota de excreção de metilmercúrio é pelas fezes.

Fontes de exposição ao mercúrio

O mercúrio é um elemento que ocorre naturalmente, mas tem sido diretamente mobilizado por humanos há milhares de anos em ecossistemas aquáticos e terrestres por meio da mineração, uso de Hg na extração de metais preciosos, presença como contaminante em muitos materiais (por exemplo, carvão, metal, minérios), e seu uso em produtos (por exemplo, pintura, dispositivos eletrônicos) e pela indústria (plantas de cloro-álcali, como catalisador). A atmosfera é a via de transporte mais importante das emissões de Hg, enquanto os processos terrestres e oceânicos desempenham um papel importante na redistribuição de Hg nos ecossistemas terrestres, de água doce e marinhos e na produção de metilmercúrio que impulsiona a principal rota de exposição humana pelo consumo de peixe, particularmente, peixe marinho.[14] O mercúrio é um contaminante globalmente disseminado que não tem papel conhecido em sistemas biológicos e que não apresenta função vital no organismo humano.[1]

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 microbiológica.[6]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 dieta.[49] A contribuição do metal inalado é desprezível quando comparada com a ingestão do alimento, exceto onde há exposição ambiental.[49]

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em sua Resolução RDC n. 42, de 29.8.2013,[12] estabelece valores máximos para mercúrio de 0,5 mg/kg para peixes não predadores, moluscos cefalópodes, moluscos bivalves, 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. Desse 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/kg, em média.[7]

Na região do rio Paraná, entre os estados de Mato Grosso e Paraná, foram analisadas amostras de peixes curimbatá e pintado e as concentrações observadas variaram de 0,049 mg/kg a 0,294 mg/kg.[35]

Em 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 ± 0,007 mg/kg para pirapitinga (herbívoro) a 2,4 ± 0,3 mg/kg, para a espécie aruanã (carnívoro).[25]

Em outro estudo realizado nas cidades costeiras de Cananeia e Cubatão, no 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 Cananeia.[26]

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, respectivamente.[4] Um estudo realizado em Campinas[38]analisou 30 amostras de atum enlatado, que apresentaram valores de 0,044 a 0,402 mg/kg de mercúrio total e de 0,035 a 0,393 mg/kg para metilmercúrio em amostras de atum enlatado conservado em óleo, e de 0,052 a 0,460 mg/kg de mercúrio total e de 0,041 a 0,460 mg/kg de metilmercúrio para atum enlatado conservado em água. A relação de metilmercúrio/mercúrio total variou de 82 a 99% em todas as amostras analisadas. Os resultados mostraram a predominância da forma mais tóxica de mercúrio (metilmercúrio) presente nas amostras de atum, comprovando que a forma orgânica predomina nos peixes.

Toxicidade de mercúrio

O composto orgânico metilmercúrio é a forma mais tóxica do elemento e causa grande risco à saúde humana, pela exposição do meio ambiente ou dietética. No passado, os compostos de Hg foram muito utilizados como fungicidas, mas atualmente estão proibidos.[49]A excreção de mercúrio na urina e nas fezes varia com a forma de mercúrio, quantidade da dose e tempo após a exposição. A excreção fecal predomina inicialmente após a exposição ao mercúrio inorgânico, enquanto a excreção renal aumenta com o tempo. Cerca de 90% do metilmercúrio é excretado nas fezes após exposição aguda ou crônica e a proporção muda apenas lentamente com o tempo.[49]

Manifestações do envenenamento com mercúrio são, sobretudo, neurológicas, como tremores, vertigem, irritabilidade e depressão, associadas com salivação, estomatite e diarreia. Em envenenamento, pela 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 metilmercúrio.[43]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 morte.[49]

A compreensão atual do metabolismo do mercúrio é baseada, sobretudo, nos resultados de estudos experimentais em animais.[6,47]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 maiores do que as 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.[49]

Os índices bioquímicos da toxicidade de mercúrio são limitados a medidas da concentração de mercúrio em líquidos e tecidos corpóreos e à monitoração da sua relação com sinais clínicos.[49] 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.[49] 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 normais.[6]

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 a valores 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 micromercurialismo.[6]

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, havendo 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 sintomas.[6]

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 protetor.[49] 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 ilustra um possível mecanismo de desintoxicação mútua de selênio e mercúrio, elaborado por Gailer et al.,[29] em que o selênio, na forma de selenito, ao ser incorporado no eritrócito é reduzido por

meio da glutationa 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.

Ingestões máximas toleráveis

Em 1972, o JECFA estabeleceu valores de PTWI de 5 µg de Hg/kg de peso corpóreo para mercúrio total e de 3,3 µg de Hg/kg de peso corpóreo para metilmercúrio.[46] Em junho de 2003, o JECFA (61ª reunião) revisou os valores para metilmercúrio, que foram reduzidos para 1,6 µg Hg/kg de peso corpóreo,[17] valor esse confirmado em 2006, na 67ª reunião.[24] Na 72ª reunião (2010), o Comitê desconsiderou o valor anterior de PTWI de 5 µg de Hg/kg de peso corpóreo para mercúrio total e estabeleceu o valor de 4 µg de Hg/kg de peso corpóreo para mercúrio inorgânico. Esse novo valor de PTWI foi considerado aplicável à exposição dietética ao Hg total de alimentos, exceto peixes e mariscos. Para exposição dietética ao Hg desses alimentos, o valor previamente estabelecido de PTWI para metilmercúrio deve ser aplicado (1,6 µg Hg/kg de peso corpóreo). Nessa reunião o JECFA observou ausência de dados quantitativos de mercúrio inorgânico e metilmercúrio em alimentos em geral, exceto em peixes e mariscos.[24]

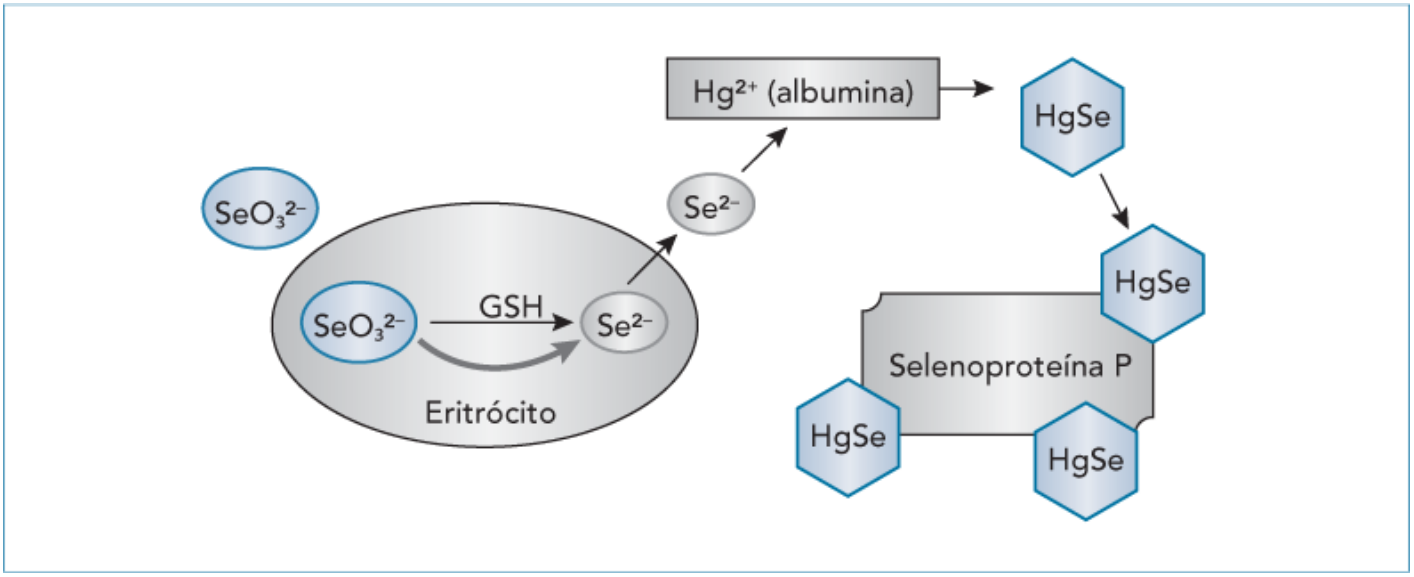


FIGURA 36.1 Esquema de um possível mecanismo de desintoxificação mútua de selênio e mercúrio.[29]
SeO_3^{2-} e Se^{2-}: selenito; Hg^{2+}: mercúrio livre; HgSe: complexo mercúrio selênio.

O JECFA recomenda valores máximos de 0,5 mg/kg de mercúrio para peixes não predadores e de 1,0 mg/kg para predadores.[24] Não há valores de recomendação para metilmercúrio em peixes na legislação brasileira.

No Brasil, a Anvisa, em sua Resolução RDC n. 42, de 29.8.2013, estabeleceu valores máximos para mercúrio de 0,5 mg/kg para peixes não predadores, moluscos cefalópodes, moluscos bivalves, crustáceos e 1 mg/kg para peixes predadores.[12]

ARSÊNIO

Arsênio em tecidos e fluidos corpóreos

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.[43]

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/L.[37]

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 diferentes.[49] 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 ambiente.[49]

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 arseno-açúcares 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 total.[49]

O arsênio é introduzido no ambiente a partir de fontes naturais, como atividades vulcânicas e intemperismo de minerais, e a partir de atividades antrópicas (p. ex., 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 alimentos.[21]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 semimetal.[21]

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 oceânicos.[21]

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 descritas. 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 a

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 alto.[21]

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), catalisado por metiltransferase em presença de glutationa.

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 arseno-açúcares. 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 gastrintestinal. No ambiente marinho, tais bactérias têm mostrado capacidade para metabolizar arsenobetaína em compostos de massas moleculares menores. Obviamente, essa possível rota 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 arsênio.[21]

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 gastrintestinais.[21] 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, arsenobetaína e arseno-açúcares, são consideradas muito menos tóxicas que as formas inorgânicas do arsênio. Em mariscos, moluscos e algas marinhas, os derivados de dimetilarsinilriboside, também conhecidos como arseno-açúcares, 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 homem.[21]

Ingestões máximas toleráveis

A 72ª reunião do JECFA (2010) estabeleceu o valor de 2 a 7 µg/kg de peso corpóreo/dia baseado na exposição dietética total estimada para arsênio inorgânico. O valor de PTWI de 15 µg/kg de peso corpóreo (2,1 µg/kg de peso corpóreo/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 µg/kg de peso corpóreo/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 por meio 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 alimentos.[24]

A Resolução RDC n. 42, de 29.8.2013, da legislação brasileira[12]estabelece os limites máximos para arsênio em vários alimentos, dos quais se destacam: 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-destiladas, exceto vinho, 0,10 mg/kg; vinho, 0,20 mg/kg; peixes crus, congelados ou refrigerados, 1,00 mg/kg; moluscos cefalópodes, 1,00 mg/kg; e moluscos bivalves, 1,00 mg/kg.[12]

ALUMÍNIO

Alumínio em tecidos e fluidos corpóreos

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/L.[5]

Fontes de exposição ao alumínio

O alumínio é o segundo elemento mais abundante na crosta terrestre. A exposição humana ao alumínio também pode ser aumentada, já que a solubilidade e a biodisponibilidade do alumínio ambiental em plantas e vida aquática podem ter aumentado pelas chuvas ácidas e emissões industriais.[49] 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 humanas.[49] 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 Alzheimer.[49] 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 elevadas.[44]

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, por meio 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 Alimentares.[21]

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 revestidas. Porém, há ainda grande interesse em estudar os teores 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 excessiva.[49] 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, por meio de dietas ocidentais típicas, verificou-se um valor médio de 86 µg/dia excretados na urina de indivíduos saudáveis.[49]

Ingestões máximas toleráveis

O J estudos que mostram a redu ECFA estabeleceu na 67ª reunião (2006) a ingestão semanal tolerável de 1 mg/kg de peso corpóreo, 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 alumínio 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 PTWI.[24] 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 soja.[24]

A Anvisa publicou duas resoluções (RDC n. 45/2010 e RDC n. 46/2010) atualizando as regras dos aditivos alimentares.[10,11] A medida harmoniza os regulamentos técnicos no âmbito do Mercosul, eliminando obstáculos gerados por diferenças nas regulamentações vigentes. A RDC n. 45/2010[10] 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 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 n. 46/2010,[8] o uso máximo do alumínio, por exemplo, foi reduzido de 7 para 1 mg/kg de peso corpóreo, de acordo com o estabelecido pela JECFA.[11]

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 relatadas.[49] 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 grave.[49] Segundo Müller et al.,[36] gomas de mascar e chicletes têm altos teores 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. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR. Toxicological Profile for Mercury. Atlanta, GA, USA; 1999. Disponível em: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=115&tid=24. Acesso em: 13 nov. 2019.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR. Toxicological Profile for Lead. Atlanta, GA, USA; 2007. Disponível em: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf. Acesso em: 13 nov. 2019.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA, USA; 2012. Disponível em: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf. Acesso em: 13 nov. 2019.
4. Barbosa F, et al. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. Environmental Health Perspectives. 2005;113:1669-74.
5. Batista BL, 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. 2009;20(8):1406-13.
6. 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.
7. Brabo ES, 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. 1999;15325-31.
8. 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, 9 abr. 1965. Seção 1, parte 1, p. 3611.
9. 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.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 45, de 3 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. Acesso em: 27 mar. 2015.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 46, de 3 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. Acesso em: 27 mar. 2015.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 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 ago. 2013. Seção 1, n. 168, p. 33-4.
13. 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. Acesso em: 20 set. 2010.
14. Driscoll CT, et al. Mercury as a Global Pollutant: Sources, pathways, and effectts. Environmental Science & Tecnology. 2013;47:4967-83.
15. EFSA. Scientific Opinion on the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in Food. The EFSA Journal. 2009;980:1-139.
16. EFSA. Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. EFSA Journal. 2012;10(12):2985. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2985. Disponível em: www.efsa.europa.eu/efsajournal. Acesso em: 13 nov. 2019.
17. Elinder CG. Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. In: Frisberg L, et al. (eds.). Boca Raton: CRC Press; 1985, Ch. 3.
18. Estados Unidos. National Research Council. Toxicological effects of methylmercury. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
19. 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).
20. 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).
21. 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).

22. 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).
23. 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/es/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf. Acesso em: 26 mar. 2015.
24. FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. JOINT FAO/WHO Food Standards Programme CODEX Committeee 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. Acesso em: 26 mar. 2015.
25. Farias LA, et al. Cooking process evaluation on mercury content in fish. Acta Amazônica. 2010;40(4):741-48.
26. Farias LA, et al. Mercury and Methylmercury in the children hair and fish mostly comsumed in Cubatão. Revista do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo. 2014;73(2).
27. Friberg L, et al. (eds.). Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. Boca Raton: CRC Press; 1986. v. 2.
28. Friberg L, et al. (eds.). Handbook on the toxicology of metals. 2. ed. Amsterdã: Elsevier; 1986. v. 1. p. 130-84.
29. Gailer J, et al. Structural basis of the antagonism between inorganic mercury and selenium in mammals. Chem. Res. Tox. 2000;13(11):1135-42.
30. Groth E. Ranking the contributions of commercial fish and shellfish varieties to mercury exposure in the United States: Implications for risk communication. Environmental Research. 2010;110:226-36.
31. Guardia M, Garrigues S. Handbook of Mineral Elements in Food. Uk: Wiley Backwell, 2015.
32. El-Kady AA, et al. Occurrence of trace metals in foodstuffs and their health impact. Trends in Food Science & Tecnology. 2018;75:36-45.
33. Jusko TA, et al. Blood lead concentrations < 10 µg/dL and child intelligence at 6 years of age. Environmental Health Perspectives. 2008;116:243-8.
34. LEAD (Evaluation of health risks to infant and children). In: World Health Organization. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Genebra; 1987. p. 223 (Who Food Additives Series, 21).
35. Moraes AF, et al. Mercury in two fish species from the Parana River floodplain, Parana, Brazil. Environmental Pollution. 1997;98:123-7.
36. Müller M, et al. Aluminium in foodstuffs. Food Chemistry, Barking. 1998;61(4):419-25.
37. Nunes JA, 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. 2010;73:878-87.
38. Paiva EL, et al. Cadmium, lead, tin, total mercury, and methylmercury in canned tuna commercialized in São Paulo, Brazil. Foof Additives & Contaminants, Part B. 2017;10(3):185-91.
39. Rice DC, et al. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the UA EPA. Risk Analysis. 2003;23:107-15.
40. Silva JPR, et al. High blood lead levels are associated with lead concentrations in households and day care centers attended by Brazilian preschool children. Environmental Poluttion. 2018;239:618-8.
41. Teixeira PJ. Determinação de chumbo em amostras de água coletadas em escolas públicas do município de São Paulo [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2001. 73p.
42. 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.
43. Underwood E. Trace elements in human and animal nutrition. Nova York: Academic Press; 1977. 545p.
44. Vela M, et al. Detection of aluminium residue in fresh and stored canned beer. Food Chemistry. 1998;63(2):235-9.
45. World Health Organization. Cadmium. In: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Genebra; 1989. p. 163-219. (WHO Food Additives Series, 24).
46. World Health Organization. Mercury. Geneva; 1976. p. 131 (Environmental Health Criteria, 1).
47. World Health Organization. Methylmercury. Genebra; 1990. p. 144 (Environmental Health Criteria, 101).
48. World Health Organization. Cadmium. Geneva; 1992. (Environmental Health Criteria 134).
49. World Health Organization. Elementos traço na nutrição e saúde humana. São Paulo: Roca; 1998.
50. World Health Organization. Chindren's health and the environment: A Global Perspective. Pronczuk-Garbino J. (ed.). Geneva; 2005.
51. Zhang H, et al. Accumulation, sources and health risks of trace metals in elevated geochemical background soils used for greenhouse vegetable production in southwestern China. Ecotoxicology and Environmental Safet. 2017;137:233-9.

CAPÍTULO **37**

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 e estudos epidemiológicos.[4,89]Esses compostos são chamados de compostos bioativos de alimentos (CBA) ou, algumas vezes, de fitoquímicos e podem desempenhar diversos papéis na promoção da saúde e na redução do risco de doenças.[17,78] 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, o diabetes, cânceres, distúrbios metabólicos, doenças neurodegenerativas e alterações inflamatórias e hepáticas.[6,67]

Mais de 15.000 CBA já foram descritos como importantes contribuintes para a saúde humana e esse número tende a aumentar com o avanço dos métodos e técnicas analíticas.[3,38,89] 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 sua estrutura química e, consequentemente, na função biológica. Entretanto eles apresentam algumas características em comum: são substâncias orgânicas e geralmente de baixo peso molecular, não são indispensáveis e nem sintetizados pelo organismo humano e promovem efeitos benéficos para a saúde, especialmente quando presentes na dieta em quantidades significativas e continuamente. Os CBAs exercem várias ações do ponto de vista biológico, como atividade antioxidante, modulação da expressão de enzimas de destoxificação, modulação do sistema imune, redução da agregação plaquetária, controle do metabolismo hormonal, redução da pressão arterial e atividade antibacteriana e antiviral.[17]

Os CBA são, em sua maioria, metabólitos secundários, geralmente relacionados com os sistemas de defesa das plantas contra a radiação ultravioleta ou agressões de insetos ou patógenos.[63] Como existem em grande número, eles podem ser subdivididos em classes de acordo com suas propriedades físico-químicas e efeito biológico. Algumas substâncias são específicas de uma espécie ou gênero de planta, outras são reunidas por um critério específico de classificação. A Figura 37.1 mostra um diagrama simplificado sobre a classificação dos CBA.[17]

Um CBA 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 (metabólitos ativos), tempo de meia-vida efetiva, mecanismos de ativação/inativação e excreção do composto em questão. Certamente, somente uma pequena parte dos compostos bioativos foi adequadamente estudada desse ponto de vista. Este capítulo traz uma revisão de estudos que avaliaram a biodisponibilidade de CBA em diferentes modelos experimentais.

ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE ALIMENTOS

A quantidade de CBA presente nos alimentos não reflete necessariamente a quantidade absorvida e metabolizada pelo organismo. Assim, são necessárias a identificação e a utilização de biomarcadores de exposição apropriados para a melhor compreensão dos fatores que alteram e limitam a biodisponibilidade desses compostos e de seus metabólitos. O entendimento dos fatores que levam à liberação dos compostos da matriz do alimento e à extensão da absorção e da biodisponibilidade são cruciais para a compreensão dos seus efeitos biológicos e a 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 compreende 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 polares ou eletrofílicas 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: LADME.[47] Para o melhor entendimento desses processos e, consequentemente, da biodisponibilidade dos CBA, aqui eles serão apresentados em classes.

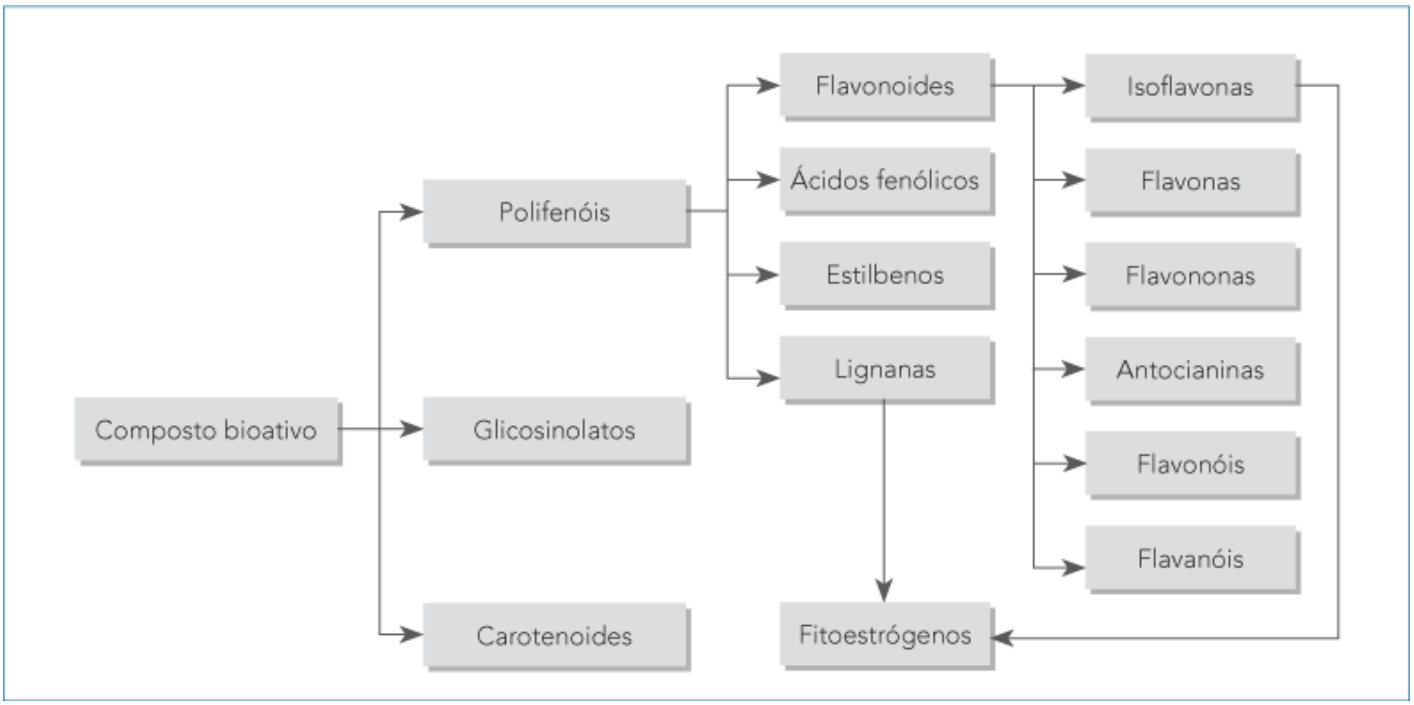


FIGURA 37.1 Subdivisão de compostos bioativos presentes em alimentos de origem vegetal.

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, antialergênico e anti-inflamatório.[52,63,66]

Descreve-se também que os polifenóis podem apresentar uma variedade de mecanismos de ação, independentes de sua capacidade antioxidante direta, no sentido de reduzir o risco de doenças crônicas não

transmissíveis. Dentre esses mecanismos destaca-se a atividade sobre o receptor de estrógeno (genisteína), sobre a cascata de sinalização celular (epicatequina), bem como sobre o ciclo celular, diminuindo os riscos da iniciação e progressão tumoral.[94]

Outros efeitos biológicos específicos são a modulação da expressão de diferentes genes que traduzem para proteínas importantes, dentre elas as telomerases, as cicloxigenases e as lipoxigenases. Os polifenóis podem ainda interagir com vias de transdução do sinal, incluindo ativação do fator de transcrição Nrf2, que induz a expressão de enzimas antioxidantes e de destoxificação, bem como redução da ativação do NfκB, relacionada com a expressão de citocinas pró-inflamatórias.[1,15,26]

Biodisponibilidade de polifenóis

Estimativas mais precisas sobre a biodisponibilidade de alguns polifenóis 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 interesse.[87] A taxa de absorção de polifenóis é variável em razão da considerável diversidade estrutural dessa classe de CBAs, causando grande influência em 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 necessariamente os mais ativos biologicamente. Isso ocorre por razões como baixa atividade intrínseca, baixa bioacessibilidade, absorção intestinal reduzida ou rápida metabolização e excreção.

Em adição, os metabólitos que são encontrados no sangue e em órgãos-alvo podem apresentar efeito biológico diferente das suas formas nativas.[63] 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, glicosídios ou polímeros, o que compromete a absorção.[32] Contudo, essas substâncias podem ser hidrolisadas por enzimas intestinais ou pela microbiota intestinal antes de serem absorvidas.[66,86] As formas C-glicosiladas são mais estáveis e menos passíveis de hidrólise quando comparadas às formas O-glicosiladas, possuindo melhor absorção.[14]

Durante o curso da absorção, os polifenóis podem ser conjugados no enterócito ou posteriormente no fígado. Essas reações de conjugação são altamente eficientes, reduzindo significativamente as concentrações das formas agliconas (intactas) circulantes, principalmente por meio de reações de metilação, sulfatação, glucoronidação, dentre outras. 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 urina.[95,103] Assim, a reação de conjugação pode reduzir a quantidade total de polifenóis plasmáticos, resultando, em algumas ocasiões, na formação de metabólitos ativos, promovendo sua atividade biológica (Figura 37.2).[27]

As formas circulantes dos compostos fenólicos são derivados conjugados e em geral estão extensivamente ligados à albumina.[63] Os flavonoides são encontrados geralmente em concentrações mais elevadas na circulação sistêmica sob a forma metilada e raramente sob a forma intacta. A exceção são as catequinas presentes no chá-verde, no qual, após o consumo da bebida, as formas agliconas são encontradas em uma proporção significante no plasma. Isso é coerente, pois as catequinas presentes no chá-verde estão sob a forma não glicosilada, o que favorece sua absorção no intestino delgado.[27]Após a absorção, os polifenóis conjugados podem ser excretados pela rota biliar no duodeno e seguir até o cólon. Nessa região do intestino os polifenóis são submetidos à ação de enzimas bacterianas (especialmente as beta-glucoronidases) e em seguida sofrem reabsorção. Essa reabsorção entero-hepática pode levar a uma longa permanência de alguns polifenóis no corpo, como é o caso de algumas antocianinas, cujos metabólitos e mesmo as formas intactas são extensivamente excretados via biliar.[32,63]

Os efeitos da matriz do alimento (bioacessibilidade) na biodisponibilidade dos polifenóis têm sido avaliados por estudos *in vitro*, com a utilização de modelos de simulação da digestão gastrintestinal. Basicamente, esses modelos utilizam a pepsina, em solução de ácido clorídrico para simular a digestão gástrica, e sais biliares em conjunto com a pancreatina para simular a digestão intestinal.[22] Interações diretas entre polifenóis e alguns componentes de alimentos, como ligações com proteínas e polissacarídeos, podem

ocorrer e, consequentemente, interferir na absorção. A própria matriz do alimento pode interferir com o processo digestivo, modulando a eficiência catalítica de enzimas digestivas ou alterando o estado coloidal da digesta.[16]

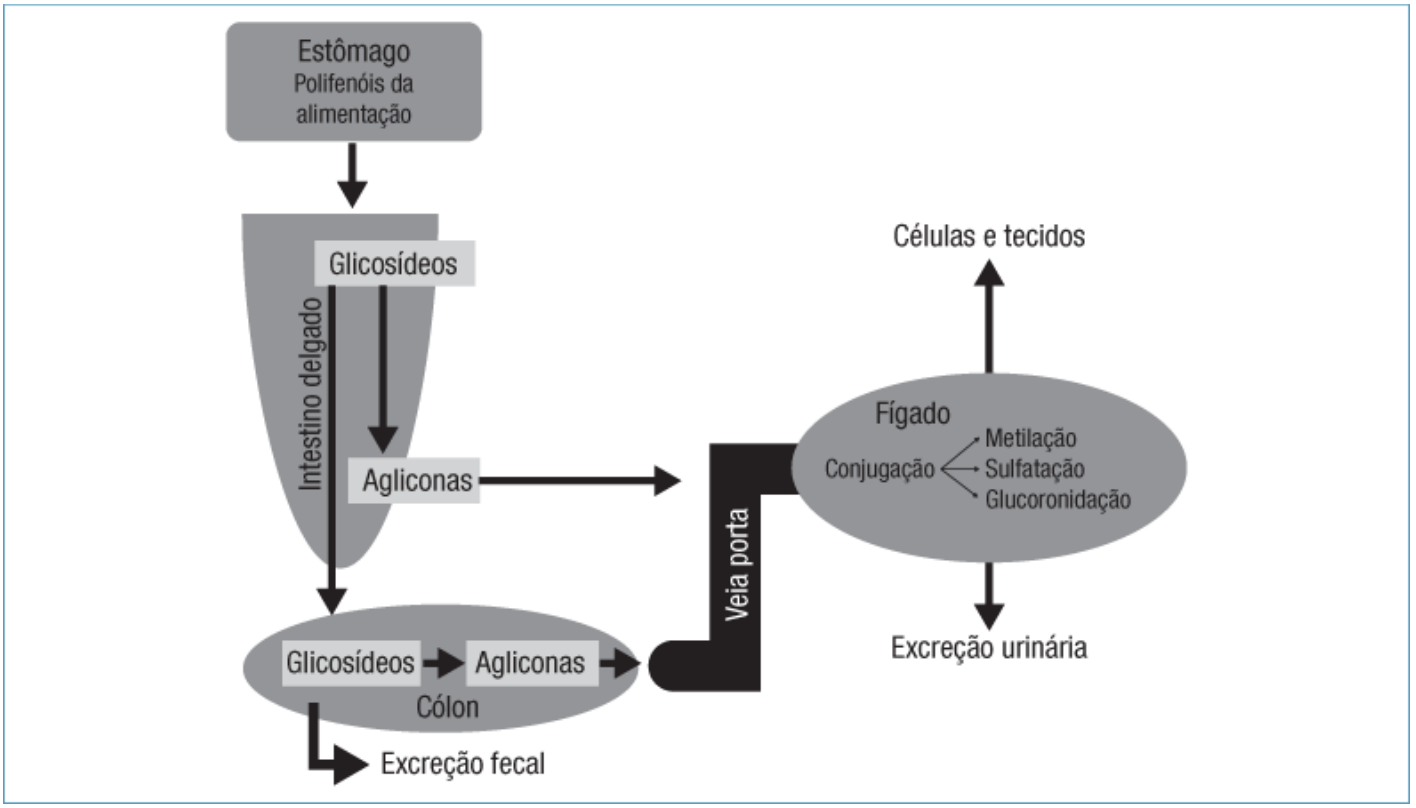


FIGURA 37.2 Absorção e metabolismo de polifenóis em humanos.[27,66]

Em geral, as concentrações dos polifenóis aumentam significativamente ou permanecem estáveis na digestão gástrica, em contraste com uma significativa perda quando submetidos aos modelos de digestão intestinal.[34] Em estudo *in vitro* realizado por Tagliazucchi e colaboradores (2010) foi evidenciado um aumento das concentrações de polifenóis, flavonoides e antocianinas durante a simulação de digestão gástrica de uvas vermelhas de mesa. Contudo, na transição para o ambiente de simulação de digestão intestinal, houve diminuição significativa das quantidades de todas as classes de polifenóis avaliadas. Sugere-se que os 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.[97]

O processamento do alimento também pode interferir na biodisponibilidade de polifenóis por induzir modificações físico-químicas e aumentar a bioacessibilidade. Exemplos de tais modificações incluem: quebra de ligações covalentes, ligações de hidrogênio e forças hidrofóbicas; danos estruturais às barreiras físicas, como a quebra da parede celular; incorporação de microestruturas que protegem os polifenóis da degradação no trato gastrintestinal até serem absorvidos.[79]

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 do conteúdo em determinado alimento, é extremamente difícil estimar o consumo médio diário de polifenóis. Assim, somente informações parciais estão disponíveis sobre o consumo diário dessa classe de CBA. Supõe-se que a ingestão mínima total, em um dia, seja de 1 g. Tais dados foram obtidos pela análise de várias formas agliconas presentes nos alimentos mais consumidos por humanos.[87] Estimativas mais recentes a respeito da ingestão de flavonoides provenientes principalmente do chá, vinho tinto, maçã, cebola e tomate estão entre 20 a 500 mg/dia.[103] Outros alimentos, como frutas vermelhas, peras e uvas, possuem teores elevados de polifenóis entre 200 e 300 mg/100 g do fruto fresco.[67,94]Porém a sua ingestão ainda não foi estimada.

Em uma revisão da literatura, foi constatado que o consumo de polifenóis por adultos mais velhos varia de 280 ± 130 a 2.771 ± 1.552 mg/dia e a quantidade que reflete um benefício contra doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e diabetes varia de 322 a 2861 mg/dia nessa população.[19]

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. O cozimento da cebola, por exemplo, pode acarretar na redução de 75% do seu conteúdo inicial de quercetina após 15 minutos de fervura, 65% após cozimento em micro-ondas e 30% após fritura.[27] Essas alterações devem ser consideradas quando se estuda a ingestão de CBA. Considerando tais fatores, estimou-se que a ingestão dietética de flavonoides pela população brasileira é de 60 a 106 mg/dia.[2]

Absorção intestinal e metabolismo

Os mecanismos de absorção e metabolização dos polifenóis estão sendo progressivamente elucidados. Vários autores acreditam que as propriedades hidrofílicas das formas agliconas dos polifenóis favorecem a absorção por difusão passiva. Acreditava-se porém, que as formas glicosiladas não sofriam absorção relevante. Contudo, mecanismos mais complexos podem estar envolvidos. Aparentemente as formas glicosiladas de quercitina, por exemplo, sofrem absorção pelo transportador de glicose sódio-dependente (SGLT1), seguida de quebra da ligação com a glicose no citosol do enterócito pelas enzimas beta-glicosidases, para então atingirem a circulação sistêmica. Outra possibilidade seria a hidrólise das formas glicosiladas pela enzima lactase-florizina hidrolase na superfície da membrana dos enterócitos e subsequente influxo da forma aglicona.[42,103]

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 baixa.[86] 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, os polifenóis presentes na uva, por exemplo, podem ter impacto positivo direto na mucosa do intestino.[37]

Uma série de fatores pode reduzir a absorção de catequinas intactas presentes nos chás, incluindo: 1) instabilidade e insolubilidade no lúmen intestinal; 2) transporte pelo epitélio intestinal ineficiente; 3) metabolismo rápido e *clearance* elevado logo após a absorção. A eficiência reduzida no transporte de catequinas por meio do intestino é considerada uma limitação-chave para sua biodisponibilidade sistêmica. Além disso, a baixa afinidade pelo sistema de transportadores tem impacto direto sobre a absorção reduzida das catequinas.[35]

A quercetina é um dos polifenóis mais estudados do ponto de vista da biodisponibilidade. Atribui-se a absorção reduzida das formas aglicona e dos glicosídeos de quercetina, parte à sua propensão e a de seus metabólitos, em retornar de volta ao lúmen intestinal após a entrada no enterócito. A quercetina aglicona ou os glicosídeos são efluídos através da membrana de enterócitos, como indicado em estudos com monocamada de células Caco-2, mostrando que sua permeabilidade do lado basal ao lado apical foi mais de 2 vezes maior do que sua permeabilidade apical à basolateral. Além disso, após ratos serem perfundidos com quercetina aglicona do jejuno para o íleo, os metabólitos conjugados de quercetina no efluente intestinal representaram 52% da dose administrada. Assim, a maior parte da quercetina aglicona absorvida é rapidamente metabolizada e excretada de volta ao lúmen intestinal. Da mesma maneira, as formas glicosiladas também estão sujeitas ao efluxo intestinal. Um estudo de perfusão intestinal em repouso mostrou que 52% da dose perfundida de quercetina-3-glicosídeo apareceu como quercetina aglicona e metabólitos conjugados no efluente luminal. Tais dados indicam que menos da metade da dose consumida é efetivamente absorvida.[42] A alimentação pode fornecer ao organismo, simultaneamente, diversos polifenóis, e cada um em concentrações diferentes. Apesar disso, 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 completa.[95]

A matriz alimentar e macronutrientes também podem interferir na biodisponibilidade de polifenóis. Interações com proteínas foram observadas em um estudo *in vitro* no qual o leite foi adicionado ao chá-preto e ao chá-verde. Os resultados dessa adição não alteraram a capacidade antioxidante de ambos os chás. Contudo, quando foi realizado experimento *in vivo,* houve inibição do potencial antioxidante, demonstrando que, aparentemente, essa inibição está relacionada a uma redução na absorção intestinal de polifenóis na presença das proteínas presentes no leite.[90] Em contrapartida, estudos subsequentes mostraram que a adição do leite tanto ao chá-preto quanto ao verde não alterou a biodisponibilidade de compostos fenólicos específicos, como as catequinas, a quercetina e o kampferol, em humanos.[63] Entretanto, Lamothe e colaboradores[56] identificaram melhora significativa na estabilidade de polifenóis na fase intestinal e aumento da atividade antioxidante quando ingeridos concomitantemente com queijo (29%) e leite (42%). Os autores sugeriram que a interação dos polifenóis do chá-verde com proteínas presentes no leite e queijo pode proteger esses CBAs da degradação durante a digestão. Outros trabalhos indicam que a biodisponibilidade de catequinas presentes no chá-verde não é alterada pela presença do leite ou derivados e a tendência de outros resultados demonstra que essa interação não altera, ou até mesmo favorece, a atividade antioxidante dos polifenóis, tanto no chá-verde quanto no chá-preto.[44,55,77,85,102] A discrepância entre os diferentes estudos pode estar relacionada à falta de padronização dos métodos experimentais, especialmente entre os resultados obtidos de experimentos *in vitro* e *in vivo*.

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 diurético.[63] Em experimentos *in vitro* utilizando mucosa intestinal de ratos, houve significante melhora na absorção de quercetina aglicona (300%) e a sua forma glicosilada quercitina-3-O-glicosídeo (150%) presentes no vinho, em comparação com as mesmas amostras retirando-se o álcool. Os autores acreditam que pequenas quantidades de álcool podem melhorar a permeabilidade intestinal, facilitando a absorção de compostos polares por difusão passiva.[30]

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 de 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 refeições.[63]Estudos compilados indicam que dietas ricas em fibra, proteínas e minerais divalentes alteram de forma negativa a biodisponibilidade, enquanto as dietas ricas em carboidratos de baixo índice glicêmico e lipídios melhoram a bioacessibilidade dos polifenóis.[98]

Influência da glicosilação

Em geral os flavonoides (flavonóis, flavonas, isoflavonas e antocianinas) estão presentes nos alimentos 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 físico-químicas e biológicas dos compostos fenólicos. Tipicamente os polifenóis glicosilados são mais hidrofílicos e geralmente muito polares, ou às vezes têm 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, muitos autores afirmam que o primeiro passo do metabolismo possa ser a desglicosilação. As glicosidases são enzimas ativas que podem estar presentes em células da mucosa gastrintestinal, ou podem ainda estar na microbiota colônica, sendo capazes de desglicosilar as formas glicosiladas dos polifenóis.[87]

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. 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.[28,80]

Polifenóis ligados a ramnoses, quando chegam intactos ao cólon, podem ser hidrolisados por ramnosidases oriundas da microbiota, o que possibilita sua absorção. A mesma probabilidade é aplicada a polifenóis ligados à arabinose ou à xilose, mas essa questão ainda não foi estudada em detalhes.[45] Em experimentos com cultura de células Caco-2 e de perfusão intestinal em ratos, as formas agliconas são geralmente mais bem absorvidas. No entanto, a biodisponibilidade não é elevada porque as formas agliconas puras têm solubilidade muito baixa em água. Essa baixa solubilidade pode causar taxas de dissolução lenta, o que pode retardar a absorção.[49]

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. Condizentemente 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 minutos, 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 80-85% menor do que a quercetina 4'-glicosídeo.[46]

Com resultado semelhante ao do experimento citado anteriormente, a quercetina presente na cebola, que geralmente está ligada à glicose, foi absorvida com velocidade e taxa de absorção elevadas, quando comparadas com a quercetina presente na maçã, que contém, além de glicose, vários outros açúcares ligados à 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 beta-glicosidases citosólicas.[40,42,103]

Outro caminho de absorção de polifenóis foi sugerido. Este envolve duas enzimas: a lactase-florizina hidrolase (presente na membrana apical dos enterócitos no intestino delgado) e a beta-glicosidase (presente no citosol dos enterócitos e cliva glicosídeos polares), que são glicosidases encarregadas de catalisar a hidrólise de alguns polifenóis, como os flavonoides glicosilados. Após a hidrólise realizada pela lactase-florizina hidrolase, a forma aglicona é absorvida por difusão passiva na membrana apical.[66] Esse processo foi evidenciado em flavonoides glicosilados como a quercetina e daidzeína.[106]

Em estudo realizado em humanos, a forma aglicona de isoflavonas apresentou maior pico de concentração plasmática que a forma glicosilada, tanto em baixas quanto em altas doses e durante longos períodos após a ingestão.[51] Por outro lado, em um estudo sobre a biodisponibilidade de isoflavonas administradas de forma isolada a humanos saudáveis, a daidzeína e a genisteína, fornecidas por via oral, apresentaram menor biodisponibilidade quando comparadas às suas respectivas formas glicosiladas.[91] Já o fornecimento de extrato de soja com isoflavonas glicosiladas ou agliconas não apresentou alterações na biodisponibilidade desse polifenol em mulheres na pós-menopausa.[76]

Mais estudos são necessários para avaliação da influência da glicosilação sobre a absorção de isoflavonas. Porém, a maioria dos resultados apresentados até o momento indica que a absorção é reduzida nas formas glicosiladas. Assim, pode-se afirmar, de maneira geral, que as isoflavonas seguem o mesmo perfil de absorção de outros flavonoides. É consenso entre os autores que as formas glicosiladas de isoflavonas devem sofrer desglicosilação para serem absorvidas de forma adequada, e que as formas agliconas geralmente sofrem rápido e intenso metabolismo com formação de conjugados que podem ser detectados na circulação sistêmica antes de serem eliminados.[58,62,83]

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. Glicosídeos 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, evidenciando o intenso metabolismo epitelial e hepático. 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 metabolização e transporte.[103]

Por outro lado, 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 e colaboradores (2002) 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 específico.[72]

O papel da microbiota intestinal

A microbiota intestinal é um complexo ecossistema que interage com o seu hospedeiro para manter a homeostase, desempenhando um importante papel no metabolismo e biodisponibilidade de compostos provenientes da alimentação. A composição da microbiota varia significativamente entre os indivíduos, em razão de uma série de fatores, tais como: idade, sexo, genética, alimentação, exposição a fármacos (antibióticos), interações com o meio ambiente, estresse, dentre outras.[71] A microbiota intestinal desempenha um papel importante no metabolismo dos polifenóis encontrados nos alimentos. Alguns produtos específicos de transformação bacteriana, tais como produtos de fissão do anel aromático e os metabólitos reduzidos, exibem propriedades mais relevantes que os compostos originais. Estudos sobre o metabolismo dos polifenóis pela microbiota intestinal são cruciais para a compreensão do papel desses compostos e seu impacto na saúde.

Como citado anteriormente, os polifenóis que não são absorvidos no intestino delgado alcançam o cólon, e a microbiota colônica encarrega-se de hidrolisar as formas glicosiladas a agliconas. Estas, por sua vez, são extensivamente metabolizadas, podendo originar vários ácidos fenólicos. Bactérias de diferentes filos estão envolvidas nessa atividade, destacando-se os Bacteroides e os Fermicutes.[98] Os metabólitos da microflora (agliconas) são então absorvidos e subsequentemente conjugados no interior do enterócito, sendo adicionados de grupos metil, glicina, ácido glucurônico ou sulfato.[66]

Em humanos, apesar de os dados ainda serem escassos, sabe-se que enzimas produzidas pela microbiota são necessárias à biotransformação de polifenóis.[71] Por exemplo, a *Eubacterium ramulus* produz, no lúmen intestinal, hidroxilases que clivam a naringina (flavanona glicosídeo) em produtos passíveis de serem absorvidos.[88] Constatou-se também que esterases sintetizadas por *Lactobacillus* spp. têm papel no metabolismo do ácido ferúlico, produzindo 4-vinil-guaiacol e ácido hidroxiferúlico. Conversões subsequentes desses dois intermediários dão origem aos ácidos vanílico e cafeico, respectivamente. Ambos compostos apresentam efeitos terapêuticos contra a doença de Alzheimer.[93]

As concentrações plasmática e urinária dos metabólitos produzidos pela microbiota colônica podem ser tão elevadas quanto as concentrações teciduais, especialmente para os polifenóis do vinho que não são facilmente absorvidos. Há sugestões de que alguns desses metabólitos podem desempenhar efeitos fisiológicos, por exemplo, o ácido hidroxifenilacético parece apresentar uma sugestiva inibição da agregação plaquetária. Ainda, dentre uma grande quantidade de ácidos aromáticos com baixo peso molecular formada pela microbiota, alguns podem ser usados como biomarcadores para a ingestão de polifenóis.[64]

O nível de biotransformações sofridas por um polifenol específico é determinado por dois fatores principais. O primeiro é a estrutura química, que determina os sítios passíveis de biotransformação pelas enzimas da microbiota intestinal. O segundo fator é a composição da microbiota do indivíduo em questão. Algumas biotransformações 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 dotadas de genes que codificam enzimas mais específicas. Por exemplo, a daidzeína é convertida em seu metabólito (S)-equol (que apresenta efeito estrogênico) exclusivamente por enzimas produzidas pela *Adlercreutiza equolifaciens*.[66,71] Assim, alguns metabólitos de polifenóis específicos também podem servir como biomarcadores do equilíbrio da microbiota intestinal.

Ligação de polifenóis com proteínas plasmáticas e estruturas lipídicas

Os ciclos de conjugação e desconjugação dos polifenóis são essenciais e determinantes para a absorção, distribuição e consequentemente para o efeito biológico.[75] Apesar de poderem ser encontrados em sua forma

nativa intacta, a maioria dos polifenóis circulantes apresentam-se nas formas glucuronadas, metiladas e sulfatadas, sendo que grande parte desses metabólitos encontram-se ligados às proteínas plasmáticas.[98] Mesmo em dietas enriquecidas com determinados polifenóis, como a quercitina, é raro encontrá-la livre na circulação sistêmica. Frequentemente os seus metabólitos apresentam-se ligados à albumina (mais abundante proteína plasmática).[87] Latruffe e colaboradores[57] identificaram dois sítios de ligação do resveratrol na albumina, evidenciando uma maior afinidade desse polifenol por essa proteína plasmática. Isso explica em parte os efeitos biológicos proeminentes do resveratrol, apesar das baixas concentrações na dieta, quando comparado por exemplo com a quercetina, o mais abundande polifenol da alimentação humana.[57]Autores afirmam que quanto maior o número de hidroxilas presentes no anel B dos flavonoides, maior será a afinidade pelas proteínas plasmáticas. Por outro lado, substituintes glicosídeos no anel C dos polifenóis diminuem essa afinidade.[108]

A quercetina apresenta uma interação intensa e estável com a albumina (99% para concentrações até 15 μmol/L), provavelmente por sua habilidade em assumir uma conformação planar e, interessantemente, ainda assim exerce atividade antioxidante. 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 elucidados.[87]

Os polifenóis e seus metabólitos geralmente apresentam alta hidrofilicidade, o que dificulta a penetração pelas membranas lipofílicas das células. Alguns autores constataram que em modelos de membranas lipofílicas, certos polifenóis conseguem atravessar as membranas em concentrações distintas. O aumento do pH pode levar à desprotonação das hidroxilas da estrutura dos polifenóis, aumentando as interações sobre a superfície das membranas celulares. Essa adsorção de polifenóis provavelmente limita o acesso de oxidantes a esses locais, reduzindo a oxidação às membranas.[87]

A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é uma estrutura lipofílica que, uma vez oxidada, participa do desenvolvimento da aterosclerose. Os polifenóis possuem a capacidade de proteger a LDL da oxidação, diminuindo a peroxidação lipídica e melhorando a capacidade antioxidante do plasma. Os possíveis mecanismos envolvidos incluem a diminuição do estresse oxidativo e da atividade de enzimas envolvidas na digestão de carboidratos, *upregulation* do óxido nítrico sintase endotelial e inibição da expressão de gênes que codificam proteínas pró-inflamatórias.[10] Polifenóis provenientes do coco, uva, frutas vermelhas e chá-verde são os que possuem maior relevância clínica com relação à redução da oxidação da LDL.[23]

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 ingeridos. Dependem também das modificações que tais compostos sofrem durante o metabolismo e da forma como serão absorvidos no trato gastrintestinal.[60] Diante de todos esses fatores, há de se esperar que as concentrações plasmáticas da maioria dos polifenóis não sejam elevadas, sendo frequentemente, menores que 1 μmol/L. Os estudos farmacocinéticos têm identificado frequentemente uma baixa absorção do mais abundante flavonoide encontrado na natureza: a quercetina. Após ingestão de suco de uva contendo 10 mg de quercetina na forma aglicona, a concentração máxima no plasma (Cmax) foi de 0,16 μmol/L, o que representa somente 1,4% da dose ingerida. Valores semelhantes foram obtidos para catequina, após ingestão de 25 mg, com Cmax de 0,49 μmol/L (1,7% da dose ingerida).[39]

A forma como a administração é realizada também é determinante para absorção. Uma revisão comparou a administração de quercetina glicosilada em solução hidroalcoólica, que resultou em concentrações plasmáticas acima de 5 μmol/L. Tais valores foram superiores aos encontrados com a administração por meio de alimentos-fonte (cebola, maçã ou refeição completa), que variaram entre 0,3 e 0,75 nmol/L.[63] Concentrações plasmáticas máximas foram determinadas em mulheres menopausadas, após ingestão de 50 mg de isoflavona pura ou nas suas formas glicosiladas. Os valores encontrados foram na ordem de 80 a 800 ng/mL, com tempo de 6 a 8 h para atingir as concentrações máximas (Tmax). Em um outro estudo, o tempo para o alcance do Cmax de 396 μg/L de daidzeína e 659 μg/L genisteína foi de 6 h após o consumo de 60 g de soja.[53]

Com relação a outros alimentos, os dados encontrados na literatura mostram que, quando a ingestão ocorre na forma de chá-verde (90-150 mg), a concentração plasmática foi de 0,1 a 0,7 μmol/L; na forma de chocolate (70-165 mg) foi de 0,25 a 0,7 μmol/L; ou na forma de vinho tinto (35 mg) as concentrações foram

de 0,09 μmol/L. Todos os experimentos utilizaram equivalentes de quercetina como parâmetro de conteúdo de polifenóis.[109]

Luo e colaboradores (2018)[62] determinaram os parâmetros farmacocinéticos da isoflavona bioativa formononetina e do seu glicosídeo ononina, após administração oral em ratos, sob mesma dosagem (20 mg/Kg). Houve grande diferença na biodisponibilidade entre a formononetina (21,8%) e a ononina (7,3%), bem como para o Cmax (302, 6 nmol/L e 74,6 nmol/L, respectivamente). Tais resultados comprovam os relatos de outros estudos, em que a forma glicosilada apresenta uma absorção reduzida e é dependente de transportadores específicos (SLGT-1 e transportadores ABC).

As antocianinas são os polifenóis que apresentam as menores concentrações plasmáticas, com Tmax ocorrendo entre 30 minutos e 2 horas e Cmax na ordem de poucos nmol/L para uma ingestão de 110 a 200 mg de antocianinas. Isso pode ser em razão da sua baixa biodisponibilidade, considerada menor dentre os polifenóis, uma vez que a sua absorção é quase que restrita ao cólon e intensamente dependente da atividade da microbiota intestinal. Os metabólitos das antocianidinas podem modular positivamente a população das bactérias intestinais, levando a um aumento das populações de Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes e Bacteriodetes, após ingestão diária de vinho tinto (272 mL/dia durante 20 dias).[90] As isoflavonas certamente representam os flavonoides mais bem absorvidos. Apesar de existirem em sua maioria na forma glicosilada nos alimentos, as beta-glicosidases parecem ser mais eficientes para tais compostos, originando rapidamente suas formas agliconas que são mais facilmente absorvidas pelos enterócitos.[92] Em adultos que consomem uma quantidade relativamente baixa de soja e produtos derivados (aproximadamente 50 mg de isoflavonas), concentrações plasmáticas de 1,4 a 4 μmol/L são obtidas entre 6 e 8 horas após a ingestão.[64]

Com o advento de técnicas analíticas mais acuradas, estudos farmacocinéticos têm sido realizados determinando as concentrações dos polifenóis e seus metabólitos simultaneamente em uma única corrida analítica. Por exemplo, Castello e colaboradores (2018) determinaram as concentrações plasmáticas dos polifenóis e seus metabólitos após o consumo de extrato aquoso de bagaço de uvas vermelhas (625 mg de polifenóis totais/100 mL). Aproximadamente 30 compostos fenólicos e seus metabólitos foram analisados, sendo que o Cmax apresentado variou de 2,9 nmol/L para catecol e 1.171,2 nmol/L para glucuronidato hidroxifenil-Υ-valerolactona, sendo este o metabólito mais abundante.[18]

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 uma alta absorção e meia-vida curta, a ingestão regular de pequenas quantidades pode ser mais eficiente que o consumo de uma grande quantidade ingerida de uma só vez.[87]

Excreção

Os metabólitos de polifenóis podem seguir dois caminhos para excreção: a via biliar e a rota 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 outro.[63]

A excreção biliar dos polifenóis em humanos pode diferir daquela dos ratos, pois estes não possuem vesícula biliar. As bactérias intestinais possuem beta-glicosidases, que podem hidrolisar os metabólitos conjugados excretados na bile a agliconas livres, passíveis de reabsorção via circulação entero-hepática.[87] Enzimas específicas, como a catecol-O-metiltransferases, são capazes de catalisar as reações em flavonoides que possuem a porção catecol presente no anel B. A metilação na posição 3’ do anel B acelera a excreção do composto, como foi evidenciado no comportamento farmacocinético do flavonoide fisetina, presente no morango, no tomate, na cebola e na maçã. O seu metabólito geraldol (3’-metilado) apresenta eliminação rápida (meia-vida de 45 min).[103] A tangeretina, uma das mais abundantes polimetoxiflavonas, encontrada predominantemente nas frutas cítricas (laranja e tangerina), apresentou excreção urinária e fecal reduzida de 0,0026% e 7,54%, respectivamente, após administração oral em ratos (50 mg/Kg). Esses resultados sugerem que aproximadamente 92% da tangeretina administrada foi eliminada na forma de metabólitos, sendo extensivamente conjugada antes de atingir a circulação sistêmica e ser eliminada.[50]

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 de 2 a 3 horas para flavonols. Uma exceção é a epicatequina galato, que tem eliminação mais lenta. Isso ocorre provavelmente em razão da sua alta excreção biliar ou da alta afinidade com as proteínas do plasma.[63]

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 beta-tioglicosídeos ligados a N-hidróxi-sulfatos 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.

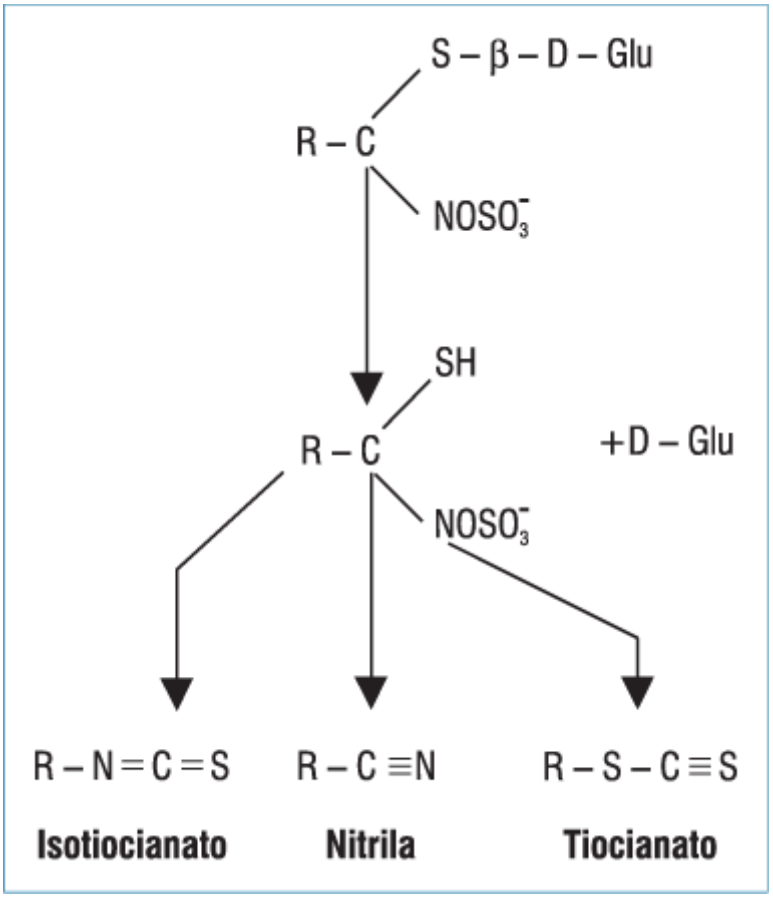


FIGURA 37.3 Estrutura dos glicosinolatos e seus produtos de hidrólise formados após a ação da mirosinase.

Os glicosinolatos são compostos hidrofílicos, química e termicamente estáveis e a sua hidrólise ocorre por uma reação enzimática mediada pela enzima mirosinase (beta-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.[47]

As nitrilas são formadas preferencialmente em pH ácido e na presença de íons ferrosos (Fe^{2+}), enquanto os ITCs são preferencialmente formados em pH neutro. Em razão da sua alta reatividade, os ITCs geralmente sofrem ciclização, dando origem a oxazolidina-2-tiona. Contudo, dependendo de sua estrutura, os ITCs podem dar origem aos tiocianatos ou ao indol-3-carbinol.[7] Aos ITCs são atribuídos os efeitos benéficos à saúde humana e uma série de mecanismos estão envolvidos em tais efeitos. Por exemplo: a modulação do metabolismo de xenobióticos (ITCs são potentes indutores de enzimas de conjugação), regulação da apoptose e do ciclo celular, modulação da angiogênese e da metástase (em células tumorais), modulação da inflamação e regulação de eventos epigenéticos. Todos esses mecanismos contribuem para o potencial efeito protetor contra as doenças crônicas não transmíssiveis, atribuídos ao consumo regular das hortaliças brássicas.[68]

A exemplo dos polifenóis, o entendimento dos fatores de conteúdo e liberação dos glicosinolatos da matriz alimentar (bioacessibilidade) e do grau de absorção (biodisponibilidade) são cruciais para a compreensão dos seus mecanismos de ação e do seu papel na manutenção da saúde. Gradativamente os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção de glicosinolatos e seus produtos de hidrólise em humanos estão sendo elucidados. Contudo, a maioria dos estudos que contribuem para esse entendimento foi realizada *in vitro* e em animais.

Biodisponibilidade

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 concentrações variam nas plantas, qualitativa e quantitativamente, em razão 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 microrganismos.[21] Por exemplo, a glicorafasatina foi o mais abundante glicosinolato (95,2% do total) encontrado em 71 tipos diferentes de rabanetes, proveniente de várias regiões do mundo. E o seu conteúdo variou significativamente entre as amostras, de 970 a 22.680 nmol/g de rabanete.[110]

O conteúdo de glicosinolatos dos alimentos pode ser também influenciado por condições de estocagem e processamento dos alimentos. O cozimento, por exemplo, tem repercussão significativa, pois inativa a mirosinase. Por outro lado, a ação da microbiota intestinal, pode compensar essa inativação, já que os microorganismos lá residentes, podem clivar enzimaticamente os glicosinolatos. 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 Williamson (2004)[47] estimaram 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-roxo. No Brasil, ainda não há uma estimativa de ingestão.

Digestão

A mastigação tem um papel importante na quebra da parede celular dos vegetais, 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 ITCs durante a mastigação.[47]

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 colón ocorre hidrólise de glicosinolatos por enzimas da microbiota intestinal, mas a contribuição exata dessa reação, quando comparada à hidrólise da mirosinase da planta, ainda não está clara.[21] Oliviero e colaboradores[68] realizaram um experimento com 15 voluntários aparentemente saudáveis, no qual estes consumiram brócolis submetidos a cinco tipos diferentes de processamento térmico. Os autores concluíram que uma inativação de até 80% da atividade da mirosinase não influenciou na concentração urinária de sulforafano e iberina, os quais são isotiocinatos produzidos pela degradação de glicorafarina e glicoiberina, respectivamente. Entretanto, Fahey e colaboradores (2015)[33]evidenciaram a importância da mirosinase, presente no vegetal, para a biodisponibilidade de sulforafano proveniente de glicorafanina. Eles examinaram diversos veículos e meios de preparação de brócolis para administração em voluntários saudáveis. Quando a mirosinase estava completamente ausente, a biodisponibilidade foi de apenas 10% para sulforafano, em contraste com uma biodisponibilidade de 40% para o mesmo biomarcador, nas amostras em que a mirosinase estava presente na forma ativa.

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 intestinais.[47] A digestão da matriz alimentar, por meio ácido no estômago, e a atividade de enzimas digestivas

causam a quebra da parede celular e ruptura das células vegetais. O resultado disso é a liberação da mirosinase e dos glicosinolatos e sua subsequente hidrólise. A incubação experimental com o conteúdo fecal 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 mirosinase.[47]

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 ITCs. Isso comprova que há atividade da beta-tioglicosidase na microbiota intestinal, apesar de ser menos eficiente do que a do vegetal.[21]

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"*.[47] A baixa recuperação de glicosinolatos intactos e/ou seus produtos de hidrólise nas fezes indicam que provavelmente ocorre absorção, distribuição e metabolismo substanciais desses compostos. Estudos com animais indicam que ocorre absorção de glicosinolatos intactos e que a degradação pela microbiota 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 da cadeia lateral que o glicosinolato apresenta.[82] A possibilidade de transporte ativo de glicosinolatos intactos foi excluída e, ao que parece, não ocorre em nenhuma parte do trato gastrintestinal. A absorção observada ocorre por transporte passivo ou facilitado.[21]

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 glicose.[47] A baixa lipofilicidade dos glicosinolatos, aliada ao seu baixo peso molecular, implica alto potencial de difusão passiva pelas membranas. Testes com dois ITCs, marcados com isótopo estável (^{14}C) em ratos, mostram um pico de absorção sanguínea de 2 horas e 10 minutos após a administração oral.[21]

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 à administração de cápsulas de extratos.[5] 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 ITCs são compostos altamente eletrofílicos, o que facilita reações com o nitrogênio, oxigênio ou enxofre nucleofílicos. Eles reagem espontaneamente com grupos sulfidril presentes na molécula de glutationa (GSH). Uma dose inicial elevada de ITCs resulta em um aumento da expressão da enzima glutationa-S-transferase (GST), responsável pela conjugação dos ITCs com a GSH. A possível explicação é porque essa enzima é promotora da adição do grupo tiol da GSH com o carbono central eletrofílico do ITC (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 GSH-ITC.[47]

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 ITCs, tanto no fígado quanto no intestino, órgãos em que esses metabólitos se acumulam por um tempo limitado.[21]

O ITC mais estudado é o sulforafano, um potente indutor de enzimas de fase II, e a principal fonte alimentar é o 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 enterócito.[113] Os produtos de degradação dos glicosinolatos são distribuídos pelo corpo e acumulados em diferentes tecidos. A

falta de métodos apropriados para determinação de concentrações baixas de ITCs limita o entendimento sobre sua distribuição corporal e biodisponibilidade sistêmica. Os efeitos dos ITCs 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 celular.[47] Muitas questões sobre os mecanismos de transporte e conjugação dos produtos de hidrólise de glicosinolatos ainda estão sob investigação, sendo preposições ainda não elucidadas em sua plenitude. [47]

Excreção

Ao que parece, as concentrações de ITCs e sua eliminação da célula são dependentes da estrutura molecular individual, mas aparentemente não da sua lipofilicidade. A entrada do ITC na célula e subsequente formação do GSH-ITC é uma forma de excreção, e a quantificação desse metabólito na urina serve como biomarcador para avaliação do consumo de glicosinolatos.[47] Uma vez absorvidos os ITCs são conjugados com a glutationa, 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 ITCs no trato gastrintestinal.[84]

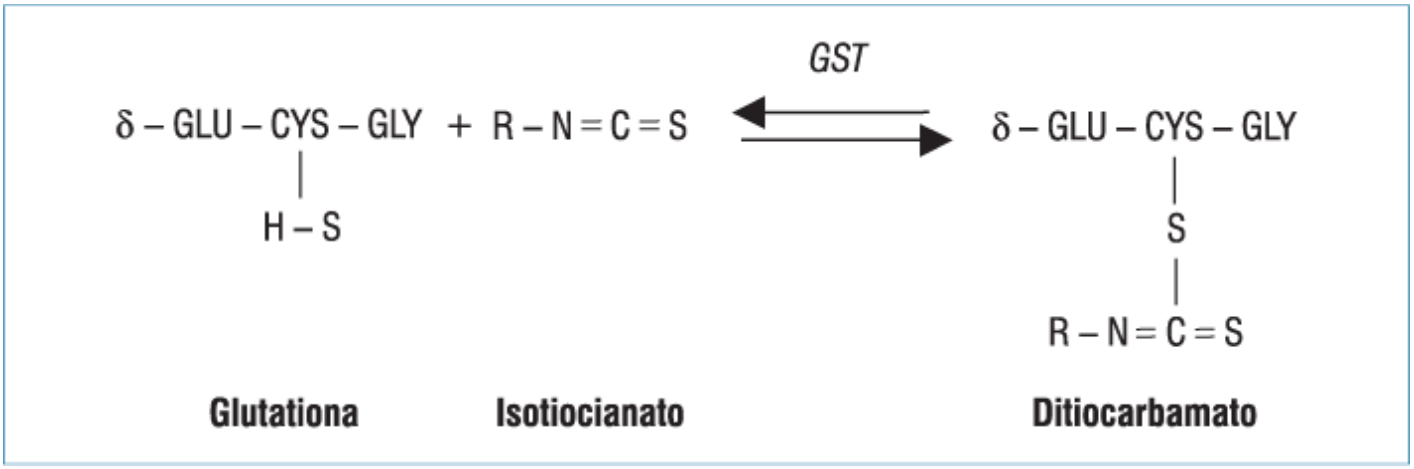


FIGURA 37.4 Metabolismo de ITC *in vivo*: conjugação com a GSH celular.

Para muitos compostos a absorção pode ser alta e, no entanto, a biodisponibilidade pode ser limitada em razão de um metabolismo rápido e extensivo. A excreção fecal de glicosinolatos intactos, administrados oralmente, é muito baixa, porém os seus metabólitos, como os ITCs, as nitrilas e os tiocianatos orgânicos, estão presentes nas fezes. Apesar de a absorção ser reduzida, ela ocorre em certo grau, especialmente quando se administra o composto puro, como foi demonstrado por Bheemreddy e Jeffery (2007),[11] em estudo em que houve uma recuperação de 5% da dose administrada de glicorafanina intacta na urina de ratos F344. Alguns estudos sugerem que a conversão de glicosinolatos a seus produtos de hidrólise é um passo essencial para o seu metabolismo.[24] Rungapamestry e colaboradores (2008)[84] observaram que o cozimento de repolho-branco antes do consumo reduz a excreção urinária de NAC. Entretanto, outros estudos provaram que o cozimento não altera a biodisponibilidade de ITCs se o indivíduo apresentar uma microbiota intestinal saudável.[5]

Zhang e Callaway[113] sugeriram que o sulforafano é eliminado da célula por dois transportadores: a proteína de resistência a multidrogas 1 (MRP-1 do inglês *multidrug resistance protein 1*) e pela glicoproteína P-1 (Pgp-1). Os pesquisadores chegaram a essa hipótese porque o aumento da expressão do MRP-1 implicou baixas concentrações intracelulares de ITC.

Muitos autores propuseram a medida de ditiocarbamatos na urina como um biomarcador do consumo de ITCs. 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 confiáveis.[109] Outros autores sugerem que o próprio ácido mercaptúrico é um bom biomarcador da ingestão de glicosinolatos, já que ele é predominante nas vias metabólicas desses compostos bioativos.[7]

Há alguns anos, o interesse em carotenoides era resumido àqueles que possuem atividade pró e pré-vitamínica A. Atualmente, o enfoque também é direcionado para outras atividades biológicas que os carotenoides podem exercer, especialmente aqueles efeitos contra as doenças crônicas não transmissíveis.[41] Mais de 700 carotenoides já foram identificados, contudo apenas sete são mais frequentemente encontrados na dieta humana: alfa-caroteno, beta-caroteno, beta-criptoxantina, luteína, zeaxantina, licopeno e astaxantina. Embora as principais fontes de carotenoides sejam, inegavelmente, as frutas e hortaliças (laranja, tangerina, tomate, cenoura, dentre inúmeras outras), não se pode ignorar a contribuição das fontes animais: como a gema do ovo (zeaxantina, luteína, alfa/beta-caroteno), salmonídeos e frutos do mar (astaxantina e cantaxantina).[8] A maioria dos carotenoides presentes no corpo humano encontra-se armazenada em órgãos e tecidos, e somente uma pequena parte é encontrada no plasma (1%), muito provavelmente em razão da sua alta lipofilicidade. As concentrações mais elevadas são encontradas no fígado, tecido adiposo, cólon, pâncreas, na próstata, mácula lútea e pele.[74]

Biodisponibilidade

Com raríssimas exceções, os carotenoides são moléculas hidrofóbicas e por isso interagem com a parte lipofílica da célula. As esterificações com ácidos graxos aumentam sua lipofilicidade, enquanto associações com proteínas e açúcares reduzem. Mas sem dúvida a principal característica dos carotenoides é o sistema conjugado de duplas ligações, que lhe conferem a coloração (grupos cromóforos), a conformação espacial (conjugações cis-trans), a reatividade e as propriedades fitoquímicas e biológicas. Fatores como bioacessibilidade, transformações químicas durante a digestão (hidrólise, isomerizações cis-trans), absorção no trato gastrintestinal e o transporte para células e tecidos alteram a biodisponibilidade dos carotenoides. Já o cozimento pode causar algumas perdas nos teores de carotenoides, porém aumenta sua biodisponibilidade.[80] Outros fatores que podem afetar a biodisponibilidade de carotenoides são a presença de fibras na dieta, particularmente as pectinas, a falta de lipídios e a produção inadequada de bile.[36] Além disso, pesquisas recentes apontam para o papel da microbiota intestinal como fator essencial nas diferenças interindividuais para a absorção dos carotenoides.[8]

Digestão e absorção

Os carotenoides não estão livres nos alimentos, mas, sim, associados a proteínas e a uma variedade de estruturas celulares da planta, como fibras e polissacarídeos.[54] O processo de liberação dos carotenoides (bioacessibilidade) é realizado durante a cocção, a mastigação, a deglutição e também no estômago, onde ocorre a hidrólise gástrica dos lipídios e das proteínas da dieta. A mastigação e os movimentos peristálticos são essenciais para a digestão dos lipídios e biodisponibilidade dos carotenoides, pois contribuem para o contato com as enzimas digestivas (pepsina, lipase, amilase) e liberação dos macro e micronutrientes do alimento. Quando se desprendem, os carotenoides lipofílicos vão se dissolvendo em fases oleosas de gotículas lipídicas chamadas micelas.[29] A digestão e absorção eficiente dos lipídios da dieta e a presença de sais biliares são pré-requisitos essenciais para absorção eficaz dos carotenoides provenientes da alimentação.[36]

O grau de maturação de frutas também parece estar relacionado com a bioacessibilidade do beta-caroteno. Em um estudo com manga, observou-se que a quantidade de beta-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 beta-caroteno nas micelas e consequentemente melhorar a sua absorção.[69]

Com relação ao licopeno, a conformação espacial parece interferir na sua absorção. Em estudo *crossover*, 11 indivíduos consumiram duas refeições contendo ambas 10 mg de licopeno extraído de suco de tomate-tangerina (94% na forma *cis*) ou suco de tomate-vermelho (10% na forma *cis*). O licopeno do suco de tomate-tangerina foi oito vezes e meia mais biodisponível do que o de suco de tomate-vermelho, mostrando que a forma *cis*-licopeno é mais bem absorvida. Entretanto, os autores destacam que houve uma alta variabilidade interindividual.[25] Ao que parece, o processo de absorção não envolve transportador epitelial

específico.[31] 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 lipídios.[13] A variabilidade genética individual influencia a biodisponibilidade e aparentemente influencia, em 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 quimioprevenção 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 beta-caroteno e licopeno) são apolares. Por esse 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 transferência.[12] Para a digestão do triacilglicerol, é necessária a presença da enzima lipase pancreática. Por isso, pacientes com insuficiência pancreática apresentam baixas concentrações de carotenoides no plasma.[59]

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 consequentemente reduz sua absorção.[36] A lipase pancreática facilita a incorporação dos carotenoides presentes nas gotículas emulsificadas dos lipídios para o interior das micelas.[12,29]

Uma vez solubilizados nas micelas, os carotenoides ultrapassam a membrana plasmática e, no interior dos enterócitos, podem sofrer clivagem oxidativa com a formação de retinoides (vitamina A). Contudo, esse processo não ocorre com todos os carotenoides, apenas com aqueles precursores da vitamina A. No caso dos carotenoides não precursores da vitamina A, a absorção ocorre no intestino delgado e, logo após serem metabolizados, são incorporados aos quilomícrons, sendo absorvidos pela linfa e transportados pelo sangue, principalmente para os tecidos ocular, adiposo, fígado, rins, pâncreas e mamas.[112]

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 físico-químicas individuais dos carotenoides e pela composição lipídica das lipoproteínas.[70] Por exemplo, carotenoides que estão localizados principalmente na superfície dos quilomícrons tendem a ser transferidos às lipoproteínas circulantes e/ou aos tecidos durante o metabolismo intravascular dos quilomícrons. Esse é o caso das xantofilas, pois apresentam lipofilicidade reduzida, quando comparadas aos outros carotenoides, sendo preferencialmente distribuídas na superfície dos quilomícrons, ao contrário daqueles que se distribuem em seu núcleo.[100]

Aqueles carotenoides que conseguem alcançar o fígado via quilomícrons podem ser estocados nesse órgão, eliminados na bile ou mesmo ressecretados para circulação sanguínea via VLDL, para serem distribuídos para órgãos e tecidos periféricos. Xantofilas (luteína e zeaxantina) são mais frequentemente transportadas via HDL, enquanto os carotenos (mais lipofílicos) são preferencialmente transportados via LDL.[99]

Concentração plasmática

Contrariamente aos polifenóis, os carotenoides apresentam estrutura molecular (com muitas insaturações) passível de modificações, originando diversos isômeros geométricos e produtos de bioconversão. Essa diversidade de espécies moleculares dificulta o estabelecimento de biomarcadores estáveis que possam retratar as quantidades ingeridas e absorvidas dos carotenoides. Outros fatores como a alta lipofilicidade (incorporação às micelas e aos quilomícrons) e a presença de fibras no alimento, alteram a absorção e interferem na determinação das concentrações plasmáticas exatas dos carotenoides. O transporte na circulação sistêmica também é considerado um fator importante nas concentrações plasmáticas dos

carotenoides, pois, como visto anteriormente, são intensamente dependentes das ligações às lipoproteínas.[81] Por essa razão, a biodisponibilidade do beta-caroteno, por exemplo, é extremamente variável, atingindo intervalos de 3,5 a 90%.[29]

Alguns achados mostram que os homens apresentam concentrações mais elevadas de licopeno que as mulheres, cujas concentrações mais elevadas são de beta e alfa-caroteno. Tabagistas apresentam concentrações de carotenoides reduzidas em aproximadamente 30% quando comparados a não tabagistas. 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 de luteína/zeaxantina, beta-caroteno, beta-criptoxantina e alfa-caroteno.[70,73]

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 exercem 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 e regularidade com que são consumidos, bem como da sua biodisponibilidade.

Nesse sentido, muitos mecanismos são propostos para os efeitos dos CBA no organismo humano. Um exemplo é a capacidade de alterar o metabolismo de carcinogênicos químicos por modular a expressão de genes que codificam enzimas de destoxificação. Sabe-se que os mamíferos são dotados de um complexo sistema de defesa, e quando os xenobióticos 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 fazem parte da família do citocromo P-450, geralmente são responsáveis pela ativação dos compostos e por esse motivo são chamadas de ativadoras. E as enzimas de fase II, como as glutationas transferases, a quinona-redutase e a UDP-glucuronosil-transferase, que tem como principal característica a capacidade de adição ou conjugação de cofatores endógenos aos xenobióticos. Esse processo torna os compostos mais hidrofílicos e passíveis de excreção, por essa razão tais enzimas também são chamadas de detoxificadoras.[20]

Muitos compostos bioativos apresentam efeitos quimiopreventivos, sendo classificados como indutores monofuncionais, que modulam a expressão e a atividade de enzimas de conjugação (fase II) e indutores bifuncionais, que exercem influência na expressão tanto de enzimas de fase I quanto nas de fase II.[105] A regulação da atividade enzimática acontece em níveis transcricionais. A indução da transcrição mediada pelo receptor *Ah*, uma proteína celular que liga hidrocarbonetos aril, dá origem a um complexo que atua no núcleo da célula, controlando a expressão de enzimas de biotransformação. Esse sistema é ativado por ambos os indutores, mono e bifuncionais. A ativação transcricional pode ser iniciada quando há ligação com um promotor, chamado elemento de resposta antioxidante (ERA), ou alternativamente com o elemento de resposta a xenobióticos (ERX). Os ERA são encontrados na região promotora de vários genes que expressam enzimas de fase II.[61] 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 bioativos.[20]

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 (ativadoras) ou eliminar carcinogênicos reativos por indução da atividade das enzimas de fase II. Também podem atuar inibindo a proliferação de células defeituosas, por interromper o ciclo celular ou ativar mecanismos apoptóticos, eliminando células malignas e pré-malignas.[113] Existem evidências convincentes de que certos ITCs naturais, bem como alguns análogos sintéticos, são inibidores efetivos de tumores quimicamente induzidos em órgãos de roedores, como bexiga, cólon, esôfago, mama, pâncreas e estômago. Os efeitos anticâncer do sulforafano são exercidos pela inibição do estresse oxidativo, pois os ITCs induzem a ativação do fator de transcrição Nrf2, que aumenta a expressão

de genes que codificam proteínas importantes na defesa antioxidante, como a superóxido dismutase e a glutationa peroxidase.[101]

Com relação aos polifenóis, estudos experimentais em animais e humanos demonstraram que o aumento da ingestão desses compostos pode prevenir a formação da LDL oxidada, reduzir a formação de coágulos, manter os níveis de pressão arterial sistêmica e elevar a capacidade antioxidante total do sangue.[63] Postula-se também que os polifenóis atuem diretamente como sequestradores de radicais livres, assegurando a proteção e a regeneração de outros antioxidantes, como as vitaminas C e E.[64]

Compostos bioativos atuam na redução da agregação plaquetária e do risco de trombose e aterosclerose, bem como nas alterações no metabolismo do colesterol. Esses efeitos estão relacionados ao consumo de compostos sulfurados do alho e polifenólicos de uvas e vinhos tintos (procianidinas), do cacau, do chocolate e dos chás orientais, dentre outros.[63] 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).[96] Já os carotenoides são tidos como agentes potentes na redução do risco de câncer e a luteína e zeaxantina ainda reduzem o risco do desenvolvimento de degeneração macular relacionada à idade.[65]

Os polifenóis também apresentam atividade anti-inflamatória e um dos potenciais mecanismos moleculares para essa atividade é a inibição da ativação do fator nuclear KB (NFkB), responsável por induzir a expressão de genes que codificam enzimas relacionadas à resposta inflamatória, como as cicloxigenases, as lipoxigenases e interleucinas.[111]

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-transcricional 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 ao 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 à indução da transcrição ou ao silenciamento gênico, dependendo do resíduo de lisina acetilado ou metilado.[43] Da mesma forma, os microRNA podem atuar tanto como prejudiciais quanto como promotores da homeostase metabólica. De forma interessante, os CBA parecem modular tais mecanismos epigenéticos e dessa forma promover a saúde.[48,104]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atividade biológica dos compostos bioativos está intimamente relacionada com a sua biodisponibilidade. O conceito de biodisponibilidade integra muitas variáveis, como a absorção intestinal, o metabolismo pela microbiota, metabolismo intestinal e hepático, a natureza dos metabólitos circulantes, a 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. Contudo, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas a respeito desse assunto e 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, et al. Nutritional aspects of metabolic inflammation in relation to health-insights from transcriptomic biomarkers in PBMC of fatty acids and polyphenols. Mol Nutr Food Res. Aug 2014;58(8):1708-20.

2. Arabbi PR, et al. Flavonoids in vegetables foods commonly consumed in Brazil and estimated ingestion by the Brazilian population. J. Agric. Food Chem. 2004;52(5):1124-31.
3. Astarita G, Langridge J. An emerging role for metabolomics in nutrition science. Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics. 2013;6(4-5):181-200.
4. Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. Aug 2005;81:1-4.
5. Atwell LL, 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. Mar 2015;59(3):424-33.
6. Bamia C, et al. Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre European cohort study. Br J Cancer. 31 Mar 2015;112 Suppl:1273-82.
7. Barba FJ, et al. Bioavailability of Glucosinolates and Their Breakdown Products: Impact of Processing. Frontiers in Nutrition. Aug 2016;3:1-12.
8. Barros MP, et al. Dietary Carotenoid Roles in Redox Homeostasis and Human Health. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2018;66(23):5733-40.
9. Barroso E, et al. Phylogenetic profile of gut microbiota in healthy adults after moderate intake of red wine. Molecular nutrition & food research. Mar 2017;61(3).
10. Basu A, et al. J. Berries: emerging impact on cardiovascular health. Nutrition reviews. Mar 2010;68(3):168-77.
11. Bheemreddy RM, Jeffery EH. The metabolic fate of purified glucoraphanin in F344 rats. Journal of agricultural and food chemistry. Abr 2007;55,(8):2861-6.
12. Borel P, et al. Carotenoids in biological emulsions: solubility, surface-to-core distribution, and release from lipid droplets. J. Lipid. Res. 1996;37:250-61.
13. Borel P, et al. Lycopene bioavailability Is associated with a combination of genetic variants. Free Radic Biol Med. 12 Mar 2015.
14. Buqui GA, et al. Characterization of intestinal absorption of C -glycoside flavonoid vicenin-2 from Lychnophora ericoides leafs in rats by nonlinear mixed effects modeling. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2015;25(3):212-8.
15. Calabriso N, 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. 28 Feb 2015.
16. Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017;57(16):3543-64.
17. Carratu E, Sanzini E. Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetable. Ann. Ist. Super Sanità. 2005;41(1):7-16.
18. Castello F, et al. Bioavailability and pharmacokinetic profile of grape pomace phenolic compounds in humans. Archives of Biochemistry and Biophysics. Mar 2018;646:1-9.
19. Cereceres A, et al. Consumption of phenolic compounds in the elderly population. Nutr Hosp. 10 Apr 2019;36(2):470-8.
20. Chen S, Andreasson E. Update on glucosinolate metabolism and transport. Plant Physiol. Biochem. 2001;39:743-58.
21. Chen C, Kong ANT. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. TRENDS Pharmacol. Sci. 2005;26(6):319-26.
22. Chen X, et al. Effects of In Vitro Digestion on the Content and Biological Activity of Polyphenols from Acacia mearnsii Bark. Molecules. 2018;23(7):1804.
23. Cicero AFG, Colletti A. Polyphenols Effect on Circulating Lipids and Lipoproteins: From Biochemistry to Clinical Evidence. Current Pharmaceutical Design. 2018;24(2):178-90.
24. Conaway CC, et al. Disposition of glucosinolates and sulphoraphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. Nutr. Cancer. 2000;38(2):168-78.
25. Cooperstone JL, 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. Apr 2015;59(4):658-69.
26. D'Archivio M, et al. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. Ann Ist supers AnItà. 2007;43:348-61.
27. D'Archivio M, et al. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. Int J Mol Sci. 31 Mar 2010;11(4):1321-42.
28. Day AJ, et al. Absorption of quercitina-3-glucoside and quercitina-4-glucoside in the rat small intestine: role of lactase phlorizin hydrolase and sodium-dependent glucose tranporter. Biochem. Pharmacol. 2003;65:1199-206.
29. Desmarchelier C, Borel P. Overview of carotenoid bioavailability determinants: From dietary factors to host genetic variations. Trends in Food Science and Technology. 2017;69:270-80.
30. Dragoni S, et al. Red wine alcohol promotes quercetin absorption and directs its metabolism towards isorhamnetin and tamarixetin in rat intestine in vitro. British Journal of Pharmacology. 2006;147(7):765-71.
31. Erdman JW, et al. Absorption and transport of carotenoids. Ann. NY Acad. Sci. 1993;691:76-85.
32. Fang J. Bioavailability of anthocyanins. Drug Metabolism Reviews. 27 nov. 2014;46(4):508-20.
33. Fahey JW, et al. Sulforaphane bioavailability from glucoraphanin-rich broccoli: Control by active endogenous myrosinase. PLoS ONE. 2015;10(11):1-13.
34. Fawole OA, et al. Stability of total phenolic concentration and antioxidant capacity of extracts from pomegranate co-products subjected to in vitro digestion. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016;16(1):1-10.
35. Ferruzzi MG. The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea. Physiology & Behavior. 2010;100:33-41.

36. Furr HC, Clark RM. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. J. Nutr. Biochem. 1997;8:364-77.
37. Georgiev V, et al. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. Nutrients. 21 Jan 2014;6(1):391-415.
38. Gibbons H, et al. Metabolomics as a tool in nutritional research. Current Opinion in Lipidology 2015;26(1):30-4.
39. Goldberg DM, et al. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. Clinical biochemistry. Fev. 2003;36(1):79-87.
40. Graefe EU, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycoside in humans. J.Clin. Pharmacol. 2001;41:492-9.
41. Granado-Lorencio F, et al. Biomarkers of carotenoid bioavailability. Food Research International. 2017;99:902-16.
42. Guo Y, Bruno RS. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. Journal of Nutritional Biochemistry. 2015;26(3):201-10.
43. Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. Nature. 1997;389(6649):349-52.
44. Haratifar S, et al. Antiproliferative activity of tea catechins associated with casein micelles, using HT29 colon cancer cells. Journal of Dairy Science. 1 fev. 2014;97(2):672-8.
45. Hollman PC, et al. The sugar moiety is a major determinat of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. Free Radic. Res. 1999;31:569-73.
46. Hollman PC, Kattan MB. Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. Biomed. Pharmacother. 1997;51:305-10.
47. Host B, Williamsson G. A critical review of the bioavailability of glucosinolates and related compounds. Nat. Prod. Rep. 2004;21:425-47.
48. Howes MJ, Simmonds MS. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. Nov 2014;17(6):558-66.
49. Hu M. Commentary: Bioavailability of flavonoids and polyphenols: call to arms. Mol Pharm. Nov-Dec 2007;4(6):803-6.
50. Hung WL, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution and excretion of tangeretin in rat. Journal of Food and Drug Analysis. 2018;26(2):849-57.
51. Izumi T, et al. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. J. Nutr. 2000;130:1695-9.
52. Joseph SV, et al. Fruit polyphenols: A review of anti-inflammatory effects in humans. Crit Rev Food Sci Nutr. Jan 3 2015.
53. Karakaya S. Bioavailability of phenolic compounds. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2004;44(6):453-64.
54. Khachik F, et al. Isolation, structural elucidation, and partial synthesis of lutein dehydratation products in extracts from human plasma. Journal of chromatography B. 1995;670:219-33.
55. Kyle JAM, et al. Effects of infusion time and addition of milk on content and absorption of polyphenols from black tea. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007;55(12):4889-94.
56. Lamothe S, et al. Interaction of green tea polyphenols with dairy matrices in a simulated gastrointestinal environment. Food Funct. Oct 2014;5(10):2621-31.
57. Latruffe N, et al. Compared binding properties between resveratrol and other polyphenols to plasmatic albumin: Consequences for the health protecting effect of dietary plant microcomponents. Molecules. 2014;19(11):17066-77.
58. Lee DH, et al. Bioavailability of Isoflavone Metabolites After Korean Fermented Soybean Paste (Doenjang) Ingestion in Estrogen-Deficient Rats. Journal of Food Science. 2018;83(8):2212-21.
59. Leo MA, et al. Carotenoids and tocopherols in various hepatobiliary conditions. J. Hepatol. 1995;23:550-6.
60. Lewandowska U, et al. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013;61(50):12183-99.
61. Lhoste EF, 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. 2004;150:211-9.
62. Luo LY, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability of the Isoflavones Formononetin and Ononin and Their in Vitro Absorption in Ussing Chamber and Caco-2 Cell Models. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2018;66(11):2917-24.
63. Manach C, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am. J. Clin. Nutr. 2004;79:727-47.
64. Manach C, et al. Bioavailability and bioefficacy of poliphenols in humans. I Review of 97 intervention studies. Am. J. Clin. Nutr. 2005;81230S-42S.
65. Mares-Perlman JA, 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? 2002;132:517S-24S.
66. Marín L, et al. Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties. Biomed Res Int. 2015:905215. Epub 2015.
67. Marli M, Karasawa G, Mohan C. Fruits as Prospective Reserves of bioactive Compounds : A Review. Nat Prod Bioprospect. 2018;6.
68. Oliviero T, et al. Bioavailability of Isothiocyanates From Broccoli Sprouts in Protein, Lipid, and Fiber Gels. Molecular Nutrition and Food Research. 2018;1700837.
69. Ornelas-Paz JJ, 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. 2008;56:1511-16.
70. Parker RS. Absorption, Metabolism and transport of carotenoids. FASEB J. 1996;10(5):542-51.
71. Pasinetti GM, et al. The Role of the Gut Microbiota in the Metabolism of Polyphenols as Characterized by Gnotobiotic Mice. Journal of Alzheimer's disease : JAD; 2018.
72. Passamonti S, et al. The interaction of anthocyanins with bilitranslocases. Bioch. Biophys. Res. Comm. 2002;296:631-6.

73. Peng YM, et al. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. Nutr. Cancer. 1995;23:233-46.
74. Perez-Galvez A, Minguez-Mosquera MI. Esterification of xanthophylls and its effect on chemical behavior and bioavailability of carotenoids in the human. Nutr. Res. 2005;25:631-40.
75. Perez-Vizcaino F, et al. The flavonoid paradox: conjugation and deconjugation as key steps for the biological activity of flavonoids. Journal of the science of food and agriculture. Jul 2012;92(9):1822-5.
76. Piskula MK, et al. Daidzein and genistein but not their glucosides are absorbed from the rat stomach. FEBS Lett. 1999;447:287-91.
77. Reddy VC, et al. Addition of milk does not alter the antioxidant activity of black tea. Ann Nutr Metab. 2005;49(3):189-95.
78. Rein MJ, et al. Bioavailability of bioactive food compounds: A challenging journey to bioefficacy. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;75(3):588-602.
79. Ribas-Agustí A, et al. Food processing strategies to enhance phenolic compounds bioaccessibility and bioavailability in plant-based foods. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 13 Jun 2017:1-18.
80. Rodriguez-Amaya DB. Carotenoides y preparación de alimentos: la retención de los carotenoides provitamina A en alimentos preparados, processados y almacenados. Campinas: Usaid; 1999.
81. Rodriguez-Concepcion M, et al. A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. Progress in Lipid Research. Apr 2018;70:62-93.
82. Rouzand G, et al. Influence of plant and bacterial myrosinase activity on the metabolic fate of glucosinolate in gnotobiotic rats. Bri. J. Nutr. 2003;90:395-404.
83. Rüfer CE, et al. Pharmacokinetis of the soybean isoflavones daidzein in its aglycones and glucoside form: a randomized, double-blind, crossover study. Am J Clin Nutr. Aug 2008;87:1314–23.
84. 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. 2008;99:773-81.
85. Ryan L, Petit S. Addition of whole, semiskimmed, and skimmed bovine milk reduces the total antioxidant capacity of black tea. Nutrition Research. 2010;30(1):,14-20.
86. Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. J. Sci. Food Agric. 2000;80:1094-117.
87. Scalbert A, Willianson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. J. Nutr. 2000;1302073S-85S.
88. Schoefer L, et al. Cloning and expression of a phloretin hydrolase gene from Eubacterium ramulus and characterization of the recombinant enzyme. Applied and environmental microbiology. out. 2004;70(10):6131-7.
89. Septembre-Malaterre A, Remize F, Poucheret P. Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive compounds during lactic fermentation. Food Research International. Sep 2017;104:86-99.
90. Serafin M, et al. In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. European journal of clinical nutrition. jan. 1996;50(1):28-32.
91. Setchell KD, et al. Bioavailability of pure isoflavones in health humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. J. Nutr. 2001;131:1362S-75S.
92. Setchell KD, et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinalmetabolism for bioavailability. American Journal of Clinical Nutrition. 2002;76(2):447-53.
93. Sgarbossa A, et al. Ferulic acid: A hope for Alzheimer's disease therapy from plants. Nutrients. 2015;7(7):5764-82.
94. Shay J, et al. Molecular mechanisms and t herapeutic effects of (-)-epicatechin and other polyphenols in cancer, inflammation , diabetes , andneurodegeneration. 2015.
95. 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. 2006;45:88-96.
96. Somekawa Y, et al. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Obstet. Gynecol. 2001;97(1):109-15.
97. Tagliazucchi D, et al. In vitro bio-accessibility and antioxidant activity of grape polyphenols. Food Chemistry. 2010;120(2):599-606.
98. Tresserra-Rimbau A, et al. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. Biochemical Pharmacology; 2018.
99. Thomas SE, Harrison EH. Mechanisms of selective delivery of xanthophylls to retinal pigment epithelial cells by human lipoproteins. Journal of Lipid Research. 2016;57(10):1865-78.
100. Tyssandier V, et al. Carotenoids, mostly the xanthophylls, exchange between plasma lipoproteins. International journal for vitamin and nutrition research.ou. 2002;72(5):300-8.
101. Vahid F, et al. The role dietary of bioactive compounds on the regulation of histone acetylases and deacetylases: A review. Gene. 2015;562(1):8-15.
102. Van Der Burg-Koorevaar MCD, et al. Effect of milk and brewing method on black tea catechin bioaccessibility. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2011;59(14):7752-8.
103. Wang T, et al. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;13:12-23.

104. Wang Y, et al. Genetic and epigenetic studies for determining molecular targets of natural product anticancer agents. Curr Cancer Drug Targets. Jun 2013;13(5):506-18.
105. Wasserman WW, Fahl WE. Funcional antioxidant responsive elements. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 1997;94:5361-66.
106. Wilkinson AP, 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;33(3):255-64.
107. Xiao J, et al. Influence of B-ring hydroxylation on interactions of flavonols with bovine serum albumin. Journal of agricultural and food chemistry. Abr. 2008;56(7):2350-6.
108. 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. 2001;22(12):1987-92.
109. Yi G, et al. Root Glucosinolate Profiles for Screening of Radish (Raphanus sativus L.) Genetic Resources. Journal Of Agricultural And Food Chemistry. 2016;64(1):61-70.
110. Yoon JH, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. Yosei Med. J. 2005;46(5):585-96.
111. Young A, Britton G. Carotenoids in photosynthesis. New York: Chapman & Hall; 1993. p. 206.
112. Zhang Y. Molecular mechanism of rapid cellular accumulation of anticarcinogenic isothiocyanates. Carcinogenesis. 2001;22(3):425-31.
113. Zhang Y, Callaway EC. High cellular accumulation of sulphoraphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate. Biochem. J. 2002;364:301-7.

PARTE IV

NUTRIENTES EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

CAPÍTULO 38

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 das respostas 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 central.[1]

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 organismo.[7]

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 infecção.[38]

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]

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]

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*.[5,8]

A imunidade adaptativa é baseada em receptores altamente específicos para determinadas regiões (epítopos) 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]

QUADRO 38.1 Leucócitos presentes na circulação sanguínea[44]

Células	% leucócitos circulantes	Células ($x10^3$)/mm^3 de sangue	Funções primárias
Granulócitos: Neutrófilos Eosinófilos Basófilos	60 – 70 90% dos granulócitos 2,5% dos granulócitos 0,2% dos granulócitos	3 – 5,5 0,05 – 0,25 0,02	Fagocitose Defesa contra parasitas Produção de fator quimiotático 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 imunológica Reconhecimento de antígenos

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 presentes em 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

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(ras) de citocinas – por exemplo, IL-1ra –, secreção de glicocorticoides e diminuição da ativação do fator de transcrição NF-κB, pelo aumento das defesas antioxidantes.[15,42]

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 sepse 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-κB.[16,42,52]

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 humanos.[2]

QUADRO 38.3 Biomarcadores da função imunológica em humanos[2]

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 *killing*. Apenas mede % de células ativadas
Burst oxidativo de neutrófilos ou monócitos	5 – 10%	Muito boa	Resultado é relacionado à capacidade de *killing*	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

QUADRO 38.3 Biomarcadores da função imunológica em humanos[2]

Método	Reprodutibilidade (coeficiente de variação)	Precisão	Vantagens	Desvantagens
Proliferação de linfócitos	~10%	Moderada	—	Ensaio necessita de diversos dias de incubação
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 51Cr
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 *in vivo*	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 *in vivo*	Medidas devem ser feitas 24 – 48 horas após a injeção

QUADRO 38.3 Biomarcadores da função imunológica em humanos[2]				
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	Simples 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[16,52]. 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 imune.[36]

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 μM/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 imunoestimulatória e timotrófica, além desse aminoácido ser precursor da prolina e da hidroxiprolina, que são necessárias para a síntese de tecido conectivo.[33]

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, aminoácidos 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 glutationa, purinas, pirimidinas, nucleotídeos e aminoaçúcares Principal combustível metabólico para enterócitos, colonócitos e células do sistema imune Mais relevante substrato para amoniagênese 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 *status* de vitamina D e na sinalização do VDR
Nucleotídeos	Síntese de novo é prejudicada em estados catabólicos	Precursores 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 poli-insaturados 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 pró-inflamatórios a partir do ácido araquidônico (ômega-6) Precursores de uma família alternativa de eicosanoides que frequentemente apresentam efeitos biológicos fracos Podem prevenir imunossupressão em algumas situações

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.[67,69]

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.[10,67,69]

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 celular.[69]

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 citrulina. 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 mamíferos.[68]

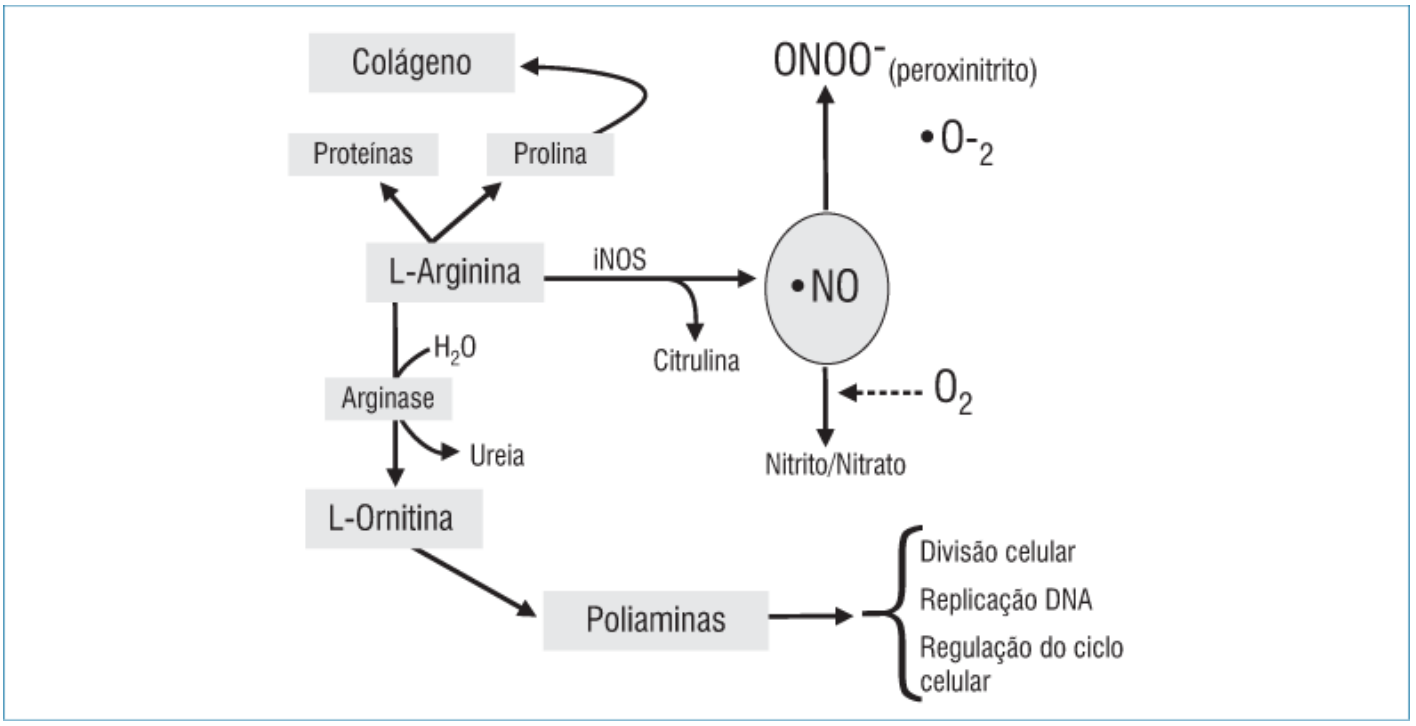


FIGURA 38.1 Principais vias metabólicas do aminoácido arginina em células do sistema imune.[26]

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 linfocinas.[41]

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 tardio.[41] Em relação à suplementação de arginina em humanos, os resultados são bastante contraditórios. Heyland et al.[36] sugerem que a suplementação de arginina aumenta a produção de NO, o que amplifica a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e, consequentemente, 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.[4,35,37,48,72] 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 arginina.[73]

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 inflamatória.[18]

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 fosfolipídios 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-κB, o qual promove a ativação transcricional de genes que codificam proteínas com ação pró-inflamatória, como o TNF-α e a IL-1 β11.

Nesse contexto, em macrófagos, verifica-se que o DHA reduz a ativação da via de sinalização do NF-κB e a expressão da COX-2 induzida por agonistas dos TLR, como lipopeptídeos (TLR2) e LPS (TLR4). Além disso, constata-se redução da expressão gênica da COX-2 induzida por LPS em monócitos oriundos do sangue periférico de indivíduos que consumiram refeições contendo óleo de peixe. A síntese, *in vitro*, das citocinas IL-1, IL-2 e TNF-α também foi atenuada, a partir de células mononucleares do sangue periférico estimuladas com LPS, oriundas de indivíduos suplementados com 18 g de óleo de peixe por dia, durante o período de seis semanas.[13,17,18]

Além desses efeitos, o EPA e o DHA apresentam outro mecanismo de modulação da resposta inflamatória por meio da ligação desses ácidos graxos ao receptor 120 acoplado à proteína (GPR120), também designado receptor 4 de ácidos graxos livres (FFA4). A ativação do GPR120 induzida por EPA ou DHA promove o recrutamento da β-arrestina 2 para a membrana plasmática, onde essa proteína se associa ao GPR120. Posteriormente, ocorre a internalização do complexo GPR120/β-arrestina 2 no compartimento citoplasmático, onde esse complexo se liga à proteína de ligação à TAK1 (TAB1). Tal fato prejudica a associação da TAB1 à quinase ativada pelo fator de transformação do crescimento beta (TAK1) e, consequentemente, resulta na redução da ativação da TAK1 e das vias de sinalização IKK-β/NF-κB e JNK/AP-1. Desse modo, uma vez que a ligação TAB1/TAK1 é um ponto de convergência dos estímulos induzidos pela via de sinalização do TLR-4 e do receptor do TNF (TNFR), a atenuação da ativação da TAK-1 induzida pelo DHA promove a redução da expressão de genes com ação pró-inflamatória, como o TNF-α e a IL-6.[56]

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 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 imunossupressivos.[47]

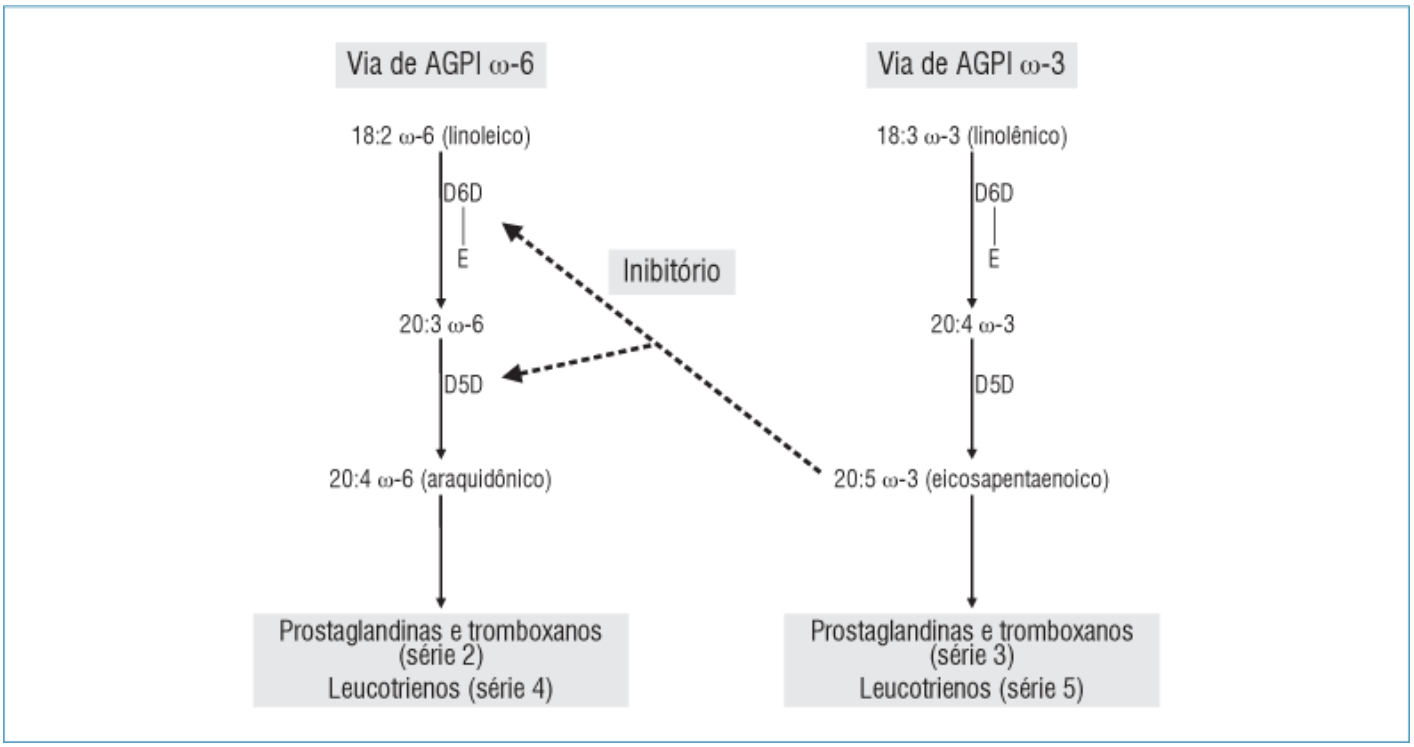


FIGURA 38.2 Vias metabólicas de ácidos graxos essenciais a partir de precursores ômega-6 e ômega-3. Ácido araquidônico (ômega-6) é potencialmente pró-inflamatório, enquanto a presença de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ômega-3 limita esse efeito, uma vez que prostaglandinas e tromboxanos de série 3 e leucotrienos de série 5 apresentam potencial pró-inflamatório reduzido.
D6D: Δ^6 dessaturase; D5D: Δ^5 dessaturase; E: elongase.[47]

A proporção exata de ácido araquidônico em células do sistema imune varia de acordo com o tipo celular e a fração lipídica analisada. Os fosfolipídios 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%, respectivamente.[12]

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 fosfolipídios 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 imunológicos.[64] 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 alotransplante 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.[18,32]

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-1β. 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 convencional.[18]

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.[13,28]

Em relação ao estudo da fisiopatologia das doenças alérgicas, constata-se o papel relevante dos eicosanoides sintetizados a partir do ácido araquidônico – PGD_2, LTC_4, D_4 e E_4 –, 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.[13,14,28]

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.[13,17,28]

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 padrão[21]. 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 grupos.[73]O uso de AGPI ômega 3 em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo parece diminuir as taxas de mortalidade.[65] 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.[35,46] 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 μmol/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).[51,61.]

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 fosfolipídios. A glutaminólise fornece glutamato, amônia e aspartato, que são utilizados na síntese de purinas e pirimidinas, sendo 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.[15,57,58]

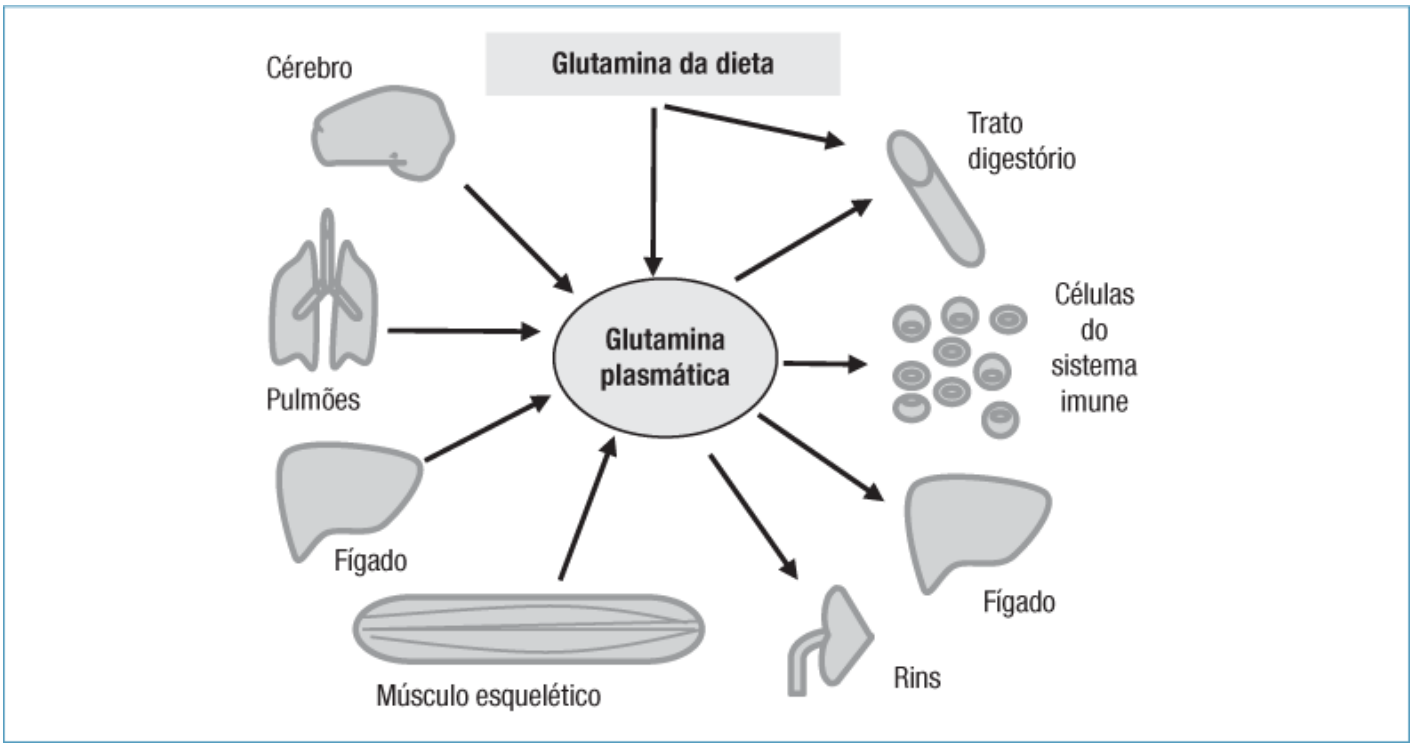


FIGURA 38.3 Síntese e utilização de glutamina por diversos tecidos e órgãos do organismo.[61]

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 glicose.[23]

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, consequentemente, lactato pelas enzimas piruvato quinase e lactato desidrogenase, respectivamente.[22]

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 a:[51]

- 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 glutationa.

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) melhoram a resposta imune e reduzem o período de permanência hospitalar.[50,51,70] 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 infecciosas[21]. 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.[35,46]

Vitamina D

A forma biologicamente ativa da vitamina D [1,25-di-hidroxivitamina 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 D3 no organismo. Para tornar-se biologicamente ativa, dois passos de hidroxilação da vitamina D3 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-hidroxivitamina D_3[$25(OH)D_3$], que representa a principal forma de circulação da vitamina D3 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)2D3 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.[27,63]

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 $CD4^+$.[20,63]

Por outro lado, a $1,25(OH)_2D_3$ 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 $1,25(OH)_2D_3$. Apesar de a $1,25(OH)_2D_3$ 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.[20,63] Durante a diferenciação de monócitos em macrófagos, verifica-se que essas células aumentam a capacidade de sintetizar $1,25(OH)_2D_3$, o que está relacionado ao aumento da expressão da enzima 1α-hidroxilase. Os efeitos mais pronunciados da $1,25(OH)_2D_3$ 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 $1,25(OH)_2D_3$. Em relação à redução da expressão da IL-12, constata-se que esta é devida à interferência da $1,25(OH)_2D_3$ sobre a via do fator de transcrição NF-κB, uma vez que a $1,25(OH)_2D_3$ influencia a ativação do NF-κB, e à ligação desse fator de transcrição à região promotora da IL-12p40.[20,62,63]

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 $1,25(OH)_2D_3$. Além disso, fatores inflamatórios derivados de patógenos, como o LPS, ou mediadores inflamatórios produzidos pelo sistema imune, também estimulam a atividade da enzima 1α-hidroxilase, o que também contribui para o aumento da produção de $1,25(OH)_2D_3$. Na vigência de um quadro inflamatório crônico, a concentração sanguínea de $1,25(OH)_2D_3$ pode aumentar de modo significativo. Tal fato pode acarretar um quadro de hipercalcemia com seus respectivos efeitos colaterais.[20,25,62]

Vitamina D e doenças autoimunes

Os efeitos supracitados da $1,25(OH)_2D_3$ 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, consequentemente, 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.[29,31,45, 47]

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 auxiliadores e uma supressão da síntese de lL-2.[19,29,30,45,66]

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.[19,29,30,66]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. 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. 2005;94:452-81.
3. Bastian L, Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. Br. J. Nutr. 2002;87:S133-S134.
4. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. Crit. Care Med. 1999;27:2799-2805.
5. Beutler B, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. Annu. Rev. Immunol. 2006:24:353-89.
6. Beutler B, et al. Williams hematology. 6. ed. London: McGraw-Hill, 2001.
7. Beutler B. Innate immunity: an overview. Mol. Immunol. 2004;40:845-59.
8. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. Nature Rev. Immunol. 2003;3:169-76.
9. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009;1173:384-90.
10. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr. 2007;137:1650S-5S.
11. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. Proc. Nutr. Soc. 2002;61:345-58.
12. Calder PC, et al. Fatty acids and lymphocyte functions. Br. J. Nutr. 2002;87:S32-S48.
13. Calder PC, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. Br. J. Nutr. 2009;101:S1-S45.
14. Calder PC, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. Intensive Care Med. 2010;36:735-49.
15. Calder PC. Fuel utilization by cells of the immune system. Proc. Nutr. Soc. 1995;54:65-82.
16. Calder PC. Immunonutrition. B.M.J. 2003;327:117-8.
17. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2008;79:101-8.
18. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. Eur. J. Clin. Nutr. 2002;56:S14-9.
19. Carver JD. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems. Acta Pediatr. Suppl. 1999;88(430):83-8.
20. Cohen-Lahav M, et al. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing IkappaBalpha levels. Nephrol. Dial. Transplant. 2006;21:889-97.
21. Critical Care Nutrition. Canadian clinical practice guidelines. Disponível em: http://www.criticalcarenutrition.com. Acesso em: 20 nov. 2013.

22. Curi R, et al. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. Braz. J. Med. Biol. Res. 1999;32:15-21.
23. Curi TCP, et al. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. Am. J. Physiol. 1997;273:C1124-9.
24. Cutolo M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. Autoimmun. Rev. 2007;7:59-64.
25. Dusso AS, 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. 1997;82:2222-32.
26. Field CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. Med. Sci. Sports Exerc. 2000;32:S377-88.
27. Fritsche J, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1a-hydroxylase and production of 1a, 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. Blood. 2003;102:3314-6.
28. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. Ann. Nutr. Metab. 2009;55:123-39.
29. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. Eur J. Clin. Nutr. 2002 Ago;56 (Suppl 3):S1-4.
30. Grimble GK, Westwood OM. Nucleotides as immunomodulators in clinical nutrition. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2001;4(1):57-64.
31. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. Proc. Nutr. Soc. 2001 Ago;60(3):389-97.
32. Grimm H, et al. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. Br. J. Nutr. 2002;87:S59-S67.
33. Guoyao W, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. Amino Acids. 2009;37:153-68.
34. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. Proc. Nutr. Soc. 2000;59:531-5.
35. Heyland DK, 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. 2003;27:355-73. doi:10.1177/0148607103027005355.
36. Heyland DK, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. J.A.M.A. 2001;286:944-53.
37. Heys SD, Walker LG, 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. 1999;229:467-77.
38. Janeway CA, et al. Immunobiology. 6. ed. London: Garland Publishing. 2005.
39. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. Curr. Opin. Rheumatol. 2008;20:532-7.
40. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? Nutr. Rev. 1990;48:297-309.
41. Li P, et al. Amino acids and immune function. Br. J. Nutr. 2007;98:237-52.
42. Liou HC. Regulation of the immune system by NF-kappaB and IkappaB. J. Biochem. Molec. Biol. 2002;35:537-46.
43. Lips P. Vitamin D physiology. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2006;92:4-8.
44. Mackinnon LT. 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. 2001;Suppl.65:S69-74. doi:10.1016/s0378-3782(01)00208-0.
46. Martindale RG, Mcclave SA, Vanek VW, 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. 2009;37:1757-61.
47. McCowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving? Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:764-70.
48. Montejo JC, 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. 2003;22(3):221-33.
49. Morris SM Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. J. Nutr. 2007;137:1602S-9S.
50. Moskovitz B, et al. Glutamine metabolism and utilization: relevance to major problems in health care. Pharm. Res. 1994;30:61-71.
51. Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? J. Nutr. 2001;131:2515S-22S.
52. O'Flaherty L, Bouchier-Hayes DJ. Immunonutrition and surgical practice. Proc. Nutr. Soc. 1999;58:831-7.
53. Pontes-Arruda A, Martins LF, De Lima SM, 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. 2011;15:R144.
54. Popovic PJ, Zeh HJ, Ochoa JB. Arginine and immunity. J. Nutr. 2007;137:1681S-6S.
55. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. Am. J. Clin. Nutr. 2008;88:500S-6S.
56. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. Nutrients. 2018 Mar30;10(4).
57. Rogero MM, et al. Dietary glutamine supplementation affects macrophage function, hematopoiesis and nutritional status in early weaned mice. Clin. Nutr. 2008;27:386-97.

58. Rogero MM, 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. 2008;138:1343-8.
59. Rogero MM, et al. Glutamine in vitro supplementation partly reverses impaired macrophage function resulting from early weaning in mice. Nutrition. 2008;24:589-98.
60. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. Rev. Bras. Cien. Farm. 2000;36:201-12.
61. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. Nutrire. 2003;25:101-26.
62. Rosenbaum JT, et al. Hypothesis: sarcoidosis is a STAT1-mediated disease. Clin. Immunol. 2009;132:174-83.
63. Sadeghi K, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. Eur. J. Immunol. 2006;36:361-70.
64. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. J. Surg. Res. 2010;161:288-94.
65. 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. 2007;26:752-7.
66. Van Buren CT, Rudolph F. Dietary nucleotides: a conditional requirement. Nutrition. 1997;13(5):470-2.
67. WU G, et al. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. J. Nutr. 2007;137:1673S-80S.
68. Wu G, Meininger CJ. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. Annu. Rev. Nutr. 2002;22:61-86.
69. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem. J. 1998;336:1-17.
70. Young VR, Ajami AM. Glçutamine: the emperor or his clothes? J. Nutr. 2001;131:2449-59.
71. Zhou M, Martindale RG. Arginine in the critical care setting. J. Nutr. 2007;137:1687S-92S.
72. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. World J. Surg. 2006;30:1592-1604.
73. Zaloga GP, Roberts PR, Marik P. Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence. Nutr. Clin. Pract. 2003;18:285-93.

CAPÍTULO 39

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 crianças[46] 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 idiossincráticas.[36]

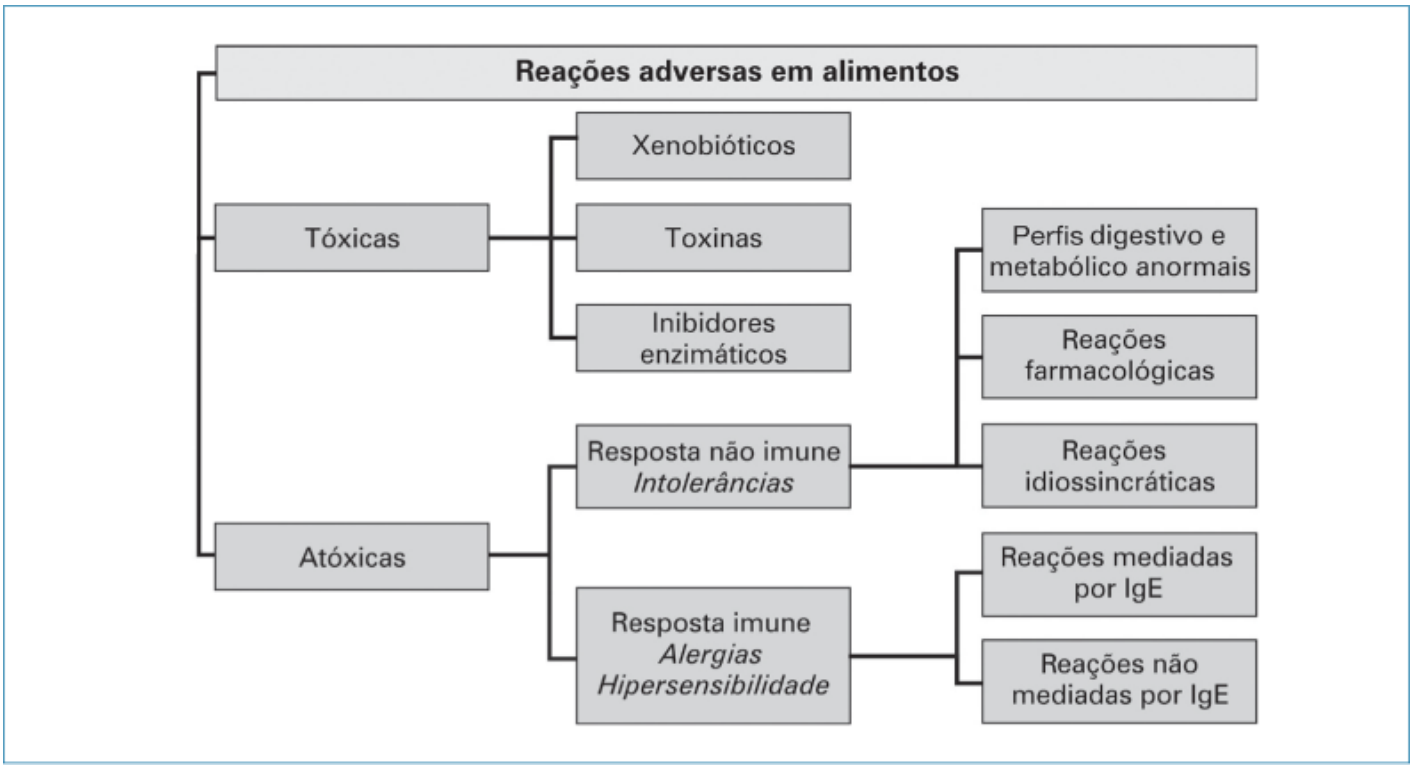


FIGURA 39.1 Reações adversas causadas por alimentos.

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 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 dieta.[4]

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 ocidentalizados,[1] 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 idade.[9] 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 Austrália.[50] 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 analisados.[31]

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 delineamento 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 anos.[22] 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 placebo.[46]

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 RAST.[23] 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-

pará,[27] ou diminuir a reatividade com IgE tanto no caso de Ana o 2 de castanha-de-caju,[15] 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 população;[21] e a asma do padeiro, uma alergia ocupacional mediada por IgE, adquirida por meio da mucosa nasal por inalação da farinha de trigo.[8] A soja como agente alergênico tem sido relatada entre crianças com hipersensibilidade ao leite de vaca e que consomem extrato de soja como substituto proteico.[11]

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 infantil.[6]

Além desses alimentos, diversos outros, com menor incidência, também podem desencadear reações de hipersensibilidade direta ou por meio de reações cruzadas com alimentos.[40] 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 epítopos específicos do antígeno que se ligam imediatamente a ele, mas, para ocorrer a reação de hipersensibilidade, é imprescindível a presença de ao menos dois epítopos por invasor. Cada epítopo 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 epítopos conformacionais (Figura 39.2). As extremidades antígeno-específicas das IgE, com formato de Y, têm afinidade pelos epítopos, 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 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.

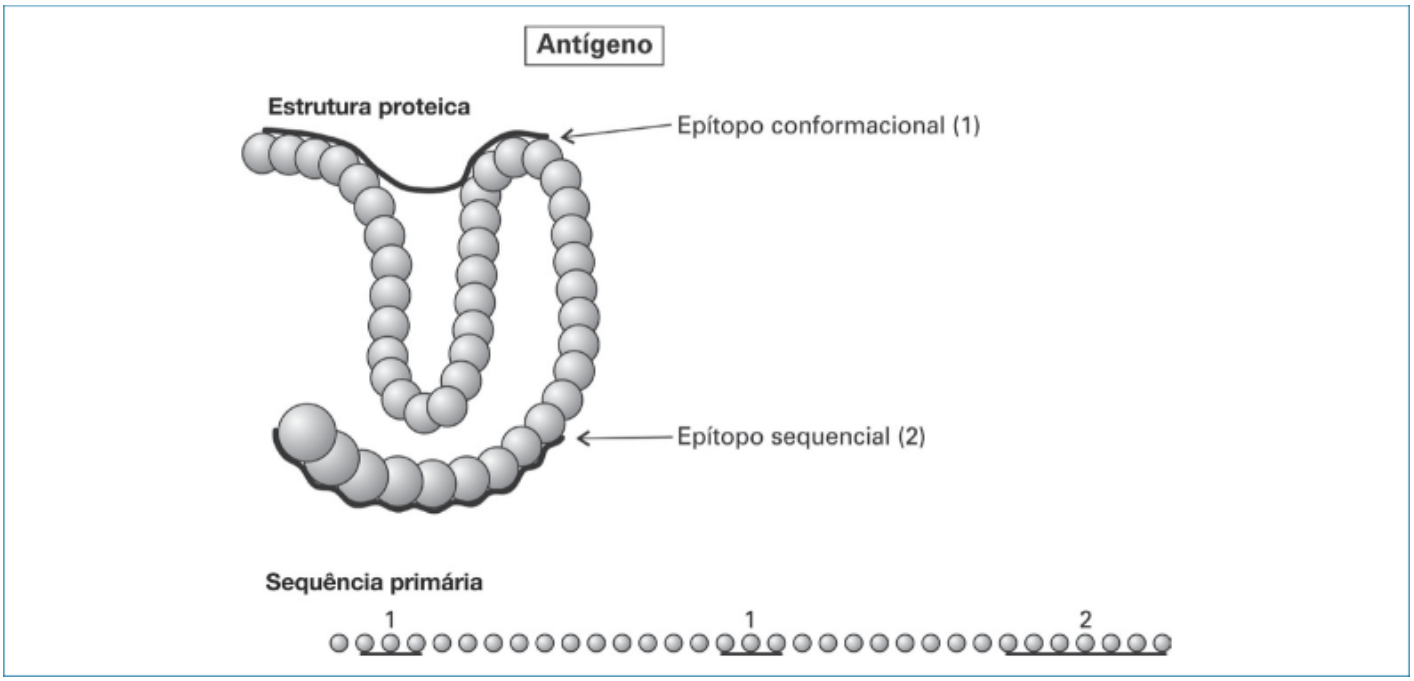


FIGURA 39.2 Representação de epítopos de uma proteína antigênica na configuração original e na estrutura primária.

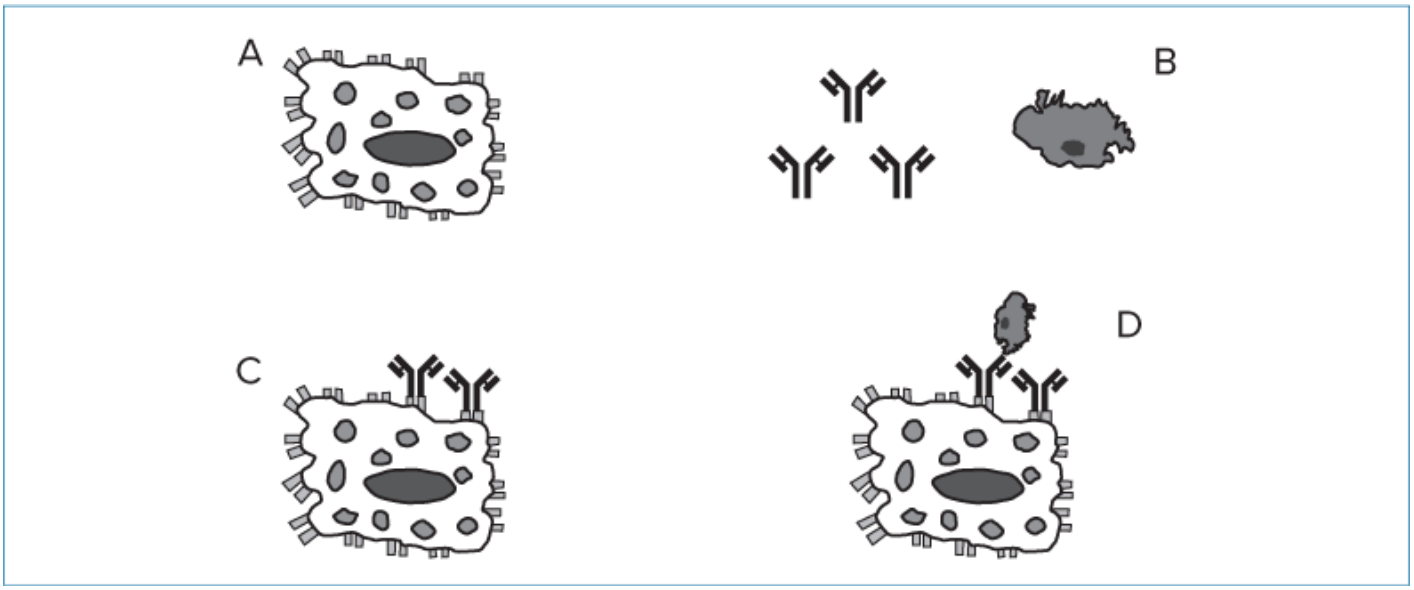


FIGURA 39.3 Reação de sensibilização de mastócitos. A) Mastócito com receptores de IgE; B) anticorpos IgE e antígeno; C) mastócito sensibilizado; D) mastócito em reação alérgica.

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 gastrintestinal. Além de exercer sua função digestiva, o trato gastrintestinal 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 gastrintestinal 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 tolerância 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 linfoide 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 gastrintestinal, como as células imunes da lâmina própria e os linfócitos intraepiteliais (Figura 39.4).

As placas de Peyer são formadas por folículos linfoides 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, caliciformes e cuboides, 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 linfoides são sensibilizados, amadurecidos e diferenciam-se no centro germinativo da placa 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.

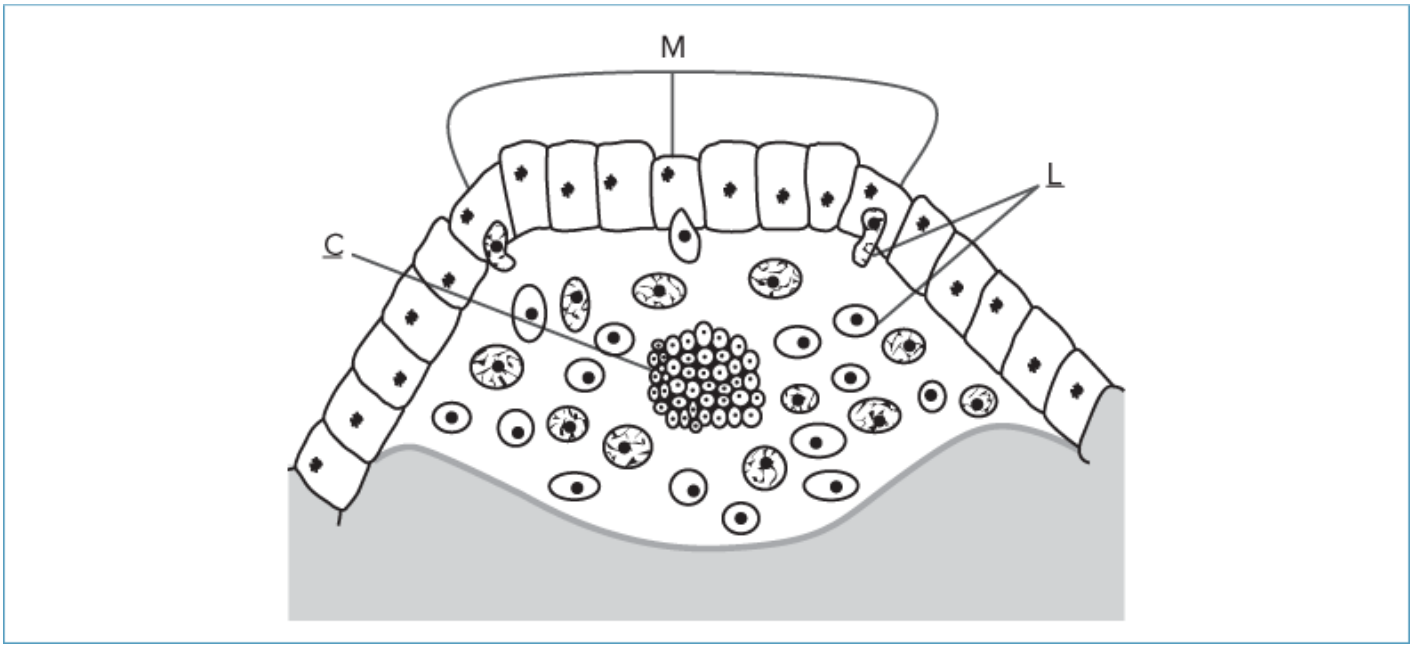


FIGURA 39.4 Representação de uma placa de Peyer.
M: células apresentadoras de antígenos ou células M; L: linfócitos B e T; C: folículo ou centro germinativo de células.

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 gastrintestinal, 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 alimentação.[28]

REAÇÕES CRUZADAS

O reconhecimento de epítopos que contenham similaridade estrutural e/ou conformacional com proteínas de fontes distintas em relação àquelas 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 espécies.[7] 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 ▪ Amendoin	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
Polén ▪ 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 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 sintomas[35].

QUADRO 39.3 Sequências homólogas entre alérgenos da família de proteínas transportadoras de lipídios e uma proteína do látex

Nome	Código	Sequência
Prunus persica Pêssego	Pru p 3	-ITCGQVSSALAP-CIPYVRGGG-AVPPA-ISASTNCATVK

QUADRO 39.3 Sequências homólogas entre alérgenos da família de proteínas transportadoras de lipídios e uma proteína do látex

Nome	Código	Sequência
Prunus armeniaca Damasco	Pru ar 3	-IT*C*GQVSSALAP*C*IGYVRGGG-AVPPA-*CC*NGIR
Prunus domestica Ameixa	Pru d3	-IT*C*GQVSSALAP*C*INYVKGGG-AVPPA-*CC*NGIR
Prunus avium Cereja	Pru av 3	-LT*C*GQVSSALAP*C*IGYVRSGG-AVPPA-*CC*NGIR
Malus domestica Maçã	Mal d 3	-IT*C*GQVTSSLAP*C*IGYVRSGG-AVPPA-*CC*NGIR
Aspargus officinalis Aspargo	Asp o 1.01 Asp o 1.02	-IT*C*G-ADSKSIGP*C*VSYVMGKG-P L -IS*C*GQAVSMISP*C*VNYARG
Triticum aestivum Trigo	Tri a 14	-ID*C*GHVDSLVRP*C*LSYVQGGPGPSG
Zea maiz Milho	Zea m 14	AIS*C*GGVASAIAP*C*ISYARGQG-SGPSAG*CC*SGV
Corylus avellana Avelã	Cor a 8	SLT*C*PQIKGNLTP*C*VLYLKNGG-VLPPS-*CC*KGV
Daucus carota Cenoura	Dau c	VLT*C*GQVTGALAP*C*LGYLRSQVNVPVPLT*CC*N
Castanea sativa Castanha	Cas s 3	SIT*C*TQVSSL-MP*C*LTYLKSNGGSPPPGT*CC*QGY
Vitis vinifera Uva	Vit v	TVT*C*GQVASALSP*C*IDYLQKDG-AVPAGS*CC*X
Hevea brasiliensis Seringueira – látex	Hev b 12	ITC*C*GQVASALLVP*C*LAYLKTTG-PTPPAT*CC*NGV

*Resíduos comuns de cisteína encontram-se em itálico

As manifestações clínicas mais frequentes localizam-se na pele, como angioedemas, urticárias e dermatites atópicas; no trato digestivo, como hipersensibilidade gastrintestinal; 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.

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 sódio[37].

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 manipulação.[8]Ocorrências de asma por aeroalérgenos da soja foram relatadas em trabalhadores dos portos de Barcelona, Cartagena e Tarragona, na Espanha, no descarregamento da leguminosa.[34]

QUADRO 39.4 Sintomas provocados por alergias alimentares[28]

Quadros clínicos	Sintomas
Cutâneo	Prurido Eritema Urticária Angioedema Eczema/dermatite atópica Conjuntivite
Respiratório	Rinite Asma Edema de glote
Oral e gastrintestinal	Edema, hiperemia e prurido em lábios e boca Náuseas Vômitos Dores abdominais e cólicas Cãibras Diarreia
Cardiovascular	Anafilaxia

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 casos.[26] 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 anafilática.[4]

As diversas manifestações gastrintestinais 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 salsão. 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 Europa.[37]

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 celíaca.[40]

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 hospitalizados.[44]

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 panificação,[10] mas também são mencionados casos após ingestão de mariscos e salsão.[19] 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 esforço.[16] A principal molécula proteica do trigo, associada à alergia alimentar induzida pelo esforço físico, é a ω-5 gliadina,[25] que conta com *motivos* que se repetem ao longo da estrutura primária e configuram quatro epítopos de ligação de IgE[10] (Figura 39.5). Há relatos também de participação de ácido acetilsalicílico (AAS) no aumento da absorção de gliadina pela mucosa do trato gastrintestinal, que elevaria o risco de desenvolvimento de quadros de alergia ao trigo induzido pelo esforço físico.[29]

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 reagentes.[48]

Além de pesquisas na área diagnóstica, também são conduzidas linhas de investigação que contemplam novas variedades de plantas hipoalergênicas, nas quais os epítopos 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 codificador.[42] 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 vaca[42] e soja.[51] No campo dos ensaios com processamento industrial, foi constatado que a secagem do amendoim em temperaturas brandas (T ≤77ºC) pode diminuir a reatividade de IgE em comparação com produtos torrados[14], porém o aquecimento lento, tanto de proteínas do amendoim como da soja, produz agregados de baixa digestibilidade e sem alteração nas reações com IgE.[47] 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 kDa.[13]



FIGURA 39.5 Sequência primária de ω-5 gliadina com a distribuição de quatro epítopos 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.

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 comprovado.[46] 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 micronutrientes.[6]

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 alergênicos. 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 SO_2

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 ovos.[2] 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 dieta.[39] 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 complementares.[45] Um grupo de pesquisadores avaliou a relação de antiácidos e suplementos alimentares na suscetibilidade de camundongos a proteínas alergênicas.[33] 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 sensibilizados.[3] 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 compilados,[32] 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 transgenia.[43] 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 milho[30] 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 DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1996;97:1247-51.
2. Amo A, et al. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. J. Agr. Food Chem. 2010;58:7453-7.
3. Armentia A, et al. Vinegar decreases allergenic response in lentil and egg food allergy. Allergol. Immunopatol. 2010;38:74-7.
4. Atkins D. Food Allergy: diagnosis and management. Prim. Care Clin. Office Pract. 2008;35:119-40.
5. Atkins FM, 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. 1985;75:348-55.
6. Ballmer-Weber BK, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. J. Allergy Clin. Immunol. 2015;135:964-71.
7. Bar-El Dadon S, Pascual CY, Reifen R. Food allergy and cross-reactivity-chickpea as a test case. Food Chem. 2014;165:483-8.
8. Baur X, et al. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. J. Allergy Clin. Immunol. 1998;102:984-97.
9. Bock SA. Perspective appraisal of complaint of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics. 1987;79:683-8.
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. 2015;135:977-84.

11. Candreva AM, et al. Cross-reactivity between the soybean protein P34 and bovine caseins. Allergy Asthma Immunol. Res. 2015;7:60-8.
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/tde02022010-134832/. Acesso em: 11 maio 2015.
13. Chung SY. Effects of pulsed UV-light on peanut allergens in extracts and liquid peanut butter. J. Food Sci. 2008;73:C400-C404.
14. Chung SY. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing and roasting. J. Agric. Food Chem. 2003;51:4273-7.
15. Chung SY, et al. Treatment with oleic acid reduces IgE binding to peanut and cashew allergy. Food Chem. 2015;180:295-300.
16. Cooper D M, et al. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. J. Appl. Physiol. 2007;103:700-9.
17. Crespo J, et al. Food allergy: nuts and tree nuts. Br. J. Nutr. 2006;96:S-2,S95-S102.
18. Dhanapala P, et al. Production and immunological analysis of IgE reactive recombinant egg white allergens expressed in Escherichia coli. Mol. Immunol. 2015;65:104-12.
19. Flodrová D, Benkovská D, Lastovicková M. Study of quantitative changes of cereal allergenic proteins after food processing. J. Sci. Food Agric. 2014;95:983-90.
20. Giora CGB. 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/. Acesso em: 11 maio 2015.
21. Green PHR, Jabri B. Celiac disease. Annu. Rev. Med. 2006;57:207-21.
22. Grundy J, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. J. Allergy Clin. Immunol. 2002;110:784-9.
23. Jacob CMA, et al. Egg's allergy: an experience from Brazilian Food Allergy Reference Center. J. Allergy Clin. Immunol. 2007;119(Suppl.):S124.
24. Jenkins JA, et al. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: An in silico analysis. J. Allergy Clin. Immunol. 2005;115:163-70.
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.2005;272:4431-8.
26. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial and clinical perspectives. J. Agric. Food Chem. 2008;56:4874-900.
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. 2013;68:74-83.
28. Morales M, et al. Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer protein from food and pollen allergenic sources. Food Chem. 2014;165:397-402.
29. Morita E, Kohno K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J. Dermatol. Sci. 2007;47:109-17.
30. Nakajima O, et al. Confirmation of a predicted lack of IgE binding to Cry3Bb1 from genetically modified crops. R egul. Toxicol. Pharm. 2010;56:306-11.
31. Niestijl-Jansen JJ, et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J. Allergy Clin. Immunol. 1994;93:446-56.
32. Özdemir Ö. Various effects of different probiotic Straits in allergic disorders an update from laboratory and clinical data. Clin. Exp. Immunol. 2010;160:295-304.
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. 2010;40:1091-8.
34. Rodrigo MJ, et al. Identification and partial characterization of the soybean dust allergens involved in the Barcelona asthma epidemics. J. Allergy Clin.Immunol. 1990;85:778-84.
35. Sampson HA. Eczema and food hypersentivity. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. (eds.). Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives. Cambridge: Blackwell Science, 1997. p.193-209.
36. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J. Allergy Clin. Immunol. 1999;103:717-28.
37. Sampson HA. Update on food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2004;113:805-18.
38. Sanchez-Monge R, et al. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1999;103:514-9.
39. Sato Y, et al. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. J. Agric. Food Chem. 2010;58:7180-6.
40. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J. Allergy Clin Immunol. 2001; 108:881-90.
41. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: cases presentation and management lessons. J. Allergy Clin. Immunol. 2005;115:149-56.
42. Tanabe S. Analysis of food allergen structures and development of food for allergic patients. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008;72:649-59.

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. 2007;45:1116-22.
44. Turner PJ, et al. Increase In anaphylasis-related hospitalizations but no increase in fatalieites: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. J. Allergy Clin. Immunol. 2015;135:956-63.
45. Vandenplas Y. Management of paediatric GERD. Nature reviews. Gastroenterol. Hepatol. 2014;11:147-57.
46. Venter C, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy. 2008;63:354-9.
47. Von Boxtel E, et al. Legumin allergens from peanuts and soybeans: effects of denaturation and aggregation on allergenicity. Mol. Nutr. Food Res. 2008;52:674-82.
48. Vrtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. J. Allergy Clin. Immunol. 2008;63:299-309.
49. Wang I-J, Wang J-Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure. Clin. Experim. Allergy, 2015;45:779-87.
50. Woods RK, 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. 2001;55:298-304.
51. Yum HY, et al. Genetically modified and wild soybeans: an immunologic comparison. Allergy and Asthma Proc. 2005;26:210-6.

CAPÍTULO **40**

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 Ásia.[1] 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 Ásia.[86] 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 países.[4]

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 desenvolvimento.[86]

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 glúten.[59] Não se pode negar que tais alterações representam um desafio importante para a escala evolutiva e de saúde humana, já que o trato gastrintestinal (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.

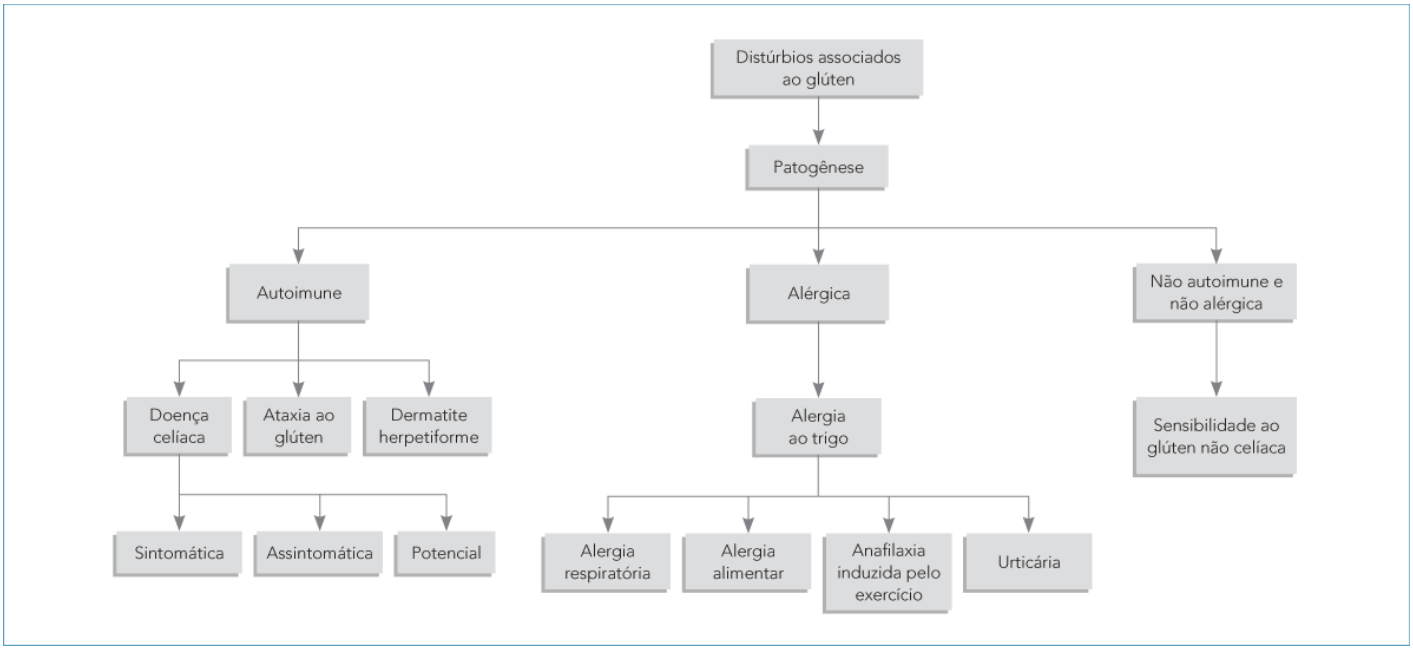


FIGURA 40.1. Classificação dos distúrbios associados ao glúten.[47,72]

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 cevada.[51]

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 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 DC.[62] 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 ômega.[96] 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 epítopos altamente estimulantes; e um epítopo adicional-DQ2.5-glia α3, que coincide parcialmente com o 33-mer.[59]

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 prolil.[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]

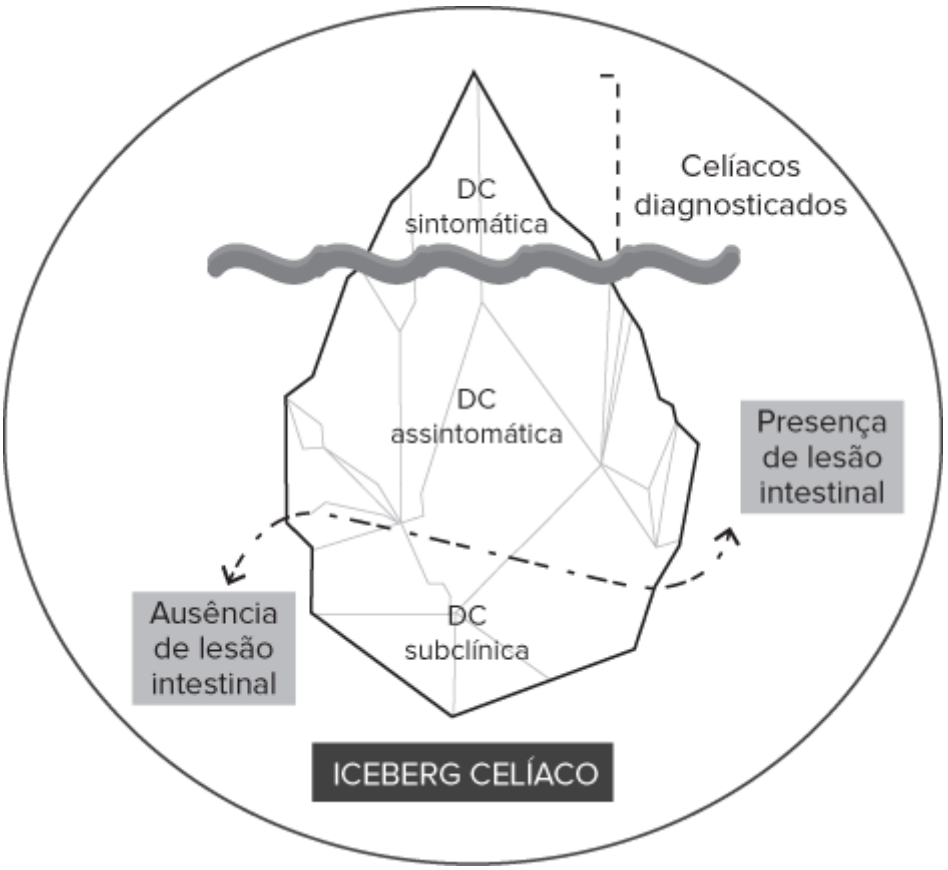


FIGURA 40.2 Iceberg celíaco.[25]

A DC pode ocorrer em qualquer estágio de vida.[2] 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 adulta.[1] Na infância, predominam as alterações gastrintestinais associados com má absorção intestinal, como diarreia crônica, distensão abdominal, constipação e perda de peso. Em longo prazo, as complicações gastrintestinais podem promover retardo no desenvolvimento e déficit de crescimento em crianças e baixa estatura nos adolescentes.[33]

Já os sintomas extraintestinais são mais frequentes na população adulta. Muitos deles decorrem da reduzida capacidade absortiva, 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.

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 carreadores 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 6p21.3.[72] 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 acídicos 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 antígenos[67]. 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-κB 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 epítopos do glúten, as proteínas do endomísio (EMA) e o antígeno tTG-2[67]. 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 autoimune.[37]

Confere-se assim um quadro histopatológico caracterizado por atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas no intestino delgado. Tais alterações comprometem não somente os 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 microbioma[93] 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 DC.[65]

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 de anticorpos 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 intestinais.[15] 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 DC.[80]

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 (SGNC)

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 DC.[35] 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 com predomínio de constipação em vez dos sintomas de má absorção, deficiências nutricionais ou história pessoal de doença autoimune ou de DC na família.[35] 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 FODMAPS.[74] 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 glúten 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 clínicos.[51] 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 exercício.[60] 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 glicocorticoides.[3] Os principais sintomas são asma, urticária, angioedema, dispneia, síncope e anafilaxia.[60]

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 DC.[37] Observa-se que mais de 60% dos genes associados à autoimunidade na DC são compartilhados com outras entidades clínicas mediadas (p. ex., dermatite herpetiforme) ou definidas por respostas autoimunes (diabetes melito 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 europeia.[68]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 rastreio de pacientes celíacos subclínicos.[69]

A DH pode ser definida como uma manifestação cutânea da DC imunomediada e precipitada pela exposição ao glúten.[48] Assim como na DC, o consumo de glúten representa o fator desencadeador da DH.[69] 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 intestinal.[69]

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 DC,[72] 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 delgado.[69]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 autoanticorpos 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 DC.[88] 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 pacientes.[69]

ATAXIA AO GLÚTEN (ATG)

A ataxia causada pelo glúten 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 intestinal.[26] Acredita-se que os anticorpos antigliadina façam reação cruzada com epítopos 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 Purkinje.[57]

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 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 definido.[35] 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 *deficit* 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 SGNC.[28]

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 imunoinflatório 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 disponível.[42]A DLG, entretanto, pode ser de difícil adesão, principalmente por implicar modificações importantes de hábitos alimentares frequentemente associados a custos elevados.[77]

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 dos indivíduos relativo a 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 desordens neurológicas

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 DLG.[20] 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 desordens neurológicas 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 desordens 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 alimentação.[24]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 estabilização.[69]

População saudável

Não há evidências que definam a DLG como um hábito alimentar saudável.[22] 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 corporal.[52]

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 *deficits* 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 VLM, Sollid LM, Barreiro LB. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. Annu. Rev. Immunol. 2011;29:493-525.
2. Aziz I, Sanders DS. Emerging concepts: from coeliac disease to non-coeliac gluten sensitivity. Proc. Nutr. Soc. 2012;71(4):576-80.
3. Bennett JR. Anaphylaxis attributed to exercise: considerations for sports medicine specialists. Phys. Sportsmed. 2015;43(1):1-12.
4. Brouns FJPH, Van Buul VJ, Shewry PR. Does wheat make us fat and sick? J. Cereal Sci. 2013;58(2):209-15.
5. Buie T. The relationship of autism and gluten. Clin Ther. 2013;35(5):578-83.
6. Byass P, Kahn K, Ivarsson A. The global burden of childhood celiac disease: a neglected component of diarrhoeal mortality? PLoS One. 2011;6(7):e22774.
7. Byström IM, 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. Gastroent. 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. 2011;6(12):e29094.
9. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013;5(10):3839-53.
10. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014;59(Suppl. 1):S7-9.
11. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. Ann. Med. 2010;42(7):530-8.
12. Cheng J, Brar PS, Llee AR, et al. Body mass index in celiac disease. Beneficial effect of a gluten-free diet. J. Clin. Gastroenterol. 2010;44(4):267-71.
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. 2015;3:121-35.
14. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. An. Bras. Dermatol. 2014;89(6):865-75;quiz 876-67.
15. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. J. Clin. Pathol. 2005;58(6):573-4.
16. Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas auto-imunes. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2009;84(2):14.
17. D'angelo S, Mignone F, Deantonio C. Santoro and D. Sblattero. Profiling celiac disease antibody repertoire. Clin. Immunol. 2013;148(1):99-109.
18. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. Am. J. Gastroenterol. 2006;101(10):2356-2359.
19. Dubois PC, Trynka G, Franke L, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet. 2010;42(4):295-302.
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. Hum. Mol. Genet. 2014;23(5):1298-1310.

21. Ford S, Howard R, Oyebode J. Psychosocial aspects of coeliac disease: A cross-sectional survey of a UK population. Br. J. Health. Psychol. 2012;17:743-57.
22. Gaesser GA, angadi SS. Gluten-free diet: imprudent dietary advice for the general population? J. Acad. Nutr. Diet. 2012;112(9):1330-3.
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). 2014;1:9.
24. Ghazal FA, Singh S, Yaghi S, et al. Gluten ataxia: an important treatable etiology of sporadic ataxia. Int. J. Neurosci. 2012;122(9):545-6.
25. Guandalini S. Exploring the iceberg. Winter. 2009;8(4):1-2.
26. Hadjivassiliou M, Grunewald B, Sharrack R, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain. 2013;126(Pt. 3):685-91.
27. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA. Gluten sensitivity: from gut to brain. Lancet. Neurol. 2010;9(3):318-30.
28. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. Dig. Dis. 2015;33(2):264-8.
29. Hayden MS, Ghosh S. NF-kB in immunobiology. Cell Res. 2015;21:223-44.
30. Hernández-Lahoz C, Rodrigo-Sáez L, Vega-Villar J, et al. Familial gluten ataxia. Mov. Disord. 2014;29(3):308-10.
31. Hogberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. Gut. 2004;53(5):649-54.
32. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012;54(1):136-160.
33. Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014;11(11):655-63.
34. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. Psychiatr Q. 2012;83(1):91-102.
35. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. Am. J. Gastroenterol. 2014;109(5):741-6.
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. 1999;34(2):163-9.
37. Kaukinen K, Mäki M. New insights in dietary gluten-induced autoimmunity. Nat Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014;11:80-2.
38. Kaukinen K, Turjanmaa K, Maki M, et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. Scand. J. Gastroenterol. 2000;35:942-6.
39. Kotze LM, Vecchia LA, Nisihara R, et al. Dermatitis herpetiformis in Brazilian male celiac disease patients: A case series. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2014;106(8):562-4.
40. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. Semin. Immunopathol. 2012;34(4):567-80.
41. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of Celiac Disease. Gastrointest Endoscopy Clin. N. Am. 2012;22:639-60.
42. Lakatos PL, Kiss LS, Miheller P. Nutritional influences in selected gastrointestinal diseases. Dig. Dis. 2011;29(2):154-65.
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. 2012;143(3):698-707.
44. Lee AR, Ng DL, Diamond B, et al. Living with coeliac disease: Survey results from the USA. J. Hum. Nutr. Diet. 2012;25:233-8.
45. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. Clin. Exp. Gastroenterol. 2014;7:25-37.
46. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007;26(9):1217-25.
47. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. Gut. 2013;62(1):43-52.
48. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63(8):1210-28.
49. Lundin KE, Qiao SW, Snir O, et al. Coeliac disease – from genetic and immunological studies to clinical applications. Scand. J. Gastroenterol. 2015:1-10.
50. Makela MJ, CEriksson A, Kotaniemi-Syrjanen K, et al. Wheat allergy in children new tools for diagnostics. Clin. Exp. Allergy. 2014;44(11):1420-30.
51. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. J. Am. Coll. Nutr. 2014;33(1):39-54.
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. 2011 Nov;111(11):1786.
53. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, et al. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. J. Invest. Dermatol. 2008;128(2):332-5.
54. Mendes F, Hissa-Elian A, Abreu M. Revisão: dermatite herpetiforme. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013;88(4):6.
55. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. Immunity. 2012;36(6):907-19.
56. Miranda J, Lasa A, Bustamante MA. Nutritional differences between a gluten-free diet and a diet containing equivalent products with glúten. Plant. Foods Hum. Nutr. 2014;69(2):182-7.

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. 2014;13(5):623-7.
59. Ozuna CV, Iehisa JC, Giménez MJ, 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. 2015;82(5):794-805.
60. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, et al. Wheat allergy & intolerence; recent updates and perspectives. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2016;56(1):13-24.
61. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. Allergy Asthma Immunol. Res. 2013;5(6):348-56.
62. Rallabhandi P, Sharma GM, Pereira M, et al. Immunological characterization of the gluten fractions and their hydrolysates from wheat, rye and barley. J. Agric. Food Chem. 2015;63(6):1825-32.
63. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, et al. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. J. Can. Dent. Assoc. 2011;77(b39).
64. Richman E. The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease. Proc. Nutr. Soc. 2012;71(4):534-7.
65. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am. J. Gastroenterol. 2013;108(5):656-76,quiz677.
66. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology, 2009;137(1):88-93.
67. Salentijn EM, Mitea DC, Goryunova SV, 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. 2012;22(13):277.
68. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. Br. J. Dermatol. 2011;165(2):354-9.
69. Salmi TT, Hervonen K, Kurppa K, et al. Celiac disease evolving into dermatitis herpetiformis in patients adhering to normal or gluten-free diet. Scand. J. Gastroenterol. 2015;50(4):387-92.
70. Sander I, Rihs HP, 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 Jun;135(6):1529-37.
71. Sapone A, Lammers KM, 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. 2011;9(9):23.
72. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012;10:13.
73. Sardy M, Karpati SMerkl B. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. J. Exp. Med. 2002;195(6):747-57.
74. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, et al. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2015;29(3):469-76.
75. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. J. Exp. Bot. 2002;53:947-58.
76. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, et al. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2015;29(3):469-76.
77. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently diagnosed and long-term patients with coeliac disease. J. Hum. Nutr. Diet. 2013;26(4):349-58.
78. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69(1):76-86.
79. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. Nat. Rev. Immunol. 2013;13(4):294-302.
80. Szalowska-Wozniak DA, 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. 2014;9(1):32-7.
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. 2014;34(5):436-41.
82. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. Clin. Exp. Allergy. 2008;38(11):1712-26.
83. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the glúten-free diet. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014;8(2):123-9.
84. Tjon JM, Van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? Immunogenetics. 2010;62(10):641-51.
85. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. Autoimmun. Rev. 2014;13(4-5):472-6.
86. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, et al. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. World J. Clin. Cases. 2015;3(3):275-84.
87. Troncone R, Discepolo V. Celiac disease and autoimmunity. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014;59(Suppl. 1):S9-S11.
88. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. J. Intern. Med. 2011;269(6):582-90.
89. Trynka GC, Wijmenga; Van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. Trends. Mol. Med. 2010;16(11):537-50.
90. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat. Rev. Immunol. 2009;9(11):799-809.

91. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, et al. Celiac disease and obesity: Need for nutritional follow-up after diagnosis. Eur. J. Clin. Nutr. 2010;64(11):1371-2.
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, 1999;117(2):297-303.
93. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. Gastroenterology, 2015;117(2):297-303.
94. West J, Logan RF, Hill PG, et al. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007;5(1):59-62.
95. Wierdsma NJ, Van Bokhorst-de Van Der Schueren MA, Berkenpas M, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients. 2013;5(10):3975-92.
96. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. Food Microbiol. 2007;24(2):115-9.

CAPÍTULO 41

Minerais e obesidade

Dilina do Nascimento Marreiro
Kyria Jayanne Climaco Cruz
Stéfany Rodrigues de Sousa Melo

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 organismo.[142] 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.[62,189,221]

A obesidade é um problema de saúde pública associado a diversas doenças, como diabetes melito tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose e síndrome metabólica. Dados recentes mostram que a prevalência mundial de excesso de peso aumentou entre os anos de 1980 e 2013, de 28,8 para 36,9% em homens e de 29,8 para 38% em mulheres adultas.[170] No Brasil, pesquisa realizada em 2012 pela OECD (Organisation for Economic Co-Operation and Development)[178] 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.[13,108,247] 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 por região.[108,229] A OMS recomenda uma classificação mais restrita da obesidade, na qual o sobrepeso é definido como IMC ≥ 25 e a obesidade como IMC ≥ 30.[248]

Entre as várias causas da obesidade, a influência genética é bastante estudada. Mutações recessivas em genes de ratos obesos (*ob*) e diabéticos (*db*) resultaram 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 concentrações menores, no epitélio gástrico e na placenta. A concentração de leptina no plasma está altamente correlacionada com o tecido adiposo e é maior em humanos obesos e em roedores que apresentam obesidade induzida pelo ambiente ou geneticamente. A administração de leptina por injeção ou por infusão subcutânea constante resulta em diminuição dose-dependente do peso corporal.[86]

As concentrações de leptina são reguladas por grupos de neurônios no hipotálamo. Durante a fome, as concentrações 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 ao aumento ou redução das concentrações de leptina.[86]

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 à diminuição da ingestão alimentar.[86] O papel da leptina na patogênese da obesidade pode ser observado mediante avaliação da concentração plasmática desse hormônio. Um aumento na leptina plasmática sugere que a obesidade é o resultado da resistência a esta. Alguns mecanismos já conhecidos que contribuem para o desenvolvimento da resistência à leptina são: a redução do transporte desse hormônio através da barreira hematoencefálica, defeitos na expressão de seus receptores e inibição intracelular dos sinais para a cascata de sinalização intracelular desse hormônio.[159,235]

Concentração baixa ou normal de leptina pode indicar diminuição na sua produção. Se a regulação da resposta à leptina é baixa e variável e influenciada por fatores genéticos, ela pode indicar que um subconjunto de indivíduos seja 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 cerebroespinhal pode ser limitada em vários indivíduos obesos, e a obesidade mórbida poderia ocorrer quando as concentrações de leptina no 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 leptina.[86]

A leptina também parece estar relacionada à ativação de macrófagos, produção de espécies reativas de oxigênio e do fator de necrose tumoral alfa (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 altera o processo de armazenamento de energia, principalmente quanto à produção de adipocinas pró-inflamatórias, que estão envolvidas na patogênese de diversas doenças, como aterogênese, dislipidemia e resistência à insulina.[74,120,210]

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 estudados em razão da sua importância no metabolismo energético, na secreção e ação da insulina, hormônio anabólico mais importante no organismo, e também em virtude de 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 +/?), onde se observou que a redução não reflete necessariamente o estado de deficiência desses minerais.[119]

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]

Portanto, com base nesses estudos da observação das alterações na distribuição de minerais em tecidos de animais obesos, surgiu o interesse em se avaliar em humanos obesos o estado nutricional com relação ao zinco, magnésio e selênio, assim como identificar possíveis 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 no interior das células, onde regula funções metabólicas importantes.[72,188]

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 adultos.[109] Estudos sugerem que, em todo o mundo, ainda existam grupos em risco nutricional para deficiência nesse mineral.[25,29,48,249] 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.[8,187]

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.[93,184,221] 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 da pressão arterial, como também na redução média de 4,9 kg da gordura corporal.[251]

Alguns mecanismos fisiológicos (Figura 41.1) foram propostos para explicar como a ingestão de cálcio poderia influenciar o peso e a quantidade de gordura corporal:

- O cálcio alimentar poderia se complexar com ácidos graxos no intestino formando sabões insolúveis, que seriam excretados pelas fezes reduzindo a absorção de gordura (Figura 41.1).[221]
- Aumento da lipólise e termogênese.[184]
- Redução do apetite e da lipogênese.[93]

Sobre o cálcio alimentar, estudos conduzidos em humanos mostram que esse mineral, no intestino, se liga a ácidos graxos, limitando de forma sutil a sua absorção. Entretanto, o grau de perda fecal de gordura, após a suplementação com doses elevadas do mineral, é de aproximadamente 3%.[34,49,177]

Boon et al.[30] conduziram estudo com indivíduos adultos de ambos os gêneros (n=10), utilizando 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), com o objetivo de verificar se o aumento na ingestão desse mineral influenciava a excreção fecal de gordura. 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.



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.

Christensen et al.,[49] em sua metanálise avaliando estudos de suplementação com cálcio proveniente de laticínios, concluiu que com o aumento de cerca de 1.200 mg/dia na ingestão desse mineral a excreção fecal de lipídios aumentou em 5,2 g/dia.

De acordo com Davies et al.,[64] a excreção fecal de ácidos graxos decorrente da suplementação com cálcio pode ser responsável, em parte, pela perda de peso corporal observada em indivíduos que receberam a 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.[218,255,256]

Um ponto fundamental a ser destacado refere-se ao cálcio intracelular (Ca^{2+})i, 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 obesos.[12]

Sobre esse aspecto, a ingestão dietética reduzida de cálcio favorece o 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.[131,185]

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.[12,241]

No estudo de Rodríguez-Móran et al.[204], 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 relativo ao 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 quantidade de cálcio, independentemente das calorias totais ingeridas, obtiveram valores superiores de IMC. Também foi verificado que as maiores reduções nas medidas corporais ocorreram nas mulheres que anteriormente ao estudo tinham uma ingestão habitual de cálcio menor e que no experimento receberam maior quantidade após as seis semanas.

O ensaio clínico de Ping-Delfos e Soares[188] 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, evidenciando portanto 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.[219,237,260]

Sobre esse aspecto, estudos têm sugerido que a suplementação com formulações de 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 ter biodisponibilidade diferente. Além disso, como já salientado, o cálcio pode reduzir a absorção de gordura pelo intestino, desde que a gordura e esse mineral coexistam no intestino. Isso pode explicar, pelo menos em parte, por que o cálcio dietético pode auxiliar na prevenção da obesidade.[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.,[256] 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 desaclopadora 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 relação significativa apenas na população feminina, com o consumo desse mineral 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 corporal.[107] De forma semelhante, Jacqmain et al.[110] e Kamycheva, Joakimsen e Jorde[115] 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 da ingestão elevada de cálcio somente em mulheres seria devido à ação dos hormônios sexuais femininos. Abrams et al.[1] e Heaney[106] demonstraram que o aumento da concentração plasmática de estrogênio está associada com a maior absorção intestinal de cálcio, o que pode resultar em alterações metabólicas significativas nas mulheres, considerando que esse hormônio está relacionado a menor deposição de gordura central, e o cálcio parece agir produzindo formas mais ativas do estrogênio.[35]

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-hidroxivitamina D. Assim, dietas ricas em cálcio diminuem a concentração de 1,25-di-hidroxivitamina D3 e consequentemente a obesidade central, 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 cálcio.[256]

Estudos com modelos animais confirmaram 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, assim como da expressão do *agouti* (adipócito específico). Camundongos machos foram submetidos a uma dieta modificada com valor 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 laticínios.[256]

Segundo Zemel,[254] 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 apetite.[241] 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 leite.[93] 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 (< 600 mg/dia) resultou em redução no desejo de ingerir lipídios.

Sobre os possíveis mecanismos envolvidos no controle do apetite pelo cálcio dietético, alguns autores atribuíram esses 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 YY (PYY).[196,241] 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 obesidade.[105] 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.[105,255]

O CaSR tem sido encontrado em diversos tecidos e pode exercer efeitos específicos nos rins, ossos, trato gastrintestinal 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 $(Ca^{2+})i$.[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 nesse processo.[105,255]

Esses e outros estudos[65] 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 Atkinson.[13] Com base nesse resultado, outras pesquisas foram realizadas e também verificaram concentrações reduzidas de zinco no plasma, no soro e no cabelo de pacientes.[46,76,81,134,156,186]

Em relação às determinações de zinco nos eritrócitos e na urina, há estudos com grupos populacionais, e a maioria dos resultados demonstra redução na concentração eritrocitária de zinco e excreção urinária elevada em obesos, quando comparada a grupos controle.[151,155,156,186]

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 da concentração de Zn da ordem de 92 a 112 mg/dL. A opinião dos pesquisadores é de que a elevação plasmática não reflete o estado nutricional, mas, sim, a redistribuição desse nutriente nos compartimentos teciduais.[139]

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 glicocorticoides.[154]Em camundongos obesos, a concentração desses hormônios normalmente apresenta-se elevada, o que, segundo os autores, manteria concentrações elevados de metalotioneína ligada ao zinco, “sequestrando” esse mineral em tecidos específicos.[23]

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 cabelos.[45]

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 elevada.[150]

Um trabalho realizado por 16 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 adiposo.[233]Na perspectiva de identificar as alterações na compartimentalização do zinco na obesidade, Pires et al.[190] 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 seriam 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 zinco.[7] O avanço crescente 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 avaliaram 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 a avaliação dessas proteínas como uma nova ferramenta para as investigações do estado nutricional dos indivíduos relativo ao zinco.[70]

No estudo de Rocha,[199] 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, e obtiveram resultados mostrando aumento da expressão nesses pacientes.

Estudo de Noh et al.[174] verificou que as proteínas transportadoras ZnT-4, ZnT-5, Zip-1e 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.

Pesquisas tem mostrado que o zinco dietético pode influenciar a expressão de proteínas transportadoras de zinco. No estudo realizado por Noh et al.[175] 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 modo geral, mostra relação entre o estado n utricional relativo ao zinco de pacientes obesos e as concentrações séricas de leptina e insulina. Estudos têm investigado o efeito da deficiência em zinco sobre o metabolismo desses hormônios e evidenciado aumento de distúrbios metabólicos associados à obesidade.[91]

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 a avaliar a distribuição e a concentração de zinco em camundongos obesos que apresentavam hiperinsulinemia. Foram encontradas alterações na concentração de zinco no plasma, no soro e na distribuição nos tecidos, com retenção especialmente no fígado e tecido adiposo, inversamente correlacionadas à gordura corporal. A distribuição de zinco nos tecidos estaria relacionada com alterações da sua função sobre a ação da insulina.[23,45] Paralelamente, para verificar essa hipótese, foram iniciadas várias pesquisas sobre suplementação com zinco e ação da insulina, tanto em animais quanto em humanos obesos. Os resultados indicaram 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 adiposo.[45]

No 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 HOMAir (*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.[36,160,247]

Destaca-se que na obesidade as concentrações de leptina estão aumentadas paralelamente com a deficiência de zinco. Estudo conduzido por Kim e Anh[122] 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 à 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-α2 (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 observados valores 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.[164] 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, as concentrações da ZAG estavam reduzidas, 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 doença.[90]

Ceperuelo-Mallafré 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 HOMAir, 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 Bray[89] 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 triacialglicerol no tecido adiposo.[54] Além disso, observou-se 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 demonstradas baixas concentrações de zinco nos cabelos desses adolescentes. Segundo os autores, a deficiência nesse mineral estaria relacionada ao aumento da síntese de triacilgliceróis (Figura 41.2).

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.[162] 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/dL), da taxa metabólica basal e concentrações dos hormônios da tireoide.[245]

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 estimulante 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]

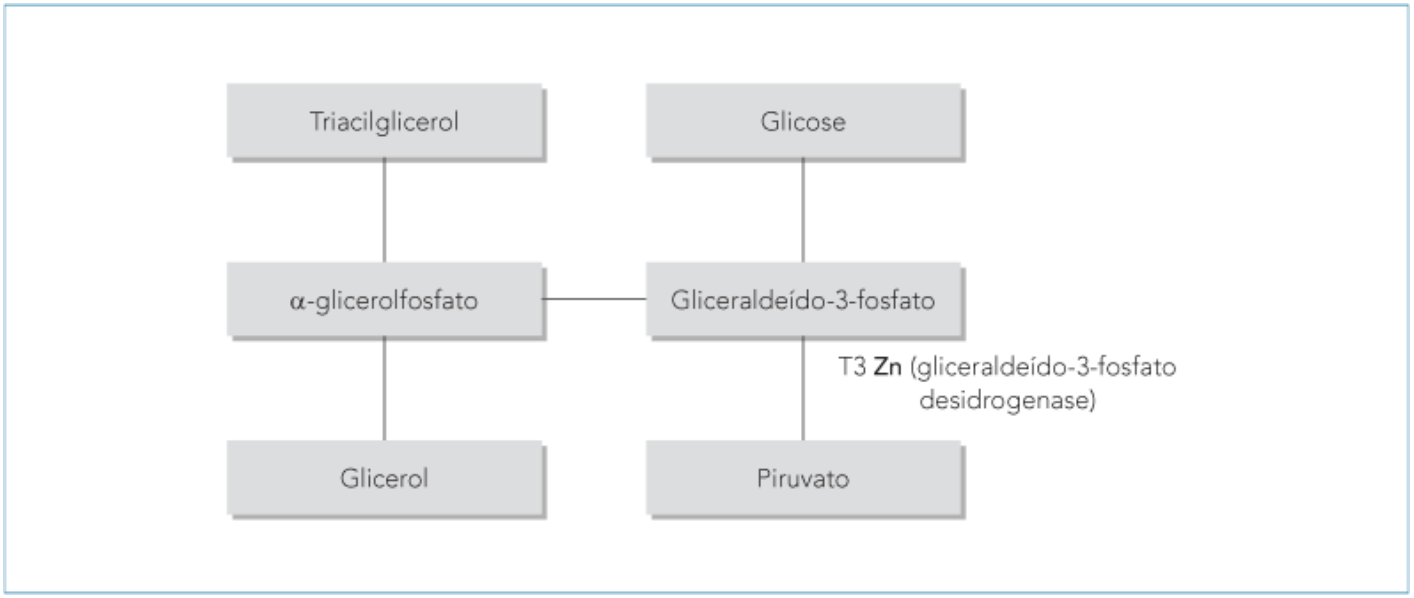


FIGURA 41.2 Participação da tri-iodotironina (T3) e do zinco no metabolismo de carboidratos e lipídios.[54]

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 célula.[52] Pesquisas foram realizadas para avaliar o efeito da suplementação com zinco em pacientes com alterações no metabolismo dos hormônios da tireoide e, como resultado, os autores observaram melhora dessas anormalidades após as intervenções. A conversão periférica de T4 em T3 é regulada pelas iodotironina 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 desiodinação.[3,17] Dhawan, Singh e Dani[67] 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 das concentrações dos hormônios tireoidianos.

Fujimoto et al.[87] demonstraram que ratos recebendo dieta muito deficiente em zinco (1,98 ppm) apresentaram concentrações séricas de T4 e T3 significantemente reduzidas, 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 Phatak[182] observaram que a suplementação com zinco, após uma dieta rica em etanol, foi capaz de restaurar as concentrações de 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 de ambos os gêneros, com bócio, apresentaram concentrações séricas de zinco reduzidas, bem como excreção elevada do mineral na urina. Além disso, os autores encontraram correlação entre zinco sérico e concentrações séricas 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 dos indivíduos com bócio, porém sem atingir os valores adequados.

Błazewicz et al.[26] analisaram as concentrações de zinco na tireoide de pacientes com bócio nodular que realizaram tireoidectomia e observaram que esses pacientes possuíam concentrações de zinco (41.83 ± 7.19

μg/g) reduzidas em relação ao grupo controle (101.30 ± 10.90 μg/g) nesse tecido. Associado a isso, Ozata et al.[180] verificaram que a deficiência de zinco, avaliada por meio da concentração no plasma, estava presente nos pacientes com bócio endêmico.

Sobre esse aspecto, Ruz et al.[208] mostraram que a deficiência de zinco promoveu alterações estruturais significativas nas células foliculares da glândula tireoide de ratos, incluindo a presença de sinais compatíveis com apoptose; ainda, a deficiência de zinco e de selênio favoreceu a redução da atividade da enzima glutationa 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 Lin[47] 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.[183]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.[194] 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.[260] 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.[205] 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.[168] 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.[206] 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 sinalização.[50] 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 obesos.[122]

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 microcirculação.[68] 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 gene.[32] 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, respectivamente.[215]

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 esclarecido.[123] 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 a concentração 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 valores maiores de expressão no tecido visceral.

Embora as concentrações de cortisol circulante possam estar normais em indivíduos obesos, a concentração desse hormônio está particularmente aumentada no tecido adiposo em pacientes com a maior quantidade de gordura visceral.[138] Dessa maneira, a maior expressão gênica de metalotioneína no tecido adiposo visceral pode estar associada com o aumento do cortisol ativo nesse tecido.[123]Alguns autores têm estudado a relação entre os glicocorticoides e as citocinas na indução da metalotioneína e participação no metabolismo do zinco. Cousins e Leinart[60] verificaram, em ratos, que a administração de interleucina 1α (IL-1α) 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-1α 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 nas concentrações de zinco no plasma e aumento da captação desse mineral pelo fígado.[59]

Schroeder e Cousins[216] 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.[214] 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 dexametasona 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 foi verificado aumento na expressão dessa proteína na inflamação.

A literatura atual mostra uma relação do zinco com o metabolismo dos glicocorticoides. No estudo de Taneja et al.[233] 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.[154,231] Por outro lado, o estudo de Takeda e Tamano[231] 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 por meio 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 metabolismo.[230]

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 adipocitocinas.[243] 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 adiponectina.[241]

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 condições.[239]

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 melito e doenças cardiovasculares, o que explica a presença da inflamação em todas essas condições.[21,240]

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.[84,170,215] 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,[79,166] ao passo que a NADPH oxidase promove a transferência de elétrons através das membranas celulares, produzindo radicais superóxido.[21,192] 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.[129,182]

Com relação à 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.[148,201]

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 peroxinitrito.[113]

Alterações no sistema de defesa antioxidante têm sido observadas em obesos. No estudo de Codoner-Franch et al.,[53] a atividade da enzima glutationa peroxidase estava elevada, enquanto as concentrações da glutationa redutase estavam reduzidas em crianças obesas quando comparadas com o grupo controle. De forma semelhante, Olusi[176] e Ozata et al.[180] também verificaram redução na atividade da superóxido dismutase e da glutationa peroxidase em pacientes obesos. Amirkhiz et al.[5] verificaram atividade reduzida das enzimas antioxidantes cobre-zinco superóxido dismutase, glutationa peroxidase e catalase em mulheres com obesidade abdominal quando comparadas com mulheres obesas com distribuição normal de gordura.

Nesse aspecto, o zinco parece possuir função antioxidante importante em pacientes obesos, já que inibe a enzima NADPH oxidase, é cofator da enzima superóxido dismutase, regula o metabolismo da glutationa, estimula a expressão da metalotioneína e ainda compete com o ferro e o cobre na membrana celular, diminuindo a produção de radicais hidroxila,[193] protegendo assim o organismo do estresse oxidativo que também pode favorecer a manifestação de resistência à insulina na obesidade.[83,209]

Alguns estudos mostram redução na atividade de enzimas antioxidantes, por exemplo, a superóxido dismutase e a glutationa 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.[240,242] Destaca-se que a enzima superóxido dismutase foi a primeira envolvida na inativação do ânion superóxido, enquanto a glutationaperoxidase reduz o peróxido de hidrogênio e a peroxidação lipídica.[242]

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 fatores importantes que contribuem para a manifestação da peroxidação lipídica nos pacientes.[180]

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 glutationa peroxidase.[242] A literatura tem mostrado a existência da relação entre hipozincemia, alterações no sistema de defesa antioxidante e inflamação em indivíduos saudáveis e obesos.[179,195]

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 moléculas.[82]

Cabe 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 obesos.[36] Pesquisas realizadas posteriormente têm confirmado que a obesidade é um estado de inflamação crônica[242,243]que contribui para a manifestação da resistência à insulina e da síndrome metabólica.[224,243]

Diante da ampla atuação das citocinas pró-inflamatórias na obesidade, alguns estudos têm buscado responder aspectos relacionados a influências dessas moléculas sobre o metabolismo do zinco. As concentrações séricas desse mineral apresentam relação inversa com os valores dessas citocinas em diferentes compartimentos celulares.[191] No entanto, os mecanismos envolvidos nessas alterações metabólicas ainda não estão bem esclarecidos.

No estudo de Muayed et al.[165] foram avaliadas as concentrações séricas das citocinas IL-1β 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 obesidade.[217]

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 inflamação.[77]

O zinco ainda pode atuar como nutriente anti-inflamatório. Esse mineral parece regular a transcrição do fator nuclear kappa B (NF-κB) 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.[194] 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-κB 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 Anh[122] 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.[111,223]

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.[226] 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 oleaginosas.[111]

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.[99,163,227] Nesse sentido, dados de diversos estudos mostram concentrações plasmáticas reduzidas de magnésio em indivíduos obesos.[75,132]

Estudo realizado por Guerrero-Romero e Rodríguez-Morán[99]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. Wei et al.[245] evidenciaram que o magnésio foi capaz de reduzir o acúmulo de lipídios em hepatócitos via modulação da atividade enzimática e expressão de genes transcricionais relacionados ao metabolismo lipídico. Com esse resultado, os autores consideraram que o aumento na ingestão de magnésio parece estar diretamente relacionado com a expressão de RNAm da lipase de triacilgliceróis do tecido adiposo, enzima-chave envolvida na degradação dos triacilgliceróis.

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 Zemva[258] também 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 desses 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.[20,44,161] Assim, a concentração adequada de magnésio é relevante para a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina e, consequentemente, para a autofosforilação da subunidade β desse receptor e fosforilação dos seus substratos.[96,210]

Estudos mostram que a hipomagnesemia pode alterar a interação entre a insulina e seu receptor por reduzir a afinidade desse 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.[261]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.[128,135,172]

O cálcio intracelular inibe a ativação da fosfoserina 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]

Estudos têm sido conduzidos visando avaliar o efeito da suplementação com magnésio sobre o controle glicêmico.[97,133,202] Em pesquisa realizada por Guerrero-Romero e Rodríguez-Morán,[98] foi demonstrado que a suplementação diária com 2,5 g de cloreto de magnésio durante 12 semanas reduziu significativamente a glicemia de jejum, os valores de insulina e do índice de resistência à insulina em indivíduos com excesso de peso corporal.

Ainda nesse sentido, a hipomagnesemia pode favorecer a manifestação da resistência à leptina, pois o magnésio atua como cofator do complexo Mg-ATPase. Este complexo é necessário para ativação da via Janus Quinase (JAK)/transdutores de sinal e ativador de transcrição (STAT3), envolvidos na ação desse hormônio, pois estão presentes no receptor da leptina. Assim, a deficiência desse nutriente encontrada nas mulheres obesas avaliadas pode comprometer a ação da leptina e, consequentemente, contribuir para o acúmulo de adiposidade e desordens metabólicas desse grupo populacional.[159,250]

Existe uma relação inversa entre o magnésio dietético ou sérico e biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e o TNF-α.[163,202,227]. Dentre os fatores que favorecem a manifestação da inflamação crônica de baixo grau na obesidade, a hipomagnesemia parece ser um fator relevante.[157,172]

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 *primming* de células fagocíticas, induzem a entrada de cálcio na célula, liberação de neurotransmissores, como a substância P, oxidação da membrana e ativação do NF-κB, o que favorece o processo inflamatório.[157,246]

A resposta inflamatória é principalmente relacionada com a modificação na concentração extracelular de magnésio. A redução das concentrações desse mineral nesse compartimento induz aumento na concentração de cálcio intracelular, favorecendo a ativação de células fagocíticas e a produção de citocinas.[157,172] Um dos mecanismos envolvidos no aumento do cálcio intracelular está ligado 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 a célula. Na presença da obesidade, esse efeito pode ser acentuado pela concentração de leptina, que aumenta a ativação do receptor.[172]

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-1β e TNF-α, mediada, em parte, pela ativação da via NF-β, potencializando o processo inflamatório.[51,128,135,157,171,198]

No estudo realizado por Chacko et al.[41] em mulheres pós-menopausa 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 do 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 Günter,[100] a produção de substâncias inflamatórias na obesidade é aumentada em situações de deficiência em magnésio. A suplementação com magnésio em indivíduos pré-diabéticos hipomagnesêmicos é capaz de reduzir as concentrações de proteína C reativa.[223] Estudo de Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero[203]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.

O magnésio também pode atuar como nutriente antioxidante. Estudos têm mostrado que a deficiência nesse mineral parece aumentar a produção de radicais livres e a sensibilidade celular às 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 glutationa 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 apresentaram concentrações reduzidas da glutationa 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 glutationa S-transferase hepática, que foi corrigida após a suplementação com magnésio.[103]

Estudos experimentais com 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.[125,211]Kostellow e Morrill[125] 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 o aumento nas concentrações extracelulares do magnésio reduz a formação de produtos da peroxidação lipídica a valores semelhantes aos do grupo controle.

A participação do cálcio intracelular na manifestação do estresse oxidativo em situação de hipomagnesemia ocorre pela atuação desse mineral na 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.[6,143,246]

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 obesidade.[203]

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.[251] 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.[89,94,203]

Os rins atuam para manutenção da homeostase do magnésio em indivíduos obesos, contribuindo para a biodisponibilidade desse nutriente, pois as concentrações desse mineral no sangue dependem do controle da excreção pela filtração glomerular e reabsorção do magnésio plasmático. A hiperleptinemia em indivíduos obesos tem sido associada à presença de lesão renal, em virtude da hipertrofia das células mesangiais glomerulares e da redução da atividade metabólica dos túbulos proximais, resultando em albuminúria e excreção elevada desse nutriente.[159,238]

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 oxidativo.[126] 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 eutróficas,[10] e associação inversa entre IMC e selênio sérico em mulheres em idade reprodutiva e homens adultos.[124] 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 envelhecimento.[9]

Em estudo com mulheres obesas mórbidas, foi verificado que em 43,2% destas as concentrações de selênio eritrocitário estava 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 reduzidos.[55] 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/m^2).

Resultados semelhantes têm sido encontrados no grupo etário infantojuvenil.[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 se mostram controvesos. Yerlikaya, Toker e Aribas[252] não observaram diferenças nas concentrações de selênio sérico entre mulheres obesas e não obesas; da mesma forma, no estudo de Tascilar et al.,[234] não foi verificada diferença estatisticamente significante entre os valores séricos de selênio em crianças obesas e não obesas. Por outro lado, Cayir et al.[39]encontraram concentração de selênio no soro superior ao do grupo controle em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade.

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 mundo.[39] Por exemplo, podemos citar o Brasil, onde um mesmo alimento pode apresentar diferentes teores de selênio dependendo do processamento e da região geográfica em que é obtido.[56,80]

O estudo de Cominetti,[55] 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 não foi possível inferir se a depleção de selênio observada nesse grupo estava relacionada à alimentação, à patogênese da obesidade ou a ambas.

O consumo alimentar destaca-se como uma das possíveis causas da deficiência de selênio em indivíduos obesos, pois a ingestão de alimentos fontes desse mineral em geral não faz parte do hábito alimentar destes, caracterizado pela maior ingestão de alimentos fontes de carboidratos e lipídios e reduzido consumo de grãos integrais, castanhas, vísceras e pescados.[80,212]

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 ligados a disfunção endotelial, hiperlipidemia e inflamação crônica de baixo grau. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio nessa doença demanda quantidade mais elevada de nutrientes antioxidantes, o que contribui para a redução destes no organismo.[56,63,78,215]

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. 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-PGF2α em mais de 30%.[168] Zhang e Chen[259]investigaram a expressão e a regulação da selenoproteína P (SePP1) em tecido adiposo de camundongos obesos e verificaram expressão reduzida de SePP1 nos adipócitos desse tecido. Ainda nesse estudo, foi verificado que, na ausência de SePP1, houve

redução da atividade da glutationa peroxidase e menor expressão de genes relacionados ao processo de adipogênese nos adipócitos, o que parece comprometer a defesa antioxidante.

Em estudo conduzido em cultura de células de adipócitos, foi observado que o TNFα 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 adiposo.[254]

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 nas concentrações séricas de selênio pela menor disponibilidade de SePP1, o que pode levar à deficiência do mineral.[56,197]

Considerando a complexidade da patogênese da obesidade, caracterizada pela presença de distúrbios metabólicos e moleculares, bem como de 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 SA, et al. Calcium absorption, bone mass accumulation, and kinetics increase during early pubertal development in girls. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000;85:1805-9.
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. 2015;7:1-9.
3. Alasfar F, et al. Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. Obes. Surg. 2011;21:1710-13.
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. 2014;6:1-8.
5. Amirkhizi F, et al. Impaired enzymatic antioxidant defense in erythrocytes of women with general and abdominal obesity. Obes. Res. Clin. Pract. 2014;8: e26-34.
6. Amorim AG, Tirapegui J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. Rev. Nutr. 2008;21:563-75.
7. Andreini O, et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. J. Proteome Res. 2006;5:196-201.
8. Araújo MC, et al. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. Rev. Saúde Pública. 2013;47:177-89.
9. Arnaud J, et al. Factors associated with longitudinal plasma selenium decline in the elderly: the EVA study. J. Nutr. Biochem. 2007;18:482-7.
10. Arnaud J, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. Br. J. Nutr. 2006;95:313-20.
11. Arthur JR, Beckett GF. Thyroid function. British. Med. Bull. 1999;55:658-68.
12. Astrup A, et al. Dairy beverages and energy balance. Physiol. Behav. 2010;100:67-75.
13. Atkinson RL. Guidelines for the initiation of obesity treatment. J. Nutr. Biochem. 1998;9:546-52.
14. Azab SF, et al. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. Ital. J. Pediatr. 2014;40:1-7.
15. Bae YJ, Choi MK. Magnesium Intake and its Relevance with antioxidant capacity in Korean Adults. Biol. Trace Elem. Res. 2011;143:213-25.
16. Baltaci AK, 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. 2013;52:151-6.
17. Baltaci AK, Mogulkoc R, Belviranli M. L-thyroxine-induced hyperthyroidism affects elements and zinc in rats. Bratisl. Lek. Listy. 2013;114:125-8.
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. 2010;91:1634-41.
19. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and Aging. Curr. Pharm. Des. 2010;16:832-9.
20. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch. Biochem. Biophys. 2007;458:40-7.
21. Barbosa KBF, et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Rev. Nutr. 2010;23:629-43.
22. Beattie JH, et al. Obesity and hyperleptinemia in metallothionein (-I and -II) null mice. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998;95:358-63.
23. Begin-Heick N, et al. Zinc supplementation attenuates secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. Diabetes. 1985;34:179-84.
24. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. Magnes. Res. 2007;20:107-29.

25. Beto JA. The Role of Calcium in Human Aging. Clin. Nutr. Res. 2015;4:1-8.
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 chro- matography. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2010;878:34-8.
27. Błazewicz A, et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. J. Trace Elem. Med. Biol. 2015;29:116-22.
28. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. Curr. Opin. Lipidol. 2008;19:50-6.
29. Bonjour JP, et al. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. J. Am. Coll. Nutr. 2013;32:251-63.
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. 2007;125:90-9.
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. 2006;26:493-6.
32. Bremner I, Beattie JH. Metallothionein and the trace minerals. Annu. Rev. Nutr. 1990;10:63-83.
33. Brown EM, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2^+)-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature. 1993;366:575-80.
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. 2009;34:127-35.
35. Bush NC, et al. Dietary calcium intake is associated with less gain in intra-abdominal adipose tissue over 1 year. Obesity. 2010;18:2101-4.
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. 2013;27:137-42.
37. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção epitelial e resistência à insulina. Arq. Bras. Endocrilol. Metab. 2006;50:304-12.
38. Caviello G, et al. Mg deficiency induces mineral content changes and oxidative stress in rats. Biochem. Biol. Int. 1994;32:903-11.
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. 2014;160:155-60.
40. Ceperuelo-Mallafré V, et al. Circulating and Adipose Tissue Gene Expression of Zinc-α2-Glycoprotein in Obesity: Its Relationship with Adipokine and Lipolytic Gene Markers in Subcutaneous and Visceral Fat. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009;94:5062-9.
41. Chacko SA, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. Diabetes Care. 2010;33:304-10.
42. Chandra RK, Kutty KM. Immunocompetence in obesity. Acta Paediatr. Scand. 1980;25:25-30.
43. Chaudhary DP, Boparai RK, Bansal DD. Effect of a low magnesium diet on in vitro glucose uptake in sucrose fed rats. Magnesium Res. 2007;20:187-95.
44. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. Biol. Trace Elem. Res. 2010;134:119-29.
45. Chen MD, et al. Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. Am. J. Clin. Nutr. 1988;48:1307-9.
46. Chen MD. Investigation of the relationships between zinc and obesity. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi. 1991;7:628-34.
47. Chen MD, Lin P, Lin W. Zinc supplementation on serum levels and hepatic conversion of thyroid hormones in obese (ob/ob) mice. Biol. Trace Elem. Res. 1998;61:89-96.
48. Choi YS, Joung H, Kim J. Evidence for revising calcium dietary reference intakes (DRIs) for Korean elderly. FASEB J. 2013;27:1065-28.
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. 2009;10:475-86.
50. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. Pharmacol. Rep. 2006;58:81-8.
51. Cifuentes M, et al. Calcium sensing receptor activation elevates proinflammatory factor expression in human adipose cells and adipose tissue. Mol. Cell. Endocrinol. 2012;361:24-30.
52. Civitareale D, Saiardi A, Falasca P. Purification and characterization of thyroid transcription factor 2. Biochem. J. 1994;304:981-5.
53. Codoner-Franch P, et al. Is obesity associated with oxidative stress in children? Int. J. Pediatr Obes. 2010;5:56-63.
54. Collipp PJ, et al. New development in medical therapy of obesity: thyroid and zinc. Pediatr. Ann. 1984;13:465-72.
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. [tese (Doutorado em Nutrição Experimental)]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2010.
56. Cominetti C, et al. Considerations about oxidative stress, selenium and nutrigenetics. Nutrire. 2011;36:131-53.
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. 1999;12:128-36.
58. Corica F, et al. Magnesium concentrations in plasma, erythrocytes, and platelets in hypertensive and normotensive obese patients. Am. J. Hypertens. 1997;10:1311-13.

59. Cousins RJ. Zinc. In: Ziegler EE, Filer LJ. Present Knowledge in nutrition. 7. ed. Washinton, D.C.: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation; 1996. cap. 29, p. 293-306.
60. Cousins RJ, Leinart A. Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin 1. FASEB J. 1988;2:2884-90.
61. Cruz KJC, et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. Biol. Trace Elem. Res. 2014;160:305-10.
62. Cuervo M, et al. Dietary and Health Profiles of Spanish Women in Preconception, Pregnancy and Lactation. Nutrients. 2014;6:4434-51.
63. Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. Nutr J. 2012;11:1-10.
64. Davies KM, et al. Calcium intake and body weight. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000;85:4635-8.
65. De-Jongh ED, Binkley TL, Specker BL. Fat mass gain is lower in calcium-supplemented than in unsupplemented prescholl children with low dietary calcium intakes. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84:123-7.
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. 1992;5:183-7.
67. Dhawan D, Singh BM, Dani V. Zinc sulphate following the administration of iodine-131 on the regulation of thyroid function, in rats. Hell. J. Nucl. Med. 2007;10:167-71.
68. Do MS, et al. Metallothionein gene expression in human adipose tissue from lean and obese subjects. Horm. Metab. Res. 2002;34:348-51.
69. Donaldson DL, 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. 1988;118:1502-8.
70. Eide DJ. Zinc transporters and cellular trafficking of zinc. Biochim. Biophys. Acta, Netherlands. 2006;1763:711-22.
71. Ertek S, et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid volume following successful iodine supplementation. Hormones. 2010;9:263-8.
72. Esteves EA, Rodrigues CAA, Paulino EJ. Ingestão dietética de cálcio e adiposidade em mulheres adultas. Rev. Nutr. 2010;23:543-52.
73. Evangelopoulos AA, et al. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. Nutr. Res. 2008;28:659-63.
74. Exley MA, et al. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. J. Endocrinol. 2014;223:R41-8.
75. Farhanghi MA, Mahboob S, Ostadrahimi A. Obesity induced Magnesium deficiency can be treated by Vitamin D supplementation. J. Pak. Med. Assoc. 2009;59:259-61.
76. Feitosa MCP, et al. Concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF-α e sua relação com a zincemia em mulheres obesas. Rev. Assoc. Med. Bras. 2013;59:429-34.
77. Feitosa MCP, Lima VBS, Marreiro DN. Participação da inflamação sobre o metabolismo de zinco na obesidade. Nutrire. 2012;37:93-104.
78. Fernández-Sánchez A, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. Int. J. Mol. Sci. 2011;12:3117-32.
79. Ferreira ALA, et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. Rev. Bras. Clin. Med. 2011;9:54-61.
80. Ferreira KS, et al. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. Pan. Am. J. Public Health. 2002;11:172-7.
81. Ferro FED, et al. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. Nutr. Hosp. 2011;6:650-4.
82. Ferro FED, 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. 2011;143:787-93.
83. Foster M, Samman S. Zinc and Redox Signaling: Perturbations Associated with Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. Antioxid. Redox Signal. 2010;13:1549-73.
84. França BK, et al. Peroxidação lipídica e obesidade: métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. J. Port. Gastrenterol. 2013;20:199-206.
85. Freake HC, et al. Actions and interactions of thyroid hormone and zinc status in growing rats. J. Nutr. 2001;131:1135-41.
86. Friedman JM, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998;395:763-70.
87. Fujimoto S, et al. Conversion of thyroxine into tri-iodothyronine in zinc deficient rat liver. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1986;5:799-805.
88. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol. Cell. Endocrinol. 2010;316:129-39.
89. Galton JD, Bray GA. Metabolism of α-glicerol phosphate in human adipose tissue in obesity. J. Clin. Endocrinol. 1967;27:1573-9.
90. García OP, 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. 2012;9:1-9.
91. Garcia OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. Nutr. Rev. 2009;67:559-72.
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. 2012;7:e33264,.
93. Gilbert JA, et al. Milk supplementation facilitates appetite control in obese women during weight loss: a randomised, single-blind, placebo-controlled trial. Brit. J. Nutr. 2011;105:133-43.
94. Gomes F, et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. Arq. Bras. Cardiol. 2010;94:273-9.

95. Gong FY, et al. Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue. Inter. J. Obes. 2009;33:1023-30.
96. Guerrero-Romero F, et al. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. Eur. J. Clin. Invest. 2008;38:389-96.
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. 2004;30:253-8.
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. 2011;41:405-10.
99. Guerrero-Romero, F.; Rodríguez-Morán, M. Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. Eur. J. Intern. Med. 2013;24:639-43.
100. Günter T. Hypomagnesemia, obesity and inflammatory cytokines. Magnes. Res. 2011;24:19-20.
101. Hadjistavri LS, et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. Med. Sci. Monit. 2010;16:307-12.
102. Hammouda F, et al. Reversal of Cadmium-Induced Thyroid Dysfunction by Selenium, Zinc, or Their Combination in Rat. Biol. Trace Elem. Res. 2008;126:194-203.
103. Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. Magnes. Res. 2003;16:13-9.
104. Hashemipour M, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. Hormones. 2009;8:279-85.
105. He YH, et al. The calcium-sensing receptor promotes adipocyte differentiation and adipogenesis through PPARγ pathway. Mol. Cell. Biochem. 2012;361:321-28.
106. Heaney RP. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. J. Nutr. 2001;131:1344S-8S.
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. 2011;6:e27703.
108. Hubbard VS. Defining overweight and obesity: what are the issues? Am. J. Clin. Nutr. 2000;72:1067-8.
109. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academy Press; 2011.
110. Jacqmain M, et al. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentrations in adults. Am. J. Clin. Nutr. 2003;77:1448-52.
111. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin. Kidney J. 2012;5:i3–i14.
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. 2012;7:156-65.
113. Jeon MJ, et al. Mitochondrial dysfunction and activation of iNOS are responsible for the palmitate-induced decrease in adiponectin synthesis in 3T3L1 adipocytes. Exp. Mol. Med. 2012;44:562-70.
114. Jones KW, 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. 2013;67:371-6.
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. 2003;133:102-6.
116. Kandhro GA, 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. 2009;28:162-8.
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. 2010;8:505-10.
118. Kennedy ML, et al. Influence of genetic obesity on tissue concentrations of zinc, copper, manganese and iron in mice. J. Nutr. 1986;116:1432-41.
119. Kennedy ML, Failla ML. Zinc metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. J. Nutr. 1987;117:886-93.
120. Khan M, Joseph F. Adipose Tissue and Adipokines: The Association with and Application of Adipokines in Obesity. Scientifica. 2014;2014:1-7.
121. Kim DJ, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of Diabetes. Diabetes Care. 2010;33:2604-10.
122. Kim J, Ahn J. Effect of Zinc Supplementation on Inflammatory Markers and Adipokines in Young Obese Women. Biol. Trace Elem. Res. 2014;157:101-6.
123. Kim JR, et al. Association of anti-obesity activity of N-acetylcysteine with metallothionein-II downregulation. Exp. Mol. Med. 2006;38(2):162-72.
124. Kimmons JE, et al. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. Med. Gen. Med. 2006;8:1-23.
125. Kostellow AB, Morrill GA. Iron-catalyzed lipid peroxidation in aortic cells in vitro: protective effect of extracellular magnesium. Atherosclerosis. 2004;175:15-22.
126. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. Physiol. Rev. 2014;94:739-77.
127. Laires MJ, et al. Magnesium, insulin resistance and body composition in healthy postmenopausal women. J. Am. Coll. Nutr. 2004;23:510S-13S.

128. Latham JR, et al. Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in ob/ob mice. Diabetes. 2009;58:2656-65.
129. Lay SL, et al. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. Oxid. Med. Cell Longev. 2014;2014:1-18.
130. Leal VO, Mafra D. Adipokines in obesity. Clin. Chim. Acta. 2013;419:87-94.
131. Leao SL, Cardoso FS. Efeitos do consumo de cálcio na composição corporal e perda de peso em adultos. Rev. Bras. Ciên. Saúde. 2014;12:69-73.
132. Lecube A, et al. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. Plos One. 2012;7:1-7.
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. 2009;19:781-8.
134. Levine AS, et al. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocininduced diabetic mice. Am. J. Clin. Nutr. 1983;37:382-6.
135. Lima-Leopoldo AP, et al. Obesity induces upregulation of genes involved in myocardial Ca^{2+} handling. Braz. J. Med. Biol. Res. 2008;41:615-20.
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. 2013;143:1036-45.
137. Liuzzi JP, et al. Zip 14 (SLC39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 2006;103:13612-7.
138. Lordelo RA. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2007;51:34-41.
139. Lowy SL, et al. Zinc and copper nutriture in obese men receiving very low calorie diets of soy or collagen protein. Am. J. Clin. Nutr. 1986;43:272-87.
140. Lyn Patrick ND. Fatty Liver. Altern. Med. Rev. 2002;7:16-20.
141. Macêdo EMC, et al. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. Rev. Paul. Ped. 2010;28:329-36.
142. Maciel ES, et al. Consumo alimentar, estado nutricional e nível de atividade física em comunidade universitária brasileira. Rev. Nutr. 2012;25:707-18.
143. Maier JA. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. Clin. Sci. 2012;122:397-407.
144. Maier JA, et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. Biochem. Biophys. Acta. 2004;24:13-21.
145. Major GC, 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. 2009;101:659-63.
146. Mak IT, et al. EGFR-TKI, Erlotinib, Causes Hypomagnesemia, Oxidative Stress and Cardiac Dysfunction: Attenuation by NK-1 Receptor Blockade. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2015;65:54-61.
147. Maranhão PA, et al. Brazil nuts intake improves lipid profile, oxidative stress and microvascular function in obese adolescents: a randomized controlled trial. Nutr. Metab. 2011;8:1-8.
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. 2009;54:1384-92.
149. Marrades MP, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. ZAG, a lipid mobilizing adipokine, is downregulated in human obesity. J. Phys. Bioch. 2008;64:61-6.
150. Marreiro DN. Estado nutricional relativo ao zinco de crianças e adolescentes obesos. [dissertação (Mestrado em Nutrição Experimental)]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 1999.
151. Marreiro DN, et al. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. Biol. Trace Elem. Res. 2002;86:107-22.
152. Marreiro DN, et al. Effect of Zinc suplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. Biol. Trace Elem. Res. 2006;113:1-9.
153. Martínez-Martínez E, et al. Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: potential role in obesity. J. Hypertens. 2014;32:1104-14.
154. Martinho A, Gonçalves I, Santos CR. Glucocorticoids regulate metallothionein-1/2 expression in rat choroid plexus: effects on apoptosis. Mol. Cell Biochem. 2013;376:41-51.
155. Martino G, et al. Relationship between zinc and obesity. J. Med. 1993;24:177-83.
156. Martins LM, et al. Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women. Nutr. Hosp. 2014;29:50-6.
157. Mazur A, et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. Arch. Biochem. Biophys. 2007;458:48-56.
158. McCarty MF. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance. Med. Hypotheses. 2006;66:824-31.
159. Melo SRS. Relação entre as concentrações séricas de leptina e biomarcadores do magnésio em mulheres obesas. [dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição)]. Universidade Federal do Piauí; 2019.
160. Miao X, et al. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. Front. Med. 2013;7:1:31-52.
161. Mooren FC, et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Diabetes Obes. Metab. 2011;13:281-4.

162. Morley JE, et al. Zinc deficiency, chronic starvation, and hypothalamic-pituitary – thyroid function. Am. J. Clin. Nutr. 1980;33:1767-70.
163. 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. 2012;17:607-14.
164. Mracek T, Gao D, Tzanavari T, et al. Downregulation of zinc-α2-glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor-α in adipocytes. J. Endocrinol. 2010;204:165-72.
165. Muayed MEL, et al. Acute cytokine-mediated downregulation of the zinc transporter ZnT8 alters pancreatic b-cell function. J. Endocrinol. 2010;206:159-69.
166. Murdolo G, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation by-products at the crossroad between adipose organ dysregulation and obesity-linked insulin resistance. Biochimie. 2013;95:585-94.
167. Murer SB, 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. 2013;144:193-201.
168. 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. 2009;19:431-39.
169. Neves CF. Avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo e estado inflamatório em pacientes no pré e pós-operatório de cirurgia da obesidade. [dissertação (Mestrado em Nutrição Humana)]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2010.
170. 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. 2014;384:766-81.
171. Nielsen FH. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. Nutr. Rev. 2010;68:333-40.
172. Nielsen FH, et al. Moderate magnesium deprivation results in calcium retention and altered potassium and phosphorus excretion by postmenopausal women. Magnesium Res. 2007;20:19-31.
173. Nishiyama S, et al. Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency. J. Am. Coll. Nutr. 1994;1362-7.
174. Noh H, et al. The Alteration of Zinc Transporter Gene Expression Is Associated with Inflammatory Markers in Obese Women. Biol. Trace Elem. Res. 2014;158:1-8.
175. Noh H et al. The Changes of Zinc Transporter ZnT Gene Expression in Response to Zinc Supplementation in Obese Women. Biol. Trace Elem. Res. 2014;162:38-45.
176. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotectic enzymes in human. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002;26:1159-64.
177. Onakpoya IJ, et al. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. Nutr. Rev. 2011;69:335-43.
178. [OECD] Organization for Economic Co-Operation and Development. Obesity Update. Secretaria Geral da OECD; 2014 [acesso em 20 jan 2015]. Disponível em: http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf.
179. Ozata M, et al. Increased oxidative stress and hipozincemia in male obesity. Clin. Biochem. 2002;8517-25.
180. 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. 1999;69:211-6.
181. Park J, Chung J, Kim JB. New evaluations of redox regulating system in adipose tissue of obesity. Diabetes Res. Clin. Pr. 2007;77S:S11-6.
182. 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. 2011;140:208-14.
183. Pawan K, et al. Upregulation of Slc39a10 gene expression in response to thyroid hormones in intestine and kidney. Biochim. Biophys. Acta. 2007;1769:117-23.
184. Pereira DC, 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. 2013;12:12-90.
185. Peretz A, et al. Interest of zinc determination in leucocyte fractions for the assessment of marginal zinc status. Clin. Chim. Acta. 1991;203:35-46.
186. Perrone L. Zinc, cooper, and iron in obese children and adolescents. Nutr. Res. 1998;18:183-9.
187. Peterlik M, Kállay E, Cross HS. Calcium nutrition and extracellular calcium sensing: relevance for the pathogenesis of osteoporosis, cancer and cardiovascular diseases. Nutrients. 2013;5:302-27.
188. Ping-Delfos WC, Soares M. Diet induced thermogenesis, fat oxidation and food intake following sequential meals: influence of calcium and vitamin D. Clin Nutr. 2011;30:376-83.
189. Pinho CPS, et al. Consumo de alimentos protetores e preditores do risco cardiovascular em adultos do estado de Pernambuco. Rev. Nutr. 2012;25:341-51.
190. Pires LV, et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on zinc nutritional status. Obesity Surgery. 2007;17:617-21.
191. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. Exp. Gerontol 2008;43:370-7.
192. Prasad AS, et al. Antioxidant effect of zinc in humans. Free Radical Biol. Med. 2004;32:1182-90.
193. Prasad AS, et al. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-κB. Nutrition. 2011;27:816-23.
194. Prasad AS, et al. Thyroid hormones modulate zinc transport activity of rat intestinal and renal brush-border membrane. Am. J. Physiol. 1999;276:E774-82.

195. Puchau B, Zulet MA, Hermsdorff HH, Navarro-Blasco I, Martinez JA. Nail antioxidant trace elements are inversely associated with inflammatory markers in health young adults. Biol Trace Elem Res. 2009;133:304-12.
196. Quitete FT.,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].
197. Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012;379:1256-68.
198. Rayssiguier Y, et al. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. Magnes. Res. 2010;23:73-80.
199. Rocha PBKS. Expressão gênica de proteínas transportadoras de zinco e metalotioneína em mulheres obesas. [dissertação (Mestrado)]. Universidade Federal do Piauí, 2008.
200. Rochette L, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets? Pharmacol. Ther. 2013;140:239-57.
201. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects. Magnes. Res. 2004;17:189-96.
202. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic sujects. Diabetes Care. 2003;26:1147-51.
203. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Serum magnesium and C-reactive protein levels. Arch. Dis. Child. 2008;93:676-80.
204. Rodríguez-Morán E, et al. An adequate calcium intake could help achieve weight loss in overweight/obese women following hypocaloric diets. Ann. Nutr. Metab. 2010;57:95-102.
205. 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. 2014;170:651-8.
206. Ruiz-Riol M, et al. Overexpression of Metallothionein I/II: A New Featureof Thyroid Follicular Cells in Graves' Disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97:446-54.
207. Ruz M, et al. Single and Multiple Selenium-Zinc-Iodine Deficiencies Affect Rat Thyroid Metabolism and Ultrastructure. J. Nutr. 1999;129:174-80.
208. Ruz M, et al. Zinc as a potential coadjuvant in therapy for type 2 diabetes. Food Nutr. Bull. 2013;34:215-20.
209. Sadashiv, et al. IL-6 gene expression in adipose tissue of postmenopausal women and its association with metabolic risk factors. Mol. Cell. Endocrinol. 2015;399:87-94.
210. Sales CH, Pedrosa LFC. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. Clin. Nutr. 2006;25:554-62.
211. Sampaio FA, et al. Influence of magnesium on biochemical parameters of iron and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. Nutr. Hosp. 2014;30:570-6.
212. 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. 2010;408:1014-20.
213. Sato M, et al. Synergistic induction of metallothionein synthesis by interleukin-6, dexamethasone and zinc in the rat. Int. J. Immunopharmacol. 1996;18:167-72.
214. Sato M, Kondoh M. Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. Tohoku J. Exp. Med. 2002;196:9-22.
215. Savini I, et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. Int. J. Mol. Sci. 2013;14:10497-538.
216. Schroeder JJ, Cousins RJ. Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. Proc. Nat. Acad. Sci., USA. 1990;87:3137-41.
217. Scrimgeour AG, Condlin ML. Zinc and micronutrient combinations to combat gastrointestinal inflammation. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2009;12:653-60.
218. Shahar DR, et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. Am. J. Clin. Nutr. 2010;92:017-22.
219. Shi H, et al. 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. FASEB J. 2002;16:1808-102.
220. Shi H, et al. 1α-25-dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. FASEB. 2001;15:2751-3.
221. Silva PMC, Cabral Junior CR, Vasconcelos SML. Ingestão do cálcio na obesidade de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde. Rev. Nutr. 2010;23:357-67.
222. Simental-Medía LE, 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. 2014;45:325-30.
223. Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. Diabetes Res. Clin. Pr. 2010;87:261-6.
224. Solá E, et al. Parameters of Inflammation in Morbid Obesity: Lack of Effect of Moderate Weight Loss. Obes. Surg. 2009;19:571-6.
225. Song CH, et al. Associations of serum minerals with body mass index in adult women. Eur. J. Clin. Nutr. 2007;61682-5.
226. Song Y, et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. Am. J. Clin. Nutr. 2007;85:1068-74.

227. Su NY, et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway is involved in mediating the anti-inflammation effects of magnesium sulfate. J. Surg. Res. 2013;185:726-32.
228. Sum CF. Pharmacotherapy and surgery in the treatment of obesity: evaluating risks and benefits. Asia Pacific. J. Clin. Nutr. 2002;11:S722-S5.
229. Takeda A. Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression. J. Trace Elem. Med. Biol. 2012;26:80-4.
230. Takeda A, et al. Synaptic Zn(2+) homeostasis and its significance. Metallomics. 2013;5:417-23.
231. Takeda A, Tamano H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. Brain Res. Rev. 2009;62:33-44.
232. Tallman DL, Taylor CG. Effects of dietary fat and zinc on adiposity, serum leptin and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. J. Nutr. Biochem. 2003;14:17-23.
233. Taneja SK, 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. 2012;26:267-72.
234. Tascilar ME, et al. Trace elements in obese Turkish children. Biol. Trace Elem. Res. 2011;143:188-95.
235. Thon M, Hosoi T, Chea C, Ozawa K. Loss of Stearoyl-CoA Desaturase-1Activity Induced Leptin Resistance inNeuronal Cells. Biological and Pharmacology Bulletin. 2017;40(8):1161-4.
236. Torres MRSG, Sanjuliani AF. Does calcium intake affect cardiovascular risk factors and/or events? Clinics. 2012;67:839-44.
237. Torres MRSG, Sanjuliani AF. Ingestão de cálcio e fatores de risco cardiometabólico: onde estamos. Rev. HUPE. 2011;10:46-53.
238. Tsai JP. The association of serum leptin levels with metabolic diseases. Tzu Chi Medical Journal. 2017;29(4):192-6.
239. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature. 2006;444:875-80.
240. Van Guilder GP, et al. Influence of Metabolic Syndrome on Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Obese Adults. Obesity. 2006;14:2127-31.
241. Illarroel, et al. Calcium, obesity, and the role of the calcium-sensing receptor. Nutr. Rev. 2014;72:627-37.
242. Incent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. Diabetes Obes. Metab. 2007;9:813-39.
243. Volp ACP, et al. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. Arq. Bras. Endocrinolol. Metab. 2008;52:537-49.
244. Wada L, King JC. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormone and protein utilization in adult men. J. Nutr. 1986;116:1045-53.
245. Wei CC, et al. Magnesium Reduces Hepatic Lipid Accumulation in Yellow Catfish (Pelteobagrus fulvidraco) and Modulates Lipogenesis and Lipolysis via PPARA, JAK-STAT, and AMPK Pathways in Hepatocytes. J Nutr. 2017;147(6):1070-8.
246. Weglicki WB. Hypomagnesemia and Inflammation: Clinical and Basic Aspects. Annu. Rev. Nutr. 2012;32:55-71.
247. Wijesekara N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. Diabetes Obes. Metabol. 2009;11:202-14.
248. [WHO] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra: World Health Organization; 1998.
249. Wu L, et al. Calcium requirements and metabolism in Chinese-American boys and girls. J. Bone Miner. Res. 2010;25:1842-9.
250. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. Clinical Chimica Acta. 2013;417(18):80-4.
251. 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. 2014;38:219-25.
252. Yerlikaya FH, Toker A, Aribas A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. Indian J. Med. Res. 2013;137:339-45.
253. Yim MJ, 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. 2011;59:1646-52.
254. Zemel MB. Mechanism of dairy modulation of adiposity. J. Nutr. 2003;133:252S-6S.
255. Zemel MB, et al. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restricion in obese adults. Obes. Res. 2004;12:582-90.
256. Zemel MB, et al. Agouti regulation of intracellular calcium: role in the insulin resistance of viable yellow mice. Proc. Natl. Acad. Sci. 1995;92:4733-7.
257. Zemel MB, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. FASEB. 2000;14:1132-8.
258. Zemva A, Zemva Z. Ventricular ectopic activity, left ventricular mass, hyperinsulinemia, and intracellular magnesium in normotensive patients with obesity. Angiology. 2000;51:101-6.
259. Zhang Y, Chen X. Reducing selenoprotein P expression suppresses adipocyte differentiation as a result of increased preadipocyte inflammation. Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011;300:77-85.
260. Zhong ML, et al. Widespread expression of zinc transporter ZnT (SLC30) family members in mouse endocrine cells. Histochem. Cell. Biol. 2012;138:605-16.
261. Zhong W, et al. Influence of magnesium supplementation on insulin receptor affinity in erythrocytes of type 2 diabetes rats. J. Hyg. Res. 2013;42:217-20.

CAPÍTULO **42**

Cirurgia bariátrica e aspectos gerais sobre microbiota intestinal

Aline Nogueira Queiroz
Arthur Belarmino Garrido Júnior
Cristiane Cominetti

INTRODUÇÃO

O aumento na prevalência da obesidade alcança índices alarmantes, configurando-se em problema importante de saúde pública e superando as preocupações com desnutrição e doenças infecciosas.[101] A obesidade causa ou agrava muitos problemas de saúde e é fator importante na redução da longevidade.[122] É representada por um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas.[61] O peso corporal é determinado por uma combinação de fatores que incluem suscetibilidade genética, influências ambientais e psicológicas.[11,95,96]

A obesidade grave está entre as condições clínicas que mais matam no mundo.[67,176,178] Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso, e mais de 700 milhões, com obesidade. A prevalência mundial de casos de obesidade quase triplicou entre 1975 e 2018.[175] No Brasil, a taxa de obesidade passou de 11,8 para 19,8%, de acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2018.[156] A obesidade e o excesso de peso assumiram proporções epidêmicas na região das Américas, que agora tem a maior prevalência de todas as regiões avaliadas pela OMS, a qual relata que 62% dos adultos nessa área do globo estão com sobrepeso ou obesidade.[65]

Opções no tratamento conservador da obesidade grave, como dietas hipocalóricas, modificações comportamentais e exercícios físicos, constituem o suporte principal da terapia,[10] mas, geralmente, os resultados dessas medidas não são satisfatórios, pois a maioria dos pacientes perde quantidade insuficiente de peso ou recupera-o 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 como alternativa, os quais têm demonstrado eficiência em alcançar redução de peso em longo prazo.[3,11,12,51,136,146,165] 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 corporal 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.[10] Embora o tratamento cirúrgico da obesidade possa causar algumas complicações, a perda de peso geralmente é segura e eficaz,[3,89] mas 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.[17,39,130] Normalmente, a indicação do tratamento cirúrgico baseia-se na análise de alguns aspectos clínicos dos pacientes.

O Conselho Federal de Medicina, em fevereiro de 2016, publicou nova Resolução (n. 2.131), que estabelece normas seguras para o tratamento cirúrgico da obesidade grave. As indicações gerais para a realização da cirurgia são:[37]

- Pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m^2.
- Pacientes que apresentem IMC > 35 kg/m^2 e comorbidades que ameacem a vida, como diabetes melito, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, osteoartrites e outras.
- Idade superior a 18 anos. Indivíduos 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 nos processos pré e pós-operatórios e realizar o seguimento. Ainda, a equipe deve ser composta por cirurgião com formação específica, endocrinologista, nutrólogo, nutricionista, psiquiatra e psicólogo. Os profissionais devem estar familiarizados com as características dos indivíduos atendidos e com os efeitos da cirurgia, e o hospital precisa apresentar condições adequadas para atender os pacientes com obesidade grave, bem como dispor de UTI e aparelho anestésico regulável para ciclagem com grandes volumes e baixa pressão.[37]

O objetivo da cirurgia bariátrica é induzir redução intensa e duradoura do excesso de peso corporal de pacientes com obesidade grave. Além disso, objetiva atingir o equilíbrio metabólico, por meio da regulação das concentrações plasmáticas de glicose, de triacilgliceróis, de colesterol total e frações, e de ácido úrico, bem como pelo equilíbrio da pressão arterial e atenuação ou resolução de problemas osteoarticulares, psicológicos e outros relacionados à obesidade.[29,165]

Metanálise que incluiu estudos clínicos randomizados e comparou as técnicas de cirurgia bariátrica com os tratamentos tradicionais não cirúrgicos para a obesidade (melhora da alimentação, consumo de dieta hipocalórica e atividade física) constatou que a cirurgia promoveu maior perda de peso corporal, maiores taxas de remissão da síndrome metabólica e do diabetes melito tipo 2, além de melhora na qualidade de vida desses pacientes. Além disso, os valores da circunferência da cintura, da glicemia de jejum e as concentrações de triacilgliceróis foram menores, bem como as concentrações de colesterol em lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) foram maiores nos indivíduos que realizaram o tratamento cirúrgico quando comparados com aqueles submetidos a tratamentos tradicionais. 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 colesterol em lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c). Os eventos adversos mais pronunciados após a cirurgia foram anemia ferropriva (15%) e reoperações (8%).[70]

Os tipos clássicos de cirurgia bariátrica para o 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.[28] 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, o que promove alto crescimento bacteriano na parte excluída e pode causar complicações digestivas como diarreia, cirrose e pneumatose intestinal. Em função dessas intercorrências, esse tipo de cirurgia não tem mais indicação de utilização.[37]
B. Cirurgias restritivas: nessa classe estão inclusas 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 cirurgia 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.[28,45] Com os procedimentos restritivos evitam-se os problemas associados às técnicas disabsortivas. A redução de peso por meio desses procedimentos depende de ingestão alimentar

limitada e que resulte em saciedade precoce, o que promove 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 (em manga ou *sleeve*), que é caracterizada pela retirada de 70 a 80% do estômago proximal ao antro,[28] geralmente realizada em pacientes com obesidade grave de alto risco que apresentam fatores impeditivos para outros tipos de cirurgia. Essa técnica promove a diminuição das concentrações endógenas de grelina, fator que também colabora com o processo de perda de peso após a cirurgia.[1] Esse procedimento é bem aceito, pois não exclui o duodeno do trânsito alimentar e, consequentemente, não prejudica a absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B, porém tem como desvantagem ser um método irreversível.[1,37]

O balão intragástrico também pode ser utilizado como método alternativo de redução de peso, apesar de ser classificado como técnica endoscópica (não cirúrgica). Consiste na inserção de um balão de silicone com cerca de 500 mL de líquido na cavidade gástrica do paciente. O objetivo principal com a utilização dessa técnica é diminuir a capacidade de ingestão de alimentos. A redução do volume preexistente do estômago resulta em saciedade precoce. A principal indicação para esse procedimento é para pacientes com IMC acima de 50 kg/m^2(superobesidade), com associação de doenças agravadas e/ou desencadeadas pela obesidade grave.[1]

C. Cirurgias mistas: utilizam, ao mesmo tempo, os dois mecanismos citados anteriormente e podem ser subdivididas 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.[28] Esse procedimento serve para restringir a ingestão, causando pequeno grau de má absorção. Os pacientes apresentam maiores chances de desenvolver deficiências nutricionais, como cálcio, vitamina D, vitamina B12 e ferro, o que exige monitoramento e suplementação de rotina. Os pacientes também apresentam maiores chances de desenvolver deficiência proteica do que em cirurgias restritivas.[37]
   - Mistas principalmente disabsortivas: nesta subclasse uma técnica comumente realizada é a derivação bileopancreática (DBP) ou cirurgia de Scopinaro (Figura 42.3). É realizada gastrectomia distal, com formação de 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 outro 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.[28]

Outra técnica mista principalmente disabsortiva é a derivação bileopancreática com *duodenal switch* (DBP-DS) ou cirurgia de Hess e Marceau (Figura 42.4), na qual é realizada 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.[28,45,102,130,165,166] A capacidade gástrica e o comprimento do canal comum podem ser variáveis a critério da equipe médica e das necessidades dos pacientes.

Além dos procedimentos cirúrgicos clássicos descritos, mais recentemente duas outras classificações têm sido relatadas:

A. Cirurgias experimentais: intervenções experimentais ou em investigação sob protocolo de pesquisa que se encontram com supervisão de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Qualquer procedimento cirúrgico que não se enquadre nos anteriormente descritos não é indicado, exceto aqueles autorizados pelo CFM ou pela Conep.[37]
B. Cirurgia metabólica: no dia 17 de dezembro de 2017, o CRM publicou a Resolução n. 2.172/2017, que "reconhece a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m^2 e 34,9 kg/m^2, sem resposta ao tratamento clínico convencional, como técnica não experimental de alto risco e complexidade". Na cirurgia metabólica os mesmos procedimentos da cirurgia bariátrica são realizados; a diferença entre as duas é que a cirurgia metabólica objetiva o controle do diabetes tipo 2, enquanto a bariátrica visa à redução de peso do indivíduo.[38,56,91]

Alguns critérios adicionais devem ser considerados para a indicação da cirurgia metabólica:

- A indicação cirúrgica deve ser feita obrigatoriamente por dois médicos especialistas em endocrinologia, mediante parecer fundamentado de que o paciente não obteve sucesso com a utilização dos tratamentos tradicionais para o diabetes tipo 2.
- Faixa de idade entre 30 e 70 anos.
- Histórico de diabetes tipo 2 há menos de 10 anos.
- Acompanhamento regular com endocrinologista por, no mínimo, dois anos, com associação de mudanças do estilo de vida (dieta e exercícios físicos) ao tratamento medicamentoso (oral e/ou injetável).
- Não apresentar contraindicações para o procedimento cirúrgico.

Com relação às contraindicações, os pacientes obrigatoriamente não podem ter histórico de doença mental e devem receber avaliação adicional sobre sua saúde mental emitida por psiquiatra e, por solicitação deste, também uma avaliação psicológica. A cirurgia é contraindicada pelo psiquiatra em pacientes: abusadores de álcool; dependentes químicos; depressivos graves com ou sem ideação suicida; com psicoses graves; portadores de qualquer doença mental que, a critério da avaliação do psiquiatra, contraindique a cirurgia de forma definitiva ou até que a doença tenha sido controlada por tratamento; outras doenças ou condições clínicas que contraindiquem a cirurgia.

A GDYR é a cirurgia de primeira escolha para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 não controlado clinicamente, com IMC entre 30 e 34,9 kg/m², e a gastrectomia vertical é a alternativa caso haja alguma contraindicação ou desvantagem da GDYR. Nenhuma outra técnica cirúrgica é reconhecida para o tratamento desses pacientes.[38]

De acordo com dados do Ministério da Saúde, por meio do Sistema de Informações Hospitalares (SIH),[25] o número de pacientes que realizaram algum tipo de cirurgia bariátrica em 2011 foi de 34.619 e em 2018, de 63.969, o que representa aumento de 84,7% no período. No Brasil, as técnicas mais utilizadas são a gastrectomia vertical, a GDYR e a DPB-DS.[1] Na GDYR a técnica mais empregada é a de Fobi-Capella, com anel de silicone, que acentua a restrição mecânica e torna o esvaziamento gástrico mais lento, com aumento da sensação de saciedade precoce.

É importante destacar que podem ocorrer complicações nutricionais depois da cirurgia bariátrica, como desidratação, desnutrição proteica e deficiência em vitaminas e minerais. Essas deficiências, geralmente, resultam da ingestão 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.[43,59,88,98]



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).

A proteína está entre os principais nutrientes que podem ter o metabolismo afetado pela cirurgia bariátrica.[109] A desnutrição proteica, cujas principais características são hipoalbuminemia, 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 menor disponibilidade de pepsina, renina e ácido clorídrico.[109] 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.[21,117,116,125,179]

Em cirurgias de restrição gástrica, não há alterações no movimento dos nutrientes pelo trato gastrintestinal e, por isso, deficiências em vitaminas e minerais podem ser menos graves.[125] Em procedimentos de derivações gástricas, os pacientes comumente apresentam riscos de deficiência em ferro, folato, cálcio, vitamina B12 e vitamina D. Já em cirurgias 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 zinco.[59,109]

As deficiências em vitaminas e minerais, nos casos de cirurgias com maior componente disabsortivo, ocorrem principalmente em decorrência do desvio de segmentos do trato gastrintestinal 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 fontes de nutrientes, por causa da intolerância. Algumas vezes, anormalidades metabólicas podem não ser diagnosticadas ou podem ser mal interpretadas.[109]

É importante destacar que a literatura a respeito das implicações nutricionais ocasionadas pela cirurgia bariátrica ainda é escassa. Para facilitar a compreensão, os aspectos relacionados a cada micronutriente são abordados separadamente e relacionados às respectivas técnicas cirúrgicas utilizadas.

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.

Em maior ou menor grau, portanto, todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica estão sujeitos a desenvolver deficiência em ferro.[93,148] 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.[30]

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.[109] Por exemplo, Steenackers et al.[163] verificaram prevalência de deficiência em ferro no pós-operatório de GDYR de 18 e 53% e em pacientes submetidos a gastroplastia vertical, entre 1 e 54%.

Em cirurgias restritivas, como as gastroplastias com banda, estudos indicam variações na prevalência da deficiência em ferro. Kalfarentzos et al.[85] verificaram índice de 20% de deficiência antes da cirurgia, o qual aumentou para 32% após quatro anos. Cooper et al.[47]estudaram uma pequena amostra de pacientes, cinco e 12 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.[110] 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 da 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. Alguns estudos indicam que a prevalência de deficiência em ferro nesse tipo de cirurgia aumenta com o decorrer do tempo. Skroubis et al.[158] 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.[27] compararam alguns parâmetros em pacientes com super obesidade (IMC $\geq$ 50 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 a de anemia, de 35 a 74%. Já Silvestre et al.[155] 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 em ferro em algum momento do acompanhamento. A prevalência de deficiência em ferro aumentou consideravelmente a partir de 24 meses após a cirurgia. Outro resultado do estudo foi que a deficiência em ferro evoluiu para anemia em 29% das mulheres e em 22% dos homens.[69] 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 deficiência em vitamina B12.[87]

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.[62]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.[112] 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.[158] 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.[139] 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.

Revisão sistemática da literatura, que contemplou 1.133 estudos, com 20 selecionados e incluídos na análise final, identificou incidência geral de deficiência em ferro de 15,2% no pré-operatório e de 16,6% no pós-operatório de GDYR e de gastroplastia vertical. Quando as análises foram estratificadas por tipo de procedimento, a incidência de deficiência em ferro foi de 12,9% no pré-operatório e de 24,5% no pós-operatório por GDYR e de 36,6% no pré-operatório e 12,4% no pós-operatório por gastroplastia vertical. A prevalência de anemia relacionada à deficiência em ferro foi de 16,7% após a GDYR e de 1,6% após a gastroplastia vertical. Os autores ainda descreveram que os fatores de maior relevância para essa deficiência foram encontrados nos indivíduos que já apresentavam deficiência em ferro no pré-operatório e em mulheres na pré-menopausa. A suplementação profilática de ferro foi relatada em 16 estudos, sendo que somente dois deles forneceram suplementação de forma terapêutica, ou seja, apenas para pacientes com deficiência já instalada. A dosagem de ferro suplementada nesses estudos variou de 7 a 80 mg por dia.[63]

A deficiência em ferro e a anemia ferropriva também podem ocorrer com maior frequência em pacientes adolescentes e em mulheres no período fértil.[103,115,137,148] 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.[115] Nesses casos, é necessário também avaliar as possíveis interações entre nutrientes.[103]

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.[132] 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/ano.[115,168]

CÁLCIO E VITAMINA D

Indivíduos com obesidade grave que se submetem à cirurgia bariátrica apresentam risco considerável de desenvolvimento de anormalidades ósseas.[48] 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 possível alteração no metabolismo da vitamina D.[49]

Quando os mecanismos de absorção intestinal e de reabsorção renal de cálcio são insuficientes para manter as concentrações séricas, o nutriente é liberado pelos ossos, que atuam como reservatório de cálcio.[49] Assim, apesar de concentrações normais de cálcio, densidade mineral óssea alterada pode estar presente em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.[48] A alteração no metabolismo da vitamina D, observada principalmente em cirurgias disabsortivas, também prejudica a absorção do cálcio.[19] Baixas concentrações séricas de cálcio estimulam a produção do hormônio da paratireoide (PTH), o qual, por sua vez, potencializará a liberação de cálcio dos ossos para manutenção das concentrações séricas.[49,164] Outro fator relacionado aos prejuízos quanto à absorção do cálcio após a cirurgia bariátrica refere-se à redução da produção de ácido clorídrico no estômago, a qual pode, em alguns casos, ser ocasionada pelo desvio ou retirada de parte do intestino proximal, comum em algumas técnicas de cirurgia bariátrica.[49,90]

Em alguns pacientes, após a cirurgia, também pode haver menor digestão de lactose, o que dificulta ainda mais a ingestão das fontes mais biodisponíveis de cálcio.[8] Por todos esses motivos expostos, em médio e longo prazos, pacientes submetidos à cirurgia bariátrica podem apresentar perdas ósseas e até mesmo osteoporose.[77] É importante ressaltar que em países tropicais os pacientes são menos suscetíveis à deficiência em vitamina D por causa da maior exposição ao sol desde que realizada de forma adequada.[118]

Estudos que avaliaram pacientes submetidos à GDYR verificaram associação dessa técnica cirúrgica à perda óssea, refletida pela redução da densidade mineral óssea seis meses,[145] um ano[35] e dois anos após a cirurgia.[48,150] Outros trabalhos com períodos de acompanhamento mais longos, de até seis anos, encontraram perda óssea persistente.[140,142] A diminuição da densidade mineral óssea na coluna lombar e no fêmur tendeu a ser menos pronunciada após a GVB.[26,34,82,123,171]

Por outro lado, em revisão de literatura, Ben-Porat et al. verificaram que os estudos analisados apresentaram resultados controversos.[19] Em um estudo com tamanho amostral importante (n = 2079), em que a maioria dos pacientes foi submetida à GVB laparoscópica, o risco de fratura não aumentou dois anos após a cirurgia.[99] No entanto, quando a amostra avaliada foi de indivíduos submetidos à GDYR em estudo retrospectivo com acompanhamento médio de sete anos, encontrou-se risco aumentado para fraturas.[120]Esses resultados foram semelhantes em outro estudo também com pacientes com obesidade e com diabetes submetidos à GDYR e tempo médio de acompanhamento de cerca de três anos.[17] Já em estudo que comparou pacientes pós DBP e grupo controle, foi detectado risco significativamente maior de fratura quatro anos após a cirurgia em comparação ao grupo controle.[160] O risco para fraturas também foi maior em indivíduos com acompanhamento médio de 12 anos, principalmente aqueles que foram submetidos a procedimentos disabsortivos.[107]

Metanálise que incluiu seis estudos concluiu que a cirurgia bariátrica está associada ao aumento do risco de fraturas. No entanto, o tempo de seguimento e os procedimentos cirúrgicos não foram homogêneos.[181] A falta de estudos prospectivos de longo prazo dificulta a elucidação do real efeito da cirurgia bariátrica no desenvolvimento da osteoporose e no risco de fraturas.[19,147] Porém, já se sabe que a perda da massa óssea em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica está diretamente relacionada com as deficiências em cálcio e vitamina D, com a incidência da deficiência no mineral após a cirurgia normalmente atingindo quase 15%,[149] a qual, em alguns casos, é potencializada pela baixa ingestão de cálcio em razão da intolerância e exclusão de produtos lácteos.[109]

As anormalidades no metabolismo do cálcio e da vitamina D no pós-operatório de GDYR, DBP e DBP-DS são bem definidos na literatura. Nesses tipos de procedimentos o problema parece ser mais grave quando comparado às cirurgias restritivas. Chapin et al.[41]compararam marcadores séricos e urinários do metabolismo ósseo em dois tipos de cirurgia, 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, o que sinaliza maior índice de *turnover* ósseo.

Ott et al.[124] 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, o que sugere 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 tempo médio de acompanhamento 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 óssea.[6]

Coates et al.[44] compararam 25 pacientes submetidos à GDYR (após 11 meses, em média) com 30 indivíduos controle com obesidade. 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, com análise de vários parâmetros do metabolismo ósseo após três e nove meses do pós-cirúrgico. Concentrações séricas de vitamina D e de 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 aumento precoce no índice de reabsorção óssea, com início após três meses da GDYR, o que resulta em perda mineral óssea significativa, predominantemente no fêmur.[44]

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-operatório.[159]Outro estudo, realizado com 355 pacientes submetidos à DBP, encontrou que a deficiência em 25-hidroxivitamina D foi a mais observada, sendo verificada em 85,7% dos pacientes após um ano da cirurgia.[53] Em relação à vitamina D, estudo retrospectivo realizado com 127 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica mostrou que 84% deles apresentaram deficiência no pré-operatório. O percentual elevado de deficiência denota a vulnerabilidade dos pacientes submetidos à cirurgia e a necessidade de avaliar o impacto desse procedimento no que se refere ao estado nutricional dos indivíduos em relação à vitamina D.[76]

As deficiências em cálcio e em vitamina D tendem a ser mais pronunciadas em indivíduos submetidos a técnicas cirúrgicas com maior componente disabsortivo e com canal comum menor. Apesar de alguns autores não observarem diferenças entre DBP e DBP-DS,[62]o estudo de Hamoui et al.[76] 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 curto.[76]

Os estudos relatados demonstram que as prevalências de deficiências em cálcio e em vitamina D após a cirurgia bariátrica são bastante significativas. Os pacientes devem ser incentivados a consumir fontes biodisponíveis do mineral e a fazer exposições diárias e seguras ao sol. Grupos de risco, como mulheres na pós-menopausa, devem ser monitorados constantemente.[137]

Exames de cálcio sérico, fosfatase alcalina sérica, PTH intacto sérico e excreção urinária de cálcio devem estar entre as avaliações de rotina desses pacientes, pois o cálcio é absorvido preferencialmente no duodeno e no jejuno proximal, enquanto a vitamina D é absorvida principalmente no intestino delgado distal. A retirada desses segmentos ocasiona prejuízos na absorção do cálcio, frequentemente resultando em deficiência no mineral e em aumento do PTH. As ações prolongadas do PTH promovem liberação de cálcio dos ossos, o que pode causar osteopenia e, eventualmente, osteoporose. O tratamento e a prevenção são realizados com suplementação oral desse mineral.[148]

Naqueles pacientes com maior risco de desenvolver doenças ósseas, é indicada também a realização anual de densitometria óssea. Pacientes que desenvolverem 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.[73,131]

ZINCO, SELÊNIO E MAGNÉSIO

Alguns autores citam a alopecia como um sintoma comum pós-cirurgia bariátrica 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.
- As deficiências em proteínas e em ácidos graxos essenciais também podem favorecer a alopecia.
- Os principais fatores que predispõem à 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.
- Sugere-se que o metabolismo do zinco é alterado em pacientes com obesidade e com diabetes. Esses pacientes, geralmente, apresentam baixas concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco, associadas à alta excreção urinária do mineral. Esse quadro parece ser revertido após a redução de peso.[60]

Com base nessa última constatação, Cominetti et al.[46] 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 cirurgia.[46]

Ao contrário, Pires et al.[135] 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 mineral.[135]

Outros estudos também indicam prevalência variável de deficiência em zinco. Vázquez et al.[169] 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.[159] 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.,[62] apenas 10,5% dos pacientes apresentaram deficiência em zinco, em média 30 meses após a cirurgia, tanto aqueles submetidos à DBP quanto à DBP-DS. No mesmo sentido, em estudo realizado com 67 mulheres avaliadas antes, seis meses, 12 meses e 18 meses após serem submetidas ao método GDYR, verificou-se que a capacidade de absorção de zinco é acentuadamente reduzida após seis meses da cirurgia e se mantém baixa pelo menos até 18 meses após o procedimento.[143] Patel et al.,[132]em revisão de literatura, constataram que a deficiência em zinco variou principalmente quanto ao método cirúrgico avaliado. Após a gastroplastia vertical, 34% apresentaram deficiência no mineral; depois da GDYR o percentual foi de 37% e, após a DBP-DS, foi de até 50%.

Estudos sobre o estado nutricional do indivíduo em relação ao selênio e sua associação com cirurgia bariátrica são escassos na literatura.[39] Dolan et al.[62] 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 em selênio; porém, 36 meses após a cirurgia, as taxas foram de aproximadamente 15%. Nesse estudo também foi observado aumento na prevalência de deficiência em zinco após a cirurgia.[129]

Sabe-se que em casos de alterações ou mau funcionamento do trato gastrintestinal 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 graves.[37,129] Estudo realizado em pacientes com colite ulcerativa, doença de Crohn e em controles saudáveis observou 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 controles.[9] 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.[23] relataram o caso de uma paciente que se submeteu à 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, o que evidencia a importância do monitoramento das concentrações desse mineral após a cirurgia bariátrica.

Em outro trabalho, Papamargaritis et al.[129] verificaram as concentrações séricas de zinco e selênio no pré e pós-operatório em 437 indivíduos submetidos a três tipos de procedimentos cirúrgicos: a GVB (22,7%), a gastroplastia vertical (20,1%) e a GDYR (57,3%). Para a determinação de deficiência em zinco, foram definidas concentrações inferiores a 10 µmol/L, e os autores observaram deficiência em 7% dos pacientes antes da cirurgia bariátrica. No pós-operatório, as taxas de deficiência variaram de 7 a 15%. Para a determinação da deficiência em selênio os pesquisadores estipularam concentrações plasmáticas abaixo de 0,75 µmol/L, as quais foram encontradas em 2% dos pacientes antes da cirurgia e no pós-operatório, em 11 a 15%.

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.,[5] 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/m^2. Já com relação ao *status* de magnésio após a realização de cirurgia bariátrica, Vázquez et al.[169] 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.

Jans et al.,[83] em revisão sistemática da literatura que incluiu 25 artigos (17 relatos de caso e oito estudos de coorte), não encontraram nenhum que tivesse identificado concentrações séricas de magnésio reduzidas nos indivíduos avaliados. Resultados semelhantes foram descritos em mais dois trabalhos, um de prevalência de deficiências em micronutrientes realizado com 211 pacientes chineses submetidos à cirurgia bariátrica,[173] e outro retrospectivo que incluiu 2.055 pacientes submetidos à GDYR e à gastroplastia vertical.[18]

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 sólidos.[69,115]

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.,[40] 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.

Em outro estudo no qual foram avaliados 468 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (358 à gastroplastia vertical e 110 à GDYR), verificou-se que as concentrações de vitamina B1 seguiram padrão semelhante em todos os pacientes, com aumento no percentual de deficiência ao longo do primeiro ano após a cirurgia em comparação ao pré-operatório e com retorno das concentrações aos valores iniciais após um ano (126 nmol/L no pré-operatório, 112 nmol/L em menos de um mês da cirurgia e 129 nmol/L após um ano).[84]

Apesar de rara, a deficiência em vitamina B1 deve ser monitorada cautelosamente, visto que pode provocar acidose lática, 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 da vitamina, exceto se apresentar vários episódios de vômito. Em pacientes que apresentam riscos, a deficiência em vitamina B1 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 cérebro.[92,106] Portanto, a adesão à suplementação é de extrema importância também nesses casos.[84]

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.[80,109] A deficiência nessa vitamina pode causar anemia megaloblástica e problemas neurológicos.[80,86]

Segundo dados da literatura, a deficiência em vitamina B12 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 19 e 35% após cinco anos, porém com poucos sintomas clínicos.[22] Já os pacientes submetidos a cirurgias restritivas parecem apresentar os menores riscos de deficiência. Segundo Koffman et al.,[94] na revisão de oito trabalhos que em conjunto avaliaram aproximadamente mil pacientes, 25% destes (variando entre 2 e 64%) apresentaram deficiência em vitamina B12.

Concentrações adequadas de vitamina B12 são proporcionais à adesão do paciente à suplementação recomendada. Rhode et al.[141]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 holotranscobalamina (holo-TC) é a única forma de vitamina B12 biodisponível para distribuição ao organismo e, por isso, pode ser utilizada como biomarcador da concentração circulante dessa vitamina. Além disso, a deficiência em vitamina B12 resulta na redução da atividade da enzima metilmalonil-CoA mutase, o que, por sua vez, promove acúmulo de metilmalonil-CoA, que entra na corrente sanguínea como ácido metilmalônico (MMA) livre. Assim, valores reduzidos de holo-TC e aumentados de MMA podem ser considerados indicadores precoces de deficiência em vitamina B12.[77]

A deficiência em ácido fólico se apresenta como uma complicação em potencial da cirurgia bariátrica, geralmente menos frequente em comparação à deficiência em vitamina B12, com prevalência após procedimentos restritivos e de má absorção em torno de 9 a 39%.[172]

Johnson et al.[84] observaram que menos de 2% dos pacientes submetidos à gastroplastia vertical e à GDYR após um ano de pós-operatório apresentaram deficiência em vitamina B12 e nenhum deles apresentou deficiência em ácido fólico. Todavia, após um período médio de acompanhamento de quatro anos, as prevalências de deficiências em vitamina B12 e em ácido fólico foram maiores. A deficiência em vitamina B12 foi significativamente maior em pacientes submetidos à GDYR em comparação àqueles submetidos à gastroplastia vertical (42,1% × 5%). Os autores afirmaram que essa diferença pode resultar do fato de a gastroplastia vertical ser uma técnica que proporciona melhor absorção de nutrientes, o que resultaria em efeito favorável nas concentrações séricas de vitamina B12 em comparação com a GDYR.[7]

Brolin et al.[27] 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 GDYR.[27]

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.[109]

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-nascidos.[65,115,168]

É importante destacar que a redução de peso promovida pela cirurgia bariátrica resulta em diminuição do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares; entretanto há relatos de aumento nas concentrações de homocisteína plasmática total após a cirurgia. 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.[20,66,97,144,162]Concentrações reduzidas de ácido fólico e de vitamina B12 têm influência nas concentrações plasmáticas de homocisteína. Borson-Chazot et al.[24] verificaram que, um ano após a realização de GVB em pacientes com obesidade grave, as concentrações plasmáticas de homocisteína total aumentaram cerca de 30% (de 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 μmol/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.

Kornerul et al.[97] verificaram aumento na concentração plasmática de homocisteína dois e seis meses (12,9 μmol/L e 13,4 μmol/L, respectivamente) após a GDYR e a gastroplastia vertical em comparação com os valores pré-cirúrgicos (11,5 μmol/L), apesar da suplementação com 5 μg de vitamina B12 e 400 μg de ácido fólico. Além disso, relataram diminuição significativa na concentração sérica de vitamina B12 (294 pmol/L no pré-cirúrgico, 276 pmol/L dois meses após a cirurgia, e 211 pmol/L seis meses após a cirurgia) e na concentração de holo-TC (56 pmol/L antes da cirurgia, 54 pmol/L dois meses após, e 30 pmol/L seis meses após). Também foi observado aumento significativo na concentração de MMA (0,18 μmol/L antes da cirurgia, 0,19 μmol/L dois meses após, e 0,74 μmol/L seis meses após).

É importante ressaltar que as dosagens de MMA e holo-TC são marcadores precoces da deficiência em vitamina B12, principalmente no caso de pacientes com hiper-homocisteinemia e concentrações séricas normais da vitamina. Os autores consideram também que a hiper-homocisteinemia pós-cirurgia pode ser relacionada à redução da concentração de betaína e às alterações no funcionamento dos rins. Fatores genéticos importantes, como os polimorfismos no gene que codifica a enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), também são importantes, uma vez que interferem consideravelmente no ciclo metionina-homocisteína.[97]

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 da 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 vitaminas.[21,132]

A prevalência de deficiência em vitamina A parece ser expressiva, porém, as consequências clínicas são menos evidentes. No estudo de Slater et al.,[159] 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.[62] encontraram aproximadamente 60% de deficiência em vitamina A em pacientes submetidos à DBP e à DBP-DS após 30 meses. Já Vázquez et al.[169]relataram que 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.

Em pesquisa brasileira, verificou-se prevalência de concentrações séricas reduzidas de retinol em 14% e de betacaroteno, em 37,5% dos pacientes no período pré-operatório de GDYR. No pós-operatório, mesmo com a utilização de suplemento contendo 5.000 UI de acetato de retinol, as porcentagens de inadequação nas concentrações de retinol e de betacaroteno 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 diária de vitamina A.[134]

Johnson et al.[84] avaliaram 468 pacientes após a cirurgia bariátrica (358 submetidos à gastroplastia vertical e 110, à GDYR) e compararam as concentrações plasmáticas de vitamina A com aquelas obtidas no período pré-operatório. Verificaram que a vitamina A manteve um padrão entre os pacientes, com aumento no percentual de deficiência ao longo do primeiro ano pós-GDYR em comparação ao período pré-operatório (concentração plasmática média de 0,52 mg/L no pré e de 0,44 mg/L em menos de um ano do pós-operatório). Em contrapartida, as concentrações se reestabeleceram após o primeiro ano da cirurgia (0,50 mg/L). Nos pacientes submetidos à gastroplastia vertical os valores foram semelhantes aos daqueles que realizaram a técnica de GDYR (0,56 mg/L no pré-operatório; 0,49 mg/L em menos de um ano do pós-operatório; e 0,52 mg/L após um ano da cirurgia).

Huerta et al.[79] 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 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 do indivíduo em relação à vitamina A e ao zinco deve ser avaliado em conjunto.[161]

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.[132]

Já em relação à vitamina K, a prevalência de deficiência é muito maior, podendo ultrapassar os 60%, sendo mais comumente relatada em pacientes pós-DBP. Isso se deve ao encurtamento do canal comum, que prejudica a absorção de gordura, pode causar esteatorreia e modificar a microbiota intestinal. Estudos revelam que 50 a 70% dos pacientes apresentam essa deficiência dentro de dois a quatro anos após a cirurgia de DBP.[115,132] Porém, os dados sobre o *status* de vitamina K entre os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, em geral, ainda são escassos, o que torna fracas as evidências que apoiam a suplementação dessa vitamina. Vale salientar também que a redução do consumo de alimentos-fonte de vitamina K em razão dos procedimentos cirúrgicos pode agravar ainda mais o quadro de deficiência.[154]

Pacientes que necessitem ingerir anticoagulantes devem ser monitorados cuidadosamente em relação ao estado nutricional relativo à vitamina K.[114] Vale ressaltar que a vitamina K é um cofator na reação enzimática que converte glutamil em resíduos de gama-carboxiglutamil, 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.[52] Estudos epidemiológicos e de intervenção em humanos demonstram claramente que a vitamina K atua na melhora da saúde óssea, podendo aumentar a densidade mineral dos ossos e reduzir os níveis de fraturas.[2,174]

Em geral, a cirurgia bariátrica resulta em perda de peso sustentada, em melhora das alterações metabólicas e hormonais e em redução de comorbidades apresentadas por pacientes com obesidade grave. No entanto, os efeitos benéficos da cirurgia bariátrica não são explicados apenas pela restrição alimentar e má absorção induzidas pela própria cirurgia, pois alterações no microbioma também podem desempenhar papel importante nesse mecanismo.[108] Evidências sugerem que a cirurgia bariátrica induz alterações no microbioma intestinal que podem fornecer explicação alternativa para os efeitos benéficos desse procedimento.[32] As mudanças na microbiota intestinal foram associadas à redução da resistência à insulina e à melhora da resposta inflamatória de baixo grau, comumente observadas em indivíduos com obesidade grave e portadores de diabetes melito tipo 2.[4,68] Nesse sentido, aspectos relacionados à microbiota intestinal e cirurgia bariátrica têm sido investigados.

MICROBIOTA INTESTINAL E CIRURGIA BARIÁTRICA

A composição do microbioma intestinal, chamado de ecossistema microbiano, é considerado um dos fatores da interação complexa entre obesidade e distúrbios metabólicos.[152] Indivíduos com menor diversidade microbiana tendem a apresentar fenótipo mais disfuncional, com aumento do processo inflamatório, da resistência à insulina, de dislipidemias, bem como chances maiores de ganho de peso. Essa última característica pode ser ainda mais pronunciada ao longo do tempo em indivíduos que já apresentam obesidade.[100] Esses aspectos têm sido utilizados como referência para a caracterização de alterações do microbioma intestinal após as cirurgias bariátricas como possível alvo terapêutico no tratamento da obesidade grave.[152]

A microbiota coloniza o trato gastrintestinal desde o nascimento,[14,128] sendo que sua composição e diversidade apresentam as maiores mudanças até os dois anos de idade. Embora uma série de fatores endógenos e exógenos, como alimentação, uso de medicamentos e presença de comorbidades, esteja envolvida na composição da microbiota, geralmente sua definição ocorre na adolescência e início da idade adulta.[113] O trato digestório, especificamente o cólon, abriga enorme quantidade de microrganismos que, em sua maioria, ainda não foram identificados.[14]Todavia, novas tecnologias, como a metagenômica e a metabolômica,[15,133] têm fornecido informações importantes sobre a composição e as funções da microbiota intestinal que se relacionam com aspectos de saúde ou de doença nos indivíduos.[153]

Fatores nutricionais estão diretamente relacionados com a composição da microbiota intestinal humana. Por exemplo, foi observado que crianças europeias que consomem metade do valor recomendado de fibras por dia tem maior diversidade bacteriana quando comparadas com crianças africanas que consomem menos da metade da recomendação diária de fibras.[55] Além disso, maior diversidade bacteriana intestinal foi observada em um grupo de indivíduos com restrição energética crônica e ingestão otimizada de nutrientes em comparação àquela de um grupo de indivíduos sem restrições alimentares prescritas ou autoimpostas.[72]

Além da diversidade reduzida, a microbiota intestinal sofre alterações funcionais importantes na obesidade.[57,178] Estudos que utilizaram sequenciamento metagenômico revelaram diferenças funcionais da microbiota de indivíduos com e sem obesidade. Indivíduos com obesidade apresentam quantidades menores de bactérias produtoras de butirato, o que reduz a produção de hidrogênio e metano, potencializa a degradação do muco intestinal e resulta em menor potencial de gerenciamento do estresse oxidativo.[42,50]

O microbioma é principalmente constituído por microrganismos dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, seguido de *Actinobactérias* e Proteobactérias.[138] A simbiose nesse ecossistema é frágil e pode ser facilmente desfeita, o que resulta em disbiose.[108]

A redução do número total de genes microbianos está associada ao aumento do IMC, ao estado inflamatório crônico de baixo grau e à resistência à insulina.[42,50,100] De maneira geral, os estudos demonstram que após a cirurgia bariátrica os pacientes tendem a apresentar maior diversidade microbiana e variabilidade genética de microrganismos, com aumento das bactérias do filo *Bacteroidetes* e redução daquelas do filo *Firmicutes*.[108]

Todos os procedimentos cirúrgicos consistem basicamente em redução do volume gástrico, a qual resulta em diminuição drástica da capacidade de ingestão de alimentos.[16,170] Entretanto, é importante também considerar que, dependendo da técnica cirúrgica utilizada, com exceção da banda gástrica ajustável, ocorrerão também modificações do trato intestinal, o que refletirá diretamente sobre a composição da

microbiota intestinal.[108] Por exemplo, a gastroplastia vertical induz modificações tanto no pH intestinal quanto na secreção de hormônios, e a GDYR resulta em má absorção e alterações no fluxo biliar por excluir parte do duodeno e do jejuno proximal. Essas mudanças das funcionalidades digestivas após as alterações na arquitetura intestinal desencadeiam mudanças importantes na microbiota pós-cirurgia bariátrica.[14]

Aron-Wisnewsky et al.[15] observaram redução na diversidade da microbiota intestinal de até 40% em pacientes com sobrepeso e com obesidade moderada, e de 75% naqueles com obesidade grave. Os pesquisadores constataram que além de a disbiose estar relacionada com o aumento do peso, foi também associada ao excesso de gordura abdominal, à presença de diabetes tipo 2, à hipertensão e à utilização de fármacos.

As alterações que ocorrem na microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica têm sido consideradas opção terapêutica eficiente e auxiliar para a perda e manutenção do peso ao longo do tempo.[157] Outro aspecto benéfico observado em paralelo à perda de peso dos pacientes está relacionado à melhora da saúde metabólica.[58] Nesse contexto, quantidade crescente de estudos sugere que modificações na microbiota intestinal podem estar associadas ou podem, eventualmente, explicar as melhorias metabólicas e inflamatórias induzidas pela cirurgia.[13]

Em revisão da literatura, Luijten et al.[108] descreveram a remissão do diabetes tipo 2 em pacientes submetidos à GDYR. Os autores atribuem essas mudanças metabólicas positivas não apenas à redução de peso dos pacientes, mas também às modificações ocorridas na microbiota intestinal. Esses pesquisadores também descreveram alterações significativas na redução do diabetes tipo 2 em pacientes submetidos à gastroplastia vertical, porém não de forma tão pronunciada. Diante disso, percebe-se a importância do entendimento da melhora da diversidade e da modulação da microbiota intestinal resultantes da redução de peso decorrente da cirurgia bariátrica.

Algumas técnicas de sequenciamento são utilizadas para demostrar que a cirurgia bariátrica aumenta a diversidade de bactérias da microbiota. Em análise feita por meio de pirossequenciamento de RNA ribossomais 16S (16S RNAr), observou-se aumento significativo da diversidade bacteriana desde o pós-cirúrgico até três meses após a GDYR. Tais modificações permaneceram estáveis após seis meses e um ano em relação às primeiras avaliações.[119] Palleja et al.[127] confirmaram, utilizando o mesmo método de análise, o aumento da diversidade da microbiota intestinal em pacientes submetidos à GDYR.

Aron-Wisnewsky et al.[15] também observaram aumento da diversidade da microbiota intestinal em pacientes um ano após a cirurgia com banda gástrica ajustável e a GDYR, por meio da contagem de genes bacterianos com a técnica *SOLiD® (Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection)*. De forma interessante, os indivíduos submetidos à GDYR continuaram apresentando maior diversidade microbiana intestinal após cinco anos de acompanhamento.

No estudo de Ilhan et al.[81] as alterações da microbiota foram também mais pronunciadas em pacientes submetidos à GDYR quando comparados àqueles submetidos à banda gástrica ajustável. A maioria das alterações ocorreu no primeiro ano pós-operatório e se manteve em logo prazo, sendo que alguns filos se correlacionaram positivamente com a resolução de comorbidades pós-cirurgia bariátrica.

Estudos que avaliaram a modulação da microbiota intestinal por meio do pirossequenciamento de 16S RNAr têm verificado que, em conjunto com a GDYR, a gastroplastia vertical aumenta a diversidade das bactérias intestinais.[4] Liu et al.[105] observaram dados semelhantes de melhora da composição da microbiota intestinal por meio de análise de sequenciamento *shotgun* em pacientes após três meses da realização de gastroplastia vertical. No entanto, Murphy et al.[119]verificaram aumento da diversidade da microbiota em indivíduos submetidos à GDYR, mas não naqueles que realizaram gastroplastia vertical.

Alguns pesquisadores afirmam que a disbiose e a pouca diversidade bacteriana características da obesidade não são totalmente revertidas após a cirurgia, embora seja fato que tais alterações estejam correlacionadas com a grande redução do peso corporal e com as melhoras metabólicas de extrema importância para o reestabelecimento do estado de saúde e da qualidade de vida desses indivíduos.[15,33] Outro fato a ser considerado é que como os pacientes com obesidade grave apresentam diversidade microbiana muito baixa antes da cirurgia, as mudanças que ocorrem após o procedimento podem não ser suficientes para ocasionar a transição dessa diversidade de “baixa” para “alta”.[15]

Ainda que a melhora na diversidade da microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica seja parcial, a razão pela qual a multiplicidade genética bacteriana aumenta não está totalmente elucidada, pois se especula

que possa ter origem em muitos fatores distintos, dentre eles a modificação da anatomia intestinal, as melhorias no metabolismo, a redução da inflamação, a perda de peso e a consequente melhora da composição corporal.[15] As alterações quantitativas que ocorrem em algumas cepas específicas, como *Eubacterium* spp., *Ruminococcaceae* spp. e *Faecalibaceterium* spp. também estão associadas à normalização de alguns marcadores metabólicos, como a hemoglobina glicada. A alimentação saudável recomendada após a cirurgia bariátrica também é fator importante relacionado com a melhora da diversidade bacteriana após o procedimento.[15] A cirurgia bariátrica, conforme já descrito, resulta em modificações da composição da microbiota intestinal em curto,[68,71,180] médio[95,105,126] e longo prazos,[15,167] as quais são bem estabelecidas na literatura científica.[36,54,74,111] As proteobactérias gram-negativas representam a classe com aumento mais consistente após a cirurgia bariátrica, tanto em pesquisas realizadas com animais quanto com humanos.[71,95,104,127]Em alguns estudos, esse aumento está associado com a redução de peso e as consequentes melhoras das condições metabólicas dos pacientes. Furet et al.[6] observaram aumento de *Escherichia coli* (que pertence ao filo das proteobactérias), o qual foi inversamente relacionado à gordura corporal e às concentrações plasmáticas de leptina no pós-operatório de GDYR.

No entanto, o aumento no número de proteobactérias *gram-negativas* pode ser considerado um paradoxo, pois esse filo é classificado como deletério na presença de algumas doenças, como câncer de cólon e doenças inflamatórias intestinais.[95] De fato, sabe-se que as proteobactérias expressam lipopolissacarídeo (LPS) na membrana externa, o qual é um dos principais fatores de risco para a endotoxemia.[54] Curiosamente, embora o aumento da síntese de LPS pela microbiota intestinal seja observado após a cirurgia bariátrica, este não parece se associar à inflamação sistêmica exacerbada.[167] Essa característica sugere que a cirurgia pode estar associada à redução da translocação do LPS do intestino para a circulação sistêmica, por meio de potencial diminuição da permeabilidade intestinal.[57]Entretanto, os mecanismos relacionados a aparente paradoxo precisam ser mais bem elucidados.

Por meio do exposto, pode-se compreender a relação importante entre obesidade, alterações metabólicas e o microbioma intestinal. A compreensão dos efeitos da cirurgia bariátrica no microbioma e o entendimento das alterações metabólicas observadas após cirurgia bariátrica continuam sendo alvos importantes de pesquisa para possível tratamento da obesidade. No entanto, é importante salientar que a melhora no perfil da microbiota intestinal não é suficiente para a resolução da obesidade, inclusive porque as interações entre o metabolismo humano e bacteriano ainda precisam ser muito mais bem compreendidas no atual contexto da medicina e da nutrição de precisão. As modificações do microbioma intestinal pós-cirurgia bariátrica, bem como a relação com outras características clínicas ou metabolômicas, foram pouco avaliadas até o momento.[14] É, ainda, de extrema importância ressaltar que 50% das associações benéficas entre cirurgia bariátrica, redução de peso e melhora do microbioma intestinal dependem do tipo de dieta adotada no pós-cirúrgico[68].

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 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 os nutrientes 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. [Abeso] – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4. ed. São Paulo; 2016. p. 1-188.
2. Adams J, Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(15):1574-81.
3. Agaba EA. Comparing weight loss outcomes by laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy; a systematic review and meta-analysis – Commentary. Int J Surg. 2019.
4. Akbay E, Yetkin I, Ersoy R, Kulaksizoğlu S, Törüner F, Arslan M. The relationship between levels of alpha1-acid glycoprotein and metabolic parameters of diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab. 2004;17(6):331-5.
5. Alasfar F, Ben-Nakhi M, Khoursheed M, Kehinde EO, Alsaleh M. Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. Obes Surg. 2011;21(11):1710-3.
6. Alexandrou A, Armeni E, Kaparos G, Rizos D, Tsoka E, Deligeoroglou E, et al. Bsm1 vitamin D receptor polymorphism and calcium homeostasis following bariatric surgery. J Invest Surg. 2015;28(1):8-17.
7. Alexandrou A, Armeni E, Kouskouni E, Tsoka E, Diamantis T, Lambrinoudaki I. Cross-sectional long-term micronutrient deficiencies after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a pilot study. Surg Obes Relat Dis. 2014;10(2):262-8.
8. Amini M, Sepehrimanesh M, Vafa L, Poorbaghi SL. The First Report about the Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-Induced Lactose Intolerance. Obes Surg. 2019;29(3):1081-2.
9. Andoh A, Hirashima M, Maeda H, Hata K, Inatomi O, Tsujikawa T, et al. Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease. Nutrition. 2005;21(5):574-9.
10. Andromalos L, Crowley N, Brown J, Craggs-Dino L, Handu D, Isom K, et al. Nutrition Care in Bariatric Surgery: An Academy Evidence Analysis Center Systematic Review. J Acad Nutr Diet. 2019;119(4):678-86.
11. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. Obes Surg. 2015;25(10):1822-32.
12. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H5, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. Obes Surg. 2017;27(9):2279-89.
13. Aron-Wisnewsky J, Clement K. The effects of gastrointestinal surgery on gut microbiota: potential contribution to improved insulin sensitivity. Curr Atheroscler Rep. 2014;16(454):454.
14. Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(10):590-8.
15. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. Gut. 2019;68(1):70-82.
16. Aron-Wisnewsky J, Verger EO, Bounaix C, Dao MC, Oppert JM, Bouillot JL, et al. Nutritional and protein deficiencies in the short term following both gastric bypass and gastric banding. PLoS One. 2016;11:e0149588.
17. Axelsson KF, Werling M, Eliasson B, Szabo E, Näslund I, Wedel H, et al. Fracture risk after gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. J Bone Miner Res. 2018;33:2122-31.
18. Bazuin I, Pouwels S, Houterman S, Nienhuijs SW, Smulders JF, Boer AK. Improved and more effective algorithms to screen for nutrient deficiencies after bariatric surgery. Eur J Clin Nutr. 2017;71(2):198-202.
19. Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, Goldenshluger A, Brodie R, Mintz Y, et al. Bone Health following Bariatric Surgery: implications for management strategies to attenuate bone loss. Adv Nutr Bethesda Md. 2018;9:114-27.
20. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. Fundam Clin Pharmacol. 2015:522-8.
21. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? Obes Surg. 2005;15(2):145-54.

22. Blume CA, Boni CC, Casagrande DS, Rizzolli J, Padoin AV, Mottin CC. Nutritional profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: 3-year follow-up. Obes Surg. 2012;22:1676-85.
23. Boldery R, Fielding G, Rafter T, Pascoe AL, Scalia GM. Nutritional deficiency of selenium secondary to weight loss (bariatric) surgery associated with life-threatening cardiomyopathy. Heart Lung Circ. 2007;16(2):123-6.
24. Borson-Chazot F, Harthe C, Teboul F, Labrousse F, Gaume C, Guadagnino L, et al. Occurrence of hyperhomocysteinemia 1 year after gastroplasty for severe obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):541-5.
25. Brasil – Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. SIH – Sistema de Informação Hospitalar do SUS: Manual Técnico Operacional do Sistema. 2018:1-103.
26. Bredella MA, Greenblatt LB, Eajazi A, Torriani M, Yu EW. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. Bone. 2017;95:85-90.
27. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LJ, Kenler HA, et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? J Gastrointest Surg. 1998;2(5):436-42.
28. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. Obes Surg. 2014;24(8):1126-35.
29. Cabral MD. Tratamento clínico na obesidade mórbida. In: Garrido Jr AB, et al. (eds.). Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu; 2003.
30. Camaschella. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372(19):1832-43.
31. Cambi MPC, Marchesini JB. Acompanhamento clínico, dieta e medicação. In: Garrido Jr AB, et al. (eds). Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu; 2003.
32. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:729-34.
33. Cani PD. Severe obesity and gut microbiota: does bariatric surgery really reset the system? Gut. 2018;68:5-6.
34. Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, Valencia A, Csendes A, Codoceo J, et al. Changes in bone mineral density after sleeve gastrectomy or gastric bypass: relationships with variations in vitamin D, ghrelin, and adiponectin levels. Obes Surg. 2014;24:877-84.
35. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, Shah J, Pietrobon R, Worni M, et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery. Obes Surg. 2012;22:1287-92.
36. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shiow SATE, et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review. Int J Endocrinol. 2018 Mar 22;2018:4095789.
37. CFM – Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 2.131/2015, Brasília, DF. 2016:1-10.
38. CFM – Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 2.172/2017, Brasília, DF. 2017:1-9.
39. CFM – Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 1.942/2010, Brasília, DF. 2010:1-72. Altera a Resolução CFM n. 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.
40. Chang CG, Adams-Huet B, Provost DA. Acute post-gastric reduction surgery (APGARS) neuropathy. Obes Surg. 2004;14(2):182-9.
41. Chapin BL, LeMar HJ Jr, Knodel DH, Carter PL. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. Arch Surg. 1996;131(10):1048-52.
42. Chatelier EL, NielsenT, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013;500:541-6.
43. Choban PS, Jackson B, Poplawski S, Bistolarides P. Bariatric surgery for morbid obesity: why, who, when, how, where, and then what? Cleve Clin J Med. 2002;69(11):897-903.
44. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1061-5.
45. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;8(8):CD003641.
46. Cominetti C, Garrido AB Jr, Cozzolino SM. Zinc nutritional status of morbidly obese patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: a preliminary report. Obes Surg. 2006;16(4):448-53.
47. Cooper PL, Brearley LK, Jamieson AC, Ball MJ. Nutritional consequences of modified vertical gastroplasty in obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23(4):382-8.
48. Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, Simoens C, Matthys C, Verstuyf A, et al. Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery. Bone Rep. 2018;8:57-63.
49. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:626.
50. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature. 2013;500(7464):585-8.
51. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clin. Trial. JAMA Surg. 2015t;150(10):931-40.
52. Dai Z, Dang M, Zhang W, Murugan S, Teh SW, Pan H. Biomimetic hydroxyapatite/poly xylitol sebacic adibate/vitamin K nanocomposite for enhancing bone regeneration. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2019;47(1):1898-907.

53. Damms-Machado A, Friedrich A, Kramer KM, Stingel K, Meile T, Küper MA, et al. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2012;22(6):881-9.
54. Davies N, O'Sullivan JM, Plank LD, Murphy R. Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: a systematic review. Surg Obes Relat Dis. 2019;15:656-65.
55. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci, USA. 2010;107(33):14691-6.
56. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Obes Surg. 2016;26(8):1659-96.
57. Debédat J, Clément K2, Aron-Wisnewsky J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. Curr Obes Rep. 2019;8(3):229-42.
58. Debédat J, Sokolovska N, Coupaye M, Panunzi S, Chakaroun R, Genser L, et al. Long-term relapse of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass: prediction and clinical relevance. Diabetes Care. 2018;41:2086-95.
59. Deitel M, Shikora SA. The development of the surgical treatment of morbid obesity. J Am Coll Nutr. 2002;21(5):365-71.
60. Di Martino G, et al. Relationship between zinc and obesity. J Med. Westbury. 1993;24(2/3):177-83.
61. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. Mol Cell Endocrinol. 2010;316:104-8.
62. Dolan K, Hatzifotis M, Newbury L, Lowe N, Fielding G. A clinical and nutritional comparison of biliopancreatic diversion with and without duodenal switch. Ann Surg. 2004;240(1):51-6.
63. Enani G, Bilgic E, Lebedeva E, Delisle M, Vergis A, Hardy K. The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. Surg Endosc. 2019.
64. FAO, OPS, WFP, Unicef – Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Organización Panamericana de la Salud, Programa Mundial de Alimentos, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef). 2018. Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina y el Caribe 2018. Santiago. 133p.
65. Faria SL, Faria OP, de Gouvêa HR, Amato AA. Supplementation Adherence and Outcomes Among Pregnant Women After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2019;29(1):178-82.
66. Farina N, Jernerén F, Turner C, Hart K, Tabet N. Homocysteine concentrations in the cognitive progression of Alzheimer's disease. Exp Gerontol. 2017:146-50.
67. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults. Jama. 2012;1;307(5):491-7.
68. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. Diabetes. 2010;59(12):3049-57.
69. Gesquiere I, Lannoo M, Augustijns P, Matthys C, Van der Schueren B, Foulon V. Iron deficiency after Roux-en-Y gastric bypass: insufficient iron absorption from oral iron supplements. Obes Surg. 2014;24(1):56-61.
70. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2013;347:f5934.
71. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong ML, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. Pharmacogenomics J. 2013;13:514-22.
72. Griffin NW, Ahern PP, Cheng J, Heath AC, Ilkayeva O, Newgard CB, et al. Prior dietary practices and connections to a human gut microbial metacommunity alter responses to diet interventions. Cell Host Microbe. 2017;21:84-96.
73. Gudzune KA, Huizinga MM, Chang HY, Asamoah V, Gadgil M, Clark JM. Screening and diagnosis of micronutrient deficiencies before and after bariatric surgery. Obes Surg. 2013;23(10):1581-9.
74. Guo Y, Huang ZP, Liu CQ, Qi L, Sheng Y, Zou DJ. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. Eur J Endocrinol. 2018;178:43-56.
75. Guo Y, Liu CQ, Shan CX, Chen Y, Li HH, Huang ZP, Zou DJ. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33:e2857.
76. Hamoui N, Kim K, Anthone G, Crookes PF. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. Arch Surg. 2003;138(8):891-7.
77. Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. Front Mol Biosci. 2016;3:27.
78. Harper C, Pattinson AL, Fernando HA, Zibellini J, Seimon RV, Sainsbury A. Effects of obesity treatments on bone mineral density, bone turnover and fracture risk in adults with overweight or obesity. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;28:133-49.
79. Huerta S, Rogers LM, Li Z, Heber D, Liu C, Livingston EH. Vitamin A deficiency in a newborn resulting from maternal hypovitaminosis A after biliopancreatic diversion for the treatment of morbid obesity. Am J Clin Nutr. 2002;76(2):426-9.
80. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ. 2014;349:g5226.
81. Ilhan ZE, DiBaise JK, Isern NG, Hoyt DW, Marcus AK, Kang DW, et al. Distinctive microbiomes and metabolites linked with weight loss after gastric bypass, but not gastric banding. ISME J. 2017;11(9):2047-58.
82. Ivaska KK, Huovinen V, Soinio M, Hannukainen JC, Saunavaara V, Salminen P, et al. Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy. Bone. 2017;95:47-54.

83. Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, et al. Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. Adv Nutr. 2015;6(4):420-9.
84. Johnson LM, Ikramuddin S, Leslie DB, Slusarek B, Killeen AA. Analysis of vitamin levels and deficiencies in bariatric surgery patients: a single-institutional analysis. Surg Obes Relat Dis. 2019;15(7):1146-52.
85. Kalfarentzos F, Kechagias I, Soulikia K, Loukidi A, Mead N. Weight loss following vertical banded gastroplasty: intermediate results of a prospective study. Obes Surg. 2001;11(3):265-70.
86. Kapoor A, Baig M, Tunio SA, Memon AS, Karmani H. Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians. Neurosciences (Riyadh). 2017;22(3):228-32.
87. Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, Sundbom M, Karlsson FA, Rask E. Prevalence of anemia and related deficiencies 10 years after gastric bypass – a retrospective study. Obes Surg. 2015;25(6):1019-23.
88. Kheniser KG, Kashyap SR, Schauer PR, Lam ETC, Kullman ES. Prevalence of Anemia in Subjects Randomized into Roux-en-Y Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy. Obes Surg. 2017;(5):1381-6.
89. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K, Seyedi SHS, et al. Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg. 2019;29(2):651-90.
90. Kim J, Brethauer S, ASMBS Clinical Issues Committee American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee Position Statement. Metabolic bone changes after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg. 2015;11:406-11.
91. Kim J, Eisenberg D, Azagury D, Rogers A, Campos GM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on long-term survival benefit after metabolic and bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2016;12(3):453-9.
92. Kiselica AM, Rosen S, Benge JF. Functional neurological symptoms masquerading as Wernicke encephalopathy following bariatric surgery. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2019;32(4):607-9.
93. Knight T, D'Sylva L, Moore B, Barish CF. Burden of Iron Deficiency Anemia in a Bariatric Surgery Population in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21:946-54.
94. Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, Pirzada NA. Neurologic complications after surgery for obesity. Muscle Nerve. 2006;33(2):166-76.
95. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. Am J Clin Nutr. 2013;98:16-24.
96. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature. 2000;404:635-43.
97. Kornerup LS, Hvas CL, Abild CB, Richelsen B, Nexo E. Early changes in aminavitamin B12 uptake and biomarker status following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. Clin Nutr. 2019;38(2):906-11.
98. Kumar P, Hamza N, Madhok B, De Alwis N, Sharma M, Miras AD, et al. Copper Deficiency after Gastric Bypass for Morbid Obesity: A Systematic Review. Obes Surg. 2016;26(6):1335-42.
99. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, Cooper A, van Staa T-P, Cooper C, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. BMJ. 2012;345:e5085.
100. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013;500(7464):541-6.
101. Leandro CG, da Fonseca EVDS, de Lim CR, Tchamo ME, Ferreira-E-Silva WT. Barriers and Enablers That Influence Overweight/Obesity/Obesogenic Behavior in Adolescents From Lower-Middle Income Countries: A Systematic Review. Food Nutr Bull. 2019;4:379572119853926.
102. Leite MAM, Rodrigues MP. Procedimentos cirúrgicos: introdução histórica. In: Garrido AB, et al. (eds.). Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu; 2003.
103. Levi M, Rosselli M, Simonetti M, Brignoli O, Cancian M, Masotti A, et al. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. Eur J Haematol. 2016;97(6):583-93.
104. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, le Roux CW, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial–host metabolic cross-talk. Gut. 2011;60:1214-23.
105. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, Gu Y, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. Nat Med. 2017;23:859-68.
106. Loh Y, Watson WD, Verma A, Chang ST, Stocker DJ, Labutta RJ. Acute Wernicke's encephalopathy following bariatric surgery: clinical course and MRI correlation. Obes Surg. 2004;14(1):129-32.
107. Lu C-W, Chang Y-K, Chang H-H, Kuo C-S, Huang C-T, Hsu C-C, et al. Fracture risk after bariatric surgery: a 12-year nationwide cohort study. Medicine. 2015;94:e2087.
108. Luijten JCHBM, Vugts G, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP. The Importance of the Microbiome in Bariatric Surgery: A Systematic Review. Obes Surg. 2019;29(7):2338-49.
109. Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. World J Diabetes. 2017;8(11):464-74.
110. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, Dewe W, Gielen JE, Lefebvre PJ. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. Diabetes Metab. 1998;24(4):355-61.
111. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Chatedaki C, Zacharoulis D. Impact of bariatric surgery on metabolic and gut microbiota profile: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2017;27:1345-57.

112. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. World J Surg. 1998;22(9):947-54.
113. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. Environ Microbiol. 2011;13(12):3088-102.
114. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. Am J Med. 2017;130(5):517-24.
115. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis. 2013;9(2):159-91.
116. Mirica RM, Lonescu M, Mirica A, Ginghina O, Losifescu R, Rosca A, et al. Quality of Life Assessment After Bariatric Surgery – a Single-Center Experience. 2018;80(5):435-41
117. Moize V, Geliebter A, Gluck ME, Yahav E, Lorence M, Colarusso T, et al. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2003;13(1):23-8.
118. Moukayed M, Grant WB. Linking the metabolic syndrome and obesity with vitamin D status: risks and opportunities for improving cardiometabolic health and well-being. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:1437-47.
119. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential Changes in Gut Microbiota After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Bariatric Surgery Vary According to Diabetes Remission. Obes Surg. 2017;27(4):917-25.
120. Nakamura KM, Haglind EGC, Clowes JA, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Melton LJ, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. Osteoporos Int. 2014;25:151-8.
121. Navarro-Alarcón M, López-Martínez MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. Sci Total Environ. 2000;249(1-3):347-71.
122. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. Biomed Res Int. 2014;2014:658913.
123. Nogués X, Goday A, Peña MJ, Benaiges D, de Ramón M, Crous X, et al. Bone mass loss after sleeve gastrectomy: a prospective comparative study with gastric bypass. Cirugia Espanola. 2010;88:103-9.
124. Ott MT, Fanti P, Malluche HH, Ryo UY, Whaley FS, Strodel WE, et al. Biochemical Evidence of Metabolic Bone Disease in Women Following Roux-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. Obes Surg. 1992;2(4):341-8.
125. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev. 2010;11:41-50.
126. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev. 2010;11:41-50.
127. Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Zhang C, Li Y, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. Genome Med. 2016;8:67.
128. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol. 2007;5(7):e177.
129. Papamargaritis D, Aasheim ET, Sampson B, le Roux CW. Copper, selenium and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation. J Trace Elem Med Biol. 2015;31:167-72.
130. Pareja JC, Pilla VF. Mecanismos de funcionamento da restrição gástrica, da derivação gastrojejunal e das derivações intestinais e biliopancreáticas. In: Garrido Jr AB, et al. (eds). Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu; 2003.
131. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. Surg Obes Relat Dis. 2017;13(5):727-41.
132. Patel JJ, Mundi MS, Hurt RT, Wolfe B, Martindale RG. Micronutrient Deficiencies After Bariatric Surgery: An Emphasis on Vitamins and Trace Minerals. Nutr Clin Pract. 2017;32(4):471-80.
133. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BAH, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Nature. 2016;535:376-81.
134. Pereira S, Saboya C, Chaves G, Ramalho A. Class III obesity and its relationship with the nutritional status of vitamin A in pre- and postoperative gastric bypass. Obes Surg. 2009;19(6):738-44.
135. Pires LV, Martins LM, Geloneze B, Tambascia MA, Hadad do Monte SJ, do Nascimento Nogueira N, et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on zinc nutritional status. Obes Surg. 2007;17(5):617-21.
136. Pontiroli AE, Ceriani V, Tagliabue E, Zakaria AS, Veronelli A, Folli F, et al. Bariatric surgery, compared to medical treatment, reduces morbidity at all ages but does not reduce mortality in patients aged < 43 years, especially if diabetes mellitus is present: a post hoc analysis of two retrospective cohort studies. Acta Diabetol. 2019.
137. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. Surg Obes Relat Dis. 2018;14(7):882-901.
138. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490:55-60.
139. Rabkin RA, Rabkin JM, Metcalf B, Lazo M, Rossi M, Lehman-Becker LB. Nutritional markers following duodenal switch for morbid obesity. Obes Surg. 2004;14(1):84-90.
140. Raoof M, Näslund I, Rask E, Szabo E. Effect of gastric bypass on bone mineral density, parathyroid hormone and vitamin D: 5 years follow-up. Obes Surg. 2016;26:1141-5.

141. Rhode BM1, Tamin H, Gilfix BM, Sampalis JS, Nohr C, MacLean LD. Treatment of Vitamin B12 Deficiency after Gastric Surgery for Severe Obesity. Obes Surg. 1995;5(2):154-8.
142. Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. BMJ. 2016;354:i3794.
143. Ruiz M, Carrasco F, Rojas P, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-fer K, 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. 2011;94(4):1004-11.
144. Saito M, Marumo K. The effects of homocysteine on the skeleton. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(5):554-60.
145. Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, Stewart L, Rogers SJ, Kim TY, et al. Effects of gastric bypass surgery on bone mass and microarchitecture occur early and particularly impact postmenopausal women. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2018;33:975-86.
146. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. N Engl J Med. 2014;370(21):2002-13.
147. Scibora LM, Ikramuddin S, Buchwald H, Petit MA. Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. Obes Surg. 2012;22:654-67.
148. Seeras K, Lopez PP. Roux-en-Y Gastric Bypass Chronic Complications. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
149. Shah M, Sharma A, Wermers RA, Kennel KA, Kellogg TA, Mundi MS. Hypocalcemia After Bariatric Surgery: Prevalence and Associated Risk Factors. Obes Surg. 2017;27:2905-11.
150. Shanbhogue VV, Støving RK, Frederiksen KH, Hanson S, Brixen K, Gram J, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. Eur J Endocrinol. 2017;176:685-93.
151. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. Nutrition. 2010;26:1031-7.
152. Sheka AC, Ikramuddin S. Comment on: Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: a systematic review. Surg Obes Relat Dis. 2019;15(5):e18-e19.
153. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2008;26:1135-45.
154. Sherf-Dagan S, Goldenshluger A, Azran C, Sakran N, Sinai T, Ben-Porat T. Vitamin K-what is known regarding bariatric surgery patients: a systematic review.Surg Obes Relat Dis. 2019;15(8):1402-13.
155. Silvestre V, Ruano M, Domínguez Y, Castro R, García-Lescun MC, Rodríguez A, et al. Morbid obesity and gastric bypass surgery: biochemical profile. Obes Surg. 2004;14(9):1227-32.
156. Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel): mudança na metodologia de ponderação. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília. 2018;26(4):1-22.
157. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA. 2012;307:56-65.
158. Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pouggouras K, Mead N, Nikiforidis G, Kalfarentzos F. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2002;12(4):551-8.
159. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. J Gastrointest Surg. 2004;8(1):48-55.
160. Smelt HJM, Pouwels S, Smulders JF. The Influence of Different Cholecalciferol Supplementation Regimes on 25(OH) Cholecalciferol, Calcium and Parathyroid Hormone after Bariatric Surgery. Medicina (Kaunas). 2019;55(6):E252.
161. Smith JC Jr. The vitamin A-zinc connection: a review. Ann N Y Acad Sci. 1980;355:62-75.
162. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, Colak E, Sumarac-Dumanovic M2, Janeski H, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. Diabetes Metab Syndr. 2017;11(3):179-82.
163. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? Proc Nutr Soc. 2018;77(4):445-55.
164. Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:165-74.
165. Stocker DJ. Management of the bariatric surgery patient. Endocrinol. Metab Clin. North Am, Philadelphia. 2003;32:437-57.
166. Todurov IM, Bilianskyĭ LS, Perekhrestenko OV, Kosiukhno SV, Kucheruk VV, Kalashnikov OO. Biliopancreatic shunting with duodenal switch in patients suffering morbid obesity: first clinical experience. Klin Khir. 2012;(9):5-8.
167. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. Cell Metab. 2015;22:228-38.
168. Ukleja A, Stone RL. Medical and gastroenterologic management of the post-bariatric surgery patient. J Clin Gastroenterol. 2004;38(4):312-21.
169. Vázquez C, Morejón E, Muñoz C, López Y, Balsa J, Koning MA, et al. Repercusión nutricional de la cirugía bariátrica según técnica de Scopinaro: análisis de 40 casos. Nutr. Hosp. 2003;18(4):189-93.
170. Verger EO, Aron-Wisnewsky J, Dao MC, Kayser BD, Oppert JM, Bouillot JL, et al. Micronutrient and protein deficiencies after gastric bypass and sleeve gastrectomy: a 1-year follow-up. Obes Surg. 2015;26:785-96.
171. Vilarrasa N, de Gordejuela AGR, Gómez-Vaquero C, Pujol J, Elio I, San José P, et al. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2013;23:2086-91.
172. Von Drygalski A, Andris DA, Nuttleman PR, Jackson S, Klein J, Wallace JR. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: results of a large cohort study. Surg Obes Relat Dis. 2011;7:151-6.

173. Wang C, Guan B, Yang W, Yang J, Cao G, Lee S. Prevalence of electrolyte and nutritional deficiencies in Chinese bariatric surgery candidates. Surg Obes Relat Dis. 2016;12(3):629-34.
174. Weber P. Vitamin K and bone health. Nutrition. 2001;17(10):880-7.
175. WHO – World Health Organization. A report about health. Geneva: World Health Organization; 2018.
176. WHO – World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases 2010. WHO Geneva: World Health Organization; 2014. p. 1-280.
177. WHO – World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. WHO technical report series. 463 p.
178. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012;486:222-7.
179. Zerrweck C, Zurita L, Álvarez G, Maydón HG, Sepúlveda EM, Campos F, et al. Taste and Olfactory Changes Following Laparoscopic Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. Obes Surg. 2016;26(6):1296-302.
180. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc Natl Acad Sci, USA. 2009;106:2365-70.
181. Zhang Q, Chen Y, Li J, Chen D, Cheng Z, Xu S, et al. A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. Obes Rev. 2018;19:728-36.

CAPÍTULO 43

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.[190,202] A homeostase da glicose, no jejum, depende do balanço entre sua produção pelo fígado e sua utilização nos tecidos insulinodependentes (muscular, adiposo e hepático) e insulinoindependentes (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 betapancreáticas, o que estimula o transporte, o metabolismo e o estoque de glicose pelos músculos e tecido adiposo.[108] 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 lipoproteínas circulantes, por estimular a atividade da lipase de lipoproteína no tecido adiposo, contribuindo para a redução da produção de glicose hepática.[127]

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 melito 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 alfa extracelulares, que contêm um sítio de ligação da insulina, e duas subunidades beta intracelulares, ligadas à membrana que fazem a transdução do sinal da insulina à célula.[128] A ação da insulina inicia-se a partir da sua ligação à subunidade alfa do receptor específico na membrana, estimulando a subunidade beta, que se autofosforila e implementa a capacidade tirosina quinase. A subunidade beta 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).[127,218]

Após a fosforilação do IRS-1, este pode se associar à fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K), 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 PI3K, 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 glicose.[256]

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.[218] De acordo com Kahn e Flier,[127] 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 estágios de resistência à insulina, a expressão do GLUT4 é regulada diferentemente nos tecidos, como no muscular e no adiposo. Nos adipócitos de indivíduos obesos, a concentração de GLUT4 encontra-se reduzida; já no músculo esquelético 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 de indivíduos obesos e de diabéticos é atribuída à redução da translocação do GLUT4 das vesículas intracelulares para as membranas das células.[127]

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.[91] e Kim et al.[138], foi demonstrada redução da expressão do IRS-1 no músculo esquelético de indivíduos obesos com resistência à insulina, resultando na queda da atividade da PI3K e, consequentemente, na translocação intracelular do GLUT4.

Alterações na fosforilação da tirosina favorecem mudanças nos sinais dentro da célula. De acordo com Garvey,[89] 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 alfa (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.[79,109]

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, consequentemente, o comprometimento da oxidação da glicose.[47,226,258] 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 consequente degradação do IRS-1.[37,271]

Recentemente, foram caracterizados outros compostos secretados no tecido adiposo, envolvidos na inibição da função e/ou na sinalização do receptor de insulina, entre eles a lipase de lipoproteína, a leptina, a adiponectina e a interleucina-6 (IL-6).[248]

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 GLUT4, 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).[143,188,211,224,247] Steppan et al.[237]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[79,248](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.[79]

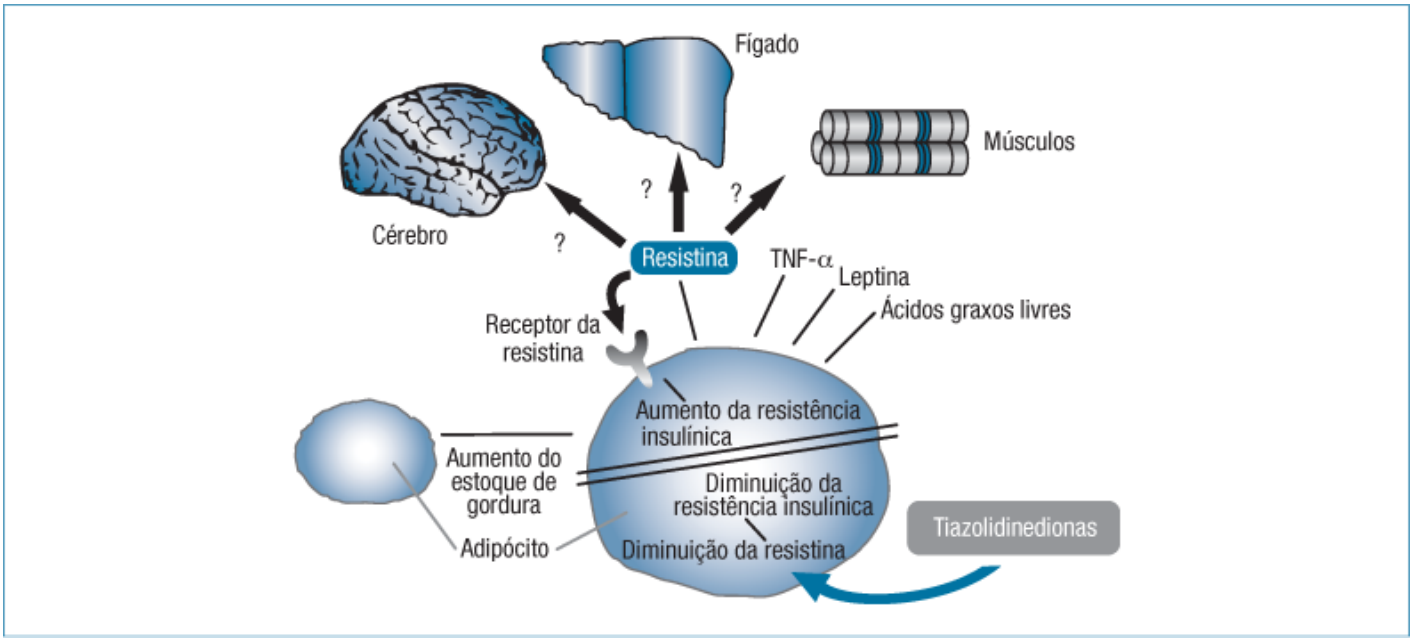


FIGURA 43.1 Fatores do tecido adiposo que causam redução na sensibilidade à insulina em alguns tecidos (músculo e fígado). Efeito antagônico entre a resistina e as tiazolidinedionas.[79]

Diferentemente das demais substâncias secretadas 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, consequentemente, a resistência à insulina. Além disso, já foi demonstrado que a adiponectina pode inibir a resposta inflamatória e parece estar envolvida nos mecanismos que participam da relação entre aterosclerose e obesidade.[270]

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 peptídio também atua aumentando a sensibilidade à insulina.[161]

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).[26]

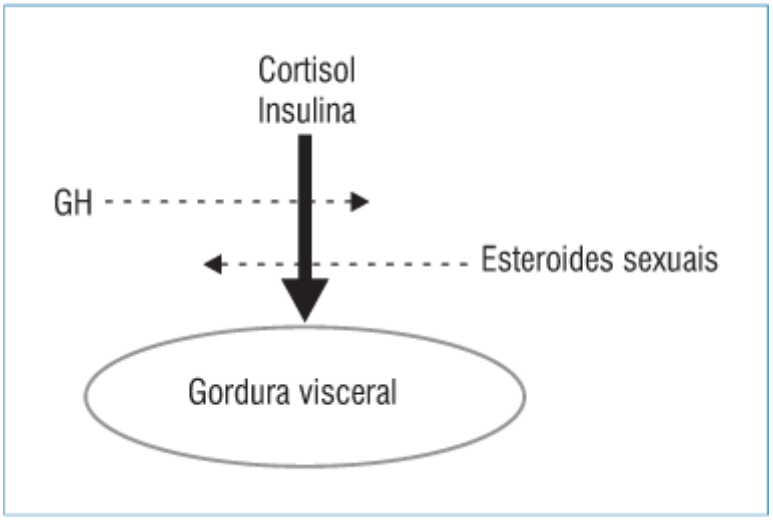


FIGURA 43.2 Secreção elevada do cortisol e da insulina em combinação com concentrações baixas dos hormônios do crescimento e dos esteroides, promovendo o acúmulo de gordura visceral.[26]

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 à hiperinsulinemia e à resistência à insulina. Além disso, a densidade do receptor de insulina parece ser menor nos depósitos de gordura viscerais 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 insulínica.[141]

Outra característica importante da gordura visceral em humanos é a presença do receptor β3-adrenérgico, podendo ser esse o mecanismo que explicaria a alta sensibilidade lipolítica desse tecido.[141]

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[26,199] (Figura 43.3).

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.[196,225] 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-kappa B (NF-κB), 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.[196,267] Diversos estudos também mostram que indivíduos resistentes à insulina apresentam disfunção mitocondrial,[42,269] 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.[55,172] A disfunção mitocondrial prejudica a transferência de elétrons para a cadeia transportadora de elétrons, o que favorece a ligação dessas partículas ao oxigênio, resultando consequentemente na formação do ânion superóxido, que, em excesso, pode promover apoptose das células beta do pâncreas.[28,55,172]A etiologia da resistência à insulina é multifatorial, envolvendo mecanismos complexos, com 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.

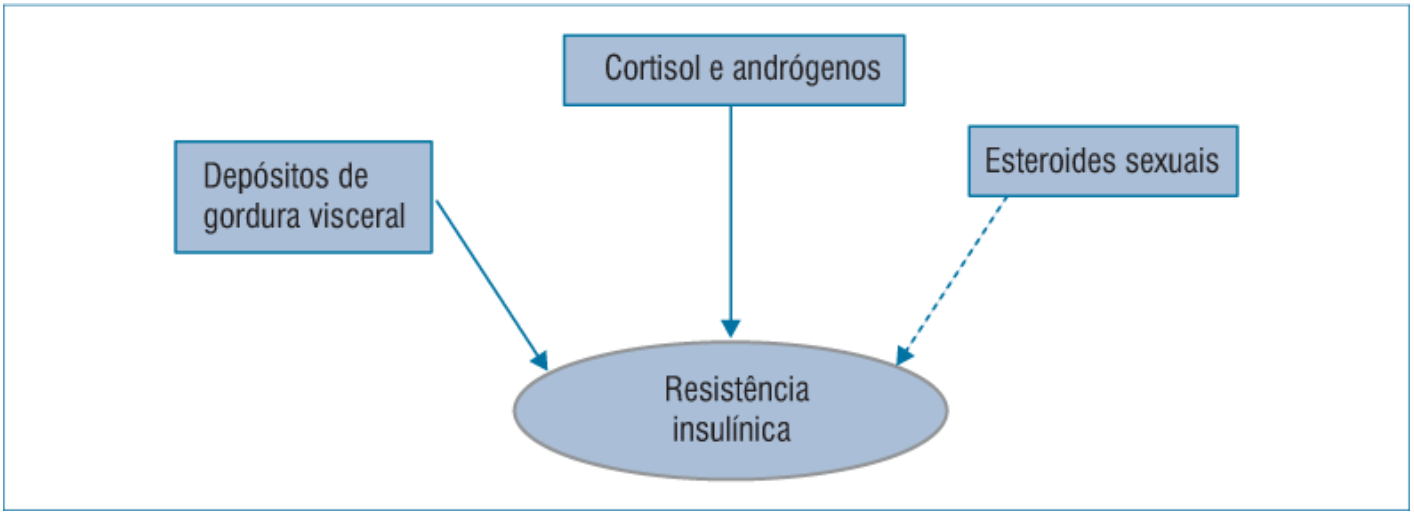


FIGURA 43.3 Secreção elevada do cortisol e dos andrógenos na mulher em combinação com concentração baixa dos hormônios esteroides e elevada de ácidos graxos liberados de depósitos de gordura visceral levam à resistência à insulina.[26]

MINERAIS E RESISTÊNCIA À INSULINA

ZINCO

Zinco e insulina

A participação do zinco na cristalização da insulina foi evidenciada por Scott em 1934.[219] 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.[12,88,163,268] 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 periféricos.[149]

A propriedade da insulina de se complexar com o zinco foi demonstrada inicialmente *in vitro* por Maske e Germany,[165]explicando a influência desse mineral na solubilidade e no armazenamento desse hormônio nos grânulos das células beta 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.[10,192,193]

O papel do zinco na homeostase da glicose começou a ser investigado ainda na década de 1960, quando Boutist et al.[30]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.[69,263] O zinco estimula a fosforilação da subunidade beta do receptor de insulina e promove ativação da via PI3K/Akt, potencializando o transporte de glicose para o interior das células.[36,122,168]

Nesse sentido, Bellomo et al.[23] demonstraram a presença de sítios de ligação para o zinco na proteína tirosina fosfatase (PTPase) 1B, enzima que regula a ação da insulina por catalisar a desfosforilação da subunidade beta do seu receptor. Dessa forma, o zinco desativa a enzima, aumentando a fosforilação do receptor do hormônio.

O zinco também inibe a ação da *phosphatase and tensin homolog* (PTEN), enzima que promove a desfosforilação do fosfatidilinositol 3,4,5-trifostato (PIP3) e inibe a ativação da proteína da via de sinalização

da insulina Akt. Assim, esse mineral favorece a translocação do GLUT4 e posterior captação da glicose pelas células.[249]

Associado a isso, o zinco atua no transporte da glicose por ser componente estrutural da aminopeptidase responsiva à insulina (IRAP), molécula que parece ser necessária para manutenção da concentração do GLUT4 em valores adequados na célula adiposa e muscular.[123]

O zinco estimula a fosforilação da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3) e do fator de transcrição *forkhead box protein* O1 (FOXO1), ação semelhante à da insulina. A fosforilação em resíduos serina de GSK-3 inibe sua ação, favorecendo a desfosforilação e ativação da glicogênio sintase, envolvida na síntese de glicogênio. A fosforilação do FOXO1 induz sua translocação do núcleo para o citoplasma, inibindo sua ação de estimular a expressão de genes gliconeogênicos. Assim, o zinco induz o armazenamento de glicose na forma de glicogênio e inibe a produção desse monossacarídeo, contribuindo para homeostase glicêmica.[249,259]

Nesse sentido, Wu et al.,[266] em seu estudo, demonstraram que o zinco pode aumentar a captação de glicose pelos miócitos por meio da modulação de proteínas da via de sinalização da ação da insulina. Os pesquisadores verificaram que o mineral favoreceu ativação da enzima Akt e translocação do GLUT4, bem como estimulou a fosforilação da proteína GSK-3β, promovendo a captação de glicose e síntese de glicogênio, respectivamente.

O zinco também tem efeito estimulatório da lipogênese em adipócitos de ratos similar à ação da insulina, e esse efeito é somado quando os dois são incubados. Com base nesses 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 receptores.[54]

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 melito tipo 2, na obesidade e na hipertensão arterial.[208]

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 insulina. A proteína dedo de zinco 407 regula a captação da glicose estimulada pela insulina por aumentar a concentração do RNA mensageiro do GLUT4 e estimular sua transcrição, favorecendo o aumento na concentração do transportador de glicose GLUT4 em adipócitos de camundongos.[32]

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 menor concentração 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 prazo.[45]

No estudo de Marreiro et al.[164] foi avaliado o estado nutricional relativo ao zinco de crianças e adolescentes obesos 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.[163] dando continuidade aos seus estudos, identificaram concentrações plasmáticas elevadas de insulina associadas às baixas concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco em crianças e adolescentes obesos.

Nessa mesma linha de pesquisa, Islam et al.[120] verificaram concentrações séricas reduzidas de zinco em pacientes com pré-diabetes e diabetes, que foram associadas significativamente com resistência à insulina e prejuízo na função das células betapancreáticas. 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.

Na perspectiva de esclarecer a relação entre o zinco e a síndrome metabólica em pacientes obesos, Marreiro et al.[162] avaliaram o efeito da suplementação com 30 mg de zinco em mulheres obesas, 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 HOMAir (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) das pacientes.

Alkaladi et al.[4] 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 pacientes.[132]

Vashum et al.[250] demonstraram a atuação do zinco na redução da hiperglicemia crônica presente no diabetes melito tipo 2. De forma semelhante, Cruz et al.[57] mostraram, em revisão sistemática, que a suplementação com zinco melhora a resistência à insulina em indivíduos obesos de ambos os sexos.

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.[53,75,181]

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 glicose.[76]

É oportuno mencionar que as vias de transdução do sinal celular são influenciadas pelo estado nutricional dos indivíduos em relação ao zinco e ao sistema 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 melito.[84]

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.[8] e Roussel et al.[209] 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.[220] 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 betapancreáticas, é oportuno mencionar que a síntese desse hormônio se inicia nos ribossomos dessas células, onde são sintetizadas 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 peptídio sinalizador é clivado, formando a pró-insulina. Esta, por sua vez, é transportada ao complexo de Golgi, sendo convertida em insulina por meio da clivagem do peptídio 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).[48,152,186]

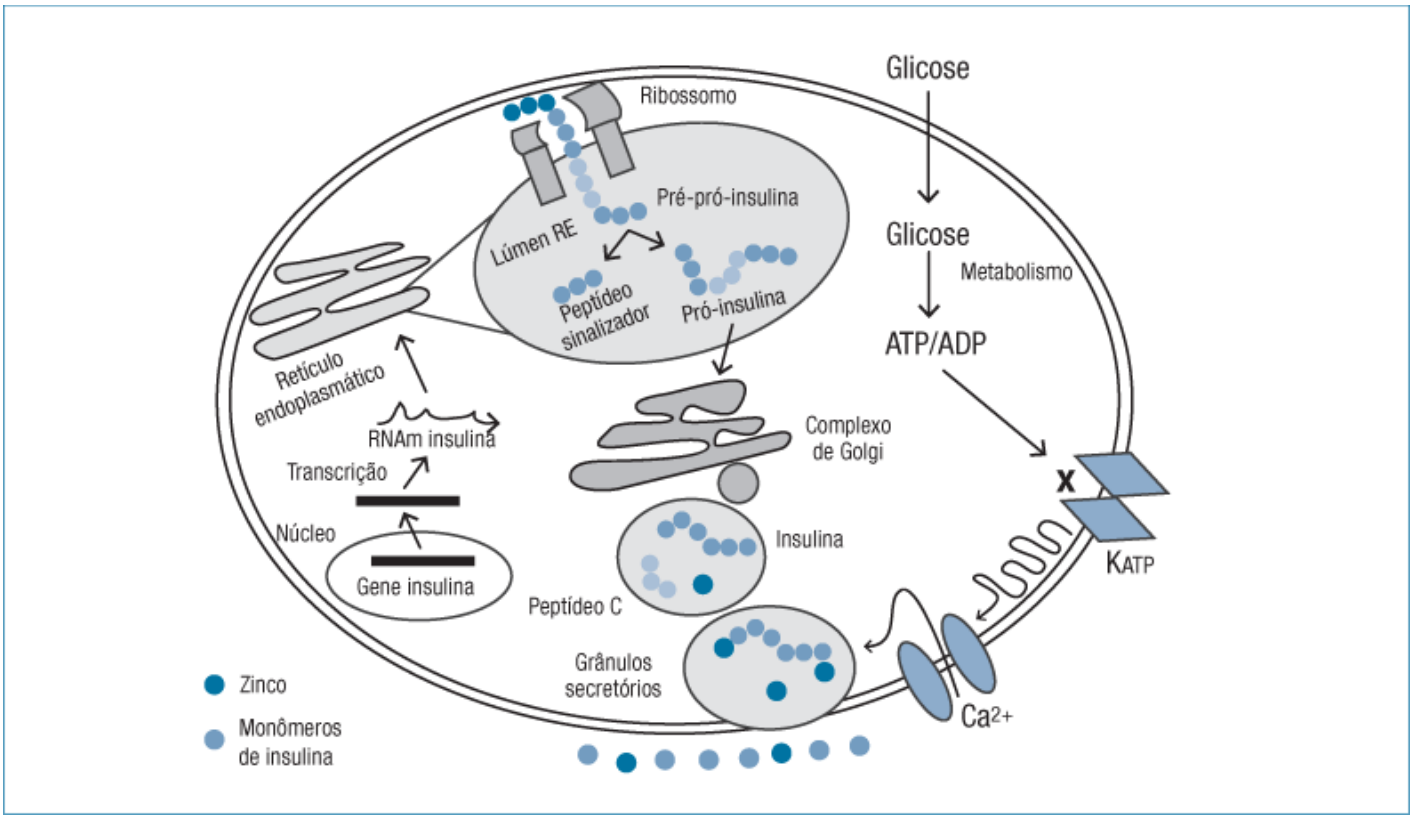


FIGURA 43.4 Biossíntese e secreção da insulina nas células betapancreáticas. No núcleo das células beta do pâncreas ocorre a expressão do gene codificante para insulina que codifica para a pré-pró-insulina, precursora desse hormônio. Nos ribossomos dessas células são traduzidas as moléculas de pré-pró-insulina, 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 peptídio 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 peptídio 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.[48,152]

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 beta do pâncreas podem atuar como moduladores autócrinos nessas células, ativando canais de potássio dependente de ATP (KATP) 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 betapancreáticas inibindo a secreção de glucagon por meio da ativação de canais KATP nessas células.[48,152,228]

A literatura tem evidenciado a importância de proteínas transportadoras de zinco na secreção e ação da insulina (Figura 43.5). Sobre esse 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 intracitoplasmático.[129]

A proteína transportadora Zip-10 é expressa na membrana plasmática das células alfa e betapancreáticas 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.[98,99,153]

As proteínas transportadoras Zip-6, Zip-8 e Zip-7 são expressas em diversos tecidos, sendo que as primeiras estão localizadas na membrana plasmática, e a Zip-7, no retículo endoplasmático e complexo de Golgi.[112] Bellomo et al.[22] mostraram que o aumento na glicemia de camundongos altera a homeostase do zinco, pois induz a expressão de Zip-6, Zip-7 e Zip-8, favorecendo aumento do conteúdo do mineral nas células betapancreáticas. Dessa forma, os transportadores Zip-6 e Zip-8 podem atuar reciclando o zinco liberado durante o processo secretório da insulina.

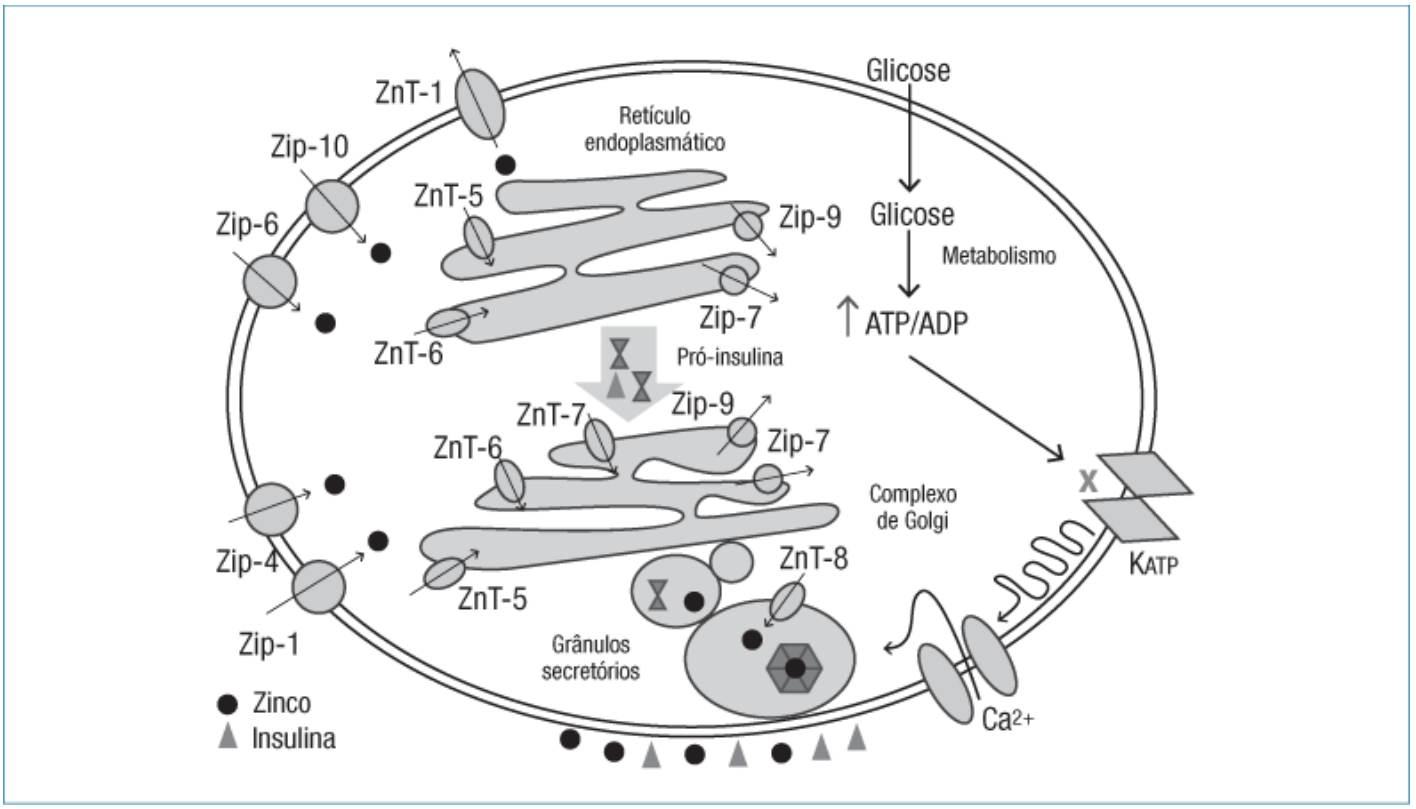


FIGURA 43.5 Participação das proteínas transportadoras de zinco na secreção da insulina pelas células betapancreáticas. Íons zinco são captados pelas células betapancreáticas por meio dos transportadores da família Zip e são transportados para fora da célula por ação das proteínas ZnT, principalmente 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 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 (KATP), 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.[49,152]

Liu et al.,[157] em seu estudo, evidenciaram que a *down-regulation* dos transportadores Zip-6 e Zip-7 nas células betapancreáticas reduz o conteúdo de zinco citosólico, prejudicando a secreção de insulina estimulada pela glicose. Além disso, os autores demonstraram que a proteína Zip-6 interage com o receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1, protegendo as células beta do pâncreas contra apoptose.

O transportador de zinco Zip-7 está envolvido no controle glicêmico em células musculares de camundongos, pois a inibição da sua expressão compromete a fosforilação da proteína Akt e a síntese de glicogênio nessas células.[177]

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 aumenta em situação de inflamação, favorecendo o "sequestro" de zinco para os tecidos hepático e adiposo.[11,77,158] Além disso, esse transportador de zinco influencia a homeostase glicêmica, pois a deleção do gene Zip-14 (Zip-14-/-) favorece o 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 hepática.[11]

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 betapancreáticas 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 melito tipo 2.[61,85]

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 betapancreáticas e o número de grânulos

secretórios de insulina, bem como favorece a formação de grânulos atípicos, aumenta as concentrações 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 glicose.[264]

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 hormônio.[148]

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.[48,129] Fukunaka et al.[87] 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 betapancreáticas. 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 hormônio.[115]

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 musculares.[114]

O transportador de zinco ZnT-3 também é expresso nas células betapancreáticas. 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, comprometendo a secreção desse hormônio e levando ao aumento na glicemia de jejum. No entanto, os mecanismos envolvidos na ação do transportador ZnT-3 ainda são desconhecidos.[229]

Zinco e glicocorticoides

A literatura mostra a interação entre zinco e glicocorticoides nas alterações do metabolismo da glicose.[44,185,241] Nessa temática, é importante destacar que o cortisol promove a ativação do fator de transcrição regulamentar de metal 1 (MTF-1) e, dessa forma, aumenta a expressão gênica de metalotioneína e Zip-14, favorecendo a redução das concentrações plasmáticas de zinco.[33,242,243]

Esses dados são ratificados na literatura ao demonstrar que pacientes com síndrome de Cushing, caracterizada pelo excesso da produção de cortisol, apresentam redução nas concentrações séricas de zinco, enquanto em indivíduos com insuficiência adrenal, na qual ocorre produção reduzida desse hormônio, é verificado aumento do zinco sérico.[31,242]

Dessa forma, as alterações na homeostase do zinco induzidas, em particular, pelo cortisol, podem contribuir para a manifestação da resistência à insulina, pois esse mineral, em concentrações adequadas, exerce funções relevantes para secreção e ação da insulina.[162,175,198]

Um ponto importante a ser mencionado diz respeito à atuação do zinco na função da glândula adrenal. Pesquisas têm demonstrado que tanto o aumento quanto a redução das concentrações séricas de zinco promovem mudanças na secreção adrenal.[9,31,207] No estudo de Chen et al.,[44] verificou-se que esse mineral inibe a ligação dos glicocorticoides ao seu receptor, pois existe uma região de ligação do zinco no receptor desses hormônios, reduzindo os efeitos do cortisol no organismo.

Por outro lado, tem-se evidenciado que a deficiência de zinco na dieta pode ser fator contribuinte para aumento da secreção de cortisol, pois a redução da concentração sérica desse nutriente eleva a atividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, seguido por um aumento da secreção desse glicocorticoide a partir do córtex adrenal.[86,139,241]

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.[62,111,131,274]

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 oligopeptídio 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 hormônio.[255]

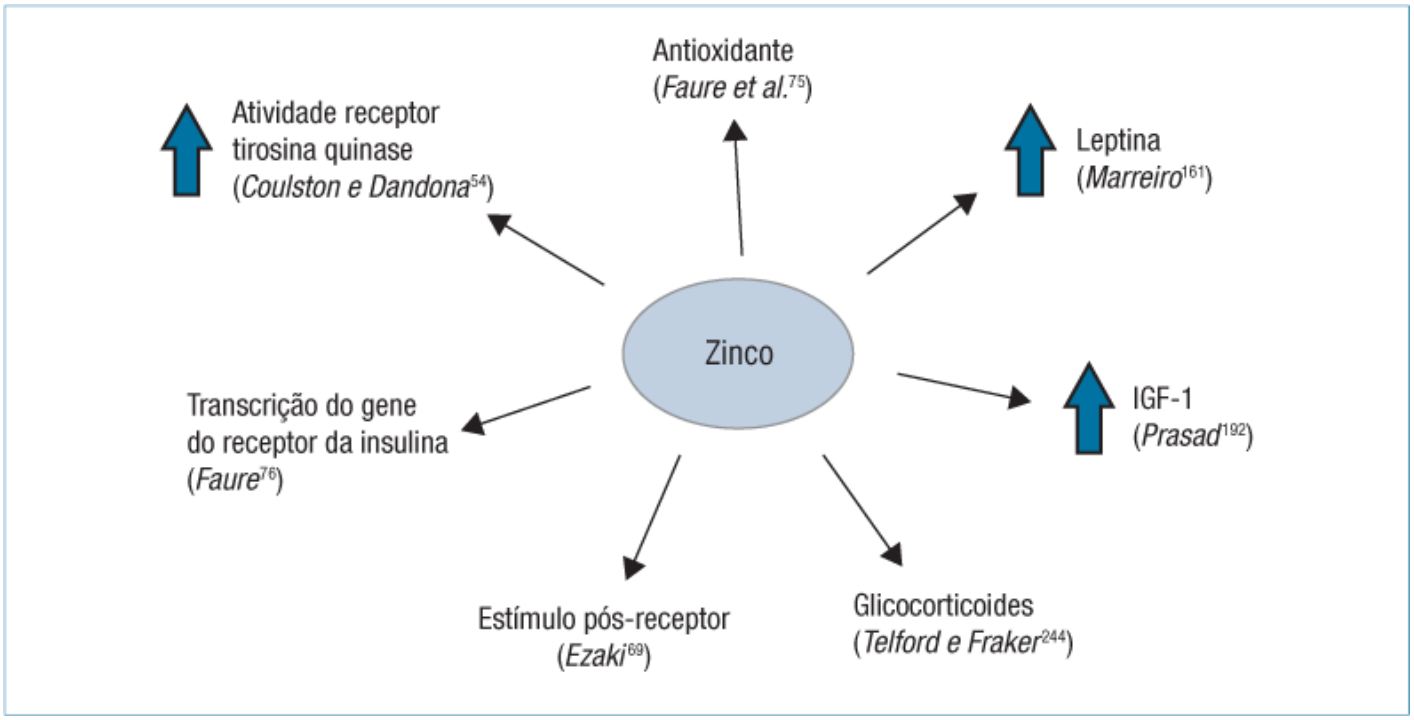


FIGURA 43.6 Zinco e resistência à insulina – mecanismos envolvidos.

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 à holocromodulina, que pode variar de zero a quatro (Figura 43.7).[111,144]

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 concentrações elevadas de cromo na urina após grande ingestão de carboidratos, principalmente carboidratos simples.[131]

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, PI3K e proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), estímulo da fosforilação do IRS-1 e regulação da translocação do GLUT4.[64,106,111]

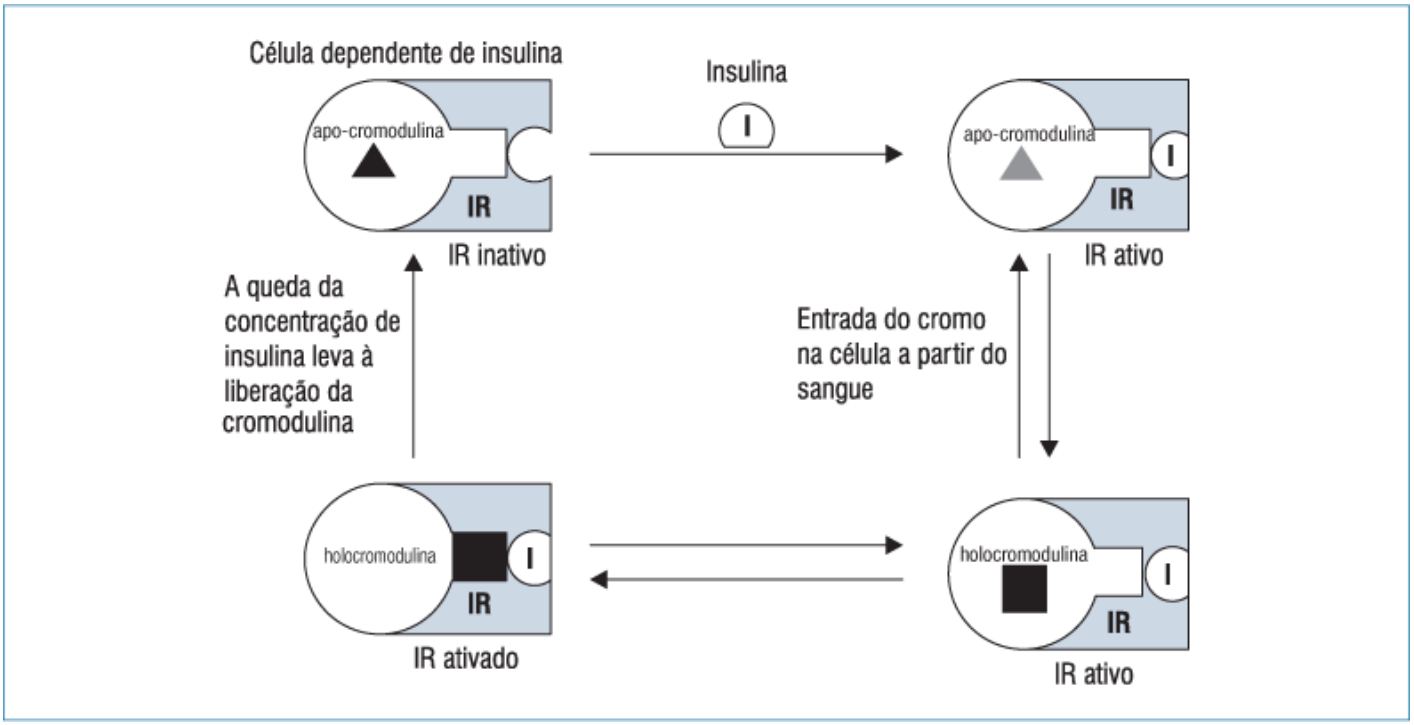


FIGURA 43.7 Mecanismo proposto para estimulação da atividade do receptor de insulina pela cromodulina em resposta à insulina. Inicialmente, a forma inativa do receptor de insulina é convertida à forma ativa por ligar-se à insulina (I). Posteriormente, a entrada do cromo na célula dependente de insulina 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 efeito.[62]

Nesse sentido, Feng et al.[78] verificaram que o cromo malato reduziu os valores de glicose e de marcadores da resistência à insulina em células musculares esqueléticas por aumentar as concentrações de RNAm e de proteínas da via da sinalização da insulina, a exemplo do IRS-1, Akt, PI3K e GLUT4. Associado a isso, o estudo realizado por Dou et al.[65] mostrou que a suplementação com cromo e magnésio melhora a resistência à insulina de forma mais efetiva do que a intervenção com os micronutrientes isolados por exacerbar a expressão do GLUT4.

No estudo de Racek et al.[194] foi avaliado o efeito da suplementação com cromo em diabéticos tipo 2 durante dois períodos de intervenção (100 µg/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 melito por diminuir a resistência à insulina e a intolerância à glicose. Huang et al.[113] sugeriram que a suplementação com cromo pode ser considerada como adjuvante no tratamento farmacológico de indivíduos diabéticos tipo 2.

Associado a isso, dados obtidos na pesquisa conduzida por Kim e Song[136] 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.[144] e Bailey,[13] os autores não encontraram evidências que justifiquem a suplementação com cromo em pacientes diabéticos tipo 2, pois esse mineral parece não ser efetivo na melhora do controle glicêmico em populações em que a deficiência nesse mineral é improvável.

Heshmati et al.,[105] em revisão sistemática e metanálise, evidenciaram que a suplementação com cromo reduz valores de HOMAir e HOMA-B em mulheres com síndrome do ovário policístico diabéticas, no entanto, a magnitude do efeito é pequena e a relevância clínica é incerta.

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 células.[150]

Nesse contexto, Ngala, Awe e Nsiah[182] observaram que indivíduos diabéticos tipo 2 apresentam valores elevados de LDL-c, triacilglicerois, VLDL-c, proteína C reativa, insulina e HOMAir, bem como concentrações plasmáticas reduzidas de cromo, quando comparados com não diabéticos.

Sharma et al.[221] verificaram que a suplementação com 42 µg de cromo/dia, durante três meses, em pacientes diabéticos tipo 2, reduziu significativamente as concentrações 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 valores 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.[150]Sobre esse aspecto, o estudo realizado por Chen et al.[46] mostrou que a suplementação com esse nutriente reduz significativamente os valores 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 melito tipo 2 levou à redução de produtos de peroxidação lipídica.[8] 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.[68,215,257]

Nas últimas décadas, várias pesquisas foram realizadas tanto em animais quanto em humanos visando a 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.[117,217] 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 melito tipo 2, poderia contribuir para a supressão do metabolismo da glicose e da ação da insulina.[154,214]

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.[15,43,173] Assim, a deficiência nesse mineral compromete o metabolismo da glicose, contribuindo para a presença de hiperglicemia em indivíduos obesos e diabéticos.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram a participação do magnésio na autofosforilação da subunidade beta do receptor desse hormônio. A estrutura cristalina da enzima tirosina quinase do receptor de insulina apresenta sítio de ligação para dois íons magnésio. Portanto, esse micronutriente estimula a atividade tirosina quinase do receptor por meio do complexo Mg^{2+}-ATPase.[90,116,238,252]

Dessa forma, o magnésio contribui para a fosforilação dos IRS e das enzimas Akt e PI3K, induzindo, portanto, a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática, favorecendo a captação de glicose pelos tecidos periféricos, como músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, o que reduz a glicose sérica.[16,60,90,92,174,213] Assim, a deficiência em magnésio pode prejudicar a fosforilação dos componentes da via de sinalização da ação da insulina, comprometendo a sensibilidade a esse hormônio, favorecendo a hiperglicemia.

Destaca-se ainda que o magnésio pode regular a interação entre insulina e seu receptor. Sobre esse aspecto, evidências científicas têm mostrado que a deficiência nesse nutriente reduz a afinidade do receptor de insulina pelo hormônio e aumenta a microviscosidade da membrana plasmática, prejudicando a ligação da insulina ao seu receptor, evento importante para o desenvolvimento da resistência à insulina.[43,246] Nessa perspectiva, Zhong et al.[275] 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 o 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 está reduzida, ocorre comprometimento desse bloqueio e aumento da entrada de cálcio (Figura 43.8).[145,155,183]

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 1β (IL-1 β) e TNF-α, mediada, em parte, pela ativação da via NF-κB, potencializando o processo inflamatório e, consequentemente, a resistência à insulina.[52] 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 PI3K e Akt da via de sinalização da insulina (Figura 43.8).[21,166] Nessa perspectiva, 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 melito.[56,95,214]

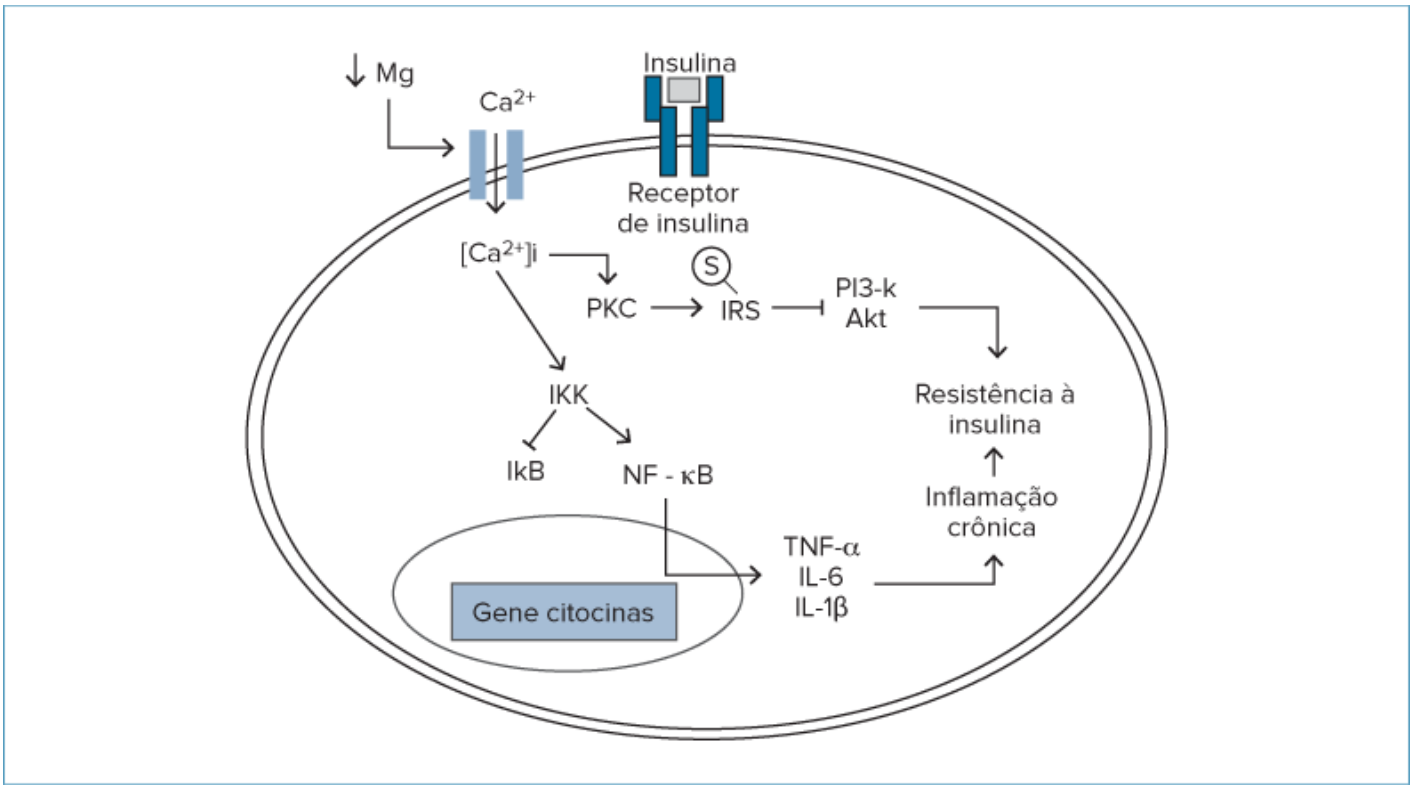


FIGURA 43.8 Influência da hipomagnesemia na manifestação de resistência à insulina. A abertura dos canais de cálcio tipo L é controlada por sítios de ligação do magnésio, que, ao se ligar, bloqueia o influxo de cálcio para a célula. No entanto, sob condições de hipomagnesemia, ocorre comprometimento desse bloqueio e aumento da entrada de cálcio. O cálcio ativa a quinase do inibidor do fator nuclear-κB (IKK), enzima que fosforila e inativa o inibidor do fator nuclear-κB (IKB), favorecendo a ativação da via NF-κB e aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a interleucina-6 (IL-6) e interleucina 1β (IL-1β), potencializando o processo inflamatório e, consequentemente, 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 (PI3K) e proteína quinase B (Akt) da via de sinalização da ação da insulina.[21,52,145,166,183]

Em estudo realizado por Srinivasan et al.,[233] foi demonstrado que a presença de hipomagnesemia em pacientes diabéticos tipo 2 é diretamente associada à hipertrigliceridemia e concentrações plasmáticas

elevadas de hemoglobina glicada.

Sales et al.[214] verificaram que indivíduos com diabetes melito 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-Morán[95] 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.[56] verificaram correlação negativa significativa entre o magnésio eritrocitário e glicemia de jejum, insulina plasmática de jejum e o índice HOMAir em mulheres obesas, sugerindo que esse mineral pode influenciar o controle glicêmico dessas pacientes.

Kieboom et al.[134] observaram que a concentração sérica reduzida de magnésio foi associada com maior risco de pré-diabetes e diabetes em indivíduos adultos e idosos. Chutia e Lynrah[51] encontraram associação entre deficiência de magnésio e resistência à insulina em indivíduos com diabetes melito tipo 2. Bertinato et al.[24] demonstraram que mulheres com concentração sérica reduzida de magnésio apresentam valores elevados de glicose sérica, insulina plasmática e HOMAir e reduzidos de QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*). Resultados semelhantes foram encontrados por Bertinato, Wang e Hayward,[25] em pesquisa conduzida com indivíduos canadenses.

O diagnóstico da deficiência em magnésio na obesidade, diabetes melito 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 melito[205] ao menos duas vezes ao ano. A medida da magnesemia em indivíduos com síndrome metabólica também 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.,[103] 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 melito 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 hiperinsulinemia.[110]

Cahill et al.[34] 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 de HOMAir e HOMA-B (*Homeostasis Model Assessment* B), sendo esse efeito benéfico mais evidente entre os indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Em estudo realizado com 1.796 indivíduos saudáveis, Akter et al.[2]observaram associação inversa entre o magnésio dietético e os valores de HOMAir. Song et al.[231] e Kim et al.[135] demonstraram que o consumo de magnésio é inversamente proporcional ao índice de massa corpórea, à medida da circunferência da cintura e à resistência insulínica.

Moctezuma-Velázquez et al.[171] demonstraram que a ingestão dietética elevada de magnésio é associada com melhora da sensibilidade à insulina em indivíduos com risco de diabetes melito tipo 2. Uma metanálise conduzida por Fang et al.[73] mostrou que a ingestão dietética de magnésio foi associada com risco reduzido de diabetes melito tipo 2, sendo que um incremento de 100 mg do mineral na dieta por dia associou-se com redução de 8 a 13%.

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 duas amêndoas torradas secas, uma xícara de espinafre cozido, 1,5 xícara de feijão, duas xícaras de arroz integral cozido ou cinco bananas por dia.[126]

Wang et al.[260] 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.[93,101,146,205] Heidary et al.[104] evidenciaram que uma dose intravenosa de 7,5 g de sulfato de magnésio em 500 mL de solução salina melhorou a sensibilidade à insulina em pacientes criticamente doentes com hiperglicemia induzida pelo estresse.

Em revisão sistemática e metanálise realizada por Simental-Mendía et al.,[227] foi evidenciado que a suplementação com magnésio por período superior a quatro meses reduz o índice HOMAir e os valores séricos de glicose de jejum em indivíduos com ou sem diabetes melito.

Veronese et al.,[251] em revisão sistemática e metanálise, também verificaram que a intervenção com magnésio promove redução na concentração sérica de glicose de jejum em indivíduos diabéticos, bem como melhora a sensibilidade à insulina naqueles com risco de diabetes.

Uma revisão sistemática conduzida por Morais et al.[176] forneceu evidências científicas de que a suplementação com magnésio é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina em indivíduos hipomagnesêmicos com a presença de resistência à ação desse hormônio.

Em pesquisa realizada por Guerrero-Romero e Rodríguez-Morán,[94] foi demonstrado que a suplementação diária com 2,5 g de cloreto de magnésio, durante 12 semanas, reduz significativamente a glicemia de jejum, a concentração de insulina e o valor do índice de resistência à insulina em indivíduos com excesso de peso corporal. Mooren et al.[173] também verificaram que a suplementação com magnésio melhora a resistência à insulina em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Mais recentemente, Solati et al.[230] 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-Romero[206] 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 HOMAir, glicemia de jejum e concentração sérica de triglicerídeos, mostrando o efeito benéfico desse mineral na melhora do perfil metabólico e da pressão arterial dos participantes.

No entanto, em diabéticos tipo 2 normomagnesêmicos, a suplementação com 360 mg de magnésio elementar durante três meses não influenciou a sensibilidade à insulina, o que sugere que a intervenção pode ser benéfica somente para indivíduos com deficiência no mineral.[180]

Na pesquisa de Lee et al.,[146] realizada com adultos com excesso de peso, normomagnesêmicos e não diabéticos, também não foi evidenciado efeito benéfico da suplementação com 300 mg/dia de magnésio elementar, durante 12 semanas, sobre o controle glicêmico desses indivíduos.

Joris et al.[125] verificaram que a intervenção com 350 mg de magnésio durante 24 semanas também não alterou parâmetros do controle glicêmico em indivíduos obesos. No estudo de Souza e Silva et al.,[232] a suplementação com 400 mg/dia de magnésio quelado, durante doze semanas, não influenciou a resistência à insulina em mulheres com síndrome metabólica sem diabetes melito.

Outro ponto importante é a ação do magnésio sobre a secreção de insulina. Sobre esse aspecto, destaca-se que a primeira etapa para secreção desse hormônio pelas células betapancreáticas envolve a captação de glicose via GLUT2, a qual é metabolizada para formação de ATP pela via glicolítica, ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa. Diversas enzimas catalisadoras dessas reações metabólicas são dependentes de magnésio. Portanto, a redução na concentração intracelular de magnésio pode comprometer essa etapa da secreção de insulina.[97,119]

Além disso, o magnésio se liga ao ATP na célula betapancreática e induz o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, com consequente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, aumentando a concentração de cálcio nas células betapancreáticas, o que desencadeia o processo exocitótico de insulina.[97]

Ainda sobre o papel do magnésio na secreção de insulina, é oportuno chamar atenção para a proteína fosfatase ativada por glutamato e magnésio, localizada nas células betapancreáticas, que desfosforila e ativa a enzima acetil-coenzima A carboxilase, que catalisa a formação de malonil-coenzima A (malonil-CoA), precursor da biossíntese de ácidos graxos de cadeia longa.[142,189]

Malonil-CoA, por sua vez, inibe a carnitina palmitoil transferase 1, responsável pelo transporte de acetil-CoA de cadeia longa (LC-CoA) para a mitocôndria, promovendo o acúmulo de LC-CoA no citoplasma. Esses ácidos graxos aumentam a exocitose de insulina por estimular o retículo endoplasmático a liberar cálcio do retículo endoplasmático, favorecendo aumento no cálcio citoplasmático.[100]

A proteína quinase C, uma vez ativada pelo magnésio, 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 betapancreáticas (Figura 43.9).[94,213]

Nessa perspectiva, Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero[204]avaliaram a relação entre hipomagnesemia e secreção de insulina em indivíduos não 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 fases de secreção da insulina.

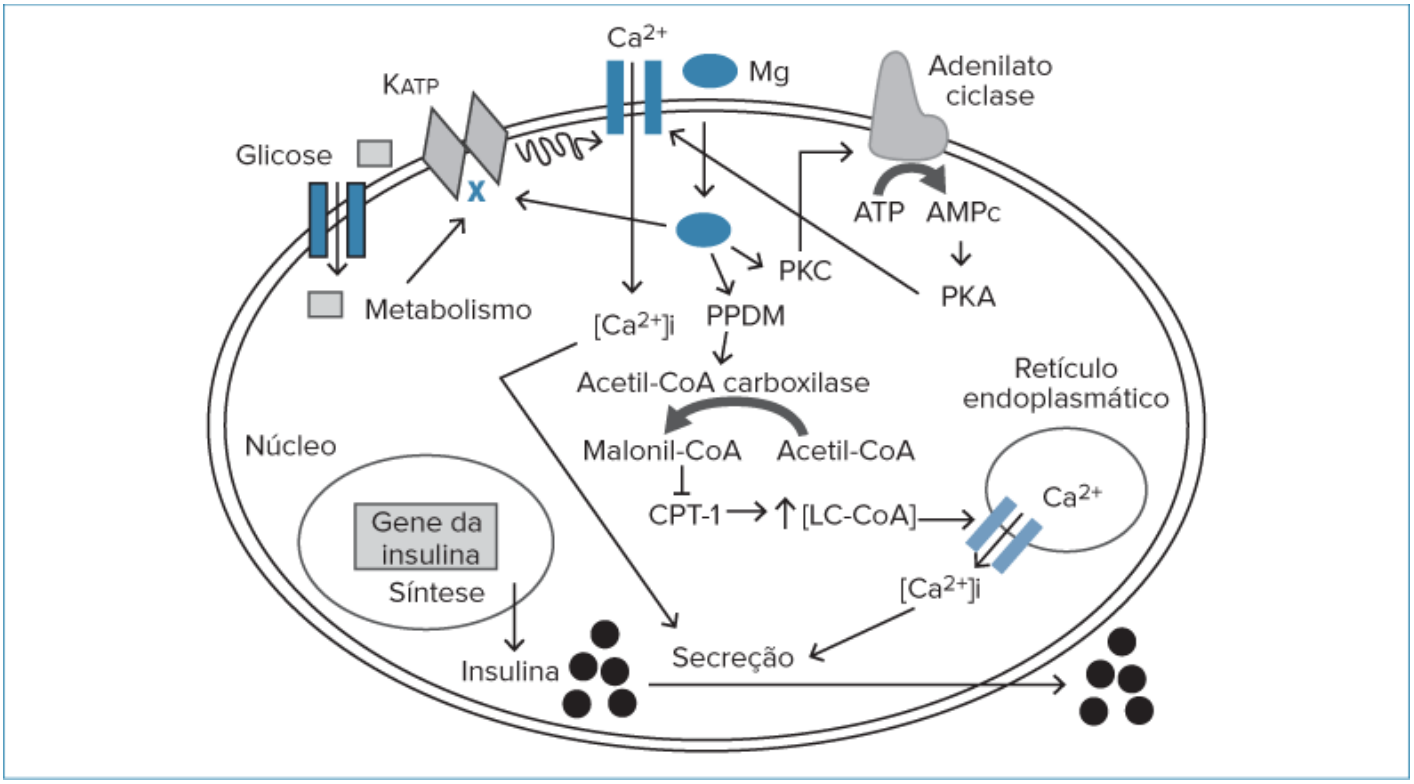


FIGURA 43.9 Participação do magnésio na secreção de insulina pelas células betapancreáticas. O magnésio ativa indiretamente a proteína quinase C (PKC), que estimula a adenilato ciclase, promovendo aumento do conteúdo intracelular de AMPc, responsável por ativar a proteína quinase A (PKA), enzima que 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 consequente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, o que desencadeia o processo exocitótico de insulina. Além disso, a proteína fosfatase dependente de magnésio (PPDM), localizada nas células betapancreáticas, 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, consequentemente, a liberação de cálcio do retículo endoplasmático.[94,213]

Resultados semelhantes foram observados no estudo realizado por Gueux e Rayssiguier,[96] no qual ratos com deficiência em magnésio apresentaram redução na secreção da insulina estimulada pela glicose, quando comparados com os animais do grupo controle.

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 íon.[7] Questiona-se, todavia, se a reposição de magnésio não teria benefício mesmo naqueles pacientes com concentrações séricas 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 melito 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 metabólico.[72]

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 Song,[136] realizado com adultos coreanos obesos, foi revelada associação inversa entre as concentrações de selênio presentes no cabelo 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 antioxidante.[201] As evidências de estudos *in vitro* e *in vivo* apontam para uma influência direta do selênio e de selenoproteínas sobre a função das células betapancreáticas, nas quais a selenoproteína P (SePP1) e a isoenzima deiodinase iodotironina 3 (DIO3) encontram-se em concentrações elevadas.[167,235]

Alguns mecanismos têm sido propostos na perspectiva de elucidar a atuação antidiabética do selênio. Na pesquisa conduzida por Barakat, Moustafa e Bikhasi,[14] os autores demonstraram que o selênio parece atuar na expressão do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon nas células beta, favorecendo a ação desse peptídeo no estímulo da expressão gênica da pró-insulina em resposta à ingestão de carboidratos e na regulação da fosforilação de substratos da cascata de sinalização de insulina.

Campbell et al.[35] verificaram que o selênio participa do metabolismo da insulina nas células betapancreáticas 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 betapancreáticas são conhecidas por terem proteção antioxidante reduzida, o que pode ser decorrente do fato de espécies reativas de oxigênio serem necessárias, em concentrações fisiológicas, como sinalizadores nestas células. Pesquisas têm demonstrado expressão reduzida da selenoproteína glutationa peroxidase e aumentada da SePP1 nas células betapancreáticas, sugerindo a possível participação do selênio na regulação do estado redox destas células.[147,236]

Estudo de Steinbrenner et al.[236] 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 glutationa 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 beta, o que pode contribuir para a redução da função antioxidante e disfunção endócrina.

Deve-se chamar atenção para a atuação do selênio como nutriente insulinomimético, pois o mineral altera o transporte de glicose e a translocação de GLUT4 e, semelhante à insulina, regula positivamente a expressão das enzimas lipogênicas ácido graxo sintase e glicose-6-fosfato desidrogenase.[121,160]

Iuzuka et al.[121] 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 atribuiram tal resultado à atuação direta do selenito de sódio em tecidos-alvos para a ação da insulina, o que contribuiu 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 ações combinadas sobre o receptor da insulina e sobre os defeitos de sinalização pós-receptor.

Pesquisa realizada por Alizadeh et al.[3] 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. Farrokhian et al.[74] verificaram que a suplementação com 200 µg de selênio/dia, durante oito semanas, foi capaz de reduzir os valores de insulina sérica, HOMAir e HOMA-B e de aumentar o índice de sensibilidade à insulina QUICKI em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana. Além disso, os pesquisadores observaram redução na concentração sérica da proteína C reativa e aumento na capacidade antioxidante total.

Estudo conduzido por Kim et al.[137] mostrou participação do selênio no metabolismo da glicose em ratos geneticamente obesos (OLETF). A administração intraperitoneal de selenito de sódio durante duas semanas melhorou a tolerância à glicose, reduziu a insulinemia e as concentrações de lipídios e lipoproteínas séricas. Além disso, foi observada redução do peso corporal, da gordura abdominal e do tamanho dos adipócitos.

Raygan et al.[200] avaliaram o efeito da suplementação com 200 µg/dia de selênio em indivíduos com falência cardíaca congestiva, durante 12 semanas. Os pesquisadores verificaram que a intervenção reduziu a insulina sérica, HOMAir e aumentou os valores de QUICKI. Além disso, foi observada redução na razão colesterol total/HDL-c e nas concentrações séricas de LDL-c e proteína C reativa, bem como aumento de HDL-c, capacidade antioxidante total e concentrações de glutationa.

Em revisão sistemática e metanálise conduzida por Tabrizi et al.,[239] foi demonstrado que a suplementação com selênio pode contribuir para aumento na sensibilidade à insulina, sendo observado aumento nos valores de QUICKI; no entanto, os resultados não mostraram influência da intervenção nos valores de glicose de jejum, HOMAir e de parâmetros do perfil lipídico. Outra revisão sistemática realizada por Kohler et al.[140] também não mostrou evidências consistentes quanto aos efeitos da suplementação com selênio em indivíduos com diabetes melito tipo 2.

Por outro lado, doses elevadas de selênio favorecem aumento da expressão 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, regula a atividade de enzimas-chave para a sinalização da insulina.[277]

Nesse sentido, Wang et al.[261] 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 beta-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.

Em intervenção realizada em animais, durante sete dias, com dietas ricas em gordura e selênio (até oito vezes as necessidades do mineral), foi demonstrado que o excesso de selênio comprometeu a fosforilação da Akt estimulada pela insulina, bem como reduziu a expressão hepática do IRS-1, IRS-2 e das subunidades catalítica e regulatória da PI3K.[234]

Na pesquisa de Wang et al.,[262] foi observado que o aumento na ingestão dietética de selênio foi correlacionado com a redução de marcadores da resistência à insulina, quando a quantidade consumida foi menor que 1,6 µg/kg/dia; no entanto, em situação de ingestão acima do referido valor, não há efeito benéfico.

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 pelo comprometimento 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 livres.[196]

O estresse oxidativo pode reduzir a concentração de substâncias antioxidantes em indivíduos com intolerância à glicose. Ford et al.[81]avaliaram as concentrações séricas de carotenos (betacaroteno, criptoxantina, luteína/zeaxantina e licopeno) em indivíduos que apresentavam resistência à insulina e verificaram concentrações reduzidas de betacaroteno, 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 sulfidrila (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 definidas.[38]

A vitamina A contribui para a sensibilidade à insulina por meio da sua ação como nutriente antioxidante. A ligação do retinol a radicais peroxil impede a propagação da peroxidação lipídica nas células e a formação de hidroperóxidos. Nesse sentido, a suplementação com 60 mg/dia de betacaroteno durante três semanas foi eficiente na redução da oxidação do LDL-colesterol em pacientes diabéticos tipo 2.[58]

Estudo recente evidenciou correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de carotenoides e o índice de resistência à insulina.[5] Em outras pesquisas tem sido demonstrada correlação positiva entre adiponectina e pró-vitamina A, porém o mecanismo pelo qual essa pró-vitamina influencia as concentrações dessa adipocina ainda não está esclarecido.[6,80]

Apesar dos benefícios apontados na literatura, é importante mencionar que alguns carotenoides, como o betacaroteno, podem apresentar propriedades pró-oxidantes em condições específica.[39]

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 insulina.[39]

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.[71,222] 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 auxiliares no controle glicêmico.[59,245] Ceriello et al.[40,41] demonstraram que o aumento da glicemia é capaz de produzir estresse oxidativo, reduzindo as concentrações plasmáticas de várias substâncias antioxidantes, entre elas a vitamina C.

Na pesquisa de Hoffman, Dye e Bauer,[107] 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.[88,187,195,265]

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 insulina.[254] Pesquisa conduzida por Vicent et al.[253] mostrou que a suplementação com vitamina C, E e betacaroteno por oito semanas reduziu a concentração 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 promovido pelos antioxidantes.

Sobre a vitamina E, destaca-se que esta é um dos mais importantes e potentes antioxidantes presentes nos sistemas biológicos, tendo função 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 alcoxil derivados da peroxidação lipídica.[17,195,202]

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.[195] observaram melhora da ação da insulina, aumento da atividade das enzimas superóxido dismutase e glutationa 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 a concentração da glutationa 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 valores de glutationa quanto na concentração plasmática de magnésio. Os autores concluíram que essas substâncias podem mediar o efeito da vitamina E sobre a ação da insulina.[17] 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.[70]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 as concentrações circulantes de glicose e de 25-hidroxivitamina D e a resistência à insulina em indivíduos saudáveis.[50,133]

Pesquisas realizadas em humanos sugerem que a deficiência em vitamina D esteja associada à redução na sensibilidade à insulina e ao aumento do risco de desenvolver síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2.[5,27,29,82,83,118,156] Dhas et al.[63] verificaram prevalência elevada de deficiência de vitamina D em indivíduos diabéticos tipo 2 e não diabéticos e que concentrações séricas suficientes dessa vitamina parecem reduzir o risco de resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 nos participantes saudáveis e doentes.

A deficiência em vitamina D ainda no início da gravidez está relacionada com o aumento do risco para o desenvolvimento do diabetes melito gestacional. Esse fato sugere que a deficiência nessa vitamina pode contribuir para o surgimento dos diferentes tipos de diabetes.[273]

As pesquisas conduzidas tanto em crianças quanto em adultos mostram que a suplementação com vitamina D reduz o risco do aparecimento de diabetes melito 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.[159,169] As propriedades imunossupressoras da vitamina D também parecem explicar a redução do risco de desenvolvimento de diabetes melito 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 do indivíduo em relação a essa 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 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 melito.[18,216]

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 betapancreáticas. Nessas células, a vitamina D aumenta a transcrição do gene codificante para insulina e a síntese desse hormônio (Figura 43.10).[102,170,272]

A contribuição da vitamina D no metabolismo da glicose também envolve modificações extra e intracelulares de cálcio nas células betapancreáticas. A secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela 1,25-di-hidroxivitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$] e pelo paratormônio. Em situação de deficiência de 25-hidroxivitamina D e consequente aumento de paratormônio, pode ocorrer redução na capacidade secretora dessas células. Além disso, essa deficiência pode dificultar a capacidade das células beta na conversão da pró-insulina em insulina.[216] A literatura mostra relação inversa entre o estado nutricional do indivíduo relativo à vitamina D, cálcio e resistência à insulina.[191,240] Ressalta-se que a ação indireta da vitamina D sobre a secreção de insulina favorece o aumento da concentração intracelular de cálcio nas células betapancreáticas. 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).[170]

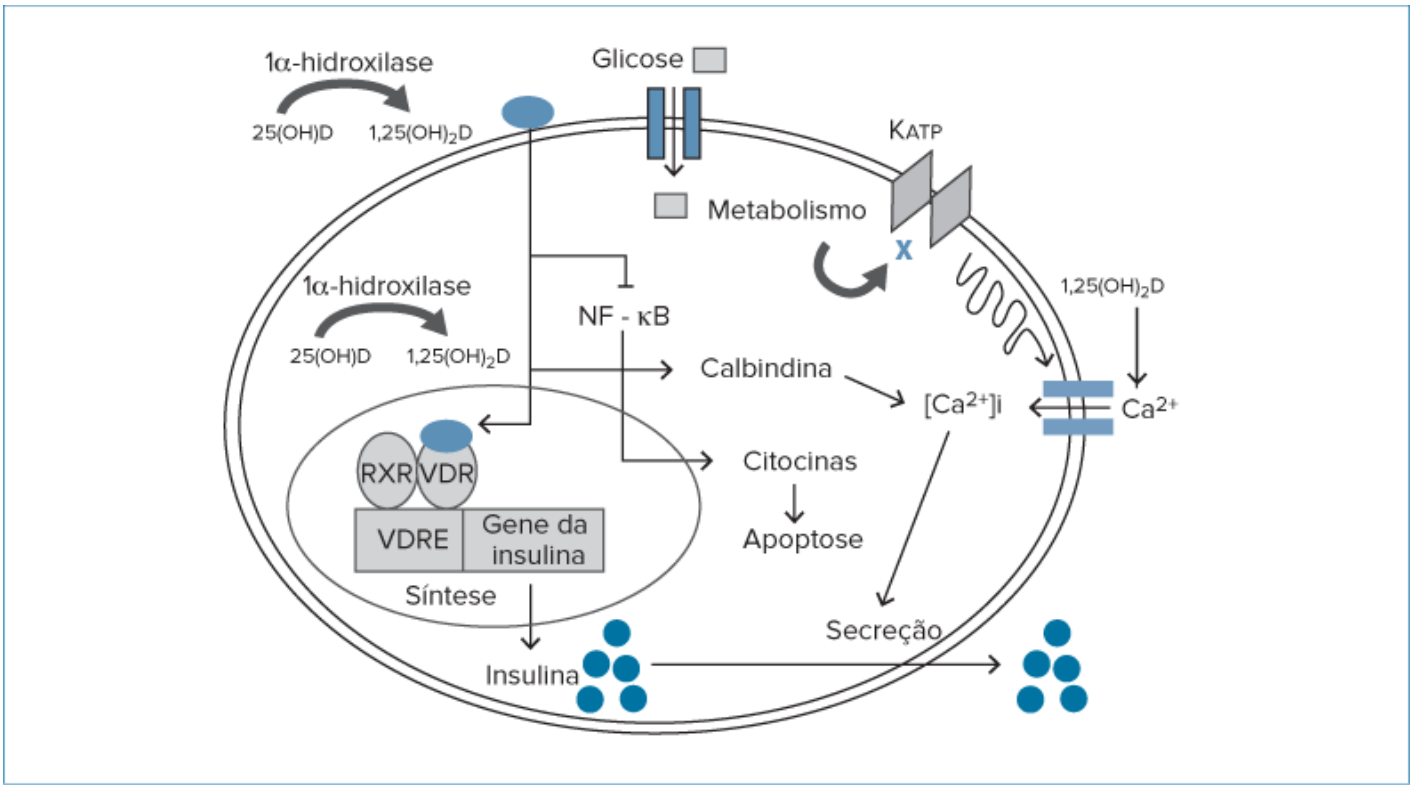


FIGURA 43.10 Participação da vitamina D na secreção de insulina pelas células betapancreáticas. A vitamina D atua diretamente sobre a secreção pancreática de insulina por meio da ligação da sua forma ativa ao receptor nuclear da vitamina D (VDR), que é encontrado em vários tecidos, incluindo as células betapancreáticas. Nessas células, a vitamina D aumenta a transcrição do gene codificante para 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 betapancreáticas. 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 betapancreáticas por meio da inativação do NF-κB.[170]

A superexpressão da calbindina em células betapancreáticas 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 secretórios.[203]

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-γ) envolvido na regulação do metabolismo de ácidos graxos no músculo esquelético e no tecido adiposo (Figura 43.11).[102,170]

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-κB, potencializador da inflamação crônica de baixo grau (Figura 43.11).[102,170]

Alguns estudos demonstraram que a 1,25(OH)2D3 inibe a expressão gênica da renina, o que contribui para a redução das concentrações de angiotensina II e, consequentemente, 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 sinalização de insulina, incluindo o receptor de insulina, o IRS-1 e a enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K).[151,197,223]

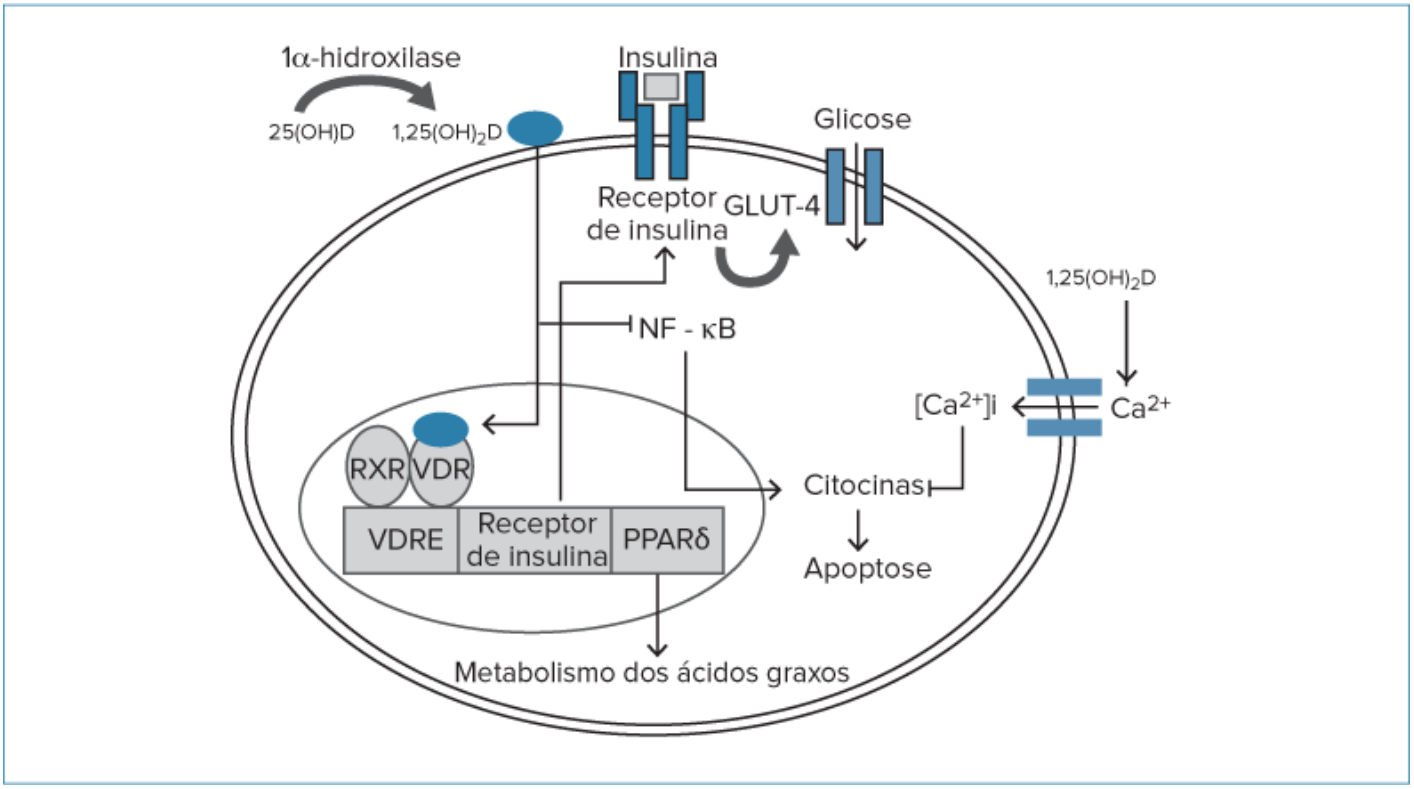


FIGURA 43.11 Ação da vitamina D na melhora da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos. A vitamina D se liga ao VDR localizado na região promotora do gene codificante para o receptor de insulina, o que estimula a expressão desse receptor. Essa vitamina também ativa o receptor delta ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR-γ), 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-κB.[170]

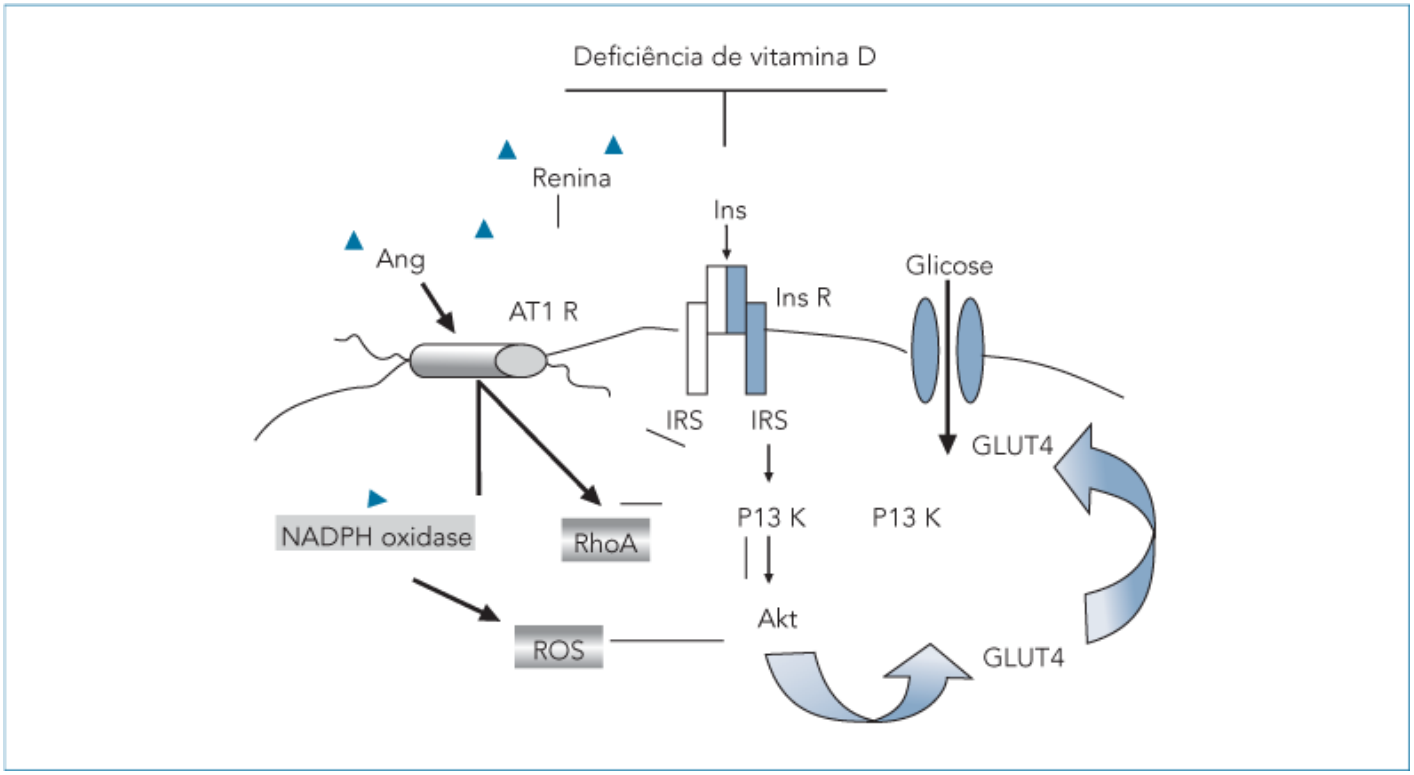


FIGURA 43.12 Associação entre a deficiência em vitamina D, o sistema angiotensina e a resistência à insulina: a deficiência em vitamina D leva ao aumento da síntese de renina e de angiotensina II. Esta última acentua a produção de espécies reativas de oxigênio e ativa proteínas de baixo peso molecular, por exemplo, a Rho, a qual inibe a fosforilação do IRS, enquanto as ROS inibem a associação da enzima PI3K com a proteína B quinase (Akt), interrompendo a translocação do transportador de glicose (GLUT4) e, consequentemente, a entrada de glicose na célula.[197]

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 2.[66] Niroomand et al.[184] demonstraram que a suplementação com altas doses de vitamina D (50.000 UI/semana), durante três meses, em indivíduos com pré-diabetes, melhorou a sensibilidade à insulina e reduziu o risco de progressão do diabetes melito.

Nesse sentido, em um estudo recente, Baziar et al.[20]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 HOMAir, e observaram redução significativa nesses parâmetros após a intervenção.

Em revisão sistemática e metanálise conduzida por Sahebi et al.,[212] foi observado que a suplementação com vitamina D contribuiu para o controle glicêmico de indivíduos com diabetes melito, sendo verificada redução nos valores de glicose de jejum, HOMAir e hemoglobina glicada.

Por outro lado, a literatura ainda mostra dados contraditórios sobre o tema. No estudo de Barengolts et al.[19] 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 melito nesses pacientes.

No estudo realizado por Javed et al.[124] foi avaliado o efeito de doses diferentes da suplementação com vitamina D (400 UI e 2.000 UI/dia) durante 12 semanas sobre a ação da insulina e função das células betapancreáticas 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.[178] 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 melito. No Quadro 43.1 são apresentados estudos realizados nesse sentido.

QUADRO 43.1 Efeito da suplementação com vitamina D em pacientes diabéticos tipo 2

Autor/ano	Intervenção	Resultados
Zhou et al.[276]	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 HOMAir
Nasri et al.[179]	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 et al.[67]	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 et al.[130]	280 µg/dia por duas semanas e 140 µg/dia por dez 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 et al.[210]	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. 2014;160:169-75.
2. Akter S, et al. Association of dietary and serum magnesium with glucose metabolism markers: The Furukawa Nutrition and Health Study. Clin. Nutr. ESPEN. 2018;24:71-7.
3. 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. 2012;60:157-68.
4. Alkaladi A, Abdelazim AM, Afifi M. Antidiabetic activity of zinc oxide and silver nanoparticles on streptozotocin-induced diabetic rats. Int. J. Mol. Sci. 2014;15:2015-23.
5. Alvarez JA, et al. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. Nutr. Metab. 2010;28(7):1-7.
6. Amara NB, et al. Independent positive association of plasma β-carotene concentrations with adiponectin among non-diabetic obese subjects. Eur. J. Nutr. 2015;54:447-54.
7. American Diabetes Association. Magnesium supplementation in the treatment of diabetes. Diabetes Care. 1992;15:1065-7.
8. Anderson RA, et al. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. J. Am. Coll. Nutr. 2001;20:212-8.

9. Archer TK, Hager GL, Omichinski JG. Sequence-specific DNA binding by glucocorticoid receptor “zinc finger peptides”. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 1990;87(19):7560-4.
10. Arquilla ER, et al. Effects of zinc ion on the conformation of antigenic determinants. Biochem. J. 1978;175:289-97.
11. Aydemir TB, et al. Zinc transporter zip14 functions in hepatic zinc, iron and glucose homeostasis during the innate immune response (endotoxemia). Plos One. 2012;7:e48679.
12. Azab SFA, et al. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. Ital. J. Pediatr. 2014;40:1-7.
13. Bailey CH. Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose. Biol. Trace Elem. Res. 2014;157:1-8.
14. Barakat GM, Moustafa ME, Bikhazi AB. 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. 2012;50:922-35.
15. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch. Biochem. Biophys. 2007;458:40-7.
16. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. World J. Diabetes. 2015;6(10):1152-7.
17. Barbagallo M, et al. Effects of vitamin E and Glutathione on glucose metabolism role of magnesium. Hypertension. 1999;34:1002-6.
18. Barengolts E. Vitamin D role and use for prediabetes. Endocrine Practice. 2010;16:476-85.
19. 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. 2015;25. [Epub ahead of print].
20. 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. 2014;16:e21458.
21. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. Magnes. Res. 2007;20:107-29.
22. Bellomo EA, Meur G, Rutter GA. Glucose regulates free cytosolic Zn^{2+}concentration, Slc39 (ZiP), and metallothionein gene expression in primary pancreatic islet β-cells. J. Biol. Chem. 2011;286(29):25778-89.
23. Bellomo E, et al. Zinc ions modulate protein tyrosine phosphatase 1B activity. Metallomics. 2014;6(7):1229-39.
24. Bertinato J. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white canadian women but not men. Food Nutr. Res. 2015;59:25974.
25. Bertinato J, Wang KC, Hayward S. Serum Magnesium Concentrations in the Canadian Population and Associations with Diabetes, Glycemic Regulation, and Insulin Resistance. Nutrients. 2017;9296:1-13.
26. Björntorp P. Etiology of the metabolic syndrome. In: Bray GA, et al. (eds.). Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 573-600.
27. Borissova AM, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Int. J. Clin. Pract. 2003;57:258-61.
28. Boudina S, Graham TE. Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue. Exp. Physiol. 2014;99:1168-78.
29. Bourlon PM, 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. 1999;162:101-9.
30. Boutist L, et al. Insulin biosynthesis, storage and secretion: pancreatic islet cells and islet cells. Lakartidningen. 1968;65:3603-7. In: Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. J. Am. Coll. Nutr. 1998;17:109-15.
31. Brandão-Neto J, et al. Zinc acutely and temporarily inhibits adrenal cortisol secretion in humans. Biol. Trace Elem. Res. 1990;24(1):83-9.
32. Buchner DA, et al. Zinc finger protein 407 (ZFP407) regulates insulin-stimulated glucose uptake and glucose transporter 4 (Glut4) mRNA. J. Biol. Chem. 2015;290:6376-86.
33. Bury NR, et al. Cortisol stimulates the zinc signaling pathway and expression of metallothioneins and ZnT1 in rainbow trout gill epithelial cells. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2008;294:623-9.
34. Cahill F, et al. High dietary magnesium intake is associated with low insulin resistance in the Newfoundland population. Plos One. 2013;8:e58278.
35. Campbell SC, et al. Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function. FEBS Letters. 2008;582:2333-7.
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. 2013;27:137-42.
37. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. Vasc. Pharmacol. 2012;57:91-7.
38. Castro MS, et al. Concentrações dietéticas de vitaminas antioxidantes (A, C e E) e relação com marcador do estresse oxidativo em diabéticos tipo 2. Nutr. Pauta. 2014;22:22-7.
39. Catania AS, Barros CR, Ferreira SR. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2009;53:550-9.
40. 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. 1998;28:329-33.
41. 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. 2013;36:4104-8.

42. 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. 2015;399:95-103.
43. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. Biol. Trace Elem. Res. 2010;134:119-29.
44. 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. 2002;277:15985-91.
45. Chen MD, et al. Zinc status in plasma of obese individuals during glucose administration. Biol. Trace Elem. Res. 1997;60:123-9.
46. Chen YL, et al. The effect of chromium on inflammatory markers, 1st and 2nd phase insulin secretion in type 2 diabetes. Eur. J. Nutr. 2014;53:127-33.
47. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. Eur. J. Endocrinol. 2008;59:S67-74.
48. Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. Nutr. Res. Rev. 2013;26:1-11.
49. Chimienti F, Favier, Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. Biometals. 2005;18:313-17.
50. Chung SJ, 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. 2014;17:795-802.
51. Chutia H, Lynrah KG. Association of serum magnesium deficiency with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. J. Lab. Physicians. 2015;7(2):75-8.
52. Cifuentes M, et al. Calcium sensing receptor activation elevates proinflammatory factor expression in human adipose cells and adipose tissue. Mol. Cell. Endocrinol. 2012;361:24-30.
53. Cordes CM, et al. Redox regulation of insulin degradation by insulin-degrading enzyme. Plos One. 2011;6:e18138.
54. Coulston L, Dandona P. Insulin-like effects of zinc on adipocytes. Diabetes. 1980;29:665-7.
55. Crescenzo R, et al. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. Front. Physiol. 2015;5:512.
56. Cruz KJC, et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. Biol. Trace Elem. Res. 2014;160:305-10.
57. Cruz KJC, et al. The effect of zinc supplementation on insulin resistance in obese subjects: a systematic review. Biol. Trace Elem. Res. 2017;176(2):239-43.
58. Cuerda CC, et al. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. Nutr. Hosp. 2011;26:68-78.
59. Dakshale GN, Chaudhari HV, 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. 2011;2011:1-5.
60. Das UN. Beneficial actions of magnesium in metabolic syndrome: Why and how?. Nutrition. 2016;32(11-12):1308-10.
61. Davidson HW, Wenzlau JM, O'Brien RM. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. Trends. Endocrinol. Metab. 2014;25:415-24.
62. Davis CM, Vincent JB. Chromium in carbohydrate and lipid metabolism. J. Biol. Inorg. Chem. 1997;2:675-9.
63. Dhas Y, et al. Association of vitamin D deficiency with insulin resistance in middle-aged type 2 diabetics. Clin. Chim. Acta. 2019;492:95-101.
64. Doerner PG, et al. Chromium chloride increases insulin-stimulated glucose uptake in the perfused rat hindlimb. Acta. Physiol. Oxford. 2014;212:205-13.
65. Dou M, et al. Combined chromium and magnesium decreases insulin resistance more effectively than either alone. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2016;25(4):747-53.
66. 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. 2014;103:e18-23.
67. Elkassaby S, et al. A randomised controlled trial of high dose vitamin D in recent on set type 2 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pr. 2014;106:576-82.
68. Evangelopoulos AA, et al. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. Nutr. Res. 2008;28:659-63.
69. 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. 1989;264:16118-22.
70. Facchini FS, et al. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. Am. J. Clin. Nutr. 2000;72:776-9.
71. Fadupin GT, Akpoghor AU, Okunade KA. A comparative study of serum ascorbic acid level in people with and without type 2 diabetes in Ibadan, Nigeria. Afr. J. Med. Sci. 2007;36:335-59.
72. Fairweather-Tait SJ, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid. Redox Signaling. 2011;14:1337-83.
73. Fang X, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-regression analysis of prospective cohort studies. Nutrients. 2016;8(739):1-18.
74. Farrokhian A, et al. Selenium Supplementation Affects Insulin Resistance and Serum hs-CRP in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. Horm. Metab. Res. 2016;48(4):263-8.
75. Faure P, et al. Evidence for the role of zinc in insulin protection against free radical attack: molecular and functional aspects. Biophys. Acta. 1994;1209:260-4.
76. Faure P, et al. Zinc and insulin sensitivity. Biol. Trace Elem. Res. 1992;32:305-10.

77. Feitosa MCP, Lima VBS, Marreiro DN. Participation of inflammation on zinc metabolism in obesity. Nutrir. 2012;37:93-104.
78. Feng W, et al. Chromium malate alleviates high-glucose and insulin resistance in L6 skeletal muscle cells by regulating glucose uptake and insulin sensitivity signaling pathways. Biometals. 2018;31(5):891-908.
79. Flier JS. The missing link with obesity? Nature. 2001;409:292-3.
80. Folchetti LD, et al. Association of fruits and vegetables consumption and related vitamins with inflammatory and oxidative stress markers in prediabetic individuals. Diabetol. Metab. Syndr. 2014:61-8.
81. Ford ES, et al. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings from the third national health and nutrition examination survey. Am. J. Epidemiol. 1999;149:168- 76.
82. Ford ES, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2005;28:1228-30.
83. Forouhi NG, 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. 2008;57:2619-25.
84. Foster M, Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. Antioxid. Redox. Signal. 2010;15:1549-73.
85. Foster MM, et al. Zinc transporter gene expression and glycemic control in post-menopausal women with Type 2 diabetes mellitus. J. Trace Elem. Med. Biol. 2014;28:448-52.
86. Fraker PJ, et al. Possible roles for glucocorticoids and apoptosis in the suppression of lymphopoiesis during zinc deficiency: A review. J. Am. Coll. Nutr. 1995;14(1):11-7.
87. Fukunaka A, et al. Demonstration and characterization of the heterodimerization of ZnT5 and ZnT6 in the early secretory pathway. J. Biol. Chem. 2009; 284:30798-806.
88. García OP, 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. 2013;5:5012-30.
89. Garvey WT. Glucose transport and NIDDM. Diabetes Care. 1992;15:396-417.
90. Gommers LMM, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle?. Diabetes. 2016;65:3-13.
91. Goodyear LJ, et al. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phophorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. J. Clin. Invest. 1995;95:2195-204.
92. Guerrero-Romero F, et al. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. Eur. J. Clin. Invest. 2008;38:389-96.
93. 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. 2004;30:253-8.
94. 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. 2011;41:405-10.
95. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Serum magnesium in the meta- bolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. Eur. J. Int. Med. 2013;24:639-43.
96. Gueux E, Rayssiguier Y. The effect of magnesium deficiency on glucose stimulated insulin secretion in rats. Horm. Metabol. Res. 1983;15(2):594-7.
97. Günther T. The biochemical function of Mg^{2+} in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. Magnes. Res. 2010;23(1):5-18.
98. Gyulkhandanyan AV, et al. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn^{2+} in pancreatic alpha-cells. J. Biol. Chem. 2008;283:10184-97.
99. Gyulkhandanyan AV, et al. The Zn^{2+}- transporting pathways in pancreatic beta-cells: a role for the L-type voltage-gated Ca^{2+} channel. J. Biol. Chem. 2006;281:9361-72.
100. Haber EP, et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2001;45(3):219-27.
101. Hadjistavri LS, et al. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. Med. Sci. Monit. 2010;16:307-12.
102. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. Hormones. 2014;13:163-81.
103. Hata A, et al. Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. Diabet. Med. 2013;30:1487-94.
104. Heidary Z, et al. Effect of magnesium loading dose on insulin resistance in patients with stress-induced hyperglycemia: a randomized clinical trial. J. Intensive Care. Med. 2018;1(885066618777431):1-7.
105. Heshmati J, et al. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Horm. Metab. Res. 2018;50(3):193-200.
106. Hoffman NJ, et al. Chromium enhances insulin responsiveness via AMPK. J. Nutr. Biochem. 2014;25:565-72.
107. Hoffman RP, Dye AS, Bauer JA. Ascorbic acid blocks hyperglycemic impairment of endothelial function in adolescents with type 1 diabetes. Pediatr. Diabetes. 2012;13:607-10.
108. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. Int. J. Obes. 2000;24:23S-7S.
109. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest. 1999;245:621-5.
110. 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. 2014;143:345-53.

111. Hua Y, et al. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. J. Nutr. Biochem. 2012;23:313-9.
112. Huang L. Zinc and its transporters, pancreatic β-cells, and insulin metabolism. Vitam. Horm. 2014;95:365-90.
113. Huang H, et al. Chromium supplementation for adjuvant treatment of type 2 diabetes mellitus: Results from a pooled analysis. Mol. Nutr. Food. Res. 2018;62(1).
114. Huang L, et al. Znt7-null Mice Are More Susceptible to Diet-induced Glucose Intolerance and Insulin Resistance. J. Biol. Chem. 2012;287:33883-96.
115. Huang L, Yan M, Kirschkea CP. Over-expression of ZnT7 increases insulin synthesis and secretion in pancreatic β-cells by promoting insulin gene transcription. Exp. Cell. Res. 2010;316:2630-43.
116. Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. The EMBO J. 1997;16(18):5572-81.
117. Humphries S, et al. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black americans. Am. J. Hypertens. 1999;12:747-56.
118. Inomata S, et al. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. Bone Miner. 1986;1:187-192.
119. Ishizuka J, et al. In vitro relationship between magnesium and insulin secretion. Magnes. Res. 1994;7(1):17-22.
120. Islam MR, et al. Is serum zinc level associated with prediabetes and diabetes?: a cross-sectional study from Bangladesh. Plos One. 2013;8:e61776.
121. Iuzuka Y, et al. Significant Improvement of Insulin Resistance of GK Rats by Treatment with Sodium Selenate. Biol. Trace Elem. Res. 2010;138:265-71.
122. 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. 2012;23:1458-66.
123. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes: clinical links and molecular mechanisms. J. Nutr. Biochem. 2009;20(6):399-417.
124. 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. 2015;145:284-90.
125. Joris PJ, et al. Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults. Sci. Rep. 2017;7(1):1-7.
126. Ju SY, et al. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. Nutrients. 2014;6:6005-19.
127. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest. 2000;106:473-81.
128. Kahn SE, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet b-cell function as explanations for metabolic diversity. J. Nutr. 2001;131:354S-60S.
129. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. Cell. Mol. Life Sci. 2014;71:3281-95.
130. 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. 2014;63:1115-24.
131. Karagun BS, et al. Chromium levels in healthy and newly diagnosed type 1 diabetic children. Pediatr. Int. 2012;54:780-5.
132. 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. 2010;8:505-10.
133. 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. 2014;90:28-34.
134. Kieboom BCT, et al. Serum magnesium and the risk of prediabetes: a population-based cohort study. Diabetologia. 2017;60(5):843-53.
135. Kim DJ, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. Diabetes Care. 2010;33(12):2604-10.
136. 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. 2014;158:152-7.
137. Kim JE, 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. 2012;150:360-70.
138. Kim YB, 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. 1999;104:733-41.
139. King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker PJ. Apoptosis plays a distinct role in the loss of precursor lymphocytes during zinc deficiency in mice. J. Nutr. 2002;132(5):974-9.
140. kohler LN, et al. Selenium and Type 2 Diabetes: Systematic Review. Nutrients, v.10, n.12, p. E1924, 2018.
141. Kopelman PG. The effects of weigth loss treatments on upper and lower body fat. Int. J. Obes. 1997;21:619-25.
142. Kowluru A, et al. Activation of acetyl-coa carboxylase by a glutamate and magnesium-sensitive protein phosphatase in the islet β-cell. Diabetes. 2001;50L7):1580-7.
143. Kwon H, Pessin J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. Front. Endocrinol. 2013;4:1-13.
144. Landman GWD, et al. Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: current evidence and future perspectives. World J. Diabetes. 2014;5:160-4.

145. Latham JR, et al. Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in ob/ob mice. Diabetes. 2009;58:2656-65.
146. Lee S, et al. Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normomagnesemic nondiabetic overweight Korean adults. Nutr. Metab. Cardiovas. 2009;19:781-8.
147. Lei XG, Vatamaniuk MZ. Two tales of antioxidant enzymes on β cells and diabetes. Antioxid. Redox Signaling. 2011;14:489-503.
148. Lefebvre B, et al. Regulation and functional effects of ZNT8 in human pancreatic islets. J. Endocrinol. 2012;214:225-32.
149. Levine AS, et al. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocininduced diabetic mice. Am. J. Clin. Nutr. 1983;37:382-6.
150. 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. 2014;21:331-5.
151. Li YC, et al. T1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J. Clin. Invest. 2002;110:229-38.
152. Li YV. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. Endocrine. 2014;45:178-89.
153. Lichten LA, et al. MTF-1-mediated repression of the zinc transporter Zip10 is alleviated by zinc restriction. Plos One. 2011;6:e21526.
154. Lima ML, et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome - Evidences for its relation to insulin resistance. Diabetes Res. Clin. Pr. 2009;83:257-62.
155. Lima-Leopoldo AP, et al. Obesity induces upregulation of genes involved in myocardial Ca^{2+} handling. Braz. J. Med. Biol. Res. 2008;41:615-20.
156. Liu E, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. J. Nutr. 2009;139(2):329-34.
157. Liu Y, et al. Characterization of Zinc Influx Transporters (ZIPs) in pancreatic cells. J. Biol. Chem. 2015;290(30):18757-69.
158. Liuzzi JP, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. Pnas. 2005;102:6843-8.
159. Mackawy AMH, Badawi MEH. 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. 2014;2:540-56.
160. Mao J, Teng W. The Relationship between Selenoprotein P and Glucose Metabolism in Experimental Studies. Nutrients. 2013;5:1937-48.
161. Marreiro DN. Efeito da suplementação com zinco na resistência a insulina em mulheres obesas. São Paulo, 2002. 109f. Tese (Doutorado em Nutrição Experimental). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
162. Marreiro DN, et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. Biol. Trace Elem. Res. 2006;112:109-18.
163. Marreiro DN, et al. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. Biol. Trace Elem. Res. 2004;100:137-49.
164. Marreiro DN, et al. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. Biol. Trace Elem. Res. 2002;86:107-22.
165. Maske H, Germany M. Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans. Diabetes. 1957;6:335-41.
166. Mccarty MF. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance. Med. Hypotheses. 2006;66:824-31.
167. Medina MC, 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. 2011;152:3717-27.
168. Miao X, et al. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. Front. Med. 2013;7:31-52.
169. Miñambres I, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. Endocr. Res. 2014;23:1-6.
170. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2014;43:205-32.
171. Moctezuma-Velázquez C, et al. High dietary magnesium intake is significantly and independently associated with higher insulin sensitivity in a mexican-mestizo population: a brief cross-sectional report. Rev. Invest. Clin. 2017;69(1):40-6.
172. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: and update. Endocr. Connect. 2015;4:R1-15.
173. Mooren FC, et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Diabetes Obes. Metab. 2011;13:281-4.
174. Morakinyo AO, Samuel TA, Adekunbi DA. Magnesium upregulates insulin receptor and glucose transporter-4 in streptozotocin-nicotinamide-induced type-2 diabetic rats. Endocr. Regul. 2018;52(1):6-16.
175. Morais JBS, et al. Association between cortisol, insulin resistance and zinc in obesity: a mini-review. Biol. Trace Elem. Res. 2019;191:323-30.
176. Morais JBS, et al. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. Nutrition. 2017;38:54-60.
177. Myers SA, et al. The zinc transporter, slc39a7 (Zip7) is implicated in glycaemic control in skeletal muscle cells. Plos One. 2013;8:e79316.
178. Nader NS, 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. 2014;82:107-12.

179. Nasri H, et al. Efficacy of supplementary vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus; arandomized double blind clinical trial. J. Ren. Inj. Prev. 2014;3:31-4.
180. Navarrete-Cortes A, et al. No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia. Magnes. Res. 2014;27(2):48-56.
181. Neant-Fery M, et al. Molecular basis for the thiol sensitivity of insulin-degrading enzyme. Pnas. 2008;105:9582-87.
182. Ngala RA, Awe MA, Nsiah P. The effects of plasma chromium on lipid profile, glucose metabolism and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. A case-control study. PLoS One. 2018;13(7):e0197977.
183. Nielsen FH, et al. Moderate magnesium deprivation results in calcium retention and altered potassium and phosphorus excretion by postmenopausal women. Magnesium Res. 2007;20:19-31.
184. Niroomand M, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. Diabetes Res. Clin. Pract. 2019;148:1-9.
185. Nobili F, et al. Treatment of rats with dexamethasone or thyroxine reverses zinc deficiency-induced intestinal damage. J. Nutr. 1997;127:1807-13.
186. Nygaard SB, et al. Effects of zinc supplementation and zinc chelation on in vitro β-cell function in INS-1E cells. BMC. Res. Notes. 2014;7:1-12.
187. O'neil CE, 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. 2012;12:107.
188. Ouchi N, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat. Rev. Imunol. 2011;11:85-97.
189. Palanivel R, et al. Further evidence for the regulation of acetyl-CoA carboxylase activity by a glutamate- and magnesium activated protein phosphatase in the pancreatic beta cell: defective regulation in the diabetic GK rat islet. Endocrine. 2005;26(1):71-7.
190. Pereira MA, et al. Dairy consumption, obesity, and insulin resistance syndrome in young adults: the cardia Study. Jama. 2002;287:2081-9.
191. Pittas AG, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92(6):2017-29.
192. Prasad AS. Zinc: the biology and therapeutics of an ion. Ann. Intern. Med. 1996;125(2):142-4.
193. Quarteman J, et al. The redution of and sensitivity to insulin in Zn-deficient rats. BBRC. 1966;25:354-8. In: Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. J. Am. Coll. Nutr. 1998;17:109-15.
194. 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. 2013;155:1-4.
195. 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. 2013;5:183-7.
196. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Free. Radical. Bio. Med. 2011;50:567-75.
197. Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. Int. Urol. Nephrol. 2008;40:419-26.
198. Ranasinghe P, et al. Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications. Daru. 2015;23(44):1-13.
199. Randle P, et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet. 1963;1:785-9.
200. Raygan F, et al. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br. J. Nutr. 2018;120(1):33-40.
201. Rayman MP, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? Free Radic. Biol. Med. 2013;65:1557-64.
202. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
203. 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. 1997;94:1961-6.
204. Rodriguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011;27:590-6.
205. Rodriguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic sujects. Diabetes Care. 2003;26:1147-51.
206. 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. 2014;45:388-93.
207. Rosa G, Fortes MSR, Mello DB. Concurrent Training Decreases Cortisol but Not Zinc Concentrations: Effects of Distinct Exercise Protocols. Scientifica. 2016;2016(e7643016):1-5.
208. Rossetti L, et al. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action. Diabetes. 1990;39:1243-50.
209. Roussel AN, et al. Antioxidant effects of zinc supplementation in tunisians with type 2 diabetes mellitus. J. Am. Col. Nutr. 2003;22:316-21.
210. Ryu OH, 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. 2014;29:620-9.

211. Sabio G, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. Science. 2008;322:1539-43.
212. Sahebi R, et al. The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis. Complement. Ther. Clin. Pract. 2019;34:294-304.
213. Sales CH, Pedrosa LFC. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. Clin. Nutr. 2006;25:554-62.
214. Sales CH, et al. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. Clin. Nutr. 2011;30:359-64.
215. Saris NE, et al. Magnesium an update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin. Chim. Acta. 2000;294:1-26.
216. Schuch NJ, Garcia VC, Martin LA. Vitamina D e doenças endocrino-metabólicas. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2009;53(5):625-33.
217. Schulze MB, et al. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2007;167:956-65.
218. Schwartz MW, et al. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404:661-71.
219. Scott DA. Crystalline insulin. Biochem. J. 1934; 28:1592-8.
220. Seet RCS, et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. Atherosclerosis. 2011;219:231-9.
221. 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. 2011;25:149-53.
222. Shim JE, et al. Vitamin C nutriture in newly diagnosed diabetes. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2010;56:217-21.
223. Shiuchi T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. Hypertension. 2004;43:1003-10.
224. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. Gastroenterology. 2007;132:2169-80.
225. Sies H. Role of metabolic H2O2 generation: Redox signaling and oxidative stress. J. Biol. Chem. 2014;289:8735-41.
226. Silveira LR, et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2011;55:303-13.
227. Simental-Mendía LE, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. Pharmacol. Res. 2016;111:272-82.
228. Slepchenko KG, James CB, Li YV. Inhibitory effect of zinc on glucose-stimulated zinc/insulin secretion in an insulin-secreting β-cell line. Exp. Physiol. 2013;98:1301-11.
229. Smidt K, et al. SLC30A3 responds to glucose and zinc variations in ß-cells and is critical for insulin production and in vivo glucose-metabolism during ß-cell stress. Plos One. 2009;4:e5684.
230. Solati M, et al. Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients. Med. J. Islam. Repub. Iran. 2014;28:1-8.
231. Song Y, et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. Am. J. Clin. Nutr. 2007;85(4):1068-74.
232. Souza e Silva MLL, et al. Magnesium replacement does not improve insulin resistance in patients with metabolic syndrome: a 12-week randomized double-blind study. J. Clin. Med. Res. 2014;6(6):456-62.
233. Srinivasan AR, et al. Status of serum magnesium in type 2 diabetes mellitus with particular reference to serum triacylglycerol levels. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2012;6:187-9.
234. Stahel P, et al. Supranutritional selenium intake from enriched milk casein impairs hepatic insulin sensitivity via attenuated IRS/PI3K/AKT signaling and decreased PGC-1α expression in male Sprague-Dawley rats. J. Nutr. Biochem. 2017;41:142-50.
235. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. Free Radical Biol. Med. 2013;65:1538-47.
236. Steinbrenner H, et al. Localization and regulation of pancreatic selenoprotein P. J. Mol. Endocrinol. 2013;50:31-42.
237. Steppan CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409:307-12.
238. Suárez A, et al. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. Diabetologia. 1995;38(11):1262-70.
239. Tabrizi R, et al. The effects of selenium supplementation on glucose metabolism and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Horm. Metab. Res. 2017;49(11):826-30.
240. Tai K, et al. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Nutrition. 2008;24:279-85.
241. Takeda A, Tamano H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. Brain Res. Rev. 2009;62:33-44.
242. Takeda A, Tamano H. Zinc Signaling Through Glucocorticoid and Glutamate Signaling in Stressful Circumstances. J. Neurosci. Res. 2010;88(14):3002-10.
243. Takeda A, et al. Significance of serum glucocorticoid and chelatable zinc in depression and cognition in zinc deficiency. Behav. Brain Res. 2012;226(1):259-64.
244. Telford WG, Fraker PJ. Zinc reversibly inhibits steroid binding to murine glucocorticoid rceptor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997;238:86-9.
245. Tikare SN, et al. Effect of antioxidants l-ascorbic acid and alpha-tocopherol supplementation in nickel exposed hyperglycemic rats. J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2008;19:89-101.
246. Tongyai S, et al. Mechanism of increased erythrocyte membrane fluidity during magnesium deficiency in weanling rats. Am. J. Physiol. 1989;257(2):C270-6.

247. Torres-Leal FL, et al. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. Cell. Biochem. Funct. 2010;28:623-31.
248. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc. Nutr. Soc. 2001;60:329-39.
249. Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. J. Inorg. Biochem. 2013;120:8-17.
250. Vashum KP, 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. 2014;9:e83944.
251. Veronese N, et al. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. Eur. J. Clin. Nutr. 2016;70(12):1354-9.
252. Vicario PP, Bennun A. Separate effects of Mg^{2+}, MgATP, and ATP4 on the kinetic mechanism for insulin receptor tyrosine kinase. Arch. Biochem. Biophys. 1990;278(1):99-105.
253. Vicent HK, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules and oxidative stress in normal weight and overweight young adults. Metabolism. 2009;58:254-62.
254. Vinayagamoorthi R, Bobby Z, Sridhar MG. 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. 2008;19:287-96.
255. Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. J. Am. Coll. Nutr. 1999;18:6-12.
256. Virkamaki A, et al. Protein-protein interaction in insuli signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. J. Clin. Invest. 1999;108:931-43.
257. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. Adv. Nutr. 2013;4:378S-83S.
258. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the Metabolic Syndrome. Endocr. Rev. 2000;21:697-738.
259. Walter PL, et al. Modulation of FoxO signaling in human hepatoma cells by exposure to copper or zinc ions. Arch. Biochem. Biophys. 2006;454(2):107-13.
260. Wang J, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. Nutrients. 2013;5:3910-9.
261. Wang X, et al. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. Toxicol. Lett. 2014;224:16-23.
262. Wang Y, et al. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. PLoS One. 2017;12(4):e0174149.
263. Wheeler TJ, Hinckle PC. The glucose transporter of mammalian olls. Annu. Rev. Physiol. 1985;47:503-17. In: Faure P, et al. Zinc and insulin sensitivity. Biol. Trace Elem. Res. 1992;32:305-10.
264. Wijesekara N, et al. Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. Diabetologia. 2010;53:1656-68.
265. Williams DB, et al. Dietary supplementation with vitamin E and C attenuates dexamethasone-induced glucose intolerance in rats. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2012;302:49-58.
266. Wu Y, et al. Zinc stimulates glucose consumption by modulating the insulin signaling pathway in L6 myotubes: essential roles of Akt-GLUT4, GSK3β and mTOR-S6K1. J. Nutr. Biochem. 2016;34:126-35.
267. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front. Medic. 2013;7:14-24.
268. Yerlikaya FH, Toker A, Aribas A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. Indian. J. Med. Res. 2013;137:339-45.
269. Yin X, et al. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99:E209-16.
270. Yokota T, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negativety regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood. 2000;96:1723-32.
271. Zecchin HG, Carvalheira JBC, Saad MJA. Mecanismos moleculares de resistência à insulina na Síndrome Metabólica. Rev. Socesp. 2004;14:574-89.
272. Zeitz U, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. Faseb J. 2003;17:509-11.
273. Zhang C, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. Plos One. 2008;3:1-6.
274. Zhang Q, et al. miR-375 and miR-30d in the effect of chromium-containing chinese medicine moderating glucose metabolism. J. Diabetes Res. 2014; 2014:1-6.
275. Zhong W, et al. Influence of magnesium supplementation on insulin receptor affinity in erythrocytes of type 2 diabetes rats. J. Hyg. Res. 2013;42:217-20.
276. Zhou J, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhonghua yi xue za zhi. 2014;94:3407-10.
277. Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes - Evidence from animal studies. Free Radical Biol. Med. 2013;65:1548-56.

CAPÍTULO **44**

Minerais e diabetes melito

Liliane Viana Pires
Lucia de Fátima Campos Pedrosa
Luciane Luca de Alencar
Maritsa Carla de Bortoli
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A American Diabetes Association (ADA) define diabetes melito 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 β do pâncreas com consequente deficiência de insulina e anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina.[5] A classificação etiológica do diabetes melito abrange os seguintes tipos: diabetes tipo 1, que se caracteriza pela destruição das células β-pancreáticas; tipo 2, que pode variar em função da resistência à insulina por deficiência relativa ou por defeito de secreção com resistência à insulina; diabetes gestacional; e outros tipos específicos relacionados com defeitos genéticos da função das células b ou com a ação da insulina, doença do pâncreas exócrino, endocrinopatias, infecções, indução química ou via drogas e associação com outras síndromes genéticas.[5] 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.

O estresse oxidativo no diabetes, caracterizado pelo aumento da produção de espécies reativas e comprometimento da defesa antioxidante, é causado principalmente pelo aumento excessivo de glicose, ácidos graxos livres e/ou mediadores inflamatórios, os quais estão diretamente associados com o desenvolvimento das complicações. Tais complicações estão relacionadas 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).[49]

Com a ação deficiente da insulina nos tecidos periféricos surgem as anormalidades no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios. Assim, o monitoramento nutricional do diabetes, além da avaliação da ingestão de energia e macronutrientes, também tem considerado a adequação na ingestão de micronutrientes, como zinco, cromo, magnésio e cálcio e as vitaminas antioxidantes,[6,33] uma vez que padrões alimentares considerados saudáveis apresentam esses nutrientes em suas composições.

O tratamento convencional do diabetes consiste em aplicações diárias de insulina e/ou no uso de antidiabéticos orais, além de controle alimentar e do incentivo à prática de atividade física.[5]

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 hiperglicemia crônica pode causar alterações significativas no estado nutricional dos indivíduos em relação a esses micronutrientes e, por outro lado, alguns distúrbios relacionados à biodisponibilidade de micronutrientes podem afetar a homeostase da glicose.[14,21,95,149]

Estudos que relacionam a participação do mineral zinco (Zn) 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 Zn era 50% menor do que a encontrada em pessoas sem diabetes.[111,116]

Na sequência, outros estudos que avaliaram o estado nutricional de indivíduos com diabetes em relação ao Zn têm mostrado aumento da excreção desse mineral na urina. Quando avaliado no plasma, é observado que a concentração de Zn se encontra reduzida nos indivíduos com diabetes tipo 2, indicando piora do *status* de Zn dessa população. No entanto, nos indivíduos com diabetes tipo 1, alguns estudos mostraram elevação do Zn no plasma, provavelmente como resultado da destruição de células β do pâncreas, as quais liberam o Zn para a corrente sanguínea.[52,111,156]

Uma das principais razões para o entendimento da função do Zn nessa doença deve-se à sua participação na constituição e formação da insulina.[21,42] Alguns estudos sugerem que o metabolismo anormal do Zn está associado à 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 Zn,[82,116] como descrito a seguir.

A doença diabetes, como explicado anteriormente, é complexa e engloba resistência à ação da insulina juntamente com a redução da secreção de insulina.[5] O Zn 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 como demonstrado na Figura 44.1.[70]

1. As células β pancreáticas sintetizam a pré-pró-insulina inativa no ribossomo. Essa molécula consiste em 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 das enzimas proteolíticas convertases 1/3 e 2, gerando o peptídeo C e a insulina; essas 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 Zn, que são transportados para dentro dos grânulos, a insulina é submetida ao processo de maturação em que ocorre maior agregação da insulina, formando complexos de hexâmeros ligados ao Zn.

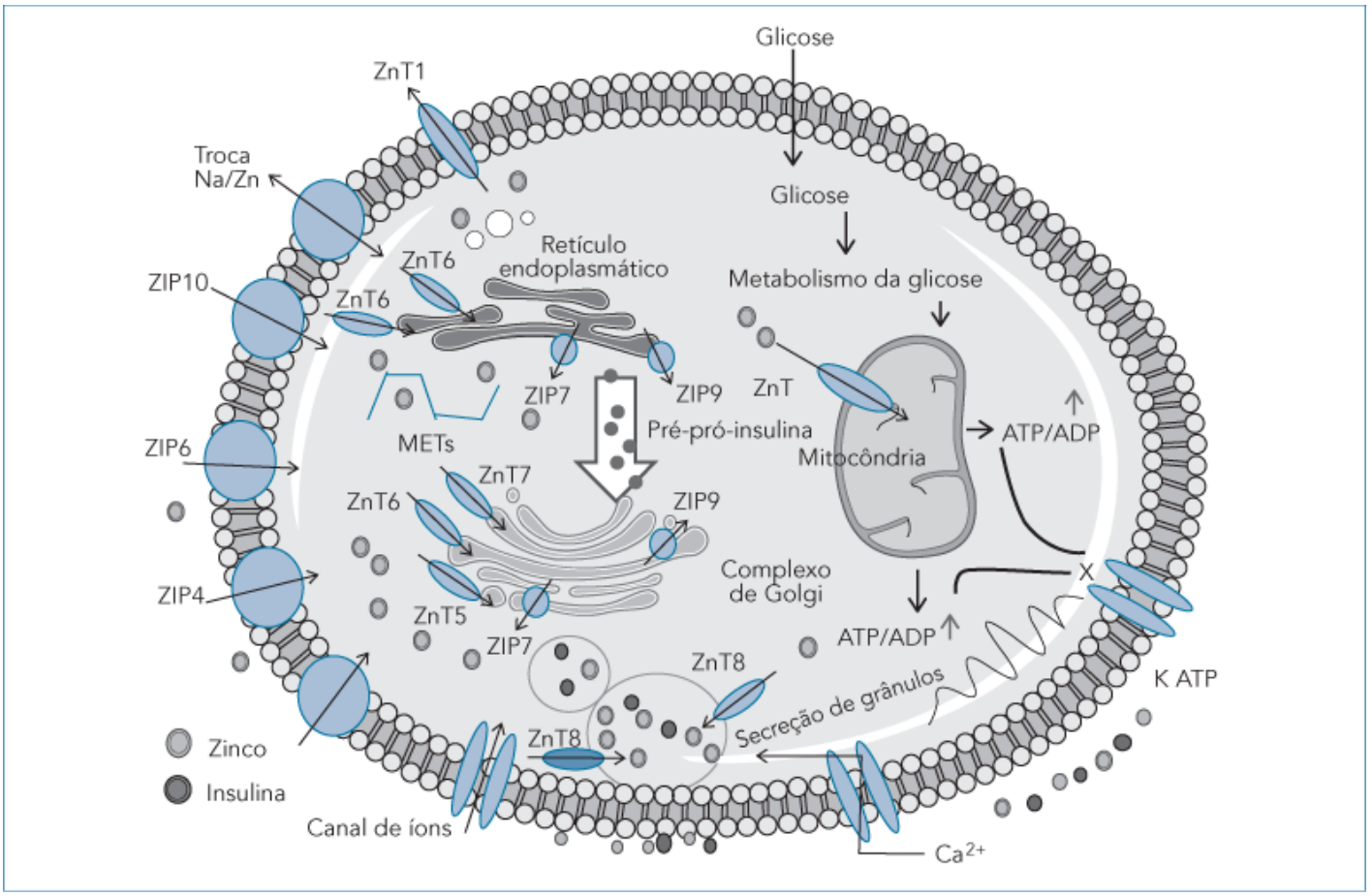


FIGURA 44.1 Mecanismo da homeostase de Zn e exocitose de insulina nas células beta pancreáticas. O Zn^{2+} entra para o citosol da célula pelos transportadores ZIP. Os canais de íons também participam desse processo. O Zn^{2+} é transportado para fora da célula pelos Znts, principalmente o Znt1. Dependendo 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 sensíveis (KATP), provocando a despolarização da membrana e abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e, consequentemente, a 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 KATP e canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem ou outra proteína da membrana.
Fonte: adaptada de Li (2014).[70]

4. Quando ocorre a exocitose da insulina das células β, o Zn é secretado juntamente com a insulina para o espaço extracelular, e em virtude do pH do sangue as moléculas de Zn são separadas dos hexâmeros de insulina.

Em virtude da participação do Zn no processo de cristalização e na sinalização da insulina é que os estudos o relacionam ao metabolismo da glicose. Jansen et al.[58] em seu estudo de revisão evidenciaram a participação do Zn na sensibilidade à insulina, por meio da indução da cascata de reações do PI3K/Akt, com ação na sinalização desse hormônio e consequente entrada da glicose na célula. Com base nesse entendimento, alterações na homeostase de Zn como a hiperzincúria e concentrações reduzidas do mineral no soro/plasma têm sido observadas em pacientes com diabetes quando comparados a indivíduos sem a doença. Estas alterações estão associadas com redução da sensibilidade à insulina e piora na utilização da glicose.[9,19,81]

Além da função estrutural, o Zn 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 Zn, o que pode explicar a

sua influência na solubilidade e na estocagem desse hormônio nos grânulos das células do pâncreas.[42,48]

Alguns autores discutem que os mecanismos propostos para os efeitos da ligação dos íons de Zn 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 vanádio.[47]

Nos últimos anos, estudos contribuíram para uma melhor compreensão do papel do Zn 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.[123] e confirmado por vários autores, conforme mostrado na metanálise de Jing et al.[59]

Ao caracterizar o ZNT8 como um transportador de Zn localizado principalmente nas células β, Chimienti et al.[22] descreveram vários mecanismos 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 Zn nas células β 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 Zn. No entanto, não ocorre a indução dos efeitos tóxicos causados pelo aumento das concentrações de Zn intracelular.[23]

A expressão de ZNT8 é diminuída pela IL-1β, que é conhecida por afetar a função das células β no diabetes tipo 2. Dessa maneira, a exposição a citocinas parece influenciar na síntese das proteínas transportadoras de Zn, sugerindo uma interação entre os fluxos de Zn e de substâncias tóxicas na célula β.[30]

O modelo de diabetes experimental, induzido com aloxana ou estreptozotocina, foi o ponto de partida para as investigações do Zn em relação às alterações teciduais, às enzimas do sistema antioxidante, à excreção urinária e aos mecanismos de absorção. Em estudos pioneiros com ratos diabéticos, observou-se redução do conteúdo de Zn no pâncreas após 24 horas da administração intravenosa desse mineral,[64] como também aumento da concentração de Zn nos rins.[77]

A excreção urinária de Zn em cachorros pancreatomizados foi oito vezes maior após três dias da intervenção cirúrgica. Coelhos desenvolveram hiperzincúria transiente nas primeiras 24 horas após a indução do diabetes, tornando-se permanente depois de 2 a 3 dias.[137]

Outros mecanismos de perda de Zn têm sido descritos na gênese do diabetes. Além do aumento na excreção urinária de Zn, por exemplo, há aumento na secreção intestinal de Zn.[100] Também tem sido observado aumento da perda de Zn 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 Zn.[151]

A presença do diabetes parece promover alteração na redistribuição tecidual de Zn, desorganizando os compartimentos biológicos envolvidos no controle homeostático. Isso pode ser sugerido com base em experimento com ratos, os quais, após 10 dias de administração do agente diabetogênico, apresentaram aumento nos teores de Zn 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 Zn nos tecidos retornar ao normal.[35]

A absorção intestinal de Zn parece não ser diminuída com o diabetes, sendo mais plausível sugerir adaptação fisiológica à doença. Em ratos diabéticos, foi demonstrado que a suplementação dietética de Zn estimulou a absorção intestinal de zinco, além de outros oligoelementos como ferro e cálcio.[11] Após absorção, 80% do zinco é transportado pelo sangue ligado à albumina. A glicação proteica, frequente na hiperglicemia persistente, pode alterar a estrutura tridimensional da albumina, no subdomínio IIA, região de ligação com Zn, interferindo assim na sua distribuição. A variação da glicação da albumina pode explicar a heterogeneidade observada em relação à deficiência de Zn em indivíduos com diabetes.[56]

Sabe-se que os tecidos oculares possuem considerável teor de Zn e que alterações morfológicas de retina já foram comprovadas em ratos submetidos à deficiência marcante do mineral. Indivíduos com diabetes tipo 2 com menores concentrações de Zn apresentaram pior controle glicêmico e pior função das células β, com maior probabilidade de prolongar a duração da doença. A concentração sérica de Zn foi significativamente menor nos pacientes com retinopatia diabética ($p < 0,001$) quando comparados aos demais.[78]

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 como “um estado de diabetes”, visto a hiperglicemia interferir no transporte ativo de Zn de volta pelas células renais, ocasionando perda desse mineral pela urina.[15,78,81]

As concentrações de Zn no soro e no plasma de pacientes diabéticos apresentam comportamento variado, podendo estar altas, baixas ou não diferentes de indivíduos saudáveis.[9,19,62,98]

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. Sabe-se também que o valor plasmático de Zn 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 horas.[63]

Especulações sobre o agravamento do estado nutricional relativo ao Zn em pacientes com diabetes são fundamentadas em estudos que mostram correlação negativa entre a concentração do mineral no soro e o tempo de duração da doença.[19,97]

Concentrações reduzidas de Zn em linfócitos, granulócitos e plaquetas também foram verificadas em pacientes diabéticos.[92,110] A timulina, um hormônio importante para a maturação e a diferenciação de linfócitos T, é considerada um biomarcador da atividade biológica do Zn e, em situação de concentrações limítrofes desse elemento em tecidos humanos, esse hormônio apresenta-se com atividade reduzida.[100] Esse aspecto é de grande importância, uma vez que os pacientes diabéticos geralmente apresentam alterações imunológicas. Em um estudo realizado em indivíduos com diabetes tipo 1 verificou-se baixos valores de Zn no plasma e de timulina ativa.[87]

Em pacientes com diabetes tipos 1 e 2, a hiperzincúria frequentemente é correlacionada com a glicosúria e com marcadores do controle metabólico.[64,97] Deve-se estar atento a esses achados e o tipo de diabetes, quando se avalia o estado nutricional desses indivíduos relativo ao Zn. O diabetes tipo 2 geralmente está associado a uma redução na concentração de Zn no plasma/soro, enquanto no diabetes tipo 1 essa concentração encontra-se mais elevada.[1,69,113,156] A explicação para esses valores elevados de Zn, 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 Zn armazenado em tais células.[52] A interpretação das concentrações plasmáticas elevadas de Zn em pessoas com diabetes, apesar da hiperzincúria, não é tão simples, uma vez que estas alterações podem ser dependentes do tempo de doença. Esse aumento de Zn no plasma é observado no início do diabetes tipo 1, quando ocorre a destruição das células β, e essa concentração de Zn vai diminuindo quando a hiperzincúria supera a liberação de Zn pelas células β. Essa hipótese é reforçada pela constatação de uma correlação negativa entre a duração do diabetes tipo 1 e a concentração de Zn no plasma/soro.[98]

Os questionamentos de uma depleção intracelular crônica de Zn em pacientes com diabetes, 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, pesquisas têm avançado para a compreensão da atividade biológica do Zn. Tem-se buscado esse entendimento em estudos envolvendo pacientes com doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas o diabetes.

Variações genéticas nos genes que codificam para as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPX) podem prejudicar a regulação das suas atividades e assim alterarem a remoção das espécies reativas de oxigênio (EROs), aumentando o risco de desenvolvimento das complicações diabéticas.[41] Nesse sentido, a avaliação e regulação *redox* de eventos metabólicos, como no 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.[40,41]

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 no diabetes é o SNP A35C (rs2234694). Nesse SNP há uma substituição da adenina por uma citosina na posição 35.[40] 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.[40] e Ghattas e Abo-Elmatty.[44] Esses autores mostraram que a presença do SNP A35C resultou na redução da atividade da SOD1 em pacientes com diabetes tipo 2 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 doença.[95] Em um estudo recente foi observado que a ausência do alelo variante (C) para o SNP A35C reduziu a probabilidade de alterações glicêmicas em indivíduos com diabetes tipo 2.[18]

Suplementação com Zn

Os efeitos benéficos da suplementação com Zn, 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 Zn como processos suscetíveis à intervenção dietética de Zn. 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.[113,117] Limitações na interpretação desses estudos são caracterizadas principalmente pela dificuldade de se estabelecer parâmetros fidedignos para estimativa dos estoques e da cinética do Zn corpóreo.[15,16,43] Mesmo utilizando-se de metodologia com marcação isotópica do mineral, resultados obtidos em pacientes com diabetes tipo 2 não esclareceram as trocas de Zn nos sítios permutáveis.[106]

O tratamento com Zn poderia ser útil para melhorar o sistema imunológico dos pacientes, visando o aumento no percentual das células CD4 e as concentrações de timulina circulantes,[61,87] bem como para melhora do estado antioxidante de pacientes com complicações associadas.[37]

Em geral, os estudos verificaram poucas alterações quanto aos valores plasmáticos do mineral, sendo esses resultados associados à absorção e aos mecanismos de excreção urinária.[96] Dados que refiram o efeito da suplementação com Zn considerando a reserva intracelular, como no eritrócito, continuam sendo escassos. A maioria dos estudos apresentam dados referentes à concentração de Zn no plasma/soro ou urina. Percebe-se heterogeneidade nas quantidades de suplementos administradas, algumas delas consideradas tóxicas,[24] se, atualmente, interpretadas dentro dos limites máximos estabelecidos pela *National Academy of Science*.[55]

Trabalho realizado com 20 crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, na cidade de Natal (RN), evidenciou que a suplementação com Zn quelado, em doses controladas, de acordo com a idade dos participantes, favoreceu o aumento das concentrações eritrocitárias do mineral na maioria dos pacientes, entretanto, o uso da suplementação não corrigiu a hiperzincúria. Quanto às variáveis do controle metabólico, foi constatado aumento discreto, porém significativo, das concentrações de hemoglobina glicada após o suplemento.[96,97]

Em outro estudo de adultos com diabetes tipo 1, que ingeriram 50 mg de Zn durante 28 dias, também foi registrado aumento de hemoglobina glicada.[24] Convém ressaltar que, nos protocolos experimentais definidos com suplementação de Zn, deve-se atentar para o fato de que o suplemento não pode 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 hiperzincúria desses pacientes poderiam ser o indicativo de concomitante correção de distúrbios de Zn em diferentes sítios metabólicos.

Outro aspecto importante a ser considerado refere-se ao papel do Zn na prevenção do diabetes. Em animais experimentais, foi constatado que o Zn pode ser efetivo na prevenção do início do diabetes, por proteger as células pancreáticas contra a destruição.[139] A redução da glicemia, a redução da glicação proteica e a elevação dos teores de Zn no pâncreas também foram observadas em camundongos e ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina suplementados com o mineral.[11,121]

Estudos de suplementação com Zn realizados em humanos mostraram que esta foi menos favorável em pacientes com diabetes tipo 1[24,118] que naqueles com diabetes tipo 2. Os efeitos dessa suplementação foram os seguintes: diminuição no índice de resistência à insulina, redução da concentração de insulina[80] e de hemoglobina glicada.[3] Porém, há a necessidade de considerar os fatores de risco e controlar os parâmetros glicêmicos e de Zn, quando é utilizada a suplementação com esse elemento.[19]

Além dos parâmetros glicêmicos, as complicações do diabetes também podem ser influenciadas pelo Zn. Esse micronutriente melhorou as alterações oxidativas na retina de ratos com diabetes tipo 1 na fase inicial da doença,[88] bem como reduziu o estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 1 com retinopatia.[37] Estudos

com humanos e animais têm evidenciado que o Zn 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.[71,126,150] Em relação à neuropatia diabética, os efeitos positivos da suplementação com Zn estão associados à melhora da velocidade de condução nervosa.[51]

A suplementação com Zn pode apresentar efeitos benéficos em diferentes situações de doenças em crianças, adultos ou idosos. Nos pacientes com diabetes, como descrito, constatam-se efeitos diversificados e controversos, devendo, portanto, ser avaliado caso a caso, ao se propor ou não uma suplementação.

COBRE

O papel do cobre (Cu) na homeostase da glicose tem sido investigado. No entanto, não está totalmente explicado se as alterações no metabolismo do Cu são consequência do diabetes ou se contribuem para o desenvolvimento da doença. Estudos apresentam resultados conflitantes em relação à concentração sérica desse mineral nos indivíduos com diabetes e sugerem que o desequilíbrio na homeostase do Cu presente no diabetes pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo e complicações associadas à doença (retinopatia, neuropatia).[12,76,103]

O aumento do pico glicêmico e da resistência à insulina observados em ratos deficientes no mineral, submetidos à sobrecarga oral de glicose,[106] foram atenuados em outro experimento que introduziu a suplementação de Cu, demonstrando também que este teve um efeito somatório ao da insulina quanto à incorporação de glicose no adipócito.[39]

As principais alterações de Cu identificadas nos estudos com animais diabéticos referem-se ao acúmulo tecidual do mineral, por meio da ligação Cu-metalotioneína, sobretudo nos rins e no fígado, e às alterações na síntese de colágeno e elastina.[34,52,147] O aumento da concentração de Cu nos rins dos ratos diabéticos poderia levar à formação de compostos de alto peso molecular e, consequentemente, desencadear alterações renais.[34]

Uma metanálise que incluiu 15 estudos, identificou maiores concentrações séricas nos indivíduos com DM2 (n = 1.079) quando comparados aos indivíduos sem doença (n = 561).[103]

Alterações no metabolismo do Cu têm sido propostas como um importante contribuinte para a progressão das complicações cardiovasculares relacionadas ao diabetes, inclusive a cardiomiopatia diabética. Concentrações elevadas de Cu sérico são encontradas em pacientes com diabetes, sendo que aqueles com maiores valores já apresentam complicações microvasculares e hipertensão.[50,159]

Corroborando com esse estudo, foi verificado que pacientes com diabetes que apresentavam retinopatia, hipertensão ou complicações vasculares tinham concentrações de Cu plasmáticas ainda maiores. Somando-se a isso, também foi observado aumento na atividade da ceruloplasmina em pacientes com diabetes.[76,103,148]

A hiperglicemia pode prejudicar a ligação entre o Cu e as proteínas ceruloplasmina e albumina (as principais proteínas carreadoras de Cu no plasma), resultando em aumento da concentração de Cu na matriz extracelular.[7,55] As proteínas glicadas também podem ter uma maior afinidade pelo Cu.[28,29] Assim, a abundância de Cu na matriz extracelular é considerada um fator de ativação do sistema de oxidorredução, levando ao aumento na produção de espécies reativas e, consequentemente, elevando o estresse oxidativo e a fibrose.[144] Por outro lado, não se pode desconsiderar a participação do Cu 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 (glutationa peroxidase e catalase).[143,155]

Considerando a participação da hiperglicemia na glicação de proteínas, algumas associações já foram feitas envolvendo o Cu, como a correlação positiva entre a concentração de Cu circulante e o percentual de hemoglobina glicada (HbA1c).[69,74,99] Nesse sentido, pesquisadores têm discutido sobre a influência da glicação proteica na concentração plasmática de Cu, pois o mau controle metabólico de indivíduos com diabetes tipo 1 foi associado a maiores concentrações de Cu plasmático, bem como ao aumento da atividade da SOD.[74,99]

As alterações do sistema antioxidante no diabetes já se tornaram condição conhecida,[85,149] somado a isso, distúrbios funcionais de Cu podem agravar a situação, sobretudo se sua função como componente estrutural da enzima antioxidante Cu-Zn superóxido dismutase (Cu-Zn SOD) estiver em risco.[45,101]

A indução experimental do diabetes em ratos deficientes em Cu mostrou aumento de catalase, glutationa-S-transferase, Cu-Zn SOD e manganês superóxido dismutase (Mn-SOD) no tecido cardíaco; e no fígado, aumento de glutationa-S-transferase e glicose-6-fosfato desidrogenase. Ao se isolar o fator diabetes e avaliar somente a deficiência em Cu, observou-se diminuição das concentrações de Cu-Zn SOD e Mn-SOD no tecido cardíaco.[84] Em pacientes e gestantes diabéticas foi verificada concentração reduzida de Cu-Zn SOD em eritrócitos.[92,141,157]

Nos estudos de diabetes, outra enzima Cu dependente, a lisiloxidase, tem apresentado alterações que comprometem a estrutura de vasos sanguíneos. Nos pulmões de ratos diabéticos, observou-se elevação desta enzima na ordem de duas a três vezes, sugerindo aumento na síntese de colágeno e elastina, o que pode contribuir para as alterações funcionais nesses órgãos.[79] Esses resultados corroboram com os de Chang et al.[20] 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.

A interação com outros elementos também pode influenciar na concentração de Cu circulante. O *status* de Cu é inversamente proporcional ao de Zn. 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 Cu/Zn no soro.[74,99] Outro mineral que parece exercer ação na concentração de Cu em pacientes com diabetes é o vanádio. A suplementação com esse elemento resultou na redução da concentração de Cu no pâncreas de ratos diabéticos.[68]

Por outro lado, o Cu também tem sido estudado quanto a possíveis efeitos na proteção nas células β do pâncreas. Rivillas-Acevedo et al.[108] verificaram que íons de Cu exercem 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 Cu atue nessas células, comprometendo a agregação de polipeptídios amiloides e, assim, atrasando a formação da fibrilação.

O desequilíbrio no metabolismo de Cu no diabetes pode contribuir para patogênese da doença e progressão das complicações. Isso porque aumenta a suscetibilidade de ocorrer danos oxidativos nos tecidos. O aumento da concentração de Cu, associado à diminuição de outros elementos, está ligado ao aumento da glicação proteica.[143]

Embora os achados em relação aos parâmetros sanguíneos de Cu em pacientes com diabetes tipos 1 e 2 sejam diversificados, na maioria dos estudos o teor de Cu circulante em células sanguíneas foi elevado, o que não implica estado nutricional adequado.[147,155,156,160]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.[25,160]

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 Cu no soro foram normais; no segundo, foram observadas maiores concentrações nos pacientes quando comparadas aos controles, que, embora não significativas, persistiram ao serem reavaliadas no intervalo de quatro meses.[96]Concentrações elevadas de Cu e ceruloplasmina no soro de pacientes diabéticos foram encontradas em associação com a aterosclerose, e, algumas vezes, mais acentuadas em idosos.[93] Nesse aspecto, é pertinente acrescentar a possível influência do excesso de Cu na indução da oxidação das lipoproteínas de pacientes diabéticos, já constatada em experimentos *in vitro*,[50,160] contribuindo para o surgimento ou agravamento das complicações vasculares do diabetes.

O Cu sérico elevado é considerado fator de risco independente para enfermidade coronariana aterosclerótica. Em estudo prospectivo com homens finlandeses, foi observado que o aumento de espessura média nas artérias carótidas estava associado com a cupremia e elevados valores de LDL-c.[115]

O controle metabólico não satisfatório em pacientes com diabetes tipo 1 também tem sido associado com a tendência de aumento no Cu plasmático.[123] Pedrosa e Cozzolino[97] constataram, em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, na cidade de São Paulo, indício de correlação positiva entre o Cu plasmático e a hemoglobina glicada, como também com a glicemia, o que não se observou no grupo controle.

Os distúrbios de Cu observados em pacientes com diabetes parecem exercer paralelismo considerável com o Zn 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 isolados.[27] 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 diabetes.[17] Além disso, muitos estudos procuram encontrar a melhor forma farmacêutica desse elemento e sua melhor administração para o tratamento dessa doença,[112] mas muitos deles ainda são realizados somente com modelos animais, e os realizados com seres humanos são questionados por diversos fatores de confusão.[124]

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.[112,127] 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 rins.[86]No entanto, alguns pesquisadores alegam que muitos desses efeitos podem ser atribuídos à reversão das alterações iniciadas pela hiperglicemia, e a ação redutora da concentração de glicose seria 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 hiperglicemia.[17] No estudo de Kroaniak et al.[68] em ratos, os efeitos insulinomiméticos de sais de vanádio foram mais uma vez demonstrados, pois estimularam o transporte e oxidação de glicose nos adipócitos, o aumento da síntese de glicogênio e inibiram a gliconeogênese.

Esses efeitos metabólicos do vanádio também foram atribuídos à sua capacidade de inibir a tirosina fosfatase e a ativação de 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).[86] O mecanismo de ação do vanádio ainda é pouco conhecido, porém, existem três propostas para a ação antidiabética desse elemento *in vitro:*

- 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 à fosforilação.[36,119] 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.[32,119] 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, consequentemente, 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.[32,46,119]

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, observou-se

alguns efeitos secundários como desconforto gastrintestinal 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 gastrintestinal, hepático ou toxicidade renal com seu uso.[128]

Kroåniak et al.[68] observaram que a suplementação com vanádio foi eficaz na melhora da concentração de Zn no pâncreas de ratos, sem influenciar a concentração de outros elementos avaliados. Verificou-se que a suplementação também estimulou a atividade da adenilato-ciclase, da fosfolipase C e da fosfolipase A2, resultando no aumento da concentração dos transmissores secundários, tais como cAMP, IP3, DAG e ácido araquidônico. Foi sugerido que esses mecanismos participam também da elevação da concentração de Zn no pâncreas. Todos os efeitos associados com a atividade antidiabética do vanádio não são apenas devido à sua ação como insulinomimético, mas também como um fator relacionado ao aumento da concentração de Zn especialmente para a proteção do pâncreas.

Na esfera das pesquisas com seres humanos, estudos de revisão mostram que o uso de compostos de vanádio para o tratamento do diabetes ainda é duvidoso; o potencial terapêutico existe, mas os mecanismos e, principalmente, as formas corretas de administração e dosagem ainda não foram elucidadas. Portanto, ainda há necessidade de estudos bem delineados, com número significativo de participantes, que comprovem o uso seguro do vanádio para o tratamento da diabetes.[124,138,140]

SELÊNIO

Estudos têm proposto a participação do selênio (Se) no metabolismo de carboidratos, e nesse sentido, alguns trabalhos estão tentando esclarecer a relação entre o uso de suplementos de Se e diabetes. Embora alguns estudos com modelos animais tenham apresentado resultados promissores, os conduzidos com seres humanos mostram-se controversos, com os autores recomendando cautela considerando que o Se pode ser tóxico.

Stapleton,[129] em sua revisão sobre o uso de suplementos com Se em ratos e camundongos (diabetes 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, 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, sugeriu a necessidade de novas pesquisas para que o efeito do selenato no metabolismo e captação da glicose seja claramente entendido.

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm verificado redução da HbA_{1C} e da glicose como efeito antidiabético do Se após administração de altas concentrações desse elemento. Entretanto, as doses utilizadas para esses efeitos são consideradas tóxicas para humanos, sendo esse fato enfatizado pelos autores.[89,130]

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.[54] constataram que a suplementação com Se diminuiu a glicose sérica e melhorou os parâmetros bioquímicos associados com dano hepático e com o metabolismo lipídico nos animais. Esses resultados sugerem que, no futuro, o Se possa ser utilizado como terapia para reduzir ou prevenir a incidência das complicações diabéticas.

Bahmani et al.[10] constataram que a suplementação de Se (200 µg por 12 semanas) em indivíduos com nefropatia diabética reduziu as concentrações séricas de insulina e aumentou a atividade de GPX, sem alterar as concentrações de glicose sérica e dos marcadores do perfil lipídico. Outro estudo analisou o efeito da suplementação de Se (200 µg – levedura de Se por seis semanas), em indivíduos não diabéticos, na concentração da glicose sérica, no percentual de HbA1c e na expressão gênica de 15 genes que codificam proteínas envolvidas na sinalização da insulina e no metabolismo da glicose. Observaram que a suplementação foi associada à redução da glicação proteica, sem, no entanto, alterar a concentração da glicose sérica. Também observaram regulação negativa de 7 dos 15 genes avaliados, sugerindo que o Se pode afetar o controle glicêmico em diferentes níveis de regulação, ligados à sinalização da insulina, glicólise e metabolismo do piruvato.[57]

Os estudos conduzidos com seres humanos que relacionam o Se e o diabetes ainda são poucos e os resultados são controversos. Em uma pesquisa realizada em Singapura, com 126 homens diabéticos não

insulinodependentes, não foi encontrada relação entre o estado nutricional relativo ao Se e a incidência ou prevalência do diabetes.[53]Em outro estudo, observou-se que os valores de Se em unhas de pacientes diabéticos foram menores do que os controles não diabéticos.[104] No entanto, têm sido observadas associações positivas entre as concentrações de Se no plasma e diabetes tipo 2.[67] De maneira semelhante, em um estudo realizado com idosos chineses (n = 1856) de quatro regiões rurais, com diferentes concentrações de Se no ambiente, foi observada maior concentração de Se nas unhas dos indivíduos com diabetes.[132]

No entanto, em um estudo transversal realizado com mais de 8 mil participantes sobre o estado nutricional relativo ao Se de pacientes diabéticos, foi constatado que havia correlação positiva entre a prevalência da doença e os valores mais altos de Se encontrados no soro.[13] Com esses resultados, os pesquisadores concluíram que, para a população do estudo (adultos estadunidenses, com estado nutricional relativo ao Se adequado), não é recomendável promover a suplementação com o mineral, especialmente para os indivíduos 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 Se 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 100 µg de Se 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 as concentração de glicose plasmática após os 7,5 anos de intervenção.[26]Os efeitos antidiabético e insulinomimético atribuídos ao Se devem-se à 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 humanos.[130]

Por outro lado, estudos de intervenção associaram altas concentrações de Se plasmático ao desenvolvimento de dislipidemia, hiperglicemia e diabetes tipo 2.[13,131] Vinceti et al.,[145] em sua revisão, observaram tendência linear, com aumento de 11% no risco de desenvolver diabetes nos estudos intervencionais e esse risco é maior nas mulheres do que nos homens.

Levando-se em conta os resultados contraditórios, mais pesquisas são necessárias para que se possa elucidar o metabolismo do Se 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 Se melhorou a regulação homeostática da glicose no sangue e aumentou a atividade das enzimas glutationa peroxidase, seleproteínas S e P.[90,159]

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 da concentração de glicose no sangue.[66,158] Concentrações reduzidas de magnésio no sangue são observadas em indivíduos com diabetes tipo 2.[94] 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 concentrações reduzidas no sangue. Nesse sentido, quando ocorre melhora no estado nutricional dos pacientes em relação ao magnésio, a resposta e a ação da insulina são mais eficazes.[94]

Takaya et al.[135] discutiram em sua revisão a possível relação entre magnésio e insulina. O magnésio tem papel na ação da insulina, esse hormônio estimula a captação de magnésio pelos tecidos sensíveis à insulina. A concentração reduzida de magnésio intracelular 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 a resistência à insulina e alterar o acesso da glicose às células.

Embora o papel do magnésio na melhoria da sensibilidade à insulina não tenha sido bem estabelecido, um possível mecanismo estaria relacionado à sua capacidade de atuar como “bloqueador fisiológico natural dos canais de cálcio”.[152] Durante a depleção de magnésio, ocorre aumento de cálcio intracelular, e esse aumento pode causar um impacto negativo sobre a sensibilidade à insulina nos adipócitos e no músculo esquelético, desempenhando, assim, um papel na patogênese da síndrome de resistência à insulina.[135]

Outro possível mecanismo para a resistência à insulina é a interação do magnésio com o receptor PPAR-γ – receptor nuclear dos fatores de transcrição, que 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-1α, o qual regula as enzimas que participam da gliconeogênese no fígado, como a glicose-6-fosfatase e fosfoenol piruvato carboxilase.[102] Essa ação do magnésio como antagonista do cálcio pode ser a principal razão pela qual esse mineral pode melhorar a 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 refinados.[83]

Tem-se observado uma estreita relação entre o estado nutricional deficiente do indivíduo em relação ao Mg com o desenvolvimento do diabetes tipo 2, entretanto existem controvérsias.[75,85,125] O aumento na excreção urinária de magnésio, a baixa ingestão e a absorção prejudicada desse mineral podem esclarecer os possíveis mecanismos relacionados à deficiência de magnésio em pacientes com diabetes.[149]Foi também observada uma correlação inversa entre o aumento da excreção urinária de magnésio [44,102] e o percentual de HbA1c, e a concentração de magnésio no plasma, células mononucleares e músculo esquelético.[146]

Lima et al.[72] avaliaram 27 pacientes com diabetes tipo 2 descompensados metabolicamente e encontraram uma correlação inversa entre as concentrações 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 de a deficiência em magnésio ser apenas consequência da hiperglicemia.

Há controvérsias sobre a melhora efetiva da suplementação oral com magnésio sobre o perfil metabólico, especialmente em relação ao controle glicêmico, em pacientes diabéticos tipo 2.[142] Alguns estudos com esses pacientes[109,154] encontraram redução na concentração 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.[31,73] Essas discrepâncias de resultados podem ser devido às diferenças de sais de magnésio e doses utilizadas, ao grau de deficiência desse mineral e ao período de intervenção.

FERRO

A relação bidirecional entre o metabolismo do ferro e a homeostase da glicose tem sido cada vez mais estudada. Algumas vias do metabolismo do ferro são modificadas de acordo com a concentração sérica da glicose, enquanto a ação e secreção de insulina são influenciadas por mudanças na concentração de ferro.[38]

Alguns estudos sugerem que o aumento da concentração de ferro no soro, da resistência à insulina e da hiperglicemia estão relacionados com a elevação do risco para o desenvolvimento de diabetes.[68] Uma possível hipótese para tal relação seria a deposição direta de ferro nas células β pancreáticas, aumentando as espécies reativas de oxigênio, prejudicando a secreção de insulina.[134]

Além disso, alterações bioquímicas provenientes da diabetes estão associadas ao aumento da concentração de ferro no pâncreas. Ratos com diabetes induzido, não tratados com insulina, apresentaram maior concentração de ferro no pâncreas, que diminuiu com a administração de insulina.[68] O excesso de ferro sérico e altas concentrações de receptores de transferrina foram associados ao aumento do risco para desenvolver diabetes tipo 2.[105]

Nesse sentido, o excesso de ferro, avaliado por meio da ferritina sérica, foi relacionado com o aumento do risco para desenvolver diabetes. A ferritina tem como principal função armazenar ferro, e este, por sua vez, está envolvido com o aumento na formação de radicais livres, contribuindo para o 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 pancreáticas.[8]

A ferritina, quando em concentrações elevadas, pode afetar a homeostase da glicose, levando à resistência à insulina e alterações inflamatórias, como o aumento da concentração de proteína C-reativa.[2] Um estudo de coorte realizado na Espanha, composto 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 2.[114]

Resultados semelhantes foram encontrados na população asiática. Jung et al.,[60] ao avaliarem mais de 2.000 homens chineses, verificaram associação entre concentrações elevadas de ferritina sérica com aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2. Shi et al.[120] observaram que estoques de ferro elevados, também mensurados pela ferritina sérica, foram associados ao aumento do risco de hiperglicemia na população chinesa.

Outro fator que deve ser considerado nessa relação ferro e diabetes é a produção de hepcidina, que representa um importante papel na patogênese do diabetes tipo 2 e suas complicações. A subexpressão de hepcidina resulta em sobrecarga de ferro no organismo, o que desencadeia maior produção de espécies reativas de oxigênio, fator importante na patogênese do diabetes, mediada tanto por falha das células β quanto pela resistência à insulina. Por outro lado, o aumento da expressão da hepcidina pode resultar no aumento do sequestro intracelular de ferro, que também está associado às complicações do diabetes tipo 2.[4]

Contudo, a literatura ainda é controversa para definir se o ferro, isoladamente, é responsável por aumentar o risco de diabetes. Sun et al.[133] 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.[136] ressaltam que o excesso de ferro por si só não é preditor de diabetes, mas que essa relação foi observada em indivíduos que apresentavam maiores concentrações de glicose de jejum, gama-glutamiltransferase e gordura hepática. Tal associação também pode ser explicada por alguns fatores subjacentes, como aumento do estresse oxidativo, da resistência à insulina e da esteatose hepática.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diabetes melito está associada 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 desses pacientes, uma vez que alguns minerais e vitaminas participam indiretamente na redução do estresse oxidativo 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 recomendada nos casos de deficiências, deve ser avaliada caso a caso, com cautela, a fim de diminuir os riscos de possíveis interações não desejáveis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar MV, et al. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome. Ann. Nutr. Metab. 2007;51(5):402-6.
2. Alam F, Fatima F, Orakzai S, et al. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes. J. Pak. Med. Assoc. 2014;64(12):1389-991.
3. Al-maroof RA, Al-sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. Saudi Med. J. 2006;27(3):344-50.
4. Ambachew S, Biadgo B. Hepcidin in Iron Homeostasis: Diagnostic and Therapeutic Implications in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Acta Haematol. 2017;138:183-93.
5. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020;43supp 1:S14-S31.
6. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in Diabetes. Diabetes Care, Nova York. 2004;27supp. 1:S36-S46.
7. Argirova MD, Ortwerth BJ. Activation of protein-bound copper ions during early glycation: study on two proteins.Arch. Biochem. Biophys. 2003;420:176-84.
8. Arija V, Fernandez-cao JC, Basora J, et al. Excess body iron and the risk of type 2 diabetes. Clin. Nutr. 2002;76:390-8.
9. Bandeira VS, Pires LV, Hashimoto LL, Alencar LL, Almondes KGS, Lottenberg SA, et al. Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus. J. Trace Elem. Med. Biol. 2017;44:132-6.

10. Bahmani F, Mahsa Kia M, Asemi ASZ, Esmaillzadeh A. Effect of Selenium Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profiles in Patients With Diabetic Nephropathy. Biol. Trace Element. 2016;172(2):282-9.
11. Barman S, Srinivasan K. Zinc Supplementation Alleviates Hyperglycemia and Associated Metabolic Abnormalities in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2016;94(12):1356-65.
12. Bjørklund G, Dadar M, Pivina L, Doşa MD, Semenova Y, Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. Curr. Med. Chem. 2019. doi: 10.2174/0929867326666190902122155
13. Bleys J, Navas-acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. Diabetes Care, Nova York. 2007;30:829-34.
14. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. Treat. Endocrinol., New Zeland. 2004;3(1):41-52.
15. Brandão Neto J, et al. Lack of acute zinc effects in glucose metabolism in healthy and insulin-dependent diabetes mellitus patients. Biometals, Oxford. 1999;12:161-5.
16. Brandão Neto J, et al. Zinc kinetics in insulin-dependent diabetes mellitus patients. Biometals, Oxford. 2000;13:141-5.
17. Cam MC, Brownsey RW, McNeill JH. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin enhancing agent? Can. J. Physiol. Pharmacol., Canada. 2000;78:829-47.
18. Carvalho GB. Estudo do SNP A35C no gene da SOD-1 (rs2234694), status de zinco, padrão alimentar e risco cardiovascular em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. 2019. 152f. Dissertação [Mestrado em Ciências da Nutrição] – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.
19. Carvalho GB, Brandão-Lima PN, Maia CS, Barbosa KB, Pires LV. Zinc's role in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: a systematic review. Biometals. 2017:30(2):151-162.
20. Chang K, et al. Incresead collagen cross-linkages in experimental diabetes. Reversal by b-aminopropionitrile and D-penicillamine. Diabetes, Nova York. 1980;29:778-81.
21. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. J. Am. Coll. Nutr., Nova York. 1998;17(2):109-15.
22. Chimienti F, et al. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. J. Cell Sci. 2006;119:4199-206.
23. Chimienti F, et al. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. Diabetes. 2004;53:2330-37.
24. Cunningham J, et al. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and effect of high-dose zinc supplementation. Metabolism, Baltimore. 1994;43(12):1558-62.
25. Cunningham J, et al. Elevated plasma ceruloplasmin in insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for increased oxidative stress as a variable complications. Metabolism, Baltimore. 1995;44(8):996-9.
26. Czernichow 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. Am. J. Nutr. 2006;84(2):395-9.
27. Dubyak GR, 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. 1980;255:5306-12.
28. Eaton JW, Qian M. Interactions of copper with glycated proteins: possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. Mol. Cell. Biochem. 2002;234:135-42.
29. Eaton JW, Qian M. Glycochelates and the etiology of diabetic peripheral neuropathy. Free Radic. Biol. Med. 2000;28:652-56.
30. Egefjord 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. 2009;9:7.
31. Eibl NL, et al. Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replace- ment therapy. Diabete Care. 1995;18:188-92.
32. Elberg G, et al. Vanadate activates membranous non receptor protein tyrosine kinase in rat adipocytes. Diabetes. 1997;46:1684-90.
33. Evert AB, et al. Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019;42:731-54.
34. Failla ML, Kiser RA. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metais in experimental diabetes. J. Nutr., Bethesda. 1981;111:1900-9.
35. Failla ML, Kiser RA. Hepatic and renal metabolism of copper and zinc in the diabetic rat. Am. J. Physiol., Bethesda. 1983;244:E115-121.
36. 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. 1996;45:1084-92.
37. 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. 1995;49:282-8.
38. Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms Linking Glucose Homeostasis and Iron Metabolism Toward the Onset and Progression of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015 Nov;38(11):2169-76.
39. Fields M, et al. The interaction of type of dietary carbohydrates with copper deficiency. Am. J. Clin.Nutr., Bethesda. 1984;39(2):289-95.
40. Flekac M, Skrha J, Hilgertova J, et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutase and catalase in diabetes mellitus. BMC Med. Genet. 2008;9(30).

41. Forsberg L, Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. Arch. Biochem. Biophys. 2001;389:84-93.
42. Fukunaka A, Fujitani Y. International Journal of Molecular Sciences Review Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(2):476; doi:10.3390/ijms19020476.
43. Garg VK, et al. Hypozincemia in diabetes mellitus. J. Assoc. Phys. India, Bombaim. 1994;42:720-1.
44. Ghattas MH, Abo-Elmatty DM. Associação de marcadores polimórficos dos genes da superóxido dismutase e catalase com tipo 2 diabetes mellitus. DNA Cell. Biol. 2012;31:11.
45. Godin DV, et al. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. Mol. Cell. Biochem. Haia. 1988;84:223-31.
46. Goldwaser I, et al. Insulin-like effects of vanadium: basic and clinical implication. J. Inorg. Biochem. 2000;80:21-5.
47. Gomot MJ, et al. Effect of acute zinc deficiency on insulin receptor binding in rat adipocytes. Biol. Trace Elem. Res., Clifton. 1992;32:331-5.
48. Grant PT, et al. Differences in the nature of the interaction of insulin and pro-insulin with zinc. Biochem. J., Londres. 1972;126:433-40.
49. Grieco GE, Brusco N, Licata G. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:6358.
50. Gugliucci A, et al. Susceptibility to copper-enhanced autoxidation of VLDL+LDL fractions from diabetic patients. Biochem. Mol. Biol. Int., Marrickville. 1994;32(1):139-47.
51. Gupta, R. et al. Oral zinc therapy in diabetic neuropathy. J. Assoc. Physicians India. v. 46, n.11, p.939-42, 1998.
52. Halim D, et al. Serum mineral changes in alloxan diabetes before and after treatment with some hypoglycemic drugs. Z. Ernährungswiss Suppl. 1977;16(1):39-43.
53. Hughes K. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. Atherosclerosis. 1998;136:25-31.
54. 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. 2007;32(4):723-35.
55. IOM – Institute of Medicine. DRIs – Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenium, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2002. p. 442-501.
56. Iqbal S, Qais FA, Alam MM, Naseem I. Effect of glycation on human serum albumin–zinc interaction: a biophysical study. J. Biol. Inorg. Chem. 2018;23(3):447-58. doi:10.1007/s00775-018-1554-8
57. Jablonska E, Reszka E, Gromadzinska J, Wieczorek E, Krol MK, Raimondi, S, et al. The Effect of Selenium Supplementation on Glucose Homeostasis and the Expression of Genes Related to Glucose Metabolism. Nutrients. 2016;8(12).
58. Jansen J, Karges W, Rrink L. Zinc and diabetes – clinical links and molecular mechanisms. J. Nutr. Biochem. 2009;20:399-417.
59. Jing YL, et al. SLC30A8 polymorphism and type 2 diabetes risk: evidence from Study groups. Nutr. Metab. Cardiovasc. 2010.
60. Jung CH, Lee MJ, Hwang JY, 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. 2013;8:1-7.
61. 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., Bangcoc. 1995;78(7):344-9.
62. Kiilerich S, et al. Zinc absorption in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed by whole-body counting technique. Clin. Chim. Acta, Amsterdã. 1990;189:13-8.
63. King JC, et al. Daily variation in plasma zinc concentration in women fed meals at six-hour intervals. J. Nutr., Bethesda. 1994;124:508-16.
64. Kinlaw WB, et al. Abnormal zinc metabolism in tipe II diabetes mellitus. Am. J. Med., Nova York. 1983;75:273-7.
65. Klevay LM, et al. Decreased glucose tolerance in two men during experimental copper depletion. Nut. Rep. Int., Los Altos. 1986;33(2):371-9.
66. Kobrin SM, Goldfarb S. Magnesium deficiency. Semin. Nephrol. 1990;10:525-35.
67. Kohler LN, Florea A, Kelley CP, Chow S, Hsu P, Batai K, et al. Higher Plasma Selenium Concentrations are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes. J. Nutr. 2018;148 (8):1333-40.
68. Kroåniak M, Kowalska J, Francik R. Effects of vanadium complexes supplementation on V, Cu, Mn, K, Fe, Zn, and Ca concentration in STZ diabetic rats pancreas. Acta Pol. Pharm. Drug Res. 2014;71(4):583-92.
69. Kruse-Jarres JD, Rükgauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. J. Trace Elem. Med. Biol. 2000;14(1):21-7.
70. Li YV. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. Endocrine. 2014;45:178-89.
71. Liang Q, et al. Overexpression of metallothionein reduces diabetic cardiomyopathy. Diabetes. 2002;51(1):174-81.
72. Lima M, et al. Deficiência de magnésio e resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2005;49(6):959-63.
73. Lima M, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. Diabetes Care. 1998;21:682-6.

74. Lin CC, Huang HH, Hu CW, et al. Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus. J. Trace Elem. Med. Biol. 2014;28(1):18-22.
75. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. Diabetes Care. 2004;27:134-40.
76. Lowe J, Taveira-da-Silva R, Hilário-Souza E. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. IUBMB Life. 2017;69(4):255-62. doi:10.1002/iub.1614
77. Lowry JR, et al. Uptake of radiozinc by normal and diabetic rat pancreas. Science, Washington. 1954;119:219.
78. Luo Y-Y, Zhao J, Han X-Y, Zhou X-H, Wu J, Ji L-N. Relationship Between Serum Zinc Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. Chin. Med. J. 2015;128(24):3276-82. doi:10.4103/0366-6999.171357.
79. Madia AM, et al. Changes in lung lysil oxidase activity in streptozotocin-diabetes and in starvation. Biochim. Biophys. Acta, Amsterdã. 1979;585:481-7.
80. Marreiro DN, et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. Biol. Trace Elem. Res. 2006;112(2):109-18.
81. Marreiro DN, Martins MPSC, Sousa SSR, Ibiapina V, Torres S, Pires LV, et al. Urinary Excretion of Zinc and Metabolic Control of Patients With Diabetes Type 2. Biol. Trace Elem. Res. Winter 2007;120(1-3):42-50.
82. Maske H, Germany M. Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans. Diabetes, Nova York. 1957;6:335-41.
83. Mccarty MF. Magnesium may mediate the favorable impact of whole grains on insulin sensitivity by acting as a mild calcium antagonist. Med. Hypotheses. 2005;64(3):619-27.
84. Mcdermott BM, 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. 1995;6:638-43.
85. Mckeown NM, 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. 2002;76:390-8.
86. Mehdi MZ, et al. Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. Cell. Biochem. Biophys. 2006;44:73-81.
87. Mocchegiani E, et al. Zinc-dependent low thymic hormone level in type I diabetes. Diabetes, Nova York. 1989;38(2):932-7.
88. Moustafa SA. Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004;201(2):149-55.
89. Mueller K, Wolf NM, Pallauf J. Selenium and diabetes: an enigma? Free Radical Res. 2009;43(11):1029-59.
90. Navarro-Alarcón M, López-Martinéz MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. Sci. Tot. Environm., Netherlands. 2000;24:347-71.
91. Noto R. Study of cupremia in a group of elderly diabetics. Acta Diabetol., Berlim. 1983;20:81-5.
92. Pai LH, Prasad AS. Cellular zinc in patients with diabetes mellitus. Nutr. Res., Nova York. 1988;8:889-97.
93. Panduru NM, Cimponeriu D, Cruce M, et al. Association of +35A/C (intron3/ exon3) polymorphism in SOD1-gene with diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Rom. J. Morph. Embryol. 2010;51(1):37-41.
94. Paolisso G, et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. Am. J. Clin. Nutr. 1992;55:1161-7.
95. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Alterações metabólicas e funcionais do zinco em diabetes mellitus. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo. 1998;42(6):422-30.
96. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Avaliação de Zn e Cu em diabéticos insulino-dependentes. Rev. Paul. Pediatr., São Paulo. 1995;13supl.1:27.
97. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, Nova York. 1999;22(2):362-3.
98. Pedrosa LFC, et al. Evaluation of zinc in children with type 1 diabetes mellitus. In: Roussell AM, et al. (eds.). Trace elements in man and animals. Nova York: Klumer Academic/Plesnum Publishers; 2000. p. 511-3.
99. 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. 2015;132:101-7.
100. Prasad AS, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. J. Clin. Invest., Nova York. 1998;82:1202-10.
101. Prohaska JR. Biochemical changes in copper deficiency. J. Nutr. Biochem., Stoneham. 1990;1:452-61.
102. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. Endocr. Rev. 2003;24:78-90.
103. Qiu Q, Zhang F, Zhu W, Wu J, Liang M. Copper in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review of Plasma and Serum Studies. Biol. Trace Elem. Res. May 2017;177(1)53-63.
104. Rajpathak S, Rimm E, Morris S, et al. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes, J. Am. Coll. Nutr. Nova York. 2005;24(4):250-6.
105. Rajpathak SN, Wylie-Rosett J, Gunter MJ, et al. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2009;11:472-91.
106. Rausher AM, et al. Zinc metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. J. Trace Elem. Med. Biol., Nova York. 1997;11:65-70.
107. 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. 1983;38(2):214-22.

108. 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. 2015;54:3788-96.
109. 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. 2003;26:1147-52.
110. Rohn RD, et al. Magnesium, zinc and copper in plasma and blood cellular components in children with IDDM. Chim. Clin. Acta, Amsterdã. 1993:21-8.
111. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, et al. Zinc as a potential coadjuvant in therapy for type 2 diabetes. Food Nutr.Bull. 2013;34(2):215-21.
112. Sakurai H. A new concept: the use of vanadium complexes in the treatment of diabetes mellitus. Chem. Record. 2002;2:237-48.
113. Salgueiro MJ, et al. Is there a need of zinc supplementaion in diabetes mellitus patients? Biol. Trace Elem. Res., Clifton. 2001;81:215-28.
114. Salomaa V, Havulinna A, Saarela O, et al. Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. PLoS ONE. 2010;5 e10100.
115. Salonen JT, et al. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Filand. Am. J. Epidemiol., Baltimore. 1991;134:268-76.
116. Scott DA, Fisher AM. The insulin and zinc content of normal and diabetic pancreas. J. Clin. Invest., Nova York. 1938;17:725-8.
117. Sena KCM, et al. Efeito da suplementação com zinco sobre a zincúria de pacientes com diabetes tipo 1. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo. 2003;47(5).
118. Sena KCM, et al. Effects of zinc supplementation in patients with type 1 diabetes. Biol. Trace Elem. Res. 2005;105:1-9.
119. 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. 2003;237:3-11.
120. 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. 2010;13:1319-27.
121. Simon SF, Taylor CG. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in DB/DB mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Nova York. 2001;226:43-51.
122. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. Acta Med. Scand. 1988;224:461-6.
123. Sladek R, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2007;445:881-5.
124. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. Q. J. Med., England. 2008;101:351-8.
125. Song Y, et al. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2004;27:59-65.
126. Song Y, et al. Zinc and the diabetic heart. Biometals. 2005;18(4):325-32.
127. Srivastava AK. Anti-diabetic and toxic effects of vanadium compounds. Mol. Cell. Biochem. 2000;206:177-82.
128. Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. Diabet. Med., England. 2005;22:2-13.
129. Stapleton SR. Selenium: an insulin-mimetic. Cell. Mol. Life Sci., Switzerland. 2000;57:1874-9.
130. Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, et al. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolismo. J. Clin. Biochem. Nutri. 2011;48(5):40-5.
131. Stranges S, et al.Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. Ann. Intern. Med. 2007;147(4):217-23.
132. Su LQ, Jin YL, Unverzagt FW, Cheng YB, Hake AM, Ran L, et al. Nail Selenium Level and Diabetes in Older People in Rural China. Biomed. Environ. Sci. 2016;29(11):818-24.
133. 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. 2013;143(9):1459-65.
134. Sundara S, Muhammed G, Vivian A, et al. The Role of Iron in Diabetes and Its complications. Diabetes Care. 2007;30(7):1926-33.
135. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res. 2004;17:126-36.
136. Targher G, Franchini M, Montagnana M, et al. The role of iron in diabetes and its therapy. Diabete Care. 1995;18:188-92.
137. Tarui S. Studies on zinc metabolism.Effects of the diabetic state on zinc metabolism. Endocrinol. Jpn., Tóquio. 1963;10:9-15.
138. Thompson KH, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I. J. Inorg. Biochem. 2006;100:1925-35.
139. Tobia MH, 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. 1998;63:205-13.
140. Treviño S, Díaz A, Sánchez-Lara E, Sanchez-Gaytan BL, Perez-Aguilar JM, González-Vergara E. Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. Biological Trace Element. 2018.

141. 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. 1994;92(4):313-21.
142. Verma H, Garg R. Effect of Magnesium Supplementation on Type 2 Diabetes Associated Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Hum. Nutr. Diet. 2017;30(5):621-33.
143. Viktorínováa A, Tošerováb E, Križkob M, et al. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Metab. Clini. Exp. 2009(58):1477-82.
144. Vim MB, et al. Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation. Ann. NY Acad Sci. 2001;928:48-53.
145. Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium Exposure and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur. J. Epidemiol. 2018;33(9)789-810.
146. Waanders F, Dullaart RPF, Vos MJV, Hendriks SH, Harry van Goor, Bilo HJG, et al. Hypomagnesaemia and Its Determinants in a Contemporary Primary Care Cohort of Persons with Type 2 Diabetes. Endocrine. 2019.
147. Wachnik A, et al. Hepatic lipid peroxidation in copper deficient rats. Nutr. Rep. Int., Los Altos. 1989;40(1):181-7.
148. Walter RM, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. Diabetes Care, Nova York. 1991;14(11):1050-6.
149. Wälti MK. Measurement of magnesium absorption and retention in type 2 diabetic patients with the use of stable isotopes. Am. J. Clin. Nutr. 2003;78(3):448-53.
150. Wang J, et al. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. Circulation. 2006;113(4):544-54.
151. Wastney ME, House WA. Development of a compartmental model of zinc kinetics in mice. J. Nutr. 2008;138(11):2148-55.
152. Williams NR, et al. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. Analyst, Londres. 1995;120:887-90.
153. Xu J, Zhou Q, Liu G, Tan Y, Cai L. Analysis of serum and urinal copper and zinc in Chinese Northeast population with the prediabetes or diabetes with and without complications. Oxid. Med. Cell. Longev. 2013:1-11. doi:10.1155/2013/635214
154. Yokota K, et al. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. J. Am. Coll. Nutr. 2004;23:506S-9S.
155. Zargar AH, et al. Copper, zinc and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. Postgrad. Med., Oxford. 1998;74(877):665-8.
156. Zargar AH, et al. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. Saudi Med. J., Riad. 2002;23(5):539-42.
157. Zhang S, Liu H, Amarsingh GV, Cheung CC, Hogl S, et al. Diabetic cardiomyopathy is associated with defective myocellular copper regulation and both defects are rectified by divalent copper chelation. Cardiovasc. Diabetol. 2014;13:100.
158. Zhao B, Deng H, Li B, Chen L, Zou F, Hu L, et al. Association of Magnesium Consumption With Type 2 Diabetes and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Pooled Study With Trial Sequential Analysis. Diabetes Metab. Res. Rev. 2019.
159. Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes – evidence from animal studies. Free Rad. Biol. Med. 2013;65:1548-56.
160. Ziouzonkova O, et al. Copper can promote oxidation of LDL by markedly different mechanisms. Free Rad. Biol. Med., Nova York. 1998;24:607-23.

CAPÍTULO **45**

Minerais e doença cardiovascular

Roberta Soares Lara
Karla Cristina Nogueira Maciel
Maritsa Carla de Bortoli

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é classificada como um grupo de doenças que inclui o coração e os vasos sanguíneos, manifestada por angina, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Essas doenças representam a maior causa de morbidade e mortalidade na sociedade ocidental atualmente. A atualização da American Heart Association (AHA), de 2016, relatou que aproximadamente 15,5 milhões de pessoas com 20 anos ou mais de idade, nos Estados Unidos, apresentam doenças arteriais coronarianas. No Brasil, a taxa anual de mortalidade por DCV pode chegar a 300 mil, de acordo com o Ministério da Saúde.[3,14]

DCV é uma doença multifatorial com etiologia complexa,[4] cujos principais fatores de risco incluem hereditariedade, gênero, tabagismo, pressão sanguínea elevada, obesidade, excesso de gordura corporal (*overfat*), uso crônico de medicamentos e sedentarismo. Tais desordens são frequentemente associadas com resistência à insulina, desequilíbrio lipídico e outros distúrbios no metabolismo, constituindo a chamada síndrome metabólica, uma combinação de fatores de risco cardiovasculares que favorecem a doença cardiovascular.[6] Os maiores fatores de risco para progressão dos agravos cardíacos são concentrações plasmáticas elevadas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de triglicérides, associadas a concentrações diminuídas de lipoproteínas de alta densidade (HDL). O diabetes e a resistência à insulina também são fatores multifatoriais e de risco, uma vez que, nesses pacientes, a possibilidade de doença arterial coronariana é de 3 a 5 vezes maior que em não diabéticos.[7]

A doença cardiovascular, sobretudo uma de suas principais formas, a doença arterial coronariana (DAC), é considerada uma das principais doenças do século 21 por sua morbidade e mortalidade.[7] A DAC caracteriza-se pela insuficiência de irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias, sendo relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo, desencadeado pela presença de placas ateroscleróticas, o que resulta em estreitamento arterial (estenose) significativo, diminuindo assim a chegada do oxigênio ao coração.[17]

Os avanços científicos evoluíram quanto à fisiopatologia da aterosclerose. Por muito tempo, esta foi considerada simplesmente como resultante de um acúmulo de lipídios na parede arterial, contudo, nas últimas duas décadas, o aumento de estudos no campo vascular tem possibilitado o conhecimento de novos mecanismos relacionados à definição inicial da doença aterosclerótica.[2] Os fatores de risco responsáveis pela formação de placas aterogênicas são relacionados diretamente ao estilo de vida moderno (dieta aterogênica, sedentarismo, obesidade, tabagismo, etilismo), associados à hipertensão arterial, à hipertrigliceridemia, às baixas concentrações de HDL-c e altas de LDL-c oxidado, às alterações nos valores de homocisteína, de proteína C reativa ultrassensível (PCR-us), do fator VII de coagulação e do ativador tecidual do plasminogênio.[2]

Caracterizada por uma inflamação crônica da parede da artéria e consequente formação de placas, a aterosclerose tem como principal fator desencadeante a ativação de diferentes células do sistema imune inato, envolvidas diretamente na gênese do depósito das substâncias constituintes dessas placas, principalmente de

lipídios, cálcio e células inflamatórias. As lesões ateroscleróticas são uma série de respostas celulares e moleculares específicas e dinâmicas, de caráter totalmente inflamatório.

Em pacientes com maior susceptibilidade, as placas de ateroma se desenvolvem por meio da influência de condições que traumatizam o endotélio, como envelhecimento, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes e obesidade. O processo inflamatório aumenta não só a formação de lesões ateroscleróticas, mas também potencializa o risco de hipertensão e diabetes tipo 2, promovendo elevação da concentração de citocinas, o que está relacionado ao recrutamento de monócitos e infiltração de macrófagos na parede arterial. O principal marcador dessa condição no organismo é a PCR-us. A presença de hipertensão também se relaciona com o aumento do estresse oxidativo e consequente desencadeamento do processo inflamatório na parede dos vasos.[2]

Os produtos de glicação avançada (AGEs) são os que mais se relacionam à gênese da placa e também podem ser acumulados nas lesões. Esses produtos, comuns na hiperglicemia, são mediadores de lesão endotelial, inflamação e alterações lipídicas – como a oxidação da LDL-c. É nessa condição em que ocorre a oxidação da molécula de LDL colesterol que os macrófagos envolvidos na formação da placa ativam seus receptores *scavenger* para captação de LDL-c oxidada, tornando-se células espumosas posteriormente. Ocorre, também, a chamada estimulação pelos AGEs, da expressão do gene para MCP-1, da molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão da célula vascular 1 (VCAM-1) e PAI-1. Esses eventos desencadeiam o recrutamento de células inflamatórias para a parede dos vasos, além de interferir na produção de óxido nítrico (•NO), por diminuição da atividade da enzima óxido nítrico sintase, reduzindo a vasodilatação.[2,13]

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. Nos locais em que as placas fazem protrusão no fluxo sanguíneo, o caráter áspero de suas superfícies provoca a formação de coágulos, com consequente desenvolvimento de trombos ou êmbolos, os quais podem bloquear subitamente todo o fluxo sanguíneo na artéria.[24] A constrição provocada pelas placas fibrosas pode resultar em estagnação do fluxo sanguíneo, fator que tende a reduzir a oferta de sangue aos tecidos. Uma vez formado, é possível que o coágulo se locomova pela corrente sanguínea e bloqueie uma artéria no coração ou no cérebro.[24]O infarto agudo do miorcárdio é o maior evento acometido por esse bloqueio de fluxo sanguíneo, sendo uma 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 infarto.[9]

SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A síndrome metabólica (SM) é considerada um problema de saúde pública em ambos os gêneros, em razão de sua alta prevalência. Sua definição se dá pela série de fatores de risco, normalmente associados à resistência à insulina e à deposição de gordura na região abdominal. Esses fatores estão interligados por aspectos bioquímicos, fisiológicos, clínicos e metabólicos, aumentando diretamente o risco de desenvolver diabetes tipo 2 (DM2) e DCV. A incidência varia em diferentes populações de acordo com etnia, idade, gênero e região (urbana ou rural). A International Diabetes Federation (IDF) destacou que um quarto da população adulta mundial é portadora dessa síndrome.[2]

A intervenção dietética é essencial na prevenção e no controle de DCV. Atua na modulação, em nível celular, de processos inflamatórios, formação plaquetária e, eventualmente, ruptura dessas placas. Dessa forma, a dieta pode oferecer oportunidades eficientes para redução do risco das doenças cardiovasculares.[9]

Estudos recentes e diretrizes de políticas de saúde pública têm enfatizado a importância da ingestão de frutas e vegetais, fontes dietéticas de vitaminas, minerais e fitoquímicos, como uma das estratégias significativas na redução de fatores de risco cardiovascular,[9,26] os quais incluem inflamação subclínica e obesidade. Os elementos como cálcio, magnésio, selênio, cromo, cobre, zinco, cádmio, chumbo e vanádio são os principais minerais envolvidos na modulação das DCV. 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 cardiovascular.[12,26]

TECIDO ADIPOSO E INFLAMAÇÃO

A inflamação, a obesidade e a resistência à insulina se manifestam em conjunto e contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estudos comprovam a relação entre os marcadores inflamatórios e a disfunção endotelial.[12,26] O tecido adiposo libera substâncias pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a interleucina- 6 (IL-6) e a resistina, além de substâncias anti-inflamatórias, como a adiponectina. A intervenção dietética é fundamental para buscar o equilíbrio entres esses biomarcadores, a fim de prevenir mudanças na função cardiovascular.[12]

Assim como as vitaminas, determinados 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 membranas. O controle dessas funções depende da integridade do sistema enzimático, que necessita da ingestão adequada de elementos, como selênio, zinco, cobre e manganês.[21]

A ingestão inadequada desses micronutrientes pode propiciar a proliferação de espécies reativas de oxigênio ou radicais livres. 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 correlacionados à etiologia de doenças crônicas e envelhecimento tecidual precoce. No entanto, os organismos vivos possuem mecanismos de autoproteção dos efeitos potencialmente nocivos dos radicais livres.[21] O excesso na produção de radicais livres de oxigênio pode mudar conforme a concentração local de LDL, e o efeito prejudicial desse excesso pode ser modulado com o uso de substâncias antioxidantes. Essas evidências sugerem que disfunções celulares na aterosclerose são dinâmicas e podem ser modificadas rapidamente com intervenção. Entretanto, alguns desequilíbrios, plasmáticos ou celulares, na concentração de alguns minerais (por exemplo, ferro e cobre), podem contribuir para um ambiente pró-oxidante e aterogênico.

BIODISPONIBILIDADE DE MINERAIS NAS DCV

Ferro

O estresse oxidativo é uma reação contínua que pode comprometer o metabolismo celular e tecidual. As células normalmente apresentam 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 na concentração 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 ferrossulfuradas.[15,25]

O ferro é um componente-chave para catalisar a produção de radicais reativos e potencializar o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica. Esses dois fatores têm sido associados a diversas patologias, incluindo a aterosclerose. O excesso de ferro vem sendo associado a um fator de risco potente para doença arterial coronariana (DAC), especialmente para infarto agudo do miocárdio (IAM). Evidências apoiam essa relação com as lesões ateroscleróticas que comprometem a função cardiovascular.[25]

Acredita-se que o ferro esteja envolvido ativamente no dano do endotélio mediado pelos radicais livres, pela reação de Fenton entre Fe^{2+} e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila (OH).

O ferro extracelular pode ser liberado da transferrina, a principal das proteínas plasmáticas ligantes do mineral, mas também da lactoferrina, ferritina e hemossiderina. Uma vez que as células endoteliais possuem receptores para a transferrina, o ferro armazenado é liberado e pode levar à formação do radical hidroxila na proximidade da superfície endotelial. A liberação do ferro da transferrina pelo endotélio potencializa a citotoxicidade dos radicais livres, apresentando relação com LDLs oxidadas. A peroxidação lipídica celular mediada pelo ferro rompe a integridade endotelial e, como resultado, desmembra a barreira funcional do endotélio. O excesso no estoque de ferro e a alta ingestão dietética podem estar associados com o aumento do risco de infarto agudo do miocárdio.

A inflamação exerce um importante papel no desenvolvimento da aterosclerose e das DCVs. Estudos mostraram que o aumento nos índices inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), são responsivos às reservas de ferro. Em estudo[11], o modelo estatístico mostrou que, quando a concentração sérica de ferritina

foi utilizada como variável independente, participantes com maior concentração de ferritina também apresentaram maior concentração de PCR. Por outro lado, em outro estudo, os autores puderam perceber que a PCR apresentava correlação significativa com o LDL-c. Essa associação pode ser explicada pela peroxidação lipídica desencadeada por meio da interação dos lipídios com o ferro e do aumento do estresse oxidativo, promovendo inflamação crônica.[11]

Cobre

A concentração dos íons cobre pode aumentar com o estresse oxidativo, sobretudo pela sua liberação com a degradação da ceruloplasmina por proteases ou exposição a radicais livres.[1]

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 polinsaturados das membranas. Entretanto, a SOD reduz esses radicais a peróxidos de hidrogênio, que podem ser, posteriormente, metabolizados pela glutationa 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 lipídica e parece estar intimamente associada ao processo inflamatório subclínico com aumento das concentrações de leucócitos. Por essa razão, tanto o excesso quanto a deficiência nesse mineral no plasma parecem ser aterogênicos.

A doença cardiovascular e as altas concentrações de cobre podem ser diretamente associadas, pelo efeito direto sobre o endotélio vascular, ou indiretamente, por meio do metabolismo das lipoproteínas. Os íons de cobre são capazes de converter o superóxido e o peróxido de hidrogênio para radical hidroxila altamente nocivo, que pode danificar o endotélio. Um estudo avaliou a relação entre as concentrações séricas do cobre e a progressão da aterosclerose.[1]

A oxidação é uma via importante na patogênese da doença coronariana, por meio da oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e formação de radicais livres. O cobre é o micronutriente essencial para enzimas que catalisam reações de oxidação-redução, e foi detectado maior concentração sérica de cobre em pacientes com aterosclerose comparados com um grupo controle normal.[1]

A deficiência em cobre também pode comprometer os sistemas antioxidantes endógenos e prejudicar a modulação do estresse oxidativo, uma vez que esse mineral atua como cofator de enzimas antioxidantes.

Selênio

O selênio é um elemento traço essencial, com ação antioxidante, envolvido na proteção dos tecidos contra os efeitos do estresse oxidativo via enzima glutationa peroxidase (GPx). Nesse contexto, é um micronutriente que pode ser protetor contra a doença cardiovascular, devido à capacidade da GPx em combater as modificações oxidativas dos lipídios e reduzir a agregação plaquetária, 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 coagulação. A deficiência de selênio levaria ao aumento do dano causado por hidroperóxidos lipídicos, aumentando a suscetibilidade de oxidação de LDL.[5]

O estado nutricional adequado em selênio é essencial, enquanto a deficiência desse elemento pode causar danos significativos na função cardíaca. Um número crescente de estudos tem evidenciado a ampla gama de funções dependentes de selênio e elucida as complexas e múltiplas interações fisiológicas e fisiopatológicas do selênio e das selenoproteínas.[5]

Apesar de a literatura científica ter apresentado um papel potencial para o selênio no desenvolvimento e na progressão de doenças cardiovasculares, os estudos observacionais e intervencionistas com suplementação desse nutriente ainda necessitam de maior comprovação. Uma revisão recente demonstrou o conhecimento atual do papel do selênio e de selenoproteínas no corpo humano e sua ação funcional no sistema cardiovascular[5].

O selênio foi descrito como um biomarcador na doença coronariana, e a importância da sua suplementação foi evidenciada para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca[5]. As relações entre o consumo de selênio e o *status* relacionado à função cardíaca, em particular cardiomiopatia, isquemia miocárdica, infarto e lesão de reperfusão, foram revisadas.[5] A função antioxidante do selênio se relaciona com a redução

de H_2O_2 e peróxidos liberados das células, conhecidos pelo dano às células vasculares, em particular as endoteliais. Esse dano aumenta a captação das LDLs nas paredes dos vasos e potencializa a formação dos peróxidos capazes de inibir a formação das PGI2, provavelmente pela inibição da atividade da cicloxigenase, o que promoveria a formação da placa aterosclerótica.[5]

Em geral, a família das GPx pertence às selenoproteínas caracterizadas no contexto da biologia cardiovascular. Experimentos realizados que focalizaram a importância da deficiência de selênio no desenvolvimento de doenças cardiovasculares confirmaram que a associação entre baixa ingestão de selênio e patologias cardiovasculares pode favorecer o aumento do estresse oxidativo e suas consequências fisiológicas. Estudos realizados em modelos animais, utilizando diferentes dosagens e fórmulas de selênio, revelaram sua função crucial na neutralização de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, minimizando a lesão do órgão após isquemia cardíaca.

Lu et al. forneceram a primeira evidência de que a selenoproteína K contribui para mecanismos de defesa antioxidante em cardiomiócitos, comprovando assim a eficácia da modelação dietética de selênio na alimentação e suplementação de qualidade.[19]

Segundo estudos prospectivos atuais de alta qualidade, o baixo estado nutricional do indivíduo relativo ao selênio, definido como deficiência real de selênio ou baixas concentrações de selênio sérico, é considerado um fator de risco para DCV. Entretanto, ensaios clínicos que utilizaram a suplementação de selênio ainda são inconclusivos.

Em uma revisão sistemática e metanálise da literatura, após agregar 14 estudos com 17.776 pacientes, os autores encontraram correlação inversa estatisticamente significativa entre as concentrações de selênio e a incidência de doença arterial coronariana aterosclerótica.[10] Em 2014, outra metanálise realizada com a seleção de 12 estudos e mais de 19.000 participantes não encontrou efeito significativo da suplementação de selênio na mortalidade relacionada à DCV. Os autores ainda encontraram uma redução significativa nos valores de VLDL.

Dados do estudo francês de suplementação multicêntrica com vitaminas e minerais (SU.VI.MAX) mostraram que a suplementação de 100 μg/dia[14] de selênio foi associada a maiores concentrações de triglicérides e menor de HDL.[16]

Zinco

O zinco é um oligoelemento essencial com atividade antioxidante e com funções relacionadas ao metabolismo energético. Estudos mostram que o zinco apresenta um papel regulador em diversas vias de sinalização, incluindo a potencialização da leptina e sinalização de insulina. O envolvimento do zinco na imunidade tem sido demonstrado de forma consistente em estudos celulares, especialmente para doenças autoimunes, incluindo esclerose múltipla e diabetes melito (DM) tipo 1, além de doenças cardiovasculares. Estudos recentes de associação genômica identificaram a importância do transportador de zinco (ZnT8; SLC30A8) e o *status* do zinco na patogênese e manejo do DM tipo 2. Algumas metanálises de ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com DM tipo 2 revelaram melhora nas medidas de controle glicêmico e dislipidemia após a suplementação de zinco.[8]

Evidências epidemiológicas demonstraram os efeitos do dano ao miocárdio causado pelos radicais livres. A SOD, enzima dependente de zinco, catalisa a dismutação do O_2 para H_2O_2. A 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.[27]

O zinco, o selênio e o cobre são estudados na patogênese e na expressão fisiopatológica da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e de outras doenças cardiovasculares, como angina, arritmias e hipertensão arterial, por apresentarem um balanço interativo entre eles.

Um estudo recente[27] explorou a relação entre as concentrações séricas de zinco e a ICC utilizando uma abordagem de metanálise. As bases de dados foram pesquisadas para relatos sobre a associação entre concentrações séricas de zinco e ICC até 2016. Foram avaliados 12 relatos com 1.453 sujeitos de 27 estudos caso-controle. No geral, a análise agrupada indicou que os pacientes com IC tinham menores concentrações de zinco que os controles. Além disso, quando subgrupos foram estratificados segundo IC, observou-se que pacientes com cardiomiopatia idiopática (CMDI) apresentavam concentrações de zinco mais baixas do que

os controles, com exceção dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica (ICM). Os autores concluíram que existe associação significativa entre baixas concentrações séricas de zinco e IC.[27]

Magnésio

O magnésio (Mg) é um mineral essencial para a saúde humana, sendo o quarto elemento mais abundante no organismo. Está envolvido em importantes processos metabólicos, incluindo reações bioquímicas dependentes de ATP, síntese de DNA, expressão de RNA, sinalização celular em nível muscular e nervoso e controle da glicose e pressão arterial (PA).[22]

Uma revisão recente[22] teve como objetivo resumir evidências científicas sobre as associações entre o consumo de Mg e os principais fatores de risco cardiovascular (CV) e DCV. A avaliação de diferentes ensaios clínicos demonstrou que a alta ingestão de Mg está associada a menor risco CV (principalmente síndrome metabólica, diabetes e hipertensão), acidente vascular cerebral e doença cardiovascular. Concentrações mais elevadas de Mg circulante foram associadas a menor risco de DCV, principalmente cardiopatia isquêmica e doença coronariana.[22]

A hipertensão arterial é considerada um importante fator de risco para a disfunção endotelial e um passo essencial na patogênese da aterosclerose que pode levar à doença arterial coronariana (DAC). O Mg está envolvido em processos bioquímicos e celulares essenciais para regular a função CV, atuando na modulação do tônus muscular liso vascular e da função endotelial. Estudos observacionais e ensaios clínicos avaliaram a relação entre o Mg dietético e os biomarcadores da função endotelial. Em um estudo transversal com 657 mulheres do NHS, em análises de regressão linear ajustadas por idade, o consumo de Mg foi inversamente associado às concentrações plasmáticas de E-selectina e molécula de adesão intercelular solúvel 1 (sICAM-1). Após avaliação adicional de parâmetros relacionados à prática de atividade física, tabagismo, uso de álcool, uso de hormônios na pós-menopausa e IMC, a ingestão dietética de Mg permaneceu inversamente associada à E-selectina.[23]

Meio ambiente e contaminantes

Evidências epidemiológicas e experimentais recentes[20] apontam o papel do chumbo e do cádmio, metais ambientais difusos, no desenvolvimento de doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica. Em estudos com animais[20], o chumbo e o cádmio tiveram influência na indução da aterosclerose aórtica. Múltiplos metais (como alumínio, chumbo e cádmio) podem induzir estresse oxidativo, um dos principais mecanismos relacionados aos efeitos aterogênicos em potencial. Especificamente, esses metais podem produzir radicais reativos, reduzir as concentrações de glutationa e outras proteínas com grupos sulfidrila e ligar enzimas envolvidas no balanço redox.[20]

Alguns metais também podem alterar as funções vasculares endócrinas e endoteliais, além de reagirem com enzimas envolvidas no metabolismo do ácido cítrico e em vias de modificação de histonas, resultando em estado de metilação de DNA anormal ao longo do genoma e alterações na expressão gênica. Portanto, a aterogenicidade dos metais não se restringe apenas ao chumbo e ao cádmio.[20]

A maioria dos estudos ocupacionais ainda são limitados em sua capacidade de relacionar a influência dos metais nas doenças cardiovasculares. Mais estudos deverão ser realizados para comprovação científica em humanos.[20]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagheri B, et al. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. Niger. Med. J. 2015 Jan-Feb;56(1):39-42.
2. Barbalho S, et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? J. Vasc. Bras. 2015 Out-Dez;14(4):319-27.
3. Bayir A, et al. Levels of selenium, zinc, copper, and cardiac troponin I in serum of patients with acute coronary syndrome. Biol. Trace Elem. Res. 2013;154:352-6.
4. Baynes JW, Thorpe SR. Forum: role of oxidation in atherosclerosis. Free Rad. Biol. Med. 2000;28(12):1708-16.
5. Benstoem C, et al. Selenium and Its Supplementation in Cardiovascular Disease – What do We Know? Nutrients. 2015;7:3094-118.

6. Bleys J, et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84:880-7.
7. Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Doença Coronária Estável. 2018 (acesso em 2 dez. 2018). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v103n2s2/pt_0066-782X-abc-103-02-s2-0001.pdf>.
8. Chu A, et al. Zinc Status and Risk of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. Nutrients. 2016 Nov;8(11):707.
9. Coelho L, et al. Food habits and risk of cardiovascular disease in schoolchildren from Ouro Preto, Minas Gerais. Rev. Nutr, Campinas. 2015;28(2):133-42.
10. Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. Atherosclerosis. 2010 Oct;212(2):689-94.
11. Eftekhari M. et al. Relation between Body Iron Status and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Cardiovascular Disease. Int. J. Prev. Med. 2013 Aug;4(8):911-6.
12. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2006;84(4):762-73.
13. França R, et al. Acúmulo dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) na pele: relações com o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. J. Bras. Nefrol. 2017;39(3):253-60.
14. Gomar F, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann. Transl. Med. 2016;4(13):256.
15. Haehling V, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 2015 Nov;12(11):659-69.
16. Hercberg S, et al. O Estudo SU.VI.MAX: um estudo randomizado, controlado por placebo sobre os efeitos na saúde de vitaminas e minerais antioxidantes. Arch. Intern. Med. 22 nov 2004;164(21):2335-4
17. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. Trends Cardiovasc Med. 2012;22(6):161-8.
18. Loscalzo J. Doença de Keshan, deficiência de selênio e o selenoproteoma. N. Engl. J. Med. 1 maio 2014; 370(18):1756-60.
19. Lu C, Qiu F, Zhou H, Peng Y, Hao W, Xu J, et al. FEBS Lett. Identification and characterization of selenoprotein K: an antioxidant in cardiomyocytes out. 2006;580(22):5189-97.
20. Nigra A, et al. Environmental Metals and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review beyond Lead and Cadmium. Curr. Environ. Health Rep. 2016 Dec.;3(4):416-43.
21. Rodrigues C, et al. Fatores de risco e consumo de micronutrientes protetores para doença cardiovascular em universitários da área de saúde. Rev. Bras. Nutr.Clin. 2015;30(2):146-53.
22. Rosique-Esteban N, et al. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. Nutrients. 2018;10(168):1-21.
23. Santos CRB, et al. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. Rev. Nutr. 2006;19(3):389-401.
24. Santos MG, et al. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo. 2008;90(4):301-8.
25. Sarmento R, et al. Micronutrientes antioxidantes e risco cardiovascular em pacientes com diabetes: uma revisão sistemática. Arq. Bras. Cardiol. 2013. [on-line].
26. Silva L, et al. Aterosclerose subclínica e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e não obesos. Rev. Bras. Epidemiol. 2012;15(4):804-16.
27. Yu X, et al. The Relationship between Serum Zinc Level and Heart Failure: A Meta-Analysis. BioMed Research International. 2018:1-9.

CAPÍTULO 46

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 algo novo. Os primeiros estudos epidemiológicos que procuraram avaliar a relação alimentação-câncer ocorreram há quase 100 anos. Nesses trabalhos, foram identificadas distorções nos padrões alimentares como fatores de risco, especialmente a ingestão reduzida de frutas e hortaliças[90].

Os primeiros trabalhos que relacionavam alimentação e o desenvolvimento de neoplasias em animais de experimentação ocorreram na década de 1940. Nesses 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 químicos[79].

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 de 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 alimentação[92]. 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 EUA[21].

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.

CARCINOGÊNESE

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 espécies[27]. 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 progressão[57] (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 células[57]. 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 células[58].

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 detoxificação[45]. Os carcinógenos são, em geral, eletrofílicos, ou se tornam após ação dessas enzimas, que podem ser classificadas como de fase I e fase II. As enzimas de fase I, como a citocromo P450, promovem oxidação, redução ou hidrólise do agente carcinogênico. Já as de fase II, como a glutationa-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 mutação[20].

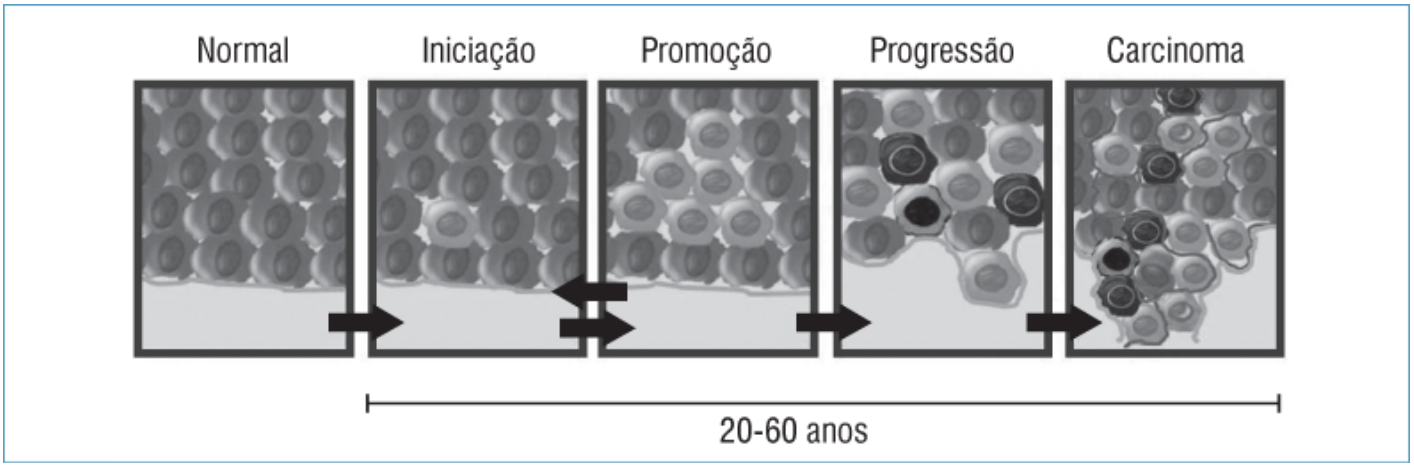


FIGURA 46.1 Os estágios básicos da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão. Durante a iniciação ocorrem alterações permanentes e irreversíveis no DNA da célula iniciada. Na fase de promoção, não ocorrem mudanças moleculares na estrutura do DNA, por isso é considerada uma etapa reversível. A progressão é o último estágio, caracterizada pela instabilidade cariotípica e irreversibilidade.

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 externos[19].

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 programada[56].

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 genes[72].

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 câncer[81].

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, amplificações, duplicações ou inversão de genes, translocações e substituição de pares de bases. Dessa forma, algumas dessas células adquirem resistência à quimioterapia e à radioterapia[62].

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 progressão[28].

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 é voltado principalmente para o fornecimento de agentes quimiopreventivos aplicáveis a grandes grupos populacionais, culminando, 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. Este 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 agressivo[43].

À medida que o câncer se torna mais agressivo, os compostos mais eficazes seriam aqueles que suprimem a evolução do processo neoplásico. Nesses 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 câncer.[28] Essa diversidade pode ser um fator positivo, pois indica que diversas abordagens poderão ser empregadas visando-se à prevenção, além de possibilitar outras 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 final[35].

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 humanos[54].

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 ambos[28] (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 desses compostos na prevenção e manutenção da saúde humana, os mecanismos de ação dos CBAs vêm sendo investigados, inclusive no contexto da quimioprevenção do câncer.

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 determinas populações pode estar relacionada ao consumo de alimentos que são fontes de polifenóis, diversos estudos investigam os mecanismos de ação quimiopreventiva do câncer desses compostos[85]. 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.

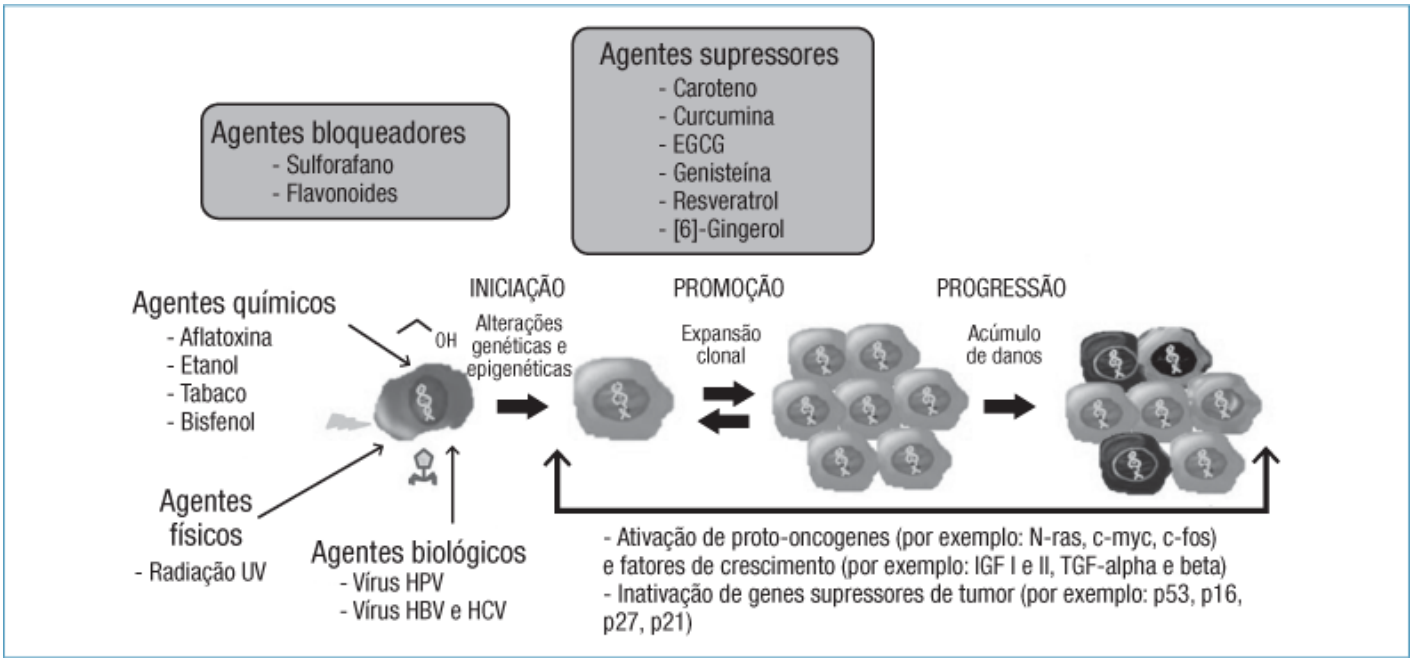


FIGURA 46.2 Quimiopreventivos podem atuar como bloqueadores inibindo iniciação das células por agentes químicos, físicos ou biológicos. Supressores atuam especificamente durante a promoção da carcinogênese, impedindo a expansão clonal das células iniciadas, assim como a ativação de proto-oncogenes e inibição de genes supressores de tumor.

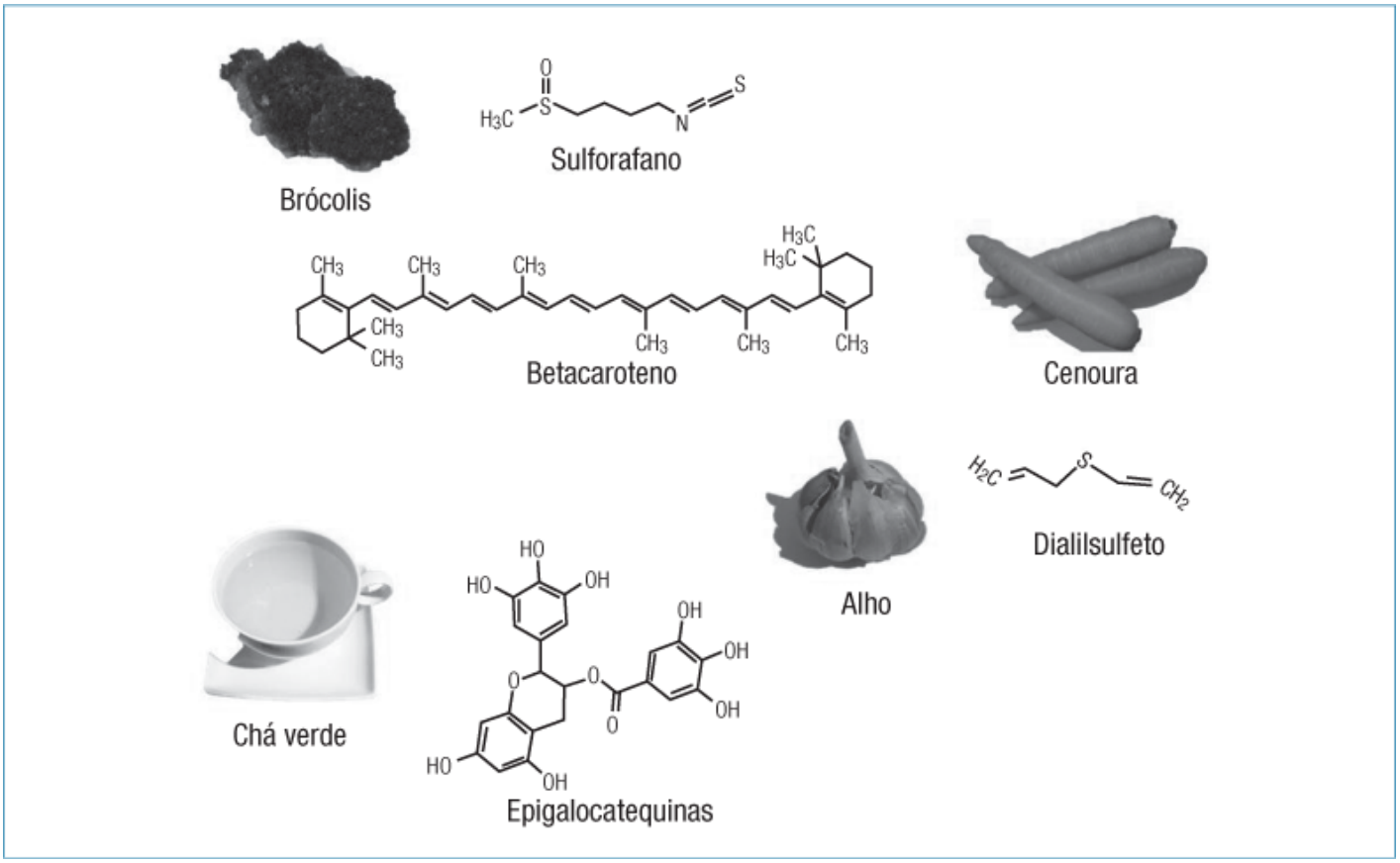


FIGURA 46.3 Diversidade estrutural de alguns agentes quimiopreventivos e suas principais fontes na alimentação.

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, de 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 consequentemente reduzindo a expressão de CDKs, como observado em cultura de células de neoplasias gástricas[7]. 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 p27[74].

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 (IκB, 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-κB. A curcumina também inibiu o desenvolvimento de hiperplasia em ratos tratados com carcinógeno químico dietilnitrosamina. Neste caso, além da inibição da via do NF-κB, observou-se nos animais que receberam o polifenol a redução pós-transcricional de p21 e p53[10].

Epigalocatequina-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 epigalocatequina-3-galato (EGCG) é o CBA, que pode estar relacionado com as atividades anticarcinogênicas do chá verde[93]. Estudos *in vitro* com EGCG demonstram que esse CBA apresenta atividade quimiopreventiva contra neoplasias de cólon, pele, pulmão, fígado e mama[94].

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 *in vivo*. A EGCG induz a apoptose e inibe a proliferação celular por ativar caspases e suprimir a via de sinalização do NF-κB. 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-κB. Diversos estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que esse CBA atua como quimiopreventivo em modelos de carcinogênese induzidos por radiação ultravioleta ou por metais pesados[94]. A aplicação tópica de 6,6 μM pode inibir a formação de neoplasias induzidas por radiação ultravioleta do tipo B (UVB) em camundongos, induzindo a apoptose seletivamente em células pré-neoplásicas[44].

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 endotelial growth factor*) e metalopepsidade de matriz 9 (MMP-9, sigla do inglês *matrix metallopeptidase*), conforme observado em modelos *in vivo* de câncer de mama.[40] 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 lipoproteínas[23].

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 mama[41]. 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 cancerosas[41].

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-9[41].

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, monoterpenos, diterpenos e triterpenos. 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 geranilgeranila. 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 isoprênicos[54].

β-caroteno

O β-caroteno (β1C) 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 βC 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 carcinogênese[78].

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 βC 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 βC foi administrado isoladamente ou em combinação com a vitamina A. Alguns desses estudos chegaram a demonstrar, inclusive, que o βC poderia ter um efeito deletério, aumentando a incidência de câncer de pulmão[78].

Como essas 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 que já era possível que neoplasias se encontrassem em estágio mais avançado, sugeriu-se que os resultados negativos não devem ser generalizados para toda a população. Assim, não se deveria descartar um possível papel do βC 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 hortaliças[51].

Assim, demonstrou-se que o βC 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 China[5].

A administração de βC apresenta efeitos inibitórios em modelos de carcinogênese *in vivo*[11,16,37,49,63,68]. Além disso, os efeitos quimiopreventivos do βC 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 carcinogênese[48]. 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 βC foi associado à modulação de enzimas hepáticas de fases I e II para o metabolismo de carcinogênicos[70]. Os efeitos bloqueadores do βC também envolvem suas ações antioxidantes, com a consequente prevenção de peroxidação lipídica e danos em proteínas de membrana de eritrócitos[71]. A regulação da expressão de HMG-CoA-redutase representa outro aspecto importante dos efeitos quimiopreventivos dos carotenoides[47,76]. A administração de βC 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 quimiopreventiva[52].

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 biliar[80]. 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 βC 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 ratos[97]. 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 βC 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 proteção do organismo contra substâncias tóxicas. Ao contrário do licopeno, um isoprenoide sem atividade pró-vitamina A, o βC 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 HepG2[66]. Assim, o βC tem sido apontado como um importante ativador de PXR, nutricionalmente relevante, que interfere no sistema metabólico do organismo[66].

Licopeno

O licopeno é um carotenoide encontrado principalmente no tomate. Não apresenta atividade pró-vitamínica 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 câncer[61].

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 licopeno[6].

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 apoptose.[1] Efeito semelhante foi observado em culturas de células de câncer de próstata, endométrio e hepatoma[84].

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 bexiga[55]. Porém, destaca-se a sua atividade quimiopreventiva do câncer de próstata. Diversos estudos epidemiológicos associaram a ingestão de alimentos 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 DNA.[36] 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 câncer[33].

Metilação do DNA

A metilação do DNA é a modificação epigenética mais estudada[73]. 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 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 cromossômica[24] e a indução da expressão de oncogenes, como o *c-myc*[8].

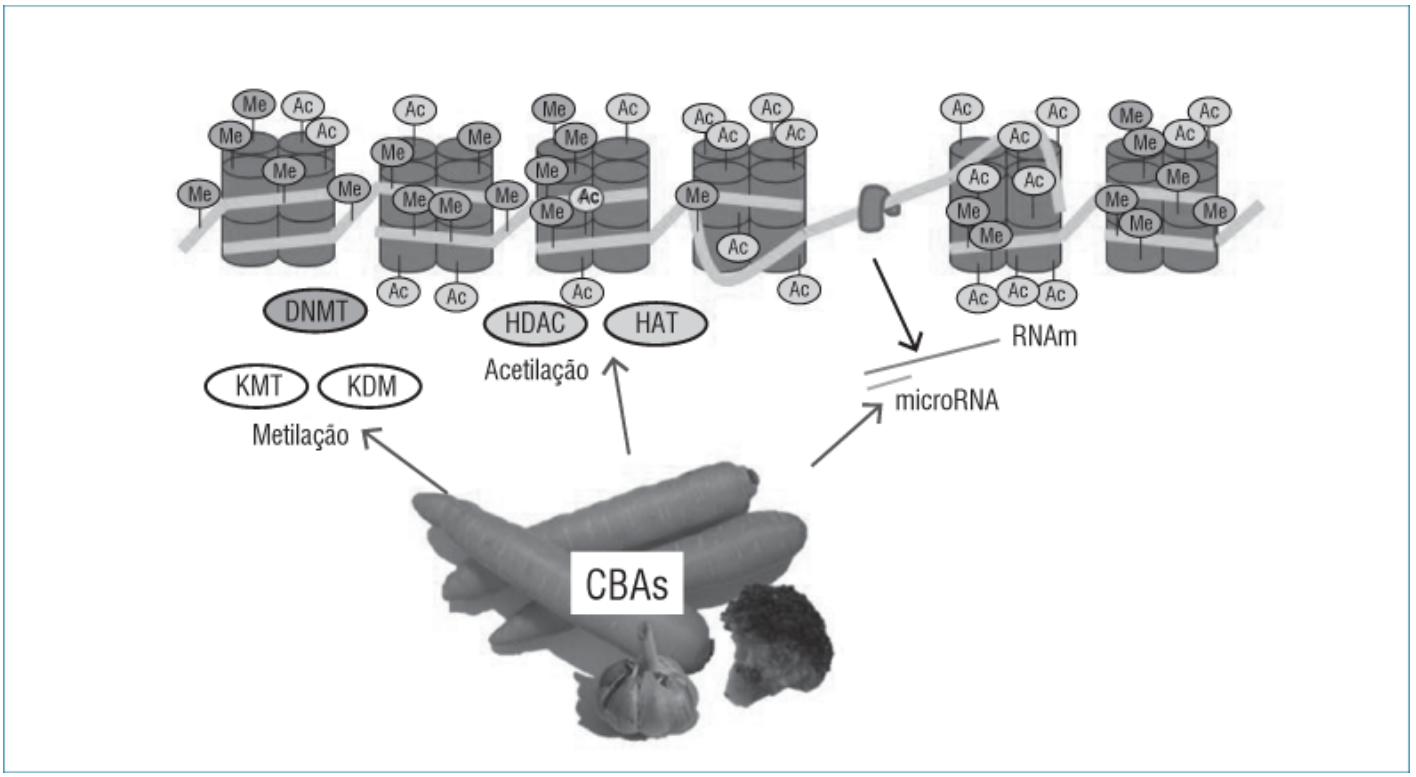


FIGURA 46.4 Papel dos CBAs na modulação de eventos epigenéticos desregulados do câncer. Os CBAs podem atuar na metilação do DNA, inibindo, por exemplo, DNMTs e assim restaurar a expressão de genes supressores de tumor silenciados por hipermetilação de suas regiões promotoras. Nesse sentido, podem também 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.

Outro evento epigenético presente na carcinogênese que envolve a transferência de grupos metila é o silenciamento de genes específicos por hipermetilação. Esse 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 genes[72].

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, a associação entre o consumo de suplementos dessa vitamina e o risco de desenvolvimento de neoplasias.[9]

Estudos com roedores demonstraram que a deficiência de compostos envolvidos com o metabolismo da SAM, como o ácido fólico, induz a hepatocarcinogênese.[59] 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-neoplásicas[9] 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 fígado[9]. Uma das hipóteses mais investigadas a respeito do papel do ácido fólico na hepatocarcinogênese é que a deficiência dessa vitamina está relacionada com a desregulação de eventos epigenéticos[59]. 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 fólico[82].

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 hepatocarcinogênese[96]. 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 redutase[77].Verificou-se que a região promotora de CRBP1 e RARβ, genes que atuam no transporte intracelular do retinol e como receptor de ácido retinoico, respectivamente, encontra-se hipermetilada em diversas células neoplásicas[25]. 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 retinoides[65].

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 destoxificante celular[13]. 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 neoplasias[95]. 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 DNA[15]. 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 observados[22].

Modificações em histonas

Modificações em histonas incluem acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, biotinilização, sumolização e ADP-ribosilização. No câncer, as mais estudadas são a acetilação e a metilação[60]. 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 desses 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 genes[60]. 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, esses 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 câncer[33]. Esse ácido graxo atua como ligante fraco de HDAC, inibindo as HDACs das classes 1 e 2[14] 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 células[88].

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. Esse triacilglicerol apresentou atividade quimiopreventiva em ratos submetidos a modelo de hepatocarcinogênese.[33] 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 celular[17].

Sulforafano, modificações em histonas e quimioprevenção do câncer

Dentre os isotiocianatos, o sulforafano e seus metabólitos apresentam atividade antineoplásica de acordo com diversos trabalhos[39]. 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 HDACs[22]. 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 esse 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 ingestão[50]. 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, dissulfeto de dialila e trissulfeto de dialila, são considerados CBAs relacionados com a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis[22]. 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 esse composto possa estar relacionado com as atividades antineoplásicas do alho[22].

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 miRNAs 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 apoptose[60].

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 hepáticas.[60]

Outros CBAs, expressão de miRNAs e quimioprevenção do câncer

EGCG pode modificar a expressão de diversos miRNAs em células de HCC humanas[75]. CBAs como genisteína, resveratrol, curcumina e selênio, entre outros, parecem também apresentar ações na carcinogênese envolvendo 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 carcinogênese[21]. 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 desse 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 $p21^{cip1/wafl\ 2}$.

Aspectos a respeito da biodisponibilidade de CBAs são essenciais para aplicação destes compostos como agentes quimiopreventivos do câncer. Além disso, a partir do momento 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 BIBLIOGRÁFICAS

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. 1999;33:105-12.
2. Andrade FO, 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. 2012;45:841-50.
3. Bertram JS, Vine AL. Cancer prevention by retinoids and carotenoids: independent action on a common target. Biochim.Biophys. Acta. 2005;1740:170-8.
4. Bishayee A, et al. Further evidence for chemopreventive potential of β-carotene against experimental carcinogenesis: diethylnitrosamine-initiated and phenobarbitalpromoted hepatocarcinogenesis is prevented more effectively by β-carotene than by retinoic acid. Nutr. Cancer. 2000;37:89-98.

5. Blot WJ, et al. Nutrition Intervention Trials in Linxian, China: Supplementation With Specific Vitamin/Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease-Specific Mortality in the General Population. J. Natl. Cancer Inst. 1993;85:1483-91.
6. Blum A, et al. The beneficial effects of tomatoes. Eur. J. Intern. Med. 2005;16:402-4.
7. Cai XZ, et al. Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression. Cancer Biol. Ther. 2009;8:1360-8.
8. Calvisi DF, et al. Altered methionine metabolism and global DNA methylation in liver cancer: relationship with genomic instability and prognosis. Int. J. Cancer. 2007;121:2410-20.
9. Chagas CE, et al. Folic acid supplementation during early hepatocarcinogenesis: cellular and molecular effects. Int. J. Cancer. 2011;129:2073-82.
10. Chuang SE, et al. Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. Food Chem. Toxicol. 2000;38:991-5.
11. Dagli MLZ, 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. 1998;30:259-66.
12. Darvesh AS, et al. Curcumin and liver cancer: a review. Curr. Pharm. Biotechnol. 2012;13:218-28.
13. Darvesh AS, Bishayee A. Selenium in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. Anticancer Agents Med. Chem. 2010;10:338-45.
14. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. J. Nutr. 2003;133 (7 Suppl): 2485S-93S.
15. Davis CD, 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. 2000;130:2903-9.
16. De Almeida Vasconcelos Fonseca EM, 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. 2004;26:1940-6.
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. 2013;34:1900-6.
18. De Miranda JX, et al. Effects of selenium compounds on proliferation and epigenetic marks of breast cancer cells. J. Trace Elem. Med. Biol. 2014;28:486-91.
19. Devereux TR, et al. Mutation and altered expression of the human cancer genes: what they tell us about causes. Iarc Sci. Publ. 1999;146:19-42.
20. Dipple A. DNA adducts of chemical carcinogenesis. Carcinogenesis. 1995;16:437-41.
21. Doll R. The lessons of life: Keynote address to the nutrition and cancer conference. Cancer Res. 1992;52:2024s-9s.
22. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in United States today. J. Natl. Cancer Inst. 1981;66:1191-308.
23. Dong Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. Mutat Res. 2003;523-524:145-50.
24. Eden A, et al. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. Science. 2003;300:455.
25. Esteller M, et al. Hypermethylation-associated Inactivation of the Cellular Retinol-Binding-Protein 1 Gene in Human Cancer. Cancer Res. 2002;62:5902-5.
26. Fang MZ, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. Cancer Res. 2003;63:7563-70.
27. Farber E, Rubin H. Cellular adaptation in the origin and development of cancer. Cancer Res. 1991;51:2751-61.
28. Gerhauser C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. Top Curr. Chem. 2013;329:73-132.
29. Giovannucci E, et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1995;87:1767-76.
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. 1997;114:221-3.
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. 2010;52:1750-7.
32. He Y, et al. Effects of carotenoid-rich food extracts on the development of preneoplasticlesions in rat liver and on in vivo and in vitro antioxidant status. Nutr. Cancer. 1997;27:238-44.
33. Heidor R, et al. Anticarcinogenic actions of tributyrin, a butyric acid prodrug. Curr. Drug Targets. 2012;14:1720-9.
34. Hixson DC, et al.Antigenic phenotypes common to rat oval cells, primary hepatocellular carcinomas and developing bile ducts. Carcinogenesis. 1997;18:1169-75.
35. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. Science. 1997;278:1073-7.
36. Jiang, et al. Epigenetics and human disease. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2004;5:479-510.
37. Júnior AA, et al. A comparison of β-carotene and vitamin A effects on a hepatocarcinogenesis model. Int. J. Vitam. Nutr. 1995;65:87-94.
38. Kuttan G, et al. Antitumor, anti-invasion, and antimetastatic effects of curcumin. Adv. Exp. Med. Biol. 2007;595:173-84.
39. Lenzi M, et al. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. Cancer Treat. Res. 2014;159:207-23.

40. Leong H, et al. Green tea catechins inhibit angiogenesis through suppression of STAT3 activation. Breast Cancer Res. Treat. 2009;117:505-15.
41. Liu BL, et al. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. Cancer Biol. Ther. 2007;6:1833-6.
42. Liu M, Jiang L, Guan XY. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update. Protein Cell. 2014;5:673-91.
43. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J. Hepatol. 2008;48:S20-S37.
44. Lu YP, 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. 2002;99:12455-60.
45. Miller MC, et al. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. Toxicol. Lett. 2001;120:269-80.
46. Moreno FS, et al. A comparison of β-carotene and vitamin A effects on a hepatocarcinogenesis model. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1995;65:87-94.
47. Moreno FS, et al. Effect of beta-carotene on the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in rat liver. Cancer Lett. 1995;96:201-8.
48. Moreno FS, 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. 2002;44:80-8.
49. Moreno FS, et al. Inhibitory effects of β-caroteneon preneoplastic lesions induced in Wistar rats by the resistant hepatocyte model. Carcinogenesis. 1991;12:1817-22.
50. Myzak MC, et al. Sulforaphane retards the growth of human PC-3 xenografts and inhibits HDAC activity in human subjects. Exp. Biol. Med. (Maywood). 2007;232:227-34.
51. Naves MM, 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. 2001;12:685-92.
52. Naves MMV, Moreno FS. β-Carotene and cancer chemoprevention: from epidemiological associations to cellular mechanisms of action. Nutr. Res. 1998;18:1807-24.
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-κB activation levels and in IAP gene expression. Cancer Lett. 2005;224:53-65.
54. Ong TP, et al. Chemoprevention of hepatocarcinogenesis with dietary isoprenic derivatives: cellular and molecular aspects. Curr. Cancer Drug Targets. 2012;12:1173-90.
55. Ong TP, et al. Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention. J. Nutrigenet Nutrigenomics. 2011;4:275-92.
56. Ott M, et al. Mitochondria, oxidative stress and cell death. Apoptosis. 2007;12:913-22.
57. Pitot HC. Pathway of progression in hepatocarcinogenesis. Lancet. 2001;358:859-60.
58. Pitot HC, Dragan YP. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. Faseb J. 1991;5:2280-6.
59. Pogribny IP, et al. Molecular alterations in hepatocarcinogenesis induced by dietary methyl deficiency. Mol. Nutr. Food Res. 2012;56:116-25.
60. Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. Cancer Lett. 2014;342:223-30.
61. Rao AV, et al. Lycopene. Adv. Food Nutr. Res. 2006; 51:99-164.
62. Raynaud CM, et al. Telomere length, telomeric proteins and genomic instability during the multistep carcinogenic process. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008;66:99-117.
63. Rizzi MB, et al. β-Carotene inhibits persistent and stimulates remodeling gamma-GT positive preneoplastic lesions during early promotion of hepatocarcinogenesis. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1997;67:415-22.
64. Rogiers V. Biology and pathobiology of gap junctional channels in hepatocytes. Hepatology. 2008;47:1077-88.
65. Rowling MJ, et al. Vitamin A and its derivatives induce hepatic glycine N-methyltransferase and hypomethylation of DNA in rats. J. Nutr. 2002;123:365-9.
66. Rühl R, et al. Carotenoids and their metabolites are naturally occurring activators of gene expression via the pregnane X receptor. Eur. J. Nutr. 2004;43:336-43.
67. Sadek IA, Hayat LG. Initiation and post-initiation chemopreventive effects of β-carotene in toad liver carcinogenesis. Histol. Histopathol. 1996;11:357-60.
68. Sampaio AR, et al. Vitamin A and β-carotene inhibitory effect during 1, 2-dimethylhydrazine induced hepatocarcinogenesis potentiated by 5-azacytidine. Food Chem.Toxicol. 2007;45:563-7.
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. 1995;61:799-805.
70. Sarkar A, et al. Inhibitory effect of β-carotene on 2-acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in rat: reflection in hepatic drug metabolism. Carcinogenesis. 1994;15:1055-60.
71. Sarkar A, et al. b-Carotene prevents lipid peroxidation and red blood cell membrane protein damage in experimental hepatocarcinogenesis. Cancer Biochem. Biophys. 1995;15:111-25.
72. Sercu S, et al. The extracellular matrix protein 1: its molecular interaction and implication in tumor progression. Cancer Invest. 2008;26:375-84.

73. Shukla S, et al. Epigenetic regulation by selected dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. Cancer Lett. 2014;355:9-17.
74. Srivastava RK, et al. Linkage of curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis by cyclin-dependent kinase inhibitor p21(/WAF1/CIP1). Cell Cycle. 2007;6:2953-61.
75. Supic G, et al. Epigenetics: a new link between nutrition and cancer. Nutr. Cancer. 2013;65:781-92.
76. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. Nat. Rev. Cancer. 2003;3:768-80.
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. 1997;18:2133-44.
78. Tanaka T, et al. Cancer chemoprevention by carotenoids. Molecules. 2012;17:3202-42.
79. Tannembaum, A. Relationship of body weight to cancer incidence. Arch. Path. 1940;30:509-17.
80. Thorgeirsson SS. Hepatic stem cells in liver regeneration. Faseb J. 1996;10:1249-56.
81. Trosko JE. 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. 2007;218:93-100.
82. Tryndyak VP, 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. 2011;55:411-8..
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. 1994;85:1214-9.
84. Vance TM, et al. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. Nutr. Cancer. 2013;65:793-801.
85. Vanden Berghe W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: lifelong remodeling of our epigenomes. Pharmacol. 2012;65:565-76.
86. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. Trends Genet. 1993;9:138-41.
87. Wainfan E, Poirier LA. Methyl groups in carcinogenesis: effects on DNA methylation and gene expression. Cancer Res. 1992;52 (Suppl. 7): 2071s-77s.
88. Wang HG. Anticancer effects of sodium butyrate on hepatocellular carcinoma cells in vitro. Int. J. Mol. Med.. 2013;31:967-74.
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. 2008;59:203-13.
90. World Cancer Research Foundation/American Institute For Cancer Research. Patterns of cancer. In: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 1997;35-52.
91. Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. J. Natl. Cancer Inst. 1977;58:825-32.
92. Wynder EL, Shigematsu T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. Cancer. 1967;20:1520-61.
93. Yang CS, et al. Inhibition of carcinogenesis by tea. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002;42:25-54.
94. Yao H, et al. Dietary flavonoids as cancer prevention agents. J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev. 2011; 29:1-31.
95. Yu MW, et al. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. Am. J. Epidemiol. 1999;150:367-74.
96. Yuan JM, et al. Prediagnostic level of serum retinol in relation to reduced risk of hepatocellular carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 2006;98:482-90.
97. Zhang M, Thorgeirsson SS. Modulation of connexins during differentiation of oval cells into hepatocytes. Exp. Cell Res. 1994;213:37-42.

CAPÍTULO 47

Micronutrientes e leucemia linfoide aguda

Kaluce 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 T.[46]

A LLA é o câncer mais comum na população pediátrica, sendo responsável por mais de 50% das neoplasias hematopoiéticas neste grupo etário.[14] Sua maior prevalência se dá em crianças de dois a cinco anos,[39] e é mais comum em meninos de raça branca.[10] No Brasil, de dez a quinze casos de câncer quatro são de LLA, considerando-se a faixa etária abaixo de quinze anos.[11]

Os eventos patogenéticos que levam ao desenvolvimento da LLA são ainda desconhecidos. Somente em alguns casos (<5%) estão associados à hereditariedade, a radiação ionizante, a exposição a fármacos quimioterápicos específicos e às síndromes genéticas predisponentes, como síndromes de Down e de Bloom e a ataxia-telangiectasia.[39] 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 LLA.[17]

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 pacientes.[10]

O tratamento da LLA consiste no uso de uma série de fármacos quimio 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 anos.[39] As complicações tardias representam outra área de investigação e têm fornecido informações importantes para o planejamento do tratamento inicial, no sentido de evitá-las.[35]

Crianças com câncer têm maior risco para a desnutrição,[24] visto que podem apresentar taxa metabólica aumentada e ingestão inadequada de carboidratos, proteínas e lipídios, o que pode causar anormalidades no metabolismo destes nutrientes.[51] Esses fatores podem ser resultado de vômitos ou má digestão, que levam a uma menor absorção dos nutrientes ingeridos.[36] Quanto ao tratamento quimio ou radioterápico, alguns autores acreditam que possa ser potencialmente prejudicial ao estado nutricional do indivíduo.[48]

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 livres,[2] os quais podem ser decorrentes dos fármacos utilizados. 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 linfoide 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 glutationa peroxidase (GPx) e da tioredoxina redutase, enzimas que são conhecidas por proteger o DNA e outros componentes celulares do dano oxidativo.[49]

Um número limitado de estudos[29,32,37] investigou o *status* de Se em pacientes infantes 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, as concentrações séricas 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 μmol/L ± 15,48 vs 110,72 μmol/L ± 28,3), o que levou os autores a atribuírem a redução do mineral aos fármacos administrados. Em contraste ao estudo anterior, Malvi et al.[27]compararam as concentrações 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 naqueles 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 valores reduzidos de Se e as malignidades linfoides.[32] 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 neoplásicos,[25] 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 malignas.[45]

O selênio faz parte da enzima glutationa 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 SOD.[55] 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, Sarmento-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 baixas, 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 *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 inflamatórios.[38] 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 baixas concentrações 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 das concentrações séricas 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 valores de zinco não mudaram durante o período do estudo, permanecendo dentro da faixa normal, porém, abaixo dos valores encontrados em crianças saudáveis. As concentrações de zinco foram associadas a condições como inflamações, doenças infecciosas e ingestão do mineral. Entretanto, nenhuma correlação positiva foi encontrada.

Gokhale et al.[16], analisando o perfil pós-terapia de pacientes com LLA, mostraram que as concentrações séricas médias de zinco foram equivalentes ao grupo controle, tendo 11,0% dos pacientes apresentado valores normais de zinco (superiores a 22,0 μmol/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 das concentrações séricas 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 oncogênicas.[53] 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.

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 semelhante.[20] 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 tratamento[30].

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 de o 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 fármacos como doxorrubicina, citosina arabinosídeo, ciclofosfamida e metotrexato, as quais podem predispor a um aumento dos radicais livres, levando, consequentemente, 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, glutationa e inibina foram significativamente menores nos pacientes que nos controles. Também houve correlação positiva e significativa entre as concentrações da vitamina E, C, glutationa e inibina. A principal função da inibina é a inibição da produção de hormônio folículo-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 tumor 1 ou da quimioterapia que induz ao aumento do estresse oxidativo.[22]

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 ocorre,[33] 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 às exigências aumentadas de vitamina C dos pacientes.[31]

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 ± 17,4 unidades de eritrócitos.[47] 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-oxidante[18] devido à ação da vitamina C, que promove a conversão do ferro de sua forma férrica em ferrosa, a qual está associada à geração de espécies reativas de oxigênio.[50] 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 DECH.[9]

VITAMINA E

O α-tocoferol é a forma mais abundante da vitamina E no plasma e no tecido de seres humanos.[43] Segundo Brigelius-Flohé,[7] 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 ($LOO^{\cdot}$).

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 escassos.[8]

Sarmento-Ribeiro et al.[42] observaram que as concentrações da vitamina E foram maiores em indivíduos com LLA em recidiva do que no momento do diagnóstico e sugeriram o favorecimento do envolvimento do estresse oxidativo na falha terapêutica e provavelmente na resistência a múltiplos fármacos.

Battisti et al.[6] analisaram as concentrações de vitamina E sérica em indivíduos com LLA e constataram que estava reduzida nos pacientes no momento do diagnóstico e na fase de indução da remissão. Entretanto, seus valores voltaram ao normal durante a fase de manutenção da remissão e no pós-tratamento. Almondes 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] perceberam 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 das concentrações 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 valores 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 ao fármaco 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 concentrações mais altas após o tratamento. Segundo Kennedy et al.,[21] a alta incidência de deficiência de retinol plasmático no diagnóstico está provavelmente relacionada com baixas concentrações 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 saudáveis,[26] e que a RBP pode ser aumentada com o tratamento incluindo prednisona,[52] 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 constataram que, apesar de o 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 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 esse período. Redução nas toxicidades hematológicas e não hematológicas e mais rápida aderência ao cronograma de quimioterapia em pacientes com maior consumo desse 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 baixas concentrações 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 baixos valores 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, das necessidades basais e das perdas catabólicas da vitamina. Assim, a doença pode ter afetado o armazenamento desse micronutriente, pela redução do consumo e consequentemente da absorção da vitamina, e pelo aumento da taxa catabólica. Os autores também atribuíram a redução desse elemento ao fato de que esses 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 desse estudo indicam que o câncer e seu tratamento não têm qualquer efeito duradouro sobre o 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 esses 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 valores de ingestão seguros e adequados, seja pela dieta ou por meio de 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 CD, Al-Awadi FM, Al-Sayer H, et al. Plasma micronutrient antioxidant in cancer patients. Cancer Detect Prev. 2001;25:245-53.
2. Almondes KGS, et al. O papel das selenoproteínas no câncer. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010;56(4):484-8.
3. Almondes KGS, Oliveira TF, Siviero-Miachon AA, et al. Selenium inadequacy is not associated with oxidative stress in child and adolescent acute lymphocytic leukemia survivors. Nutrition. 2014;30:563-8.
4. Al-Tonbary Y, et al. Vitamin E and N-Acetylcysteine as Antioxidant Adjuvant Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Adv. Hematol. 2009:1-5.
5. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Leucemia linfóide aguda. Acesso em: 27 set. 2010. Disponível em: http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lla.php.
6. Battisti V, Maders LDK, Bagatini MD, et al. Measurement of oxidative stress and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. Clin. Bioch. 2008;41:511-8.
7. Brigelius-Flohé R. Vitamin E: The shrew waiting to be tamed. Free Radic. Biol. Med. 2009;46:543-54.
8. Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT, et al. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. Am. J. Clin. Nutr. 202;76:703-16.

9. Bruemmer B, Patterson RE, 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. 2003;103:982:90.
10. Chan KW. Acute Lymphoblastic Leukemia. Curt Probl. Pediatr. 2002;32:40-9.
11. Childers NK, et al. Oral complications in children with cancer. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol. 1993;75(1):41-7.
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. 2011;12:3471-4.
13. Devi GS, et al. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. Clin. Chim. Acta. 2000;93:53-62.
14. Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: A pediatric perspective. Cancer Cell. 2002;42:437-45.
15. Drabko K, et al. Activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase and concentrations of malonyldialdehyde, vitamin E, total antioxidant status and extracellular cytokines concentrations in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Med. Wieku. Rozwoj. 2006;10(3):861-8.
16. Gokhale CD, Udipi SA, Ambaye RY, et al. Post-Therapy Profile of Serum Total Cholesterol, Retinol and Zinc in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. J. Am. Col. Nutr. 2007;26(1):49-56.
17. Heck JE, Park AS, 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. 2014;217:662-8.
18. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000:159.
19. Jenkins JK, Huang H, Ndebele K, et al. Vitamin E inhibits renal mRNA expression of COX II, HO I, TGFβ, and osteopontin in the rat model of cyclosporine nephrotoxicity. Transplantation. 2001;71(2).
20. Kakar S, Wilson C, Bell J. Plasma and leucocyte ascorbic acid concentrations in acute lymphoblastic leukemia. Ir. J. Med. Sci. 1975;144:227-32.
21. Kennedy DD, Ladas EJ, Rheingold SR, et al. Antioxidant Status Decreases in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia During the First Six Months of Chemotherapy Treatment. Pediatr. Blood Cancer. 2005;44:378-85.
22. Kennedy DD, Santella RM, Wang Q, et al. 8-oxo-dG elevated in children during leukemia treatment. Integr. Cancer Ther. 2004b;3:301-9.
23. Kennedy DD, Tucker KL, Ladas ED, 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. 2004a;79:1029-36.
24. Kien CL, Camitta BM. Protein-energy nutritional status of pediatric cancer patients. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34(11):2486-92.
25. Kucharzewski M, et al. Selenium, copper, and zinc concentrations in intestinal cancer tissue and in colon and rectum polyps. Biol. Trace Elem. Res. 2003;92:1-10.
26. Kuvibidila S, Yu L, Gardner R, et al. Association between increased levels of TNF-αlpha, decreased levels of prealbumin and retinol-binding protein, and disease outcome. J. Natl. Med. Assoc. 2000;92:485-91.
27. Malvy DJM, et al. Antioxidant Micronutrients and Childhood Malignancy During Oncological Treatment. Med. Pediatr. Onc. 1997;29:213-7.
28. Mehde AA, Mehdi WA, Zainulabdeen JA, et al. Correlation of Inhibin and Several Antioxidants in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014;15(4843-4846):12.
29. Mika-Devic M, et al. Serum selenium levels in untreated children with acute lymphoblastic leukemia. I. J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis. 1990;4(1):7-10.
30. Nakagawa K. Effect of chemotherapy on ascorbate and ascorbyl radical in cerebrospinal fluid and serum of acute lymphoblastic leukemia. Cell. Mol. Biol. 2000;46:1375-81.
31. Neyestani TR, Fereydouni Z, Hejazi S, et al. Vitamin C Status in Iranian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Evidence for Increased Utilization. J. Pediatr. Gastroent. Nutr. 2007;45:141-4.
32. Ozgen IT, et al. Hair Selenium Status in Children With Leukemia and Lymphoma. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2007;29(8).
33. Park S, Park CH, Hahm ER, et al. Activation of Raf1 and the ERK pathway in response to l-ascorbic acid in acute myeloid leukemia cells. Cell. Signal. 2005;17:111-9.
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. 1999;13(4):242-6.
35. Pedrosa F; Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. 2002;2(1):63-8.
36. Pencharz PB. Aggressive oral, enteral or parenteral nutrition: prescriptive decisions in children with cancer. Int. J. Cancer Suppl. 1998;11:73-5.
37. Postovsky S, et al. The prevalence of low selenium levels in newly diagnosed pediatric cancer patients. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003;20:273-80.
38. Prasad AN. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. Mol. Med. 2008;14(5-6):353-7.
39. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Seminar. 371:1030-43.
40. Radhakrishnan N, Dinand V, Rao S. Antioxidant Levels at Diagnosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Indian J. Pediatr. 2013;80(4):292-6.
41. Sahin G, Ertem U, Duru F, et al. High prevelance of chronic magnesium deficiency in T cell lymphoblastic leukemia and chronic zinc deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. Leuk. Lymphoma. 2000;39(5-6):555-62.

42. Sarmento-Ribeiro AAB, Proenc MT, Sousa I, et al. A possible role for oxidation stress in lymphoid leukaemias and therapeutic failure. Leuk. Res. 2012;36:1041-8.
43. Sen CK, et al. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. Life Sci. 2006;78:2088-98.
44. Sgarbieri UR, Fisberg M, Tone LG, et al. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration among children with acute lymphocytic leukemia: a longitudinal study. Sao Paulo Med. J. 2006;124(6):316-20.
45. Sinha R, et al. Organic and inorganic selenium compounds inhibit mouse mammary cell growth in vitro by different cellular pathways. Cancer Lett. 1996;107:277-84.
46. Sinnett D, Labuda D, Krajinovic M. Challenges identifying genetic determinants of pediatric cancers – the childhood leukemia experience. Familial Cancer. 2006;5:35-47.
47. Strasser SI, Kowdley KV, Sale GE, et al. Iron overload in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1998;22:167-73.
48. Tamminga RY, et al. Longitudinal anthropometric study in children with acute lymphoblastic leukaemia. Acta Paediatr. 1992;81(1):61-5.
49. Trueba GP, et al. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. Front Biosci. 2004;9:2029-44.
50. Valko M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol. Cel. Biochem. 2004:266:37-56.
51. Wesdorp RIC, et al. Cancer cachexia and its nutritional implications. Br. J. Surg. 1983;70:352-5.
52. Yu L, Kuvibidila S, Ducos R, et al. Nutritional status of children with leukemia. Med. Pediatr. Oncol. 1994;22:73-7.
53. Zhang H, Zhu L, He H, et al. NF-kappa B mediated Up-regulation of CCCTC-binding factor in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Mol. Cancer. 2014;13(5):1-14.
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. 2013;15(7):509-13.
55. Zuo XL, et al. Levels of Selenium, Zinc, Copper, and Antioxidant Enzyme Activity in Patients with Leukemia. Biol. Trace Elem. Res. 2006;114:41-53.

CAPÍTULO **48**

Minerais e doença renal crônica

Denise Mafra

INTRODUÇÃO

O interesse pela pesquisa sobre micronutrientes em pacientes com doença renal crônica (DRC) vem aumentando significativamente em virtude de 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 e obesidade, inflamação, estresse oxidativo e disbiose intestinal. 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 alterações nos níveis de elementos- -traço têm implicações importantes para a morbidade desses pacientes.

As anormalidades nas concentrações dos elementos-traço encontradas na DRC (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.[7,16,37]

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, ferro, selênio, rubídio e césio. 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.

Há diferenças nas concentrações plasmáticas e eritrocitárias dos elementos-traço como Se, Zn, Cu, mostrando que seus valores podem ser alterados pelos tratamentos dialíticos.[39]

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 apresenta excreção renal insuficiente, contaminação pela água de diálise, reduzida biodisponibilidade, absorção prejudicada, aumento da excreção, perdas extracorpóreas nas quais alguns elementos são perdidos pela diálise ou utilização de fármacos que podem alterar as concentrações dos oligoelementos.[2,10]

CÁLCIO E FÓSFORO

Os distúrbios que ocorrem no metabolismo do cálcio e do fósforo envolvem principalmente dois hormônios, calcitriol e paratormônio (PTH), e levam à doença mineral óssea. Quando a função renal reduz, ocorrem várias mudanças no metabolismo mineral, como hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo secundário e deficiência de calcitriol.[20]

Dietas hipofosfatêmicas melhoram o hiperparatireoidismo secundário pelo aumento dos níveis de calcitriol, mas também por mecanismo independente dos níveis plasmáticos de calcitriol ou cálcio ionizado, agindo na secreção do PTH.[20]

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 mineral.

Vale ressaltar que entre 30 e 70% do fósforo presente naturalmente nos alimentos é absorvido, mas o fósforo inorgânico (usado pela indústria como aditivo) é 100% absorvido e, além disso, a diálise não consegue remover quantidade suficiente de fósforo.[33]

A dieta hipoproteica prescrita (0,6 g de proteína/kg/d) durante o tratamento conservador contribui para redução da ingestão de fósforo, na qual a recomendação é de 800 a 1.000 mg/dia. No entanto, as dietas hiperproteicas (1,2 g 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. Os mais comumente usados são os quelantes à base de sais de cálcio (acetato de cálcio e carbonato de cálcio) ou ainda o 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, sendo necessárias doses elevadas para se obter o controle satisfatório da hiperfosfatemia.

Estudos indicam que, para manter o 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 hipercalcemia, que poderia causar calcificação em tecidos moles.

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 em pacientes com DRC. Dessa forma, o desequilíbrio no metabolismo mineral na doença renal pode influenciar o risco de calcificação cardíaca e vascular.[34]

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.[34]

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

A ingestão 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 glutationa peroxidase); está relacionado à produção de prostaglandinas; promoção do crescimento e fertilidade.[31,32] Em pacientes com DRC, as concentrações séricas, eritrocitárias e linfocitárias de Se são reduzidas, bem como a atividade da GPx.[38] A deficiência de Se está relacionada com o aumento de risco de doenças cardiovasculares, que é a principal causa de morte nesse pacientes. Além disso, a deficiência de selênio parece aumentar também o risco de câncer, artrite, catarata e provocar alterações na função imune.[7]

A suplementação de selênio é recomendada com objetivo de melhorar a atividade da GPx e produzir efeitos de cardioproteção e imunoestimulatórios. 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.

Como a castanha-do-brasil é um dos alimentos mais ricos em Se, pesquisadores observaram que a suplementação com uma castanha por dia durante 3 meses para pacientes em HD foi capaz de aumentar significativamente os níveis de Se plasmático e eritrocitário, bem como os níveis da enzima GPx.[32] Além disso, a castanha promoveu redução dos níveis de citocinas inflamatórias e de marcadores de estresse

oxidativo, bem como aumentou a expressão do fator de transcrição responsável pela síntese de enzimas anti-inflamatórias, o *nuclear factor E2-related factor 2* (Nrf2).[3]

FERRO

A anemia na DRC é multifatorial e está presente na maioria dos pacientes com DRC, 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 gastrintestinal, inflamações, acúmulo de alumínio, deficiência em folato ou em vitamina B12. Estudos realizados em pacientes pré-dialisados anêmicos revelam que a maioria tem estoques de ferro reduzidos. Entre as causas da deficiência em ferro desses pacientes estão: anorexia; dietas hipoproteicas; 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. Recomenda- se o uso de Fe intravenoso ou oral quando os níveis de ferritina estão < 500 ug/L e a porcentagem de saturação da transferrina < 30%.[21] Lembrando que ferritina em níveis muitos elevados pode indicar inflamação.[36]

O sucesso da terapia para a anemia nos pacientes com DRC 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.[21] Há controvérsia a respeito da melhor via de suplementação de ferro, mas parece que a via endovenosa é a preferida.[27]

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 suplementação.[18]

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.[35] Em revisão feita por Mafra (2016),[24] observou-se que a maioria dos trabalhos relata deficiência de zinco, bem como reduzida atividade da superóxido dismutase nos pacientes com DRC.

Apesar de várias pesquisas mostrarem que a concentração plasmática de Zn está reduzida em pacientes urêmicos, há relatos de que a concentração eritrocitária de zinco é elevada, e isso pode ser decorrência do aumento na atividade da anidrase carbônica.[23]

O Quadro 48.1 mostra as possíveis causas da deficiência de zinco nos pacientes com DRC.

A deficiência em zinco nos pacientes com DRC já é bem descrita na literatura e pode levar à redução da defesa orgânica, provocada pelo aumento do estresse oxidativo e diminuída síntese de enzimas antioxidantes.[17]

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. Numa revisão publicada por Lobo et al. (2010)[19] se constatou a possibilidade da 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. De fato, esse grupo observou recentemente que, quanto mais baixas as concentrações de zinco plasmático em pacientes em hemodiálise, maiores eram as concentrações de LDL eletronegativa (partícula citotóxica pró-aterosclerótica) e do fator de necrose tumoral-alfa, resultados que confirmam a hipótese de que a deficiência de zinco nesses pacientes poderia ser mais um fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. Mazani et al. (2013)[25] suplementaram 100 mg de Zn/dia para pacientes com DRC em HD por dois meses e observaram

aumento nos níveis de Zn sérico, bem como na atividade das enzimas antioxidantes, além de redução do marcador de peroxidação lipídica (malondialdeído – MDA).

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 por má absorção)

A baixa concentração de zinco no plasma dos pacientes em hemodiálise tem sido associada com imunodepressão. Esse fato é de extrema importância, pois a infecção é uma das complicações presentes nesses pacientes. A suplementação de zinco nos pacientes com DRC melhora a função imune, o paladar e o apetite.[28]

Nos estudos em que o zinco plasmático foi encontrado reduzido e que houve avaliação dos níveis eritrocitários, os pesquisadores observaram aumento dos níveis de Zn, sugerindo distribuição anormal do mineral entre plasma e eritrócitos. Em estudo realizado por Mafra et al. (2004),[22] a suplementação de ferro para pacientes com DRC em tratamento conservador, além de corrigir a deficiência nesse mineral, promoveu redução nas concentrações de zinco nos eritrócitos. Mais recentemente, outros pesquisadores também observaram que a suplementação com Zn reduziu o índice de resposta à eritropoetina em pacientes em HD, podendo ser nova estratégia para tratar anemia na DRC.[14] De forma geral, apesar de poucos estudos avaliarem os efeitos da suplementação de Zn para pacientes com DRC, as doses usadas variaram de 50 a 100 mg/dia.[35]

SÓDIO

O excesso na ingestão de sódio (Na) está associado com aumento de mortalidade, e o *Kidney Disease Improving Global Outcomes Guideline* recomenda redução de ingestão de Na nos paciente com DRC para 2 g/dia. A redução do Na alimentar ajuda na redução da pressão arterial, proteinúria e, consequentemente, redução no uso de medicamentos anti-hipertensivos. A urina de 24 h coletada de forma adequada é um bom parâmetro para medir a ingestão de Na, já que existem muitas limitações na medição da ingestão de Na por inquéritos alimentares.[11,13]

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 ligado à ceruloplasmina e nos eritrócitos à SOD. Nos pacientes com DRC foram observadas concentrações elevadas de cobre, não acompanhadas do aumento na ceruloplasmina.[5,9] Por outro lado, outros estudos observaram, além dos altos níveis de cobre, aumento da ceruloplasmina em pacientes com DRC.[5] A hipercupremia também foi descrita por outros pesquisadores.[17] As concentrações séricas de cobre, zinco, selênio e magnésio foram analisadas em 37 pacientes com DRC e verificou-se concentrações reduzidas de zinco, selênio e magnésio e elevadas de cobre, que poderiam estar correlacionados com o grau de falência renal.[37] 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 mostram deficiência de magnésio nos pacientes com DRC, o que ocorre, provavelmente, por causa das diferenças nos métodos e protocolos experimentais.[1] Além disso, o grau de falência renal influencia os níveis de Mg, visto que em estágios iniciais da DRC os rins ainda conseguem excretar o mineral, já nos estágios mais avançados associados à ingestão de alimentos com Mg, por causa da administração de medicamentos contendo Mg, como laxantes e antiácidos, pode ocorrer a hipermagnesemia.[6]

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 à redução da força muscular em pacientes em HD.[26]Estudos têm mostrado que valores baixos de Mg são associados a maior risco de mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC em HD.[12,29] No entanto, mais estudos são necessários para entender os riscos e benefícios da administração de magnésio na DRC.

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. Estudos mostram baixas concentrações desse mineral nos pacientes com DRC, podendo estar relacionadas à função renal e contribuir para aumentar o estresse oxidativo nesses pacientes.[15]

NÍQUEL

As funções fisiológicas desse mineral ainda não são bem entendidas. Porém, ele parece ter 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. Um estudo espanhol mostrou que os níveis de níquel estão elevados nos pacientes com DRC em HD.[8] No entanto, nenhuma anormalidade específica para os pacientes com DRC tem sido descrita.

CÁDMIO

Os pacientes com DRC 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[4,5,30] têm observado elevadas concentrações de cádmio em pacientes em hemodiálise e Hsu et al.[5] observaram que essa concentração elevada pode estar relacionada com inflamação.

Uma das principais causas para esse aumento dos níveis de cádmio é a contaminação da água de diálise (dialisato).[6] Além disso, como o tabagismo é 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 com DRC fumantes quando comparados aos não fumantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel dos elementos-traço nos pacientes com DRC ainda não foi totalmente caracterizado. Várias anormalidades referentes ao acúmulo, bem como à deficiência de relevância clínica, têm sido estudadas. Assim, para prevenir algumas complicações, é muito importante avaliar o estado nutricional desses indivíduos em relação aos minerais antes de qualquer intervenção. 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. Estudos randomizados duplo-cegos com uso de placebo, *crossover* e com *washout* poderão nos fornecer maiores esclarecimentos sobre os efeitos da suplementação desses minerais nos pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alon I, Gorelik O, Berman S, Almoznino-Sarafian D, Shteinshnaider M, Weissgarten J, et al. Intracellular magnesium in elderly patients with heart failure: Effects of diabetes and renal dysfunction. J. Trace Elem. Med., Biol. 2006;20:221-2.
2. Bossola M, Di Stasio E, Viola A, Leo A, Carlomagno G, Monteburini T, et al. Dietary intake of trace elements, minerals, and vitamins of patients on chronic hemodialysis. Int Urol Nephrol. 2014;46:809-15.
3. Cardozo LF, Stockler-Pinto MB, Mafra D. Brazil nut consumption modulates Nrf2 expression in hemodialysis patients: A pilot study. Mol Nutr Food Res. 2016;60:1719-24.
4. Chen B, Lamberts LV, Behets GJ, Zhao T, Zhou M, Liu G, et al. Selenium, lead, and cadmium levels in renal failure patients in China. Biol. Trace Elem. Res. 2009;131:1-12.
5. Ching-Wei Hsu, Ja-Liang Lin, Dan-Tzu Lin-Tan, Tzung-Hai Yen, et al. Association of environmental cadmium exposurewith inflammation and malnutrition in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:1282-6.
6. Garnier AS, Duveau A, Planchais M, Subra JF, Sayegh J, Augusto JF. Serum Magnesium after Kidney Transplantation: A Systematic Review. Nutrients. 2018;10:piiE729.
7. Gilmour ER, et al. Trace elements and vitamins in renal disease. In: Mitch WE, Klahr S. Handbook of nutrition and the kidneys. 3. ed. Filadélfia: Lippincot-Raven; 1998. p. 107-22.
8. Gómez de Oña C, Martínez-Morillo E, Gago González E, Vidau Argüelles P, Fernández Merayo C, Álvarez Menéndez FV. Variation of trace element concentrations in patients undergoing hemodialysis in the north of Spain. Scand J Clin Lab Invest. 2016;76:492-9.
9. Guo CH, Wang CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. Int J Med Sci. 2013;10:79-89.
10. Hasanato RM. Assessment of trace elements in sera of patients undergoing renal dialysis. Saudi Med J. 2014;35:365-70.
11. Humalda JK, Navis G. Dietary sodium restriction: a neglected therapeutic opportunity in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014;23:533-40.
12. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. Magnes Res. 2007;20:237-44.
13. Kazi TG, Jalbani N, Kazi N, Arain MB, Jamali MK, et al. Estimation of toxic metals in scalp hair samples of chronic kidney patients. Biol. Trace Elem. Res. 2009;127:16-27.
14. Kobayashi H, Abe M, Okada K, Tei R, Maruyama N, Kikuchi F, et al. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. Nutrients. 2015;15:3783-95.
15. Koh ES, Kim SJ, Yoon HE, Chung JH, Chung S, Park CW, et al. Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: A cross-sectional study of the Korean general population. BMC Endocr. Disord. 2014;14:24.
16. Krachler M, Wirnsberger GH. Long-Term Changes of Plasma Trace Element Concentrations in Chronic Hemodialysis Patients. Blood Purif. 2000;18:138-43.
17. Kung WJ, Shih CT, Lee CH, Lin CC. The Divalent Elements Changes in Early Stages of Chronic Kidney Disease. Biol Trace Elem Res. 2018;185:30-35.
18. Lobo JC, Farage NE, Abdalla DS, Velarde LG, Torres JP, Mafra D. Association between circulating electronegative low-density lipoproteins and serum ferritin in hemodialysis patients: a pilot study. J Ren Nutr. 2012;22:350-6.
19. Lobo JC, Torres JPM, Fouque D, Mafra D. Zinc deficiency in Chronic Kidney Disease: Is there a Relationship with Adipose Tissue and Atherosclerosis? Biol Trace Elem Res. 2010;135:16-21.
20. Lorenzo V, Martín M, Rufino M, Jiménez A, Malo AM, Sanchez E, et al. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone elderly hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;37:1260-8.
21. Macdougall IC. Intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease: recent evidence and future directions. Clin Kidney J. 2017;10:i16-i24.
22. Mafra D, Cuppari L, Fávaro DI, Cozzolino SM. Zinc levels after iron supplementation in patients with chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2004;14:164-9.

23. Mafra D, Cozzolino SM. Erythrocyte zinc and carbonic anhydrase levels in nondialyzed chronic kidney disease patients. Clin Biochem. 2004;37(1):67-71.
24. Mafra D. Can Outcomes be Improved in Dialysis Patients by Optimizing Trace Mineral, Micronutrient, and Antioxidant Status? The Role of Trace Elements. Semin Dial. 2016;29:48-50.
25. Mazani M, Argani H, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hamdi A, Estiar MA, et al. Effects of zinc supplementation on antioxidant status and lipid peroxidation in hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2013;23:180-4.
26. Okazaki H, Ishimura E, Okuno S, Norimine K, Yamakawa K, Yamakawa T, et al. Significant positive relationship between serum magnesium and muscle quality in maintenance hemodialysis patients. Magnes Res. 2013;26:182-7.
27. Roger SD. Practical considerations for iron therapy in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2017;10:i9-i15.
28. Rucker D, Thadhani R, Tonelli M. Trace element status in hemodialysis patients. Semin Dial. 2010;23:389-95.
29. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int. 2014;85:174-81.
30. Shanmugam L, Green SR, Radhakrishnan H, Kadavanu TM, Ramachandrappa Tiwari SR, Rajkumar AL, et al. Trace Elements in Chronic Haemodialysis Patients and Healthy Individuals-A Comparative Study. J Clin Diagn Res. 2016;10:OC14-OC17.
31. Stockler-Pinto MB, Malm O, Moraes C, Farage NE, Silva WS, Cozzolino SM, 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. 2015;63:67-72.
32. Stockler-Pinto MB, Mafra D, Farage NE, Boaventura GT, Cozzolino SM. Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. Nutrition 2010;26:1065-1069.
33. Suki WN, Moore LW. Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2016;12:6-9.
34. Tetta C, Gallieni M, Panichi V, Brancaccio D. 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. 2002;25:18-26.
35. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2009;7:25.
36. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2018 Aug 27;10:pii:E1173.
37. Vanholder R, et al. Trace element metabolism in renal disease and renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional management of renal disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 97.
38. Zachara BA. Selenium and selenium-dependent antioxidants in chronic kidney disease. Adv Clin Chem. 2015;68:131-51.
39. Zima T, Tesar V, Mestek O, Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. Blood Purif. 1999;17:187-98.

CAPÍTULO **49**

Selênio, iodo e glândula tireoide

Carla Soraya Costa Maia
Cley Rocha de Farias
Natassia Ellen Rodrigues Paiva Barros
Roberta Freitas Celedonio

INTRODUÇÃO

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 glutationa peroxidase (GSH-Px), que catalisa a redução de peróxidos e, posteriormente, como parte da enzima iodotironina 5'-desiodase tipo I, envolvida no metabolismo da tireoide, da tioredoxina redutase, das selenoproteínas P e W.[1,2,13,44]

Atualmente, já foram isoladas cerca de 30 selenoproteínas, mas, destas, somente 13 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.[2,4,46]

Muitas pesquisas envolvendo esse elemento-traço essencial foram realizadas na busca de relacioná-lo com a manutenção da saúde, envolvimento potencial de fatores genéticos, tratamento e redução de risco para o desenvolvimento de patologias como: doenças cardiovasculares; doenças neurodegenerativas como esclerose lateral amiotrófica, Parkinson e Alzheimer; diabetes; hipertensão; AIDs e câncer.[5,14,16,22,24,45,55-58]

Porém, a dose em que o selênio pode estar relacionado com a melhora ou prejuízo da saúde humana continua em discussão, sendo limitadas as evidências sobre o impacto da exposição e os resultados específicos sobre a saúde. Evidências recentes sugerem que os efeitos na saúde dependem muito do *status* de base desse micronutriente.[15,32,57]

Assim, existe uma janela relativamente estreita entre a deficiência e a toxicidade de selênio, dessa forma recomenda-se evitar a ingestão muito baixa ou muito alta desse elemento-traço essencial que pode estar associado a efeitos adversos. Estudos mostram que a suplementação de selênio em pessoas com *status* baixo do micronutriente pode trazer benefícios, enquanto naquelas com *status* entre adequado e elevado pode ter efeito negativo.[22,54,59]

Dessa forma, pessoas em geral devem ser aconselhadas a não suplementar com o objetivo de prevenção de doenças cardiovasculares, hepatopatias ou câncer em virtude dos resultados inconclusivos e por aumentar o risco de toxicidade.[50]

Quanto ao iodo, existem evidências bem consolidadas em relação ao seu papel na síntese e na homeostase de hormônios tireoidianos nas diferentes fases da vida. Sua deficiência está relacionada a doenças como bócio, hipotireoidismo, cretinismo e prejuízo do crescimento e desenvolvimento cognitivo, principalmente no início da vida. Na tentativa de minimizar a deficiência desse micronutriente foram estabelecidos programas universais de iodização de sal desde a década de 1990. Porém, dados epidemiológicos recentes mostram que apenas 70% das famílias possuem acesso adequado ao sal que foi adequadamente iodado. Diante disso a deficiência do iodo continua sendo um problema significativo mesmo com políticas nacionais e internacionais que visam minimizá-la.[40,52,62]

IODO E GLÂNDULA TIREOIDE

O iodo é um componente essencial dos hormônios produzidos pela glândula tireoide e representa cerca de 65% do peso molecular da tetraiodotironina ou tiroxina (T_4) e 58% da tri-iodotironina (T_3).

Consequentemente, a quantidade de iodo disponível no meio ambiente é fundamental para a formação dos hormônios tireoideos (HT). Apesar de os mecanismos adaptativos não fisiológicos contribuírem para a manutenção da síntese hormonal, tanto a deficiência grave quanto o excesso podem resultar em insuficiência tireoidea e hipotireoidismo.[37]

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 que 70 a 80% está localizado na tireoide. Aminoácidos halogenados, inclusive as iodotirosinas (MIT e DIT), T_4 e T_3, 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 realizado pelas células tireoidianas confere à glândula a capacidade de concentrá-lo em níveis, entre 20 e 40 vezes, superiores ao circulante em condições normais, em que a depuração tireoidea de iodeto é de 10 a 35 mL/min. A movimentação de iodo é lenta: a meia-vida do T_4é de cerca de 5 dias e do T_3, 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 desse halogênio. Em consequência, havendo acesso alimentar adequado, a excreção urinária é igual à ingestão, e a oferta diária pode ser avaliada pela medida na urina. Em situação basal, uma pequena fração do iodeto inorgânico circulante (1-2%) pode ser eliminada pelo suor; podendo representar cerca de 10% na sudorese intensa. É, igualmente, removido e/ou secretado pelas glândulas salivares, mucosa gástrica, plexo coroide, ovário, placenta e tecido mamário, mas são incapazes de produzir HT. A concentração de iodo no leite materno está diretamente relacionada à ingestão.[62] Segundo estudos internacionais, a concentração média oscila entre 5,4 e 2170 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. Esse 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 valor de ingestão de iodo, sua atividade determina a concentração intracelular de iodeto e, portanto, o cotransportador desempenha um papel glandular, em praticamente todas as etapas metabólicas subsequentes do iodo.

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). Essa 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: $I^- + I_2 \leftrightarrow I_{3^-}$ (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 tireoidea ou na produção de trifosfato de inositol e Ca^{2+}, como mensageiros da ação do TSH. Esse 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-transcricional.[8]

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 necessita 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 30-40. Esse 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 transporte.[62]

A célula tireoidea sintetiza a TG, que é secretada no lúmen folicular por exocitose, onde se torna o substrato para várias reações complexas catalisadas pela tireoperoxidase (TPO) que necessita iodeto e água oxigenada. Constitui cerca de 75% do conteúdo proteico da tireoide. A glândula contém, normalmente, 50 a 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). Esse 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 necessita da 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 fagolissomos. À medida que essas 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 T_3 e a T_4 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 tireoidea. As principais incluem:

A. Alterações na morfologia da célula tireoidea – acelera a reabsorção da TG, induzindo a formação de pseudópodes na interface célula-coloide, estimula a formação intracelular de gotículas de coloide e aumenta 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. Esse 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 Ca^{2+} estimulam a halogenação da TG. Seu efeito no transporte de iodeto é bifásico: inicialmente, o efluxo de iodeto é deprimido, e posteriormente, passadas

algumas horas, a captação é acelerada. O efluxo decorre do extravasamento glandular de iodeto, consequente 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, T_3 e T_4.
E. Aumento na atividade lisossômica – com acréscimo da secreção glandular de T_3 e T_4. Ocorre, também, elevação da atividade da desiodase tipo 1 (DIO1), conservando o iodo intratireoideo.
F. Estímulo do consumo de oxigênio – utilização da glicose e ácidos graxos, renovação de fosfolipídios 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 na carência desse 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, em virtude da progressiva deterioração morfológica da tireoide, passando de hiperplasia difusa para multinodular, quando o bócio perde a eficiência adaptativa.[37]

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) independente 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 e cols., 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 endêmico.[26]

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 tireoidianos são formados desde a fase fetal; portanto, o consumo adequado de iodo é necessário em todas as fases da vida. Em condições normais, a ingestão média de iodo é de cerca de 200 a 500 μg/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 são considerados toleráveis. Portanto, valores mais elevados são, por definição, excessivos, mas arbitrários, pois enquanto a maioria dos indivíduos tolera maior ingestão, 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 μg/dia, por exemplo, em situação de utilização alimentar regular de algas. Algumas respostas tireoideas 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 elevada de iodo, ao passo que outros são observados em doses acima das necessidades fisiológicas, mas

abaixo das quantidades excessivas. Finalmente, cabe mencionar que valores idênticos de excesso de iodo podem causar hipertireoidismo em algumas pessoas e hipotireoidismo em outras.[8]

SELÊNIO E GLÂNDULA TIREOIDE

Em todo o mundo, estima-se que uma em cada sete pessoas tenha ingestão reduzida de selênio na dieta. Sua disponibilidade alimentar é determinada em grande parte por suas concentrações no solo, que são influenciadas por interações clima-solo. Com o avanço das modificações climáticas prevê-se redução geral de suas concentrações em alguns solos, principalmente em áreas agrícolas, o que pode ocasionar maior deficiência de selênio.[23]

A relação entre a deficiência de selênio e disfunções tireoidianas foi estabelecida nos anos de 1990 em estudos realizados na África Central com crianças com deficiência em selênio e iodo. A função do selênio na glândula tireoide está bem estabelecida. A tireoide contém mais selênio por grama (0,2-2 µg/g) que qualquer outro órgão e, semelhante ao iodo, é um elemento-traço essencial para a função tireoidiana e a homeostase de seus hormônios.[11,12,29,33,38]

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 selenoproteínas.[29]

O selênio está presente nas selenoproteínas na forma de selenocisteína (Secis) e é componente-chave em 25 selenoproteínas essenciais para a saúde. A Secis é considerada o 21º aminoácido, sendo codificado pelo códon UGA e cotranslacionalmente incorporada nas proteínas por RNAt específico.[7,11,51,53]

As três principais selenoproteínas são expressas na glândula tireoide em grandes quantidades: GSH-Px (sete genes), tioredoxina redutase (TR – três genes) e iodotironinas desiodases (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 tireoidianos.

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 como inativação de T_3, como na conversão de T_4 em T_3reverso.[9,39,48,61] Dessa forma, o selênio parece regular parte da função do sistema endócrino.[3,47,54]

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 tireoideanos.[41]

Foram identificadas três isoformas de IDs, todas caracterizadas como selenoproteínas responsáveis pela ativação do T_3 circulante e intracelular.[2,41,46]

A ID I presente no fígado, nos rins, na tireoide e na pituitária tem sua atividade aumentada no hipertireoidismo e diminuída no hipotireoidismo, sendo bloqueada por um antitireoidiano, o propiltiouracil (PTU).[6] 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).[6,27] 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 adulto.[3] 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 tireoidianos, limitando sua ação biológica. Todas as isoformas de IDs podem ser inibidas por ácido iopanoico e por ipodato.[41]

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 catecolaminas.[3]

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 tireoidianos, 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, consequentemente, 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 peróxidos.[3] Outras selenoproteínas como a GSH-Px1 e a selenoproteína P parecem atuar como estoque de selênio preservando a atividade das IDs e adequando o funcionamento da tireoide durante a deficiência desse mineral.[11,34]

Vários estudos têm explorado a relação do selênio com doenças da glândula tireoide, e, apesar da maior parte dos estudos terem sido desenvolvidos em animais, existem fortes associações do selênio com essas doenças em humanos. Assim o selênio influencia doenças benignas e malignas da tireoide, principalmente em mulheres.[12,47]

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 hipocalóricas.[25] Essa deficiência pode levar 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.[3,27]

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.[27,28] 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 populações.[17] Derumeaux et al.[10] 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.

Wu et al.[60] 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 Ranjbar,[42] em estudo com crianças, sugeriram que a deficiência em selênio poderia causar um hipotireoidismo em virtude da atividade diminuída da ID II.

Estudos encontraram associação inversa entre a exposição ao selênio e o risco de alguns tipos de câncer, mas também relações nulas e diretas. Ensaios clínicos randomizados não mostraram efeito benéfico de suplementos de selênio na redução do risco de câncer. Assim, não existem evidências de que o aumento da ingestão de selênio, seja por meio da dieta ou de suplementos, possa prevenir o desenvolvimento de câncer em humanos.[21,31,35,57]

Por outro lado, o consumo excessivo de selênio não tem elevado a atividade das selenoenzimas e dos hormônios tireoideanos em experimentos com ratos.[44] Selenoenzimas, como, por exemplo, a GSH-Px, são importantes biomarcadores para selênio, mas não refletem o consumo elevado desse elemento, uma vez que atingem um valor de atividade máxima que não se altera com o posterior aumento da ingestão.[18]

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 hidroperóxido de hidrogênio.[43]

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 às concentrações de hormônio tireoidiano 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 tireoidianos. 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 tireoidiana, neutralizando o H_2O_2produzido e, assim, diminuindo a síntese de hormônios tireoidianos a valores 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 tireoidianos 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 tireoidiano como resultado de uma baixa atividade da GSH-Px tireoidiana durante o estímulo da glândula tireoide.[20,49]

Todavia, a suplementação adequada de selênio pode aliviar as consequências do excesso de iodo, prevenindo lesões inflamatórias destrutivas ao tecido tireoidiano. Além disso, existem evidências de que as deficiências em selênio e em iodo combinadas também possam acarretar consequências fisiológicas e metabólicas para os seres humanos, que parecem estar relacionadas ao desenvolvimento de cretinismo.[29,47]

Um estudo realizado na África com crianças em reposição de iodo observou que a deficiência de selênio afetou negativamente a resposta tireoidiana, sugerindo que a eficácia do programa de iodização de sal poderia ser comprometida diante do achado e propôs a necessidade de considerar a correção nutricional de selênio, de forma a maximizar a utilização de iodo.[17]

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 tireoidianos observada nessa doença, mas essa deficiência facilitaria esta necrose.[30]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elucidação das funções do selênio em relação às doenças da glândula tireoide ainda é recente e necessita de mais estudos, especialmente em humanos, uma vez que os achados têm apresentado dados conflitantes, sobretudo quando comparados com estudos realizados em animais.[19]

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 RF. Purification of selenoprotein P from human plasma. Biochim Biophys Acta. Feb 16 1994;1204(2):243-9. ISSN 0006-3002 (Print) 0006-3002 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142465>. Acesso em: 15 nov. 2019.
2. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. Biochem J. Dec 1 1990;272(2):537-40. ISSN 0264-6021 (Print) 0264-6021 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2268281>. Acesso em: 15 nov. 2019.
3. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. J Endocrinol. Mar 2005;184(3):455-65. ISSN 0022-0795 (Print) 0022-0795 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749805>. Acesso em: 15 nov. 2019.
4. Behne D, et al. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. Biochem Biophys Res Commun. Dec 31 1990;173(3):1143-9. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2268318>. Acesso em: 15 nov. 2019.
5. Berthold HK, et al. Influence of serum selenium concentrations on hypertension: the lipid analytic Cologne cross-sectional study. J Hypertens. Jul 2012;30(7):1328-35.
6. Bianco AC, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev. Feb 2002;23(1):38-89. ISSN 0163-769X (Print) 0163-769X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844744>. Acesso em: 15 nov. 2019.
7. Bubenik JL, Miniard AC, Driscoll DM. Characterization of the UGA-recoding and SECIS-binding activities of SECIS-binding protein 2. RNA Biol. 2014;11(11):1402-13. INSS 1555-8584 (Electronic) 1547-6286 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692238>. Acesso em: 15 nov. 2019.
8. Burgi H. Iodine excess. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Feb 2010;24(1):107-15. ISSN 1878-1594 (Electronic) 1521-690X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172475>. Acesso em: 15 nov. 2019.
9. Ciavardelli D, et al. Type 3 deiodinase: role in cancer growth, stemness, and metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). Dec 2014;5(215). INSS. 1664-2392 (Electronic) 1664-2392 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25566187>. Acesso em: 15 nov. 2019.
10. Derumeaux H, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. Eur J Endocrinol. Mar 2003;148(3):309-15. ISSN 0804-4643 (Print) 0804-4643 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611611>. Acesso em: 15 nov. 2019.
11. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. Clin Endocrinol (Oxf). Feb 2013;78(2):155-64. ISSN 1365-2265 (Electronic) 0300-0664 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046013>. Acesso em: 15 nov. 2019.
12. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. Endocrine. Apr 2015;48(3):756-75. ISSN 1559-0100 (Electronic) 1355-008X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519493>. Acesso em: 15 nov. 2019.
13. Eberle B, Haas HJ. Improved procedure for the purification of selenoprotein Ph from human plasma. J Trace Elem Med Biol. Mar 1995;9(1):55-7. ISSN 0946-672X (Print) 0946-672X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8846159>. Acesso em: 15 nov. 2019.
14. Ellwanger JH, et al. Biological functions of selenium and its potential influence on Parkinson's disease. An Acad Bras Ciênc. Aug 2016;88(3):1655-74. INSS 1678-2690 (Electronic) 0001-3765 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556332>. Acesso em: 15 nov. 2019.
15. Fairweather-Tait SJ, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. Apr 2011;14(7):1337-83. INSS 1557-7716 (Electronic) 1523-0864 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812787>. Acesso em: 15 nov. 2019.
16. Filippini T, et al. Selenium neurotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic perspective. In: Michalke B, et.al. Molecular and Integrative Toxicology. Switzerland: Springer International Publishing; 2018. p. 231-48.
17. Gashu D, et al. Selenium inadequacy hampers thyroid response of young children after iodine repletion. J Trace Elem Med Biol. Dec 2018;50:291-5.
18. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. J Nutr. Mar 2003;133 Suppl 3:948S-955S. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612181>. Acesso em: 15 nov. 2019.
19. Hawkes WC, Keim NL. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. J Nutr. Nov 2003;133(11):3443-8. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14608056>. Acesso em: 15 nov. 2019.
20. Hotz CS, et al. Dietary Iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. J Nutr. Jun 1997;127(6):1214-8. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187638>. Acesso em: 15 nov. 2019.
21. Hughes DJ, et al. Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Clin Nutr. Aug 2016;104(2):406-14. INSS 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357089>. Acesso em: 15 nov. 2019.
22. Jablonska E, Vinceti M. Selenium and Human Health: Witnessing a Copernican Revolution?. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2015;33(3):328-68.
23. Jones GD, et al. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. Proceedings of the National Academy of Sciences. Proc Natl Acad Sci USA; Mar 2017;114(11):2848-53. INSS 1091-6490 (Electronic) 0027-8424 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223487>. Acesso em: 15 nov. 2019.

24. Kamwesiga J, et al. Effect of selenium supplementation on CD4R T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial. AIDS. Jun 2015;29(9). INSS 1473-5571 (Electronic) 0269-9370 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870994>. Acesso em: 15 nov. 2019.
25. Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern Med Rev. Aug 2000;5(4):306-33. ISSN 1089-5159 (Print) 1089-5159 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956378>. Acesso em: 15 nov. 2019.
26. Knobel MBH, Peres CA, Medeiros-Neto G. Correlated functional and morphological aspects in human multinodular simple goiter tissues. Endocr Pathol. 1993;(4):205-14,.
27. Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. Biochimie. May 1999;81(5):527-33. ISSN 0300-9084 (Print) 0300-9084 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403185>. Acesso em: 15 nov. 2019.
28. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. Mol Cell Endocrinol. May 25 1999;151(1-2):103-19. ISSN 0303-7207 (Print) 0303-7207 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411325>. Acesso em: 15 nov. 2019.
29. Kohrle J, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocr Rev. Dec 2005;26(7):944-84. ISSN 0163-769X (Print) 0163-769X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174820>. Acesso em: 15 nov. 2019.
30. Kohrle J. Selenium and the thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Oct 2015;22(5):441-8. INSS 1752-2978 (Electronic) 1752-296X (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313901>. Acesso em: 15 nov. 2019.
31. Llance P, et al. Colorectal Adenomas in Participants of the SELECT Randomized Trial of Selenium and Vitamin E for Prostate Cancer PrDisponível em: evention. Cancer Prev Res (Phila). Jan 2017;10(1):45-54. INSS 1940-6215 (Electronic) 1940-6215 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27777235>. Acesso em: 15 nov. 2019.
32. Lee KH, Jeong D. Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: the selenium paradox (review). Mol Med Rep. Feb 2012;5(2):299-304.
33. Lossow K, Schwerdtle T, Kipp A. Selenium and iodine – essential trace elements for the thyroid. Ernahrungs Umschau. Mar 2019;66(9):175-80.
34. Low SC, et al. SECIS-SBP2 interactions dictate selenocysteine incorporation efficiency and selenoprotein hierarchy. EMBO J. Dec 15 2000;19(24):6882-90. ISSN 0261-4189 (Print) 0261-4189 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118223>. Acesso em: 15 nov. 2019.
35. MA X, et al. Dietary trace element intake and liver cancer risk: Results from two population-based cohorts in China. Int J Cancer. Mar 2017;140(5):1050-59. INSS 1097-0215 (Electronic) 0020-7136 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859272>. Acesso em: 15 nov. 2019.
36. Maia CSC, Waitzberg DL, Cozzolino SMF. Suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto em suporte nutricional parenteral. Nutrire. 2004;28:9-24.
37. Medeiros-Neto G, Knobel M. Bócio e Cretinismo Endêmico: Moléstias Associadas à Carência Crônica de Iodo. In: Tadei JA, et al. Nutrição em Saúde Pública. Rio de Janeiro: Rubio; 2011. p. 221-34.
38. Mezzomo TR, Nadal J. Effect of nutrients and dietary substances on thyroid function and hypothyroidism. Demetra: Food, Nutr Health. Jun 2016;11(2):427.
39. Moreno M, et al. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. FEBS Lett. May 16 1994;344(2-3):143-6. ISSN 0014-5793 (Print) 0014-5793 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8187873>. Acesso em: 15 nov. 2019.
40. Niwattisaiwong S, Burman D, Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. Cleveland Clin J Med. Mar 2017;84(3):236-44. INSS 1939-2869 (Electronic) 0891-1150 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28322679>. Acesso em: 15 nov. 2019.
41. Nunes MT. Hormônios tireoideanos: mecanismos de ação e importância biológica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(6):639-43.
42. Pizzulli A, Ranjbar A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. Biol Trace Elem Res. Dec 2000;77(3):199-208. ISSN 0163-4984 (Print) 0163-4984 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204462>. Acesso em: 15 nov. 2019.
43. Roy G, Mugesh G. Selenium analogues of antithyroid drugs-recent developments. Chem Biodivers. Mar 2008;5(3):414-39. ISSN 1612-1880 (Electronic) 1612-1872 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357551>. Acesso em: 15 nov. 2019.
44. Saito Y, Takahashi K. Characterization of selenoprotein P as a selenium supply protein. Eur J Biochem. Nov 2002;269(22):5746-51. ISSN 0014-2956 (Print) 0014-2956 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423375>. Acesso em: 15 nov. 2019.
45. Spallholz JE. *S*elenomethionine and Methioninase: Selenium Free Radical Anticancer Activity. In: Hoffman R, et al. Methionine Dependence of Cancer and Aging. New York: Humana Press; 2019. p. 199-210.
46. Steinbrenner H, Speckmann B, Klotz L. O. Selenoproteins: antioxidant selenoenzymes and beyond. Arch Biochem Biophys. Apr 2016;595:113-19.
47. Stuss M, Michalska-Kasiczak H, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. Endokrynol Pol. 2017;68(4):440-65. INSS 2299-8306 (Electronic) 0423-104X (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28819948>. Acesso em: 15 nov. 2019.

48. Thomson CD. Selenium and iodine intakes and status in New Zealand and Australia. Br J Nutr. May 2004;91(5):661-72. ISSN 0007-1145 (Print) 0007-1145 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137917>. Acesso em: 15 nov. 2019.
49. Thomson CD, et al. Minimal impact of excess iodate intake on thyroid hormones and selenium status in older New Zealanders. Eur J of Endocrinol. Nov 2011;165(5):745-52. INSS 1479-683X (Electronic) 0804-4643 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878580>. Acesso em: 15 nov. 2019.
50. Ullah H, et al. Developmental selenium exposure and health risk in daily foodstuffs: A systematic review and meta-analysis. Ecotoxicol Environ Saf. Mar 2018;149:291-306.
51. Valea AE, Georgescu CE. Selenoproteínas no corpo humano: foco na fisiopatologia da tireóide. Hormones. Jun 2018;17(2):183-96.
52. Vanderpump MP, et al. Epidemiology of iodine deficiency. Minerva Med. Abr 2017; 108(2):116-23.
53. Varlamova EG, Cheremushkina IV. Contribution of mammalian selenocysteine-containing proteins to carcinogenesis. J Trace Elem Med Biol. Jan 2017;39:76-85.
54. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. Int J Endocrinol. Jan 2017;(1297658). INSS 1687-8345 (Electronic) 1687-8337 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255299>. Acesso em: 15 nov. 2019.
55. Vinceti M, et al. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. Alzheimer's Res Ther. Dec 2017a;9(1):100. INSS 1758-9193 (Electronic) 1758-9193 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258624>. Acesso em: 15 nov. 2019.
56. Vinceti M, Filippini T, Wise LA. Environmental Selenium and Human Health: an Update. Curr Environ Health Rep. Dec 2018a;5(4):464-85.
57. Vinceti M, et al. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev. Jan 2018b;1:CD005195. INSS 1469-493X (Electronic) 1361-6137 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29376219>. Acesso em: 15 nov. 2019.
58. Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. Sep 2018c;33(9):789-810. INSS 1573-7284 (Electronic) 0393-2990 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997440>. Acesso em: 15 nov. 2019.
59. Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. IUBMB Life. Feb 2016;68(2):97-105. INSS 1521-6551 (Electronic) 1521-6543 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714931>. Acesso em: 15 nov. 2019.
60. Wu Q, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab. Nov 2015;100(11):4037-47. INSS 1945-7197 (Electronic) 0021-972X (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305620>. Acesso em: 15 nov. 2019.
61. Zavacki AM, et al. Type 1 iodothyronine deiodinase is a sensitive marker of peripheral thyroid status in the mouse. Endocrinology. Mar 2005;146(3):1568-75. ISSN 0013-7227 (Print) 0013-7227 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591136>. Acesso em: 15 nov. 2019.
62. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. Jun 2009;30(4):376-408. ISSN 1945-7189 (Electronic) 0163-769X (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460960>. Acesso em: 15 nov. 2019.

CAPÍTULO **50**

Nutrientes e a doença de Alzheimer

Bárbara Rita Cardoso
Silvia 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 médico.[76]

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 anos.[2] Hoje, porém, essa enfermidade é considerada a forma mais comum de demência, sendo responsável por 60 a 80% dos casos.[2] 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 Itália.[89]

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 demência.[73]

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 quadro.[13] 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 cuidador.[2]

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 da 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 (βA), 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 →-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 βA, 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 βA e posteriormente pela →-secretase. Como resultado desse processo, tem-se a liberação, no meio extracelular, de uma molécula insolúvel de βA com 38 a 43 resíduos de aminoácidos, e outra molécula intracelular denominada AICD, que parece também ter efeito importante na patogênese do DA (Figura 50.1).[77,79,85]

Na DA, há um um desequilíbrio entre a produção e o *clearance* da βA, uma vez que essa proteína insolúvel, quando depositada no meio extracelular, é capaz de se aglomerar e formar as placas senis. A presença de βA se relaciona com diminuição da produção energética nos neurônios por alterar o DNA mitocondrial e contribuir para inibição da cadeia transportadora de 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 βA, embora alguns pesquisadores também observem que esse processo possa ocorrer independentemente da βA.[117] 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 50.2).[92,111]

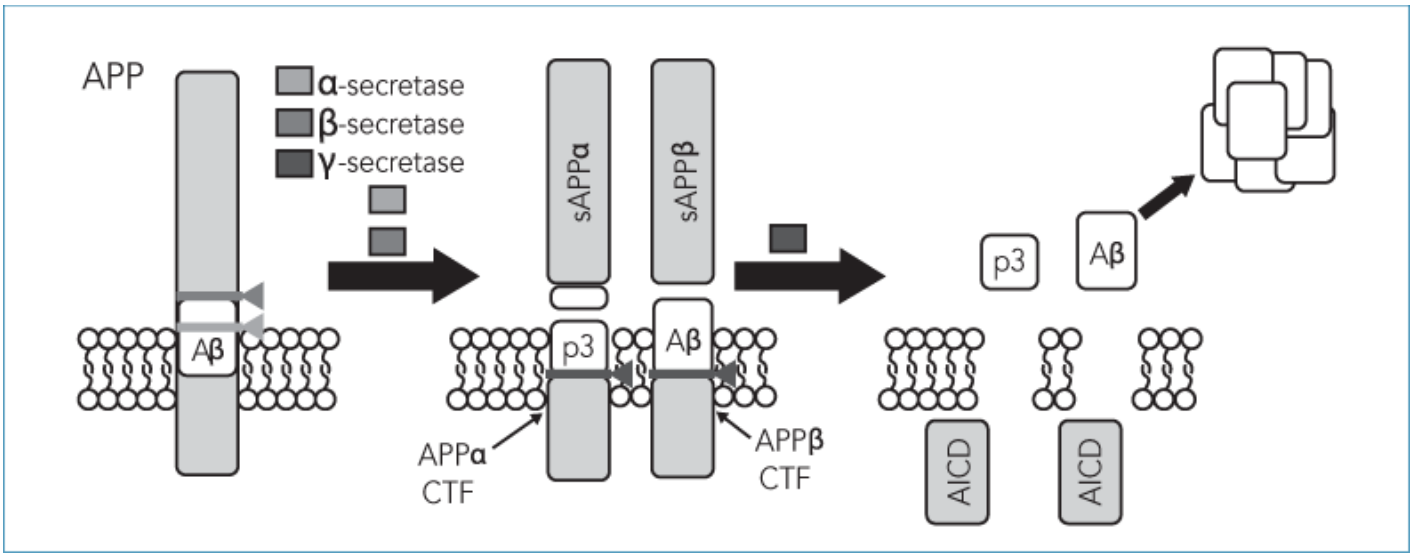


FIGURA 50.1 Clivagem da proteína precursora da β-amiloide (PPA). Inicialmente, a PPA é clivada pela α-secretase (via não amiloidogênica) ou β-secretase (via amiloidogênica), e posteriormente pela γ-secretase. Na via não amiloidogênica, tem-se como resultado a liberação da molécula p3 e de outro peptídeo intracelular, enquanto a via amiloidogênica resulta na formação de β-amiloide insolúvel e um fragmento intracelular denominado AICD.[59]

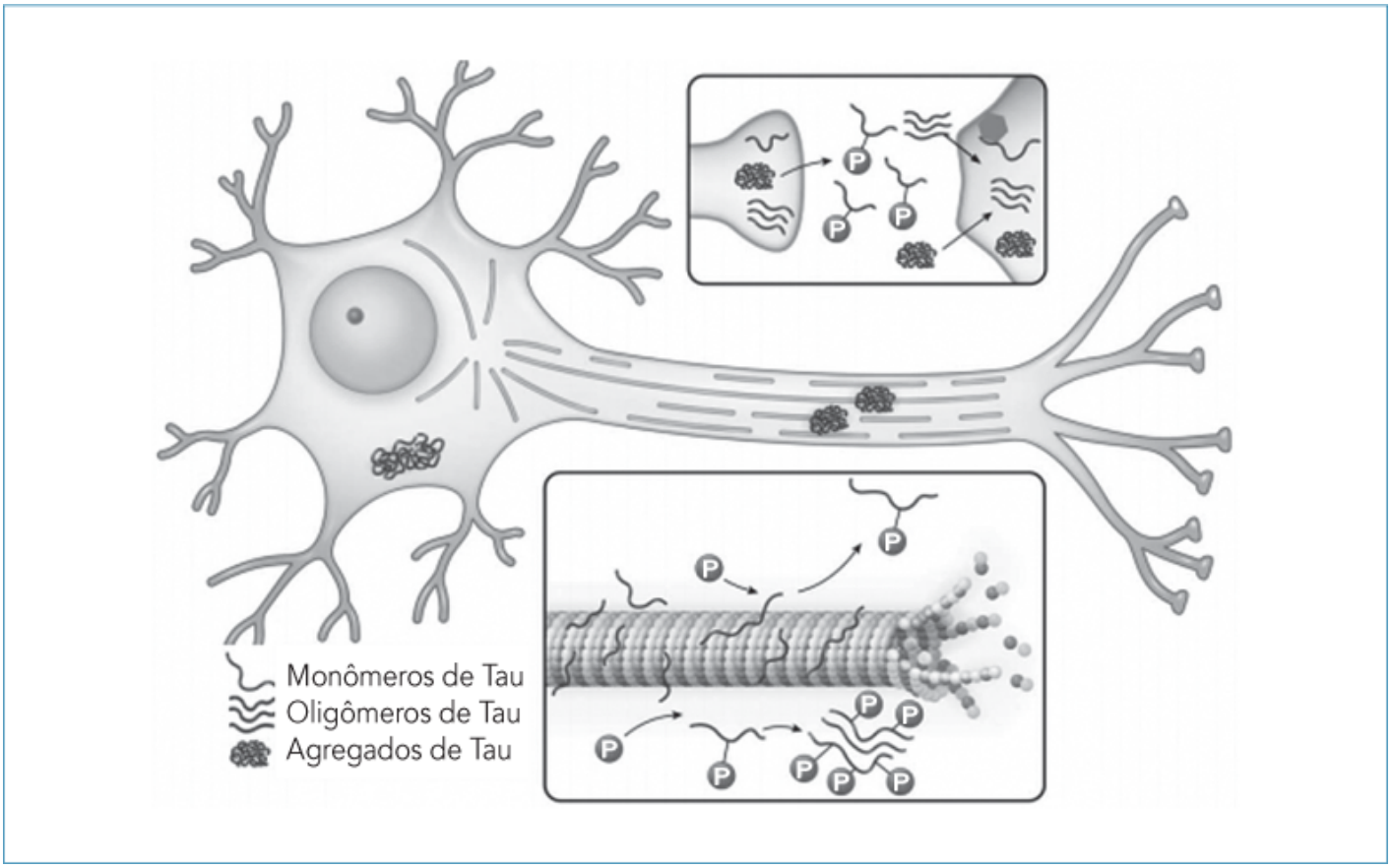


FIGURA 50.2 Hiperfosforilação da proteína tau. A proteína tau é constituinte do microtúbulo, e o processo de hiperfosforilação induz sua desestabilização, causando deficiência no transporte axonal. A proteína tau hiperfosforilada se agrega, formando oligômeros e agregados, denominados emaranhados neurofibrilares. Quando estes se encontram no axônio ou nos dendritos, congestionam o transporte axonal[117].

O diagnóstico de DA é realizado com base nos critérios estabelecidos pelo National Institute on Aging e Alzheimer's Association,[69] que consideram história clínica, aspectos cognitivos e alteração de biomarcadores. A Academia Brasileira de Neurologia,[47]que endossa os critérios do National Institute on 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 homocisteína.[86]

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 cerebral.[36] 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 hipocampo[26] e da massa cinzenta em diversas áreas cerebrais.[66] 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 desequilíbrio 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 em 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 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 B6e B12 e melhora dos aspectos cognitivos em indivíduos saudáveis ou cognitivamente prejudicados.[37] 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 vasculares.[28] 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: COBRE, FERRO E ALUMÍNIO

A interação entre proteína βA 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 βA, 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 βA, resultando em estresse oxidativo e formas modificadas dessa proteína.[16,100] Em condições normais, é esperado que a proteína βA 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 βA. Como consequência, ocorre a inibição da clivagem da PPA pela enzima α-secretase, promovendo a formação de βA e também o aumento de sua meia-vida por protegê-la contra o ataque de enzimas proteolíticas[33,44](Figura 50.3).

Entretanto, a oxidação da proteína βA 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 βA,[100] enquanto outros afirmam que a contribuição do ferro para a DA é similar à do cobre, ou seja, induzindo à agregação da βA e potencializando sua neurotoxicidade, porém de forma menos intensa.[13,42]

Os metais parecem mediar a toxicidade da proteína βA em culturas de neurônios a partir da modulação do estresse oxidativo produzido por essa proteína. A proteína βA 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 βA.[42] Por outro 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.

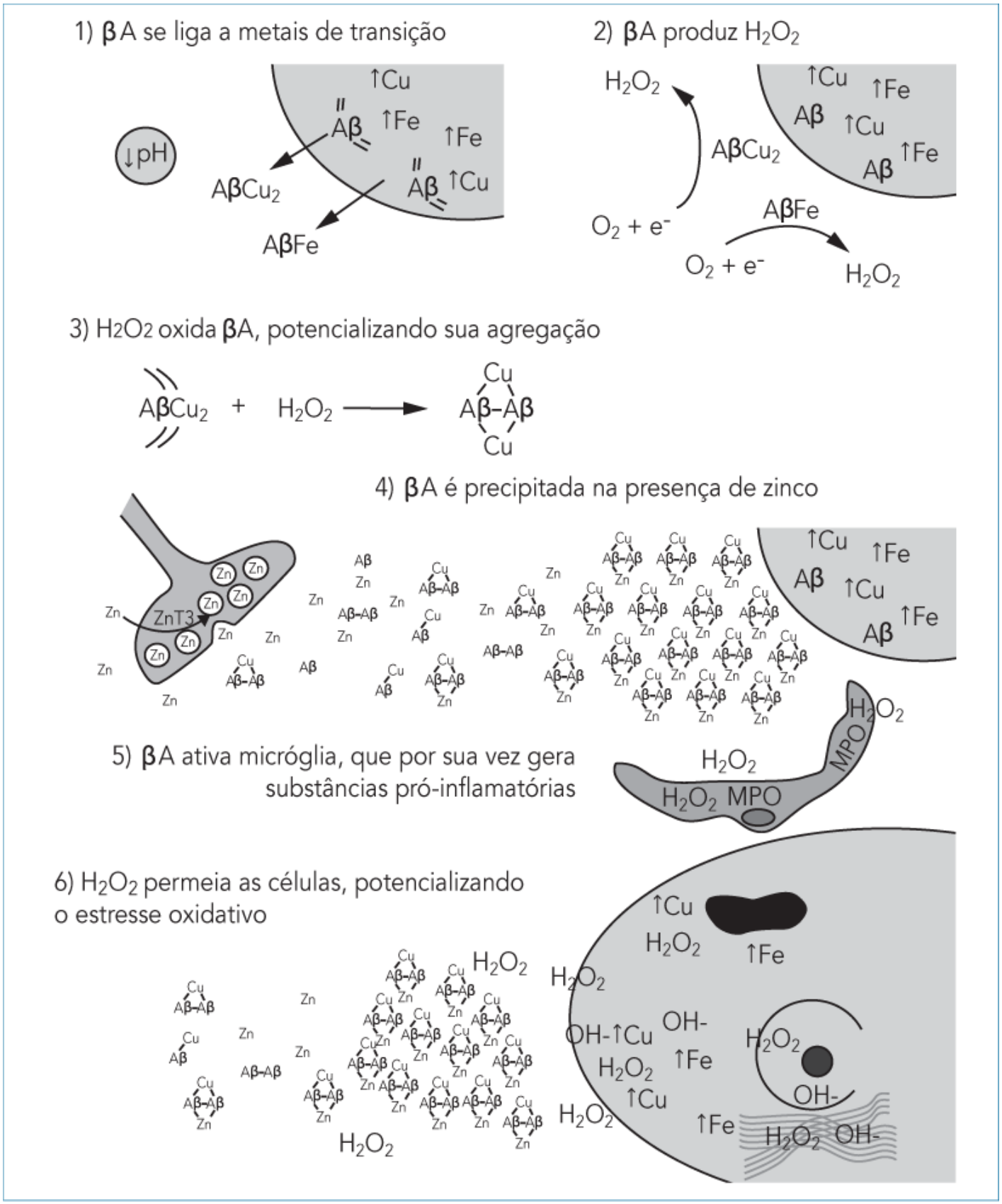


FIGURA 50.3 Desequilíbrio de metais no sistema nervoso central associado à doença de Alzheimer.[16]

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 ceruloplasmina.[103-105] 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 o *pool* de cobre livre, podendo também facilmente atravessar a barreira hematoencefálica.[106]

Ainda que o zinco atenue 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 doença.[7] 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 bioquímicos.[60]

A literatura estabelece uma relação entre o alumínio e a etiologia da DA,[31] porém, alguns trabalhos se mostram controversos. Murayama et al.[78] 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 a homeostase cerebral. Walton,[113] 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 diminuído 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 βA 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 oxidativo.[110]

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 conflitantes.[51]

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 DA,[96] 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 alimentar.[65]

In vitro, a vitamina E parece diminuir o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica induzida pela proteína βA 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 DA.[65]

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 DA.[53] 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 glutationa ou da tiorredoxina.[15,41,107] Estudos mostram uma tendência ao aumento de selenoproteína P em pacientes com DA,[71] sendo esta identificada juntamente às placas senis e a emaranhados neurofibrilares,[8] 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 glutationa 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 glutationa 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 glutationa peroxidase 1.

A selenoproteína M é uma oxidorredutase 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 βA 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 glutationa 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 mecanismos envolvidos na transcrição celular. Uma vez que as tiorredoxina redutases reduzem proteínas que contêm cisteína nas regiões de ligação do DNA, elas conseguem modular a atividade de NF-κB, 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 estabelecida,[22] embora os estudos sugiram que a deficiência desse mineral possa ser um risco para as demências.[9,10,48]Smorgon et al.[102] e Vural[112] 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 glutationa peroxidase. Além dessas observações, verificou-se que o consumo diário de apenas uma castanha-do-brasil, com oferta de cerca de 288,75 μg 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 βA é capaz de induzir ativação do fator de transcrição NFkB, 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 cognição.[12] 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 cognitivos.[116]

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 DA.[82]

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 cerebral.[55]

A proteína βA 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 βA 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 βA, 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 plaquetária.[55]

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 comiam 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 depressivos.[45] 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 500 g 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 OS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(15):1774-83.
2. Alzheimer's Association Report. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2014;10:e-47-e-92.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
4. Banks WA, et al. Aluminum complexing enhances amyloid b protein penetration of blood brain barrier. Brain res. 2006;1116:215-21.
5. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ. 2002;325:932-3.
6. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia. Neurology. 2007;69:1921-30.
7. Baum L, et al. Serum zinc is decreased in Alzheimer's disease and serum arsenic correlates positively with cognitive ability. Biometals. 2010;23:173-9.
8. Bellinger FP, et al. Association of Selenoprotein P with Alzheimer's Pathology in Human Cortex. J. Alzheimers Dis., Dis. 2008;15(3):465-72.
9. Berr C, et al. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Artériel. J. Am. Geriatr. Soc. 2000; 48(10):1285-91.
10. Berr C, et al. Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study. Biofactors. 2012;38(2):139-44.
11. Bertram L, Tanzi RE. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? Pharmacological Research. 2004;50:385-96.
12. Bettcher BM, Krammer JH. Longitudinal inflammation, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a mini-review. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2014; 96(4):464-69.
13. Bologning S, et al. Aluminum, copper, iron and zinc differentially alter amyloid-Ab1–42 aggregation and toxicity. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2011;43:877-85.
14. Brains JS, Shaw CA. Neurodegenerative disorders in humans: the role of gluthatione in oxidative stress-mediated neuronal death. Brain Research. 1997;25:335-58.
15. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. Annu. Rev. Nutr. 2005;25:215-35.
16. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. Trends in Neurosciences. 2003;26(4):207-14.
17. Butterfield DA, Lauderback CM. 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. 2002:32:1050-60.
18. Butterfield DA, Perluigi M, Sultana R. Oxidative stress in Alzheimer's-disease brain: new insights from redox proteomics. Eur. J. Pharmacol. 2006;545:39-50.
19. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? Rev. Bras. Psiquiatr. 2002;24(supl.1): 7-10.
20. Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, et al. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. Brit. J. Nutr. 2010;103:803-6.
21. Cardoso BR, 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. 1996; 20:579-87.
23. Chauhan V, Chauhan A. Oxidative stress in Alzheimer's disease. Pathophysiology. 2006;13:195-208.
24. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. J. Neurochem. 2003;86:1-12.
25. Chen P, et al. Different forms of selenoprotein M differentially affect Abeta aggregation and ROS generation. Int. J. Mol. Sci. 2013;14:4385-99.
26. Choe HM, et al. Association of homocysteine with hippocampal volume independent of cerebral amyloid and vascular burden. Neurobiology of Aging. 2014; 35:1519-25.
27. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer's disease. Am. J. Clin. Nutr. 2000;71(suppl):621-9.
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. 2014;100:657-66.

29. Corrada MM, et al. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Alzheimer's & Dementia. 2005;1:11-8.
30. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. Science. 1993; 262:689-95.
31. Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. Science. 1973;180:511-3.
32. Cuajungo MP, 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. 2000; 275(26):19439-42.
33. Devirgillis C, et al. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. Mut. Res. 2007;622:84-93.
34. Devore EE, Grodstein F, Van Rooji FJA, et al. Dietary Antioxidants and Long-term Risk of Dementia. Arch. Neurol. 2010;67(7):819-25.
35. Devore EE, Grodstein F, Van Rooji FJA, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 90:170-6.
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. 2005;359:163-70.
37. Donini LM, de Felice MR, Cannella C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. Arch. Gerontol. Geriatr. 2007;44(Suppl 1):143-53.
38. Du X, et al. Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn2+ -mediated Ab42aggregation and toxicity. Metallomics. 2013;5:861-70.
39. Engelborghs 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. 2004;19:365-70.
40. Engelhart MJ, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA. 2002;287(24):3223-9.
41. Fairweather-Tait SJ, et al. Selenium in Human Health and Disease. Antioxidants & Redox Signaling. 2001;14:7.
42. Finefrock AE, Bush AI, Doraiswamy M. Current status of metals as-therapeutic targets in Alzheimer's desease. J. Am. Geriatr. Soc. 2003;51(8):1143-8.
43. Florent-Béchard S, Desbène C, Garcia P, et al. The essential role of lipids in Alzheimer's disease. Biochimie. 2009;91:804-9.
44. Frederickson CJ, Koh J, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. Nature Reviews Neuroscience. 2005;6:449-52.
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. 2008;23(2):161-9.
46. Freund-Levi 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. 2006;63(10):1402-8.
47. Frota NAF, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol. 2011 June; 5(Suppl 1):5-10.
48. Gao S, et al. Selenium Level and Cognitive Function in Rural Elderly Chinese. Am. J. Epidemiol. 2007; 165(8):955-65.
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. 2009;20:218-25.
50. Glass CK, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. Cell. 2010;140:918-34.
51. Gray SL, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. J. Am. Geriatr. Soc. 2008;56:291-5.
52. Hooshmand B, et al. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. Brain. 2013;136:2707-16.
53. Imtiaz B, et al. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. Biochemical Pharmacology. 2014;88:661-70.
54. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. J. Neurol. Sci. 2007;1-2(257):80-7.
55. Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the -management of early Alzheimer's disease. Clinical Interventions in Aging. 2010;5:45-61.
56. Kado DM, 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. 2005:118:161-7.
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. 2014;34:1688-98.
58. Latta CH, 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 MP. All in the family: how the APPs regulate neurogenesis. Front. Neurosci. 2012;6(6):1-21.
60. Loef M, et al. Zinc diet and Alzheimer's disease: A systematic review. Nutr. Neurosci. 2012;15(5):2-12.
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 MA, et al. Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. Free Radic. Biol. Med. 2000;28:418-27.
63. Lovell MA, Markesbery WR. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to-free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. Arch. Neurol. 2001;58:392-6.
64. Lu T, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature. 2004;429:883-91.
65. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. Lancet Neurobiology. 2004;4:579-87.

66. 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. 2015;36:S203-S210.
67. Mao P, Reddy PH. 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. 2011;1812:1359-70.
68. Mariani E, et al. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. Journal of Chromatography B. 2005;827:65-75.
69. Mckhann GM, 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. 2011;7(3):263-69.
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. 2005;26:587-95.
71. Miller JA, et al. A systems level analysis of transcriptional changes in Alzheimer's disease and normal aging. J. Neurosci. 2008;28:1410-20.
72. Mirozoki T, et al. Aluminum induces tau aggregation in vitro but not in vivo. J. Alzheimers Dis. 2007;11(4):429-30.
73. Mitchell A, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementiameta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr. Scand. 2009;119(4):252-65.
74. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fsh and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003;60(7):940-6.
75. Morris MC, et. al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. JAMA. 2002;287(24):3230-7.
76. Morris RG, Salmon DP. The centennial of Alzheimer's disease and the publication of Über Eine Eigenartige Erkankung Der Hirnrinde by Alois Alzheimer. Cortex. 2007;43:821-5.
77. 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. 2008;85(4):393-406.
78. 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. 1999;155:877-85.
79. Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. FEBS Letters. 2013;587:2046-54.
80. Nazef K, et al. Hyperhomocysteinemia Is a Risk Factor for Alzheimer's Disease in an Algerian Population. Arch. Med. Res. 2014;45:247-50.
81. Norton MC, 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. 2012;60(3):405-12.
82. Oster T, Pillot T. Docosahexaenoic acid and synaptic protection in -Alzheimer's disease mice. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1801:791-8.
83. Oulhaj A, Refsum H, Beaumont H, et al. Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2010;25(1):82-90.
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. 2010;469:6-10.
85. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta–induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat. Neurosci. 2010;13: 812-18.
86. Parigi AD, et al. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. Brain Research. 2006;69:1-19.
87. Pillai R, et al. Selenium and Selenoprotein Function in Brain Disorders. IUBMB Life. 2014;66(4):229-39.
88. Polizzi S, et al. Neurotoxic Effects of Aluminium Among Foundry Workers and Alzheimer's Disease. Neuro Toxicology. 2002;23:761-74.
89. Prince M, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & Dementia. 2013;9:63-75.
90. Rampersaud GC, Kauwell GPA, Bailey LBH. Folate: a key to optimizing health and reducing disease risk in the elderly. J. Am. Coll. Nutr. 2003;22(1):1-8.
91. Rapoport S. Arachidonic Acid and the Brain. J. Nutr. 2008;138:2515-20.
92. Reddy PH. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. Brain Res. 2011;1415:136-48.
93. Reeves MA, et al. The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. Antioxid Redox Signaling. 2010;12:809-18.
94. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochemical Pharmacology. 2014;88:640-51.
95. Religa D, Strozyk D, Cherny RA, et al. Elevated cortical zinc in Alzheimer disease. Neurology. 2006;67:69-75.
96. Rinaldi P, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2003;24:915-9.
97. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. Scientific World Journal. 2012;2012:756357. doi: 10.1100/2012/756357.

98. Sanchez-Mejia RO, Mucke L. Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1801:784-90.
99. Selenius M, et al. Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer. Antioxid. Redox Signal. 2010; 12:867-80.
100. Smith DG, et al. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid b peptide. Biochim. Biophys. Acta. 2007;1768(8):1976-90.
101. Smith MA, et al. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. J.Neurosci. 1997; 17:2653-7.
102. Smorgon C, et al. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 2004;9:393-402.
103. Squitti R, et al. Longitudinal serum value of serum "free" copper in patients with Alzheimer disease. Neurobiology. 2009;72(1):50-5.
104. Squitti R, et al. Free copper distinguishes mild cognitive impairment subjects from healthy elderly individuals. J. Alzheimer Dis. 2011;23(2):239-48.
105. Squitti R, et al. Metal-score as a potential non-invasive diagnostic test for Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. 2013;10(2):191-8.
106. Squitti R, et al. Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2014;35:S40-S50.
107. Steinbrenner H, et al. Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage. Free Radic. Biol. Med. 2006;40:1513-23.
108. Takemoto AS, et al. Role of Selenoprotein P in Alzheimer's Disease. Ethn. Dis. 2010;20(Suppl 1):192-5.
109. Torres LL, et al. Peripheral Oxidative Stress Biomarkers in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2011,26:59-68.
110. Troncoso J, et al. In vitro polymerization of oxidized tau into filaments. Brain Res. 1993;613:313-6.
111. Van der Zwaluw, et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: Secondary data from an RCT. Neurology. 2014;83(23):2158-66.
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. 2010;24(3):169-73.
113. Walton JR. Aluminum in hippocampal neurons from humans with -Alzheimer's disease. NeuroToxicology. 2006;27:385-94.
114. Xie Z, Tanzi RE. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. Experimental Gerontology. 2006;41:346-59.
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. 2012;33(6):1122.e1-10.
116. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: From infancy to aging. Neurobiology of Aging. 2005;26S:S98-S102.
117. Yoshiyama Y, et al. Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2013;84:784-95.
118. Wu S, et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. Neurosci. Biobehav. Rev. 2015 Jan;48:1-9.
119. Zandi PP, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant-vitamin supplements. Arch. Neurol. 2004;61:82-8.
120. Zappa P, et al. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminium, manganese, and zinc. Brain Research Bulletin. 2003; 62:15-28.
121. Zhang S, et al. Selenoproteins and the aging brain. Mechanisms of Ageing and Development. 2010;131:253-60.
122. Zhu X, et al. Alzheimer disease, the two-hit hypothesis: An update. Biochimica et Biophysica Acta. 2007; 1772:494-502.

CAPÍTULO **51**

Biodisponibilidade de nutrientes em dietas enterais

Renata Germano Borges de Oliveira Nascimento Freitas
Roberto José Negrão Nogueira

INTRODUÇÃO

Terapia nutricional é um "conjunto de procedimentos terapêuticos para manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente por meio de nutrição".[3] A indicação e prescrição da dieta, acompanhamento nutricional e clínico, bem como todos os cuidados do paciente em uso de terapia nutricional são responsabilidade da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) composta por: médico, nutricionista, enfermeiro e farmacêutico.[3]

A nutrição enteral (NE) é uma terapia nutricional que possibilita a oferta de nutrientes diretamente no estômago ou no intestino delgado (duodeno ou jejuno), utilizando fórmulas industrializadas e/ou caseiras. De maneira geral, a NE é indicada quando há contraindicação da nutrição por via oral (VO), quando não é possível ingestão oral de, no mínimo, 60% das necessidades nutricionais ou quando há desnutrição. Nesse caso a indicação existe quando o processo de renutrição precisa da complementação por dispositivo auxiliar.[14,26] Além disso, em casos de doentes criticamente enfermos, o suporte nutricional é indicado precocemente – 24 a 72 horas após o início do evento agudo desencadeante do quadro de hipercatabolismo. Os objetivos gerais, indicações e contraindicações da NE seguem descritos no Quadro 51.1.

BIODISPONIBILIDADE DOS NUTRIENTES

Sabe-se que os nutrientes que compõem o alimento não serão, necessariamente, absorvidos após a ingestão. Há diversos fatores envolvidos para que a absorção dos nutrientes ocorra, tais como: formulação química; quantidade ingerida; agentes ligantes; consumo simultâneo de outro alimento e seus respectivos nutrientes que podem favorecer ou prejudicar a absorção.[7,24]

Define-se biodisponibilidade como a parte do nutriente que é realmente absorvida, metabolizada e disponível para uso ou armazenamento, após a ingestão e digestão.[2,7] A chamada absorção verdadeira seria a proporção do nutriente no alimento que, através da mucosa, se move do lúmen intestinal.[7,22] Contudo, existem nutrientes que são absorvidos sem a necessidade de digestão e outros que mesmo sendo digeridos podem não ser absorvidos. Também há substâncias que podem ser absorvidas sem serem metabolizadas. Dessa forma, biodisponibilidade seria a quantidade do nutriente que realmente é aproveitada pelo organismo.

No entanto, a definição de biodisponibilidade de nutrientes pode ser imprecisa, especialmente no que diz respeito aos micronutrientes. É necessário estimar as taxas de uso do nutriente já absorvido, as trocas e excreções envolvidas, bem como considerar os fatores que influenciam a biodisponibilidade. Esses fatores incluem o estado nutricional, as concentrações endógenas dos nutrientes e as condições metabólicas do indivíduo.[7]

QUADRO 51.1 Objetivos gerais, indicações e contraindicações da nutrição enteral[9,11]

Objetivo geral	▪ Manutenção ou recuperação do estado nutricional
Objetivos específicos	▪ Preservar a integridade da mucosa do TGI ▪ Contribuir com a manutenção da homeostase corporal ▪ Reduzir a translocação bacteriana ▪ Diminuir a resposta inflamatória ▪ Contribuir com a melhora do quadro clínico e prognóstico do paciente ▪ Manter e promover o crescimento (peso e altura) e desenvolvimento[a]
Indicação[b]	▪ Desnutrição ou risco nutricional quando funcionamento total ou parcial do TGI ▪ Hipercatabolismo (exemplos: queimados, trauma, sepse) ▪ Doenças neurológicas com alteração da deglutição ▪ Anomalias congênitas (exemplos: fissura palatina) ▪ Determinadas cirurgias no TGI ▪ Síndrome do intestino curto ▪ Alguns tipos de diarreia crônica ▪ Fibrose cística com necessidade de recuperação nutricional ▪ Coma ▪ Complicações associadas ao tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou cirúrgico ▪ Crescimento inadequado em razão da insuficiência de nutrientes ingeridos por boca[a]
Contraindicações	▪ Recusa dos responsáveis legais[b] ▪ Hemorragia ou fístula de alto débito no TGI ▪ Vômito persistente durante o uso da NE ▪ Obstrução mecânica do TGI ▪ Enterocolite ▪ Refluxo gastroesofágico intenso ▪ Indicação para repouso intestinal ▪ Disfunção do TGI
Módulos	Módulos auxiliam na prescrição da terapia nutricional pois facilitam combinações flexíveis de macro e micronutrientes quando há indicação de suplementação e individualização das fórmulas de NE. Contudo, a prescrição deve ser feita com cautela, considerando o risco de aumento da osmolaridade e da carga de soluto renal da dieta resultante.
Tipos de fórmulas	▪ Padrão ▪ Hipercalórica ▪ Hiperproteica ▪ Hidrolisada ▪ Fórmulas especiais para pacientes diabéticos, hepatopatas, pneumopatas e nefropatas

Sistema de oferta da NE	▪ Sistema aberto: antes da administração ocorre manipulação da dieta para que a infusão seja realizada. Para bolsas de NE industrializadas, a fórmula precisa ser transferida do frasco original para o frasco de administração da sonda ou, no caso de fórmulas em pó, há necessidade de diluição do pó em água antes da infusão. Para bolsas de NE com formulação caseira, os alimentos precisam ser preparados e liquidificados antes da administração. ▪ Sistema fechado: não há nenhum contato do conteúdo dentro do frasco com o meio externo, sendo considerado potencialmente estéril. As fórmulas estão em um frasco hermeticamente fechado que possibilita a conexão direta com o equipo de infusão.
Cuidados gerais	▪ Iniciar NE apenas se houver confirmação radiológica da localização da sonda ▪ Elevação da cabeceira da cama em 30 graus ▪ Não adicione medicamentos às formulações

[a]No caso de pacientes pediátricos; [b]Doenças e complicações clínicas que a indicação da nutrição enteral, comumente, é realizada; TGI: trato gastrintestinal; NE: nutrição enteral.

BIODISPONIBILIDADE DOS NUTRIENTES OFERTADOS VIA NUTRIÇÃO ENTERAL

Indicação da NE

A via enteral será a principal fonte de alimentação quando há doenças e/ou complicações clínicas e cirúrgicas que impeçam ou reduzam significativamente a capacidade de ingestão por boca. A NE pode ser utilizada desde que o TGI esteja com funcionamento total ou parcial.[9,26] A absorção pode ser prejudicada e, consequentemente, a biodisponibilidade, em virtude de alterações no funcionamento do TGI. Apesar dessas dificuldades, o uso da NE será eficaz se bem indicado. Um exemplo de indicação de NE ocorre na Síndrome do Intestino Curto (SIC). Nesta, muitas vezes, é necessária a indicação de nutrição parenteral (NP) isoladamente ou juntamente com a NE e alimentação oral. Nesse caso, a terapia nutricional enteral visa, entre outros benefícios, a promover a adaptação intestinal e hipertrofia das vilosidades aproveitando o máximo da capacidade do TGI, após a ressecção do intestino. Caso haja ressecção significativa haverá possibilidade de episódios de desequilíbrio hidroeletrolítico e de minerais com diarreia e desnutrição. Ou seja, a biodisponibilidade dos nutrientes estará bastante prejudicada.

A NE é preferida à NP, quando possível. Essa preferência se dá por diversos motivos, mas os principais são: via mais fisiológica, menor custo e menor risco de complicações. Contudo, essas vantagens variam de acordo com o quadro clínico do paciente e com o ponto de vista do médico responsável pela indicação da terapia nutricional.

Se consideramos apenas a questão de biodisponibilidade – aproveitamento da forma ativa do nutriente – aparentemente a NP seria mais "garantida", afinal, ela é caracterizada pela oferta de macro e micronutrientes diretamente na corrente sanguínea. As etapas de ingestão, digestão, absorção e metabolização dos nutrientes não seriam uma preocupação. No entanto, é imprescindível ter cautela, afinal, o risco de incompatibilidades farmacoquímicas e complicações decorrentes dos nutrientes ofertados de forma intravenosa é muito maior que a oferta destes no TGI como é realizado na NE. Por essa questão e pelas outras vantagens supracitadas, ainda é consenso que o uso da NE seja preferencial à NP, quando esta é possível.

Posição da sonda enteral

A sonda pode estar posicionada no estômago (gastrostomia, nasogástrica ou orogástrica), no duodeno (nasoduodenal) ou no jejuno (jejunostomia ou nasojejunal), de acordo com o quadro clínico e tempo previsto

de utilização da NE (Figura 51.1).

Dependendo do local onde a dieta será infundida, a formulação deve ser adaptada para que a digestão e absorção dos nutrientes ocorra da melhor forma possível.

Classificação das fórmulas[9]

- Poliméricas (proteína intacta): utilizada quando o paciente não apresenta alterações nos processos de digestão e absorção.
- Oligoméricas ou semielementares ou hidrolisadas (peptídeos): utilizada quando o paciente apresenta capacidade parcial nos processos de digestão e absorção.
- Monoméricas ou elementares (aminoácidos): geralmente utilizada quando o paciente apresenta grande redução da capacidade absortiva ou alergia alimentar grave.

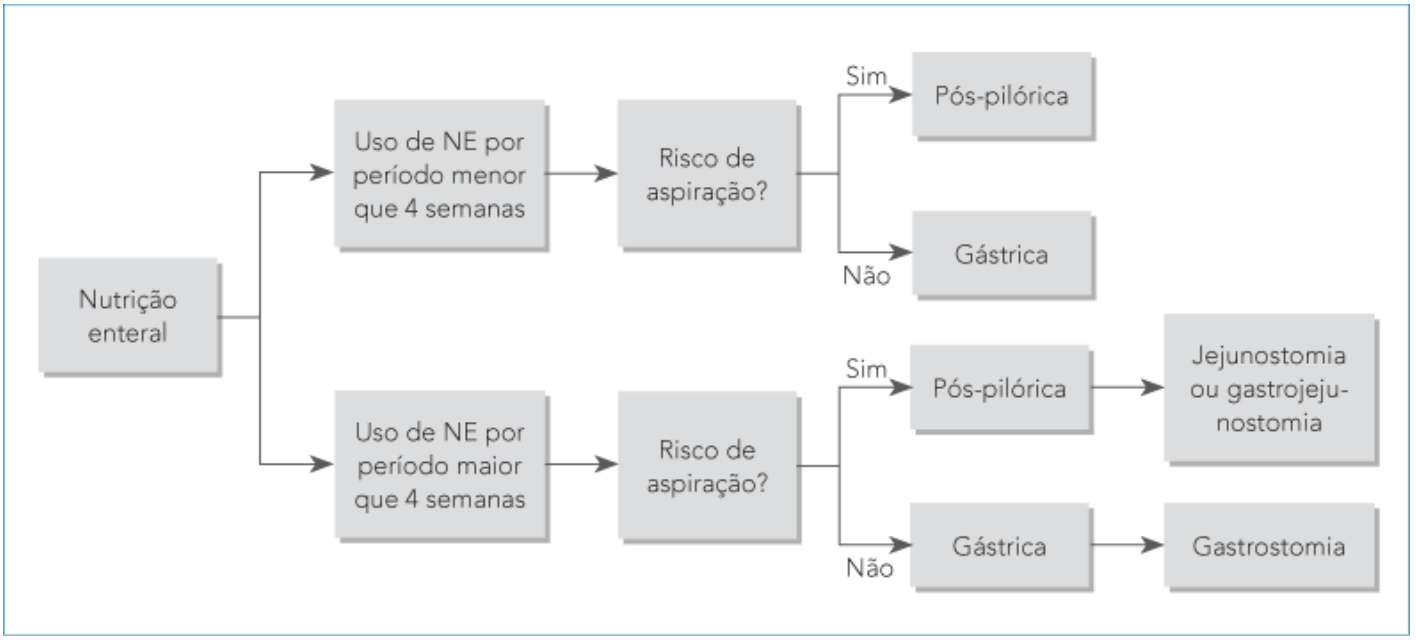


FIGURA 51.1 Considerações relevantes para posicionamento de sonda enteral.[9]

Infusão da fórmula enteral[9]

- Infusão contínua (gravitacional ou bomba de infusão): **é** mais bem tolerada do que a infusão intermitente porque a oferta contínua possibilita menor oferta de volume/hora, reduzindo o risco de complicações, tais como broncoaspiração e grande volume residual gástrico.
- Infusão intermitente ("*bolus*" ou gravitacional): considerada mais fisiológica que a infusão contínua em virtude dos intervalos entre as infusões que possibilitam maior liberdade de movimentação do usuário. Entretanto, o risco de diarreia é maior do que a infusão contínua.
- Infusão mista: infusão contínua no período noturno e intermitente no período diurno.

A maior velocidade da infusão pode ocasionar desconfortos abdominais e diarreia, aumentando as perdas e, consequentemente, prejudicando a biodisponibilidade dos nutrientes. Assim, o método gravitacional oferece maior risco de desconfortos abdominais e diarreia em comparação com bombas de infusão porque um simples esbarrão no equipo pode aumentar a velocidade de infusão da fórmula. A infusão da dieta por *bolus* deve ser realizada lentamente por meio da seringa, caso contrário alterações intestinais podem ocorrer. Dessa forma, nos quadros de diarreia, a redução da velocidade de infusão é um dos fatores que devem ser reavaliados.

Dieta enteral caseira *versus* dieta enteral industrializada

As fórmulas industriais são comercializadas na forma líquida ou em pó. Nessa última há necessidade de reconstituição em meio líquido antes da infusão do conteúdo. A formulação da dieta enteral industrializada

deve seguir um rigoroso controle microbiológico e composição nutricional, tanto para macro quanto para micronutrientes. Assim, é possível saber, exatamente, a quantidade de macro e micronutrientes ofertados. Porém, a biodisponibilidade dos nutrientes dependerá das características individuais do organismo.

A NE artesanal ou caseira é comumente utilizada por pacientes em terapia nutricional domiciliar com gastrostomia ou sonda nasogástrica, especialmente por causa do menor custo em comparação com as fórmulas industrializadas. A dieta é feita manualmente com alimentos *in natura*. Após a cocção dos alimentos, a preparação é liquidificada e peneirada. Apenas o caldo remanescente é infundido na sonda enteral. Dessa forma, a estimativa da taxa de aproveitamento do nutriente é muito complicada. Além das alterações de biodisponibilidade ocorridas pelo solo, clima e forma de cultivo dos alimentos, é impossível estimar a quantidade de nutrientes infundidos via NE após o processo de liquidificação e peneiragem dos alimentos, fora de um laboratório de pesquisa. Recomenda-se o uso de suplementos e módulos nutricionais, porém mesmo com a adição destes na dieta enteral caseira, não é possível garantir que a oferta nutricional atenderá a todas as necessidades nutricionais. Conclui-se que a formulação industrializada é mais segura.

Em todos os casos de utilização de NE a realização da avaliação nutricional em todas as visitas domiciliares é de extrema importância.

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES EM PACIENTES DESNUTRIDOS EM USO DE NE

É sabido que o principal objetivo da NE é promover a manutenção ou recuperação do estado nutricional. É importante destacar que pacientes com mesmo diagnóstico principal, estado clínico e nutricional apresentarão aproveitamento diferente dos nutrientes infundidos, em virtude das características individuais de cada organismo.

Nos casos em que o paciente está desnutrido, o aproveitamento dos nutrientes é ainda mais prejudicado. Afinal, a biodisponibilidade dos nutrientes pode variar conforme o estado nutricional que, por sua vez, está em função da dieta ingerida.[7] Dessa forma, durante a prescrição da NE, é fundamental considerar que a biodisponibilidade de nutrientes ofertados será ainda menor nos pacientes desnutridos.

De maneira geral, a desnutrição é um dos grandes desafios para todos os profissionais da saúde que atuam com pacientes em uso de terapia nutricional hospitalar ou domiciliar.

BIODISPONIBILIDADE DE NUTRIENTES EM PACIENTES INFLAMADOS

Entre as principais indicações de NE, as mais comumente observadas são: período perioperatório, diarreias, anomalias congênitas, desnutrição, hipercatabolismo e complicações decorrentes de tratamentos de doenças como o câncer.

Os eventos que envolvem grande processo inflamatório e hipercatabólico são os que demandam mais cuidados e, ao mesmo tempo, uma intervenção nutricional agressiva. O processo inflamatório e o hipercatabolismo decorrente afetam diretamente as etapas necessárias para o aproveitamento da forma biologicamente ativa do nutriente, bem como influenciam o seu processo de excreção. Observa-se grande perda, especialmente, de proteína e micronutrientes associada a um aumento exacerbado das necessidades nutricionais. Sabe-se que concentrações endógenas e condições metabólicas alteradas em função de doenças também afetam a biodisponilidade.[7,8,15]

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) é uma condição comumente observada em pacientes críticos, que desencadeia processos oxidativos e inflamatórios que induzirão à liberação de citocinas circulantes. O processo oxidativo agrava a inflamação e o quadro clínico do paciente. Sendo assim, o estresse oxidativo é considerado um desequilíbrio entre substâncias oxidativas e antioxidantes. Peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion superóxido (O_2^-), óxido nítrico (ON^-), ânion hidroxila (OH) e o oxigênio molecular isolado (O_2) estão entre os oxidantes mais pesquisados.[10,19]

Os pacientes em cuidados intensivos com reservas mais baixas de antioxidantes estão, potencialmente, com maior exposição aos danos do estresse oxidativo.[5,6,10,19] A SRIS aumenta a demanda nutricional, ocasionada pelo aumento da demanda metabólica, que, por sua vez, contribui com a depleção das reservas de nutrientes. Essa alteração metabólica pode ser tão exacerbada a ponto de desencadear imunossupressão, podendo estar ainda mais agravada em casos de desnutrição prévia a SRIS.[13,19,20] Dessa forma, apesar da

terapia nutricional ser essencial para o tratamento de pacientes criticamente doentes, em muitos casos ela não é suficiente.[4,19]

IMUNOMODULADORES

Existem nutrientes que além de serem essenciais atuam como moduladores do processo inflamatório por neutralizarem ou atenuarem a ação das substâncias oxidativas.[10,19] A capacidade de defesa antioxidativa é individual e pode ser caracterizada por um complexo conjunto de mecanismos de defesa endógenos e exógenos que interagem para proteção do organismo contra a oxidação.

Diversas formulações são consideradas imunomoduladoras, mas a composição de dosagem dos nutrientes pode variar muito. Em casos de SRIS, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e sepse, a utilização de farmaconutrientes pode contribuir com a compensação da inflamação e lesão tecidual, além da estabilização dos radicais livres.[25]

A imunossupressão e a deficiência de imunonutrientes estão relacionadas. Baixos níveis de prolactina, glutamina, zinco e selênio estão relacionados com a imunossupressão.[5,6,19] A ação imunomoduladora de aminoácidos e ácidos graxos poli-insaturados (Pufas) (ácidos graxos ômega 3 e ômega 6) tem sido destacada entre os macronutrientes, bem como vitaminas e oligoelementos (Quadro 51.2).[10,19,23]

Os benefícios da imunonutrição ou dieta imunomoduladora têm sido observados nas seguintes condições: traumatismo cranioencefálico considerado grave; risco de infecção; ventilação mecânica; queimados graves; grandes cirurgias do TGI (especialmente em caso de desnutrição); cirurgia em razão de câncer de pescoço e cabeça em pacientes desnutridos; politraumatismo grave.[1,17,18] No Quadro 51.3 e na Figura 51.2, é apresentada a ação de alguns imunomoduladores de destaque na terapia nutricional.

QUADRO 51.2 Componentes com ação imunomoduladora dos nutrientes

Proteínas	Lipídios (PUFAs)	Vitaminas	Oligoelementos
AA sulfurados[a]: metionina, cisteína e taurina	Ômega 3	Carotenoides: betacaroteno, licopeno e catequinas	Cobre (ceruloplasmina[d])
AA semiessenciais na SRIS[b]: glutamina e arginina	Ômega 6	Tocoferóis – vitamina E	Cobre, zincoe e manganês (superóxido dismutase[d])
Glutationa[c]		Vitamina C	Selênio (glutationa[d])
Ceruloplasmina[c]			
Albumina[c]			
Metationeína[c]			

AA: aminoácidos; [a]aminoácidos que contêm enxofre; [b]aminoácidos que são insuficientes em situações de demanda aumentada; [c]sintetizados endogenamente; [d]presentes nas enzimas antioxidantes; [e]zinco também é importante no metabolismo dos macronutrientes, na produção de ácido nucleico e na geração de energia; além disso, atua no tratamento de infecções, como pneumonia e diarreia grave.

QUADRO 51.3 Função terapêutica dos imunomoduladores no tratamento de pacientes críticos[17]

Imunomodulador	Doença crítica	População-alvo
Glutamina	Nutrição para células do sistema imunológico; proliferação aumentada de linfócitos, macrófagos e células *natural killer*; melhora a integridade e o funcionamento da barreira intestinal; precursora de glutationa – potencialmente atua para reverter SRIS.	Oferta via NE para pacientes de perioperatórios na UTI ou com traumatismo cranioencefálico.
Arginina	Contribui com a melhora da função dos linfócitos T e o aumento da liberação de hormônio do crescimento; precursora da prolina – contribui com a cicatrização de feridas; metabolizada para óxido nítrico – importante função na vasodilatação, coagulação, permeabilidade vascular, destruição de patógenos microbianos e motilidade do TGI.	Indica-se oferecer a arginina com ômega 3 via NE para pacientes cirúrgicos da UTI. Não é indicado para pacientes críticos com SDRA, sepse e lesão pulmonar aguda.
W3 Pufas (EPA e DHA)	Composição das membranas celulares é alterada; promoção de efeitos antitrombóticos; supressão de citocinas pró-inflamatórias, imunossupressão reversa; manutenção da perfusão tecidual; diminuição da ocorrência de arritmias cardíacas; aumento da tolerância ao transplante de órgãos (reação enxerto *versus* hospedeiro).	Ofertar via NE, incluindo a arginina. Indicado para casos de inflamação exacerbada e com resolução difícil. Não é recomendado para pacientes com SDRA/lesão pulmonar aguda ou população geral internada na UTI clínica.
Nucleotídeos	Fundamental na síntese do DNA, RNA e nucleotídeos de adenina	Deve ser um dos componentes da imunonutrição oferecidos para pacientes cirúrgicos internados na UTI.

QUADRO 51.3 Função terapêutica dos imunomoduladores no tratamento de pacientes críticos[17]

Imunomodulador	Doença crítica	População-alvo

DHA: ácido docosahexaenoico; DNA: ácido desoxirribonucleico; NE: nutrição enteral; EPA: ácido eicosapentaenoico; TGI: trato gastrintestinal; UTI: unidade de terapia intensiva; IL: interleucina; RNA: ácido ribonucleico; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

- **Glutamina:** aminoácido semiessencial mais abundante no organismo e atua na reciclagem de amônia nos rins, além de ser substrato para gliconeogênese e precursora da síntese de nucleotídeos.[19,21] A suplementação via NE pode associar-se com diminuição da taxa de mortalidade de pacientes queimados. Em pacientes com traumatismo e queimados, a suplementação de glutamina via enteral também pode estar associada com a diminuição de infecções e menor tempo de internação hospitalar. Entretanto, a suplementação de glutamina é desaconselhada para pacientes com disfunção de órgãos. São necessários mais estudos que definam a melhor forma de apresentação (aminoácidos livres ou dipeptídeos), dosagem e tempo de suplementação, bem como esclarecer o mecanismo de ação da glutamina suplementada.[25]
- **Arginina:** aminoácido semiessencial que atua no transporte, estoque e eliminação de nitrogênio e excreção de amônia no ciclo da ureia.[19] Em casos cirúrgicos ou de traumatismo há aumento da demanda de arginina e a suplementação parece segura. Nos casos de sepse, a suplementação ainda é controversa porque a arginina é substrato do óxido nítrico – radical livre de oxigênio que contribui com a vasodilatação, modulação da resposta inflamatória e destruição celular. Dessa forma, a oferta de arginina para pacientes sépticos ainda é controversa.[25]

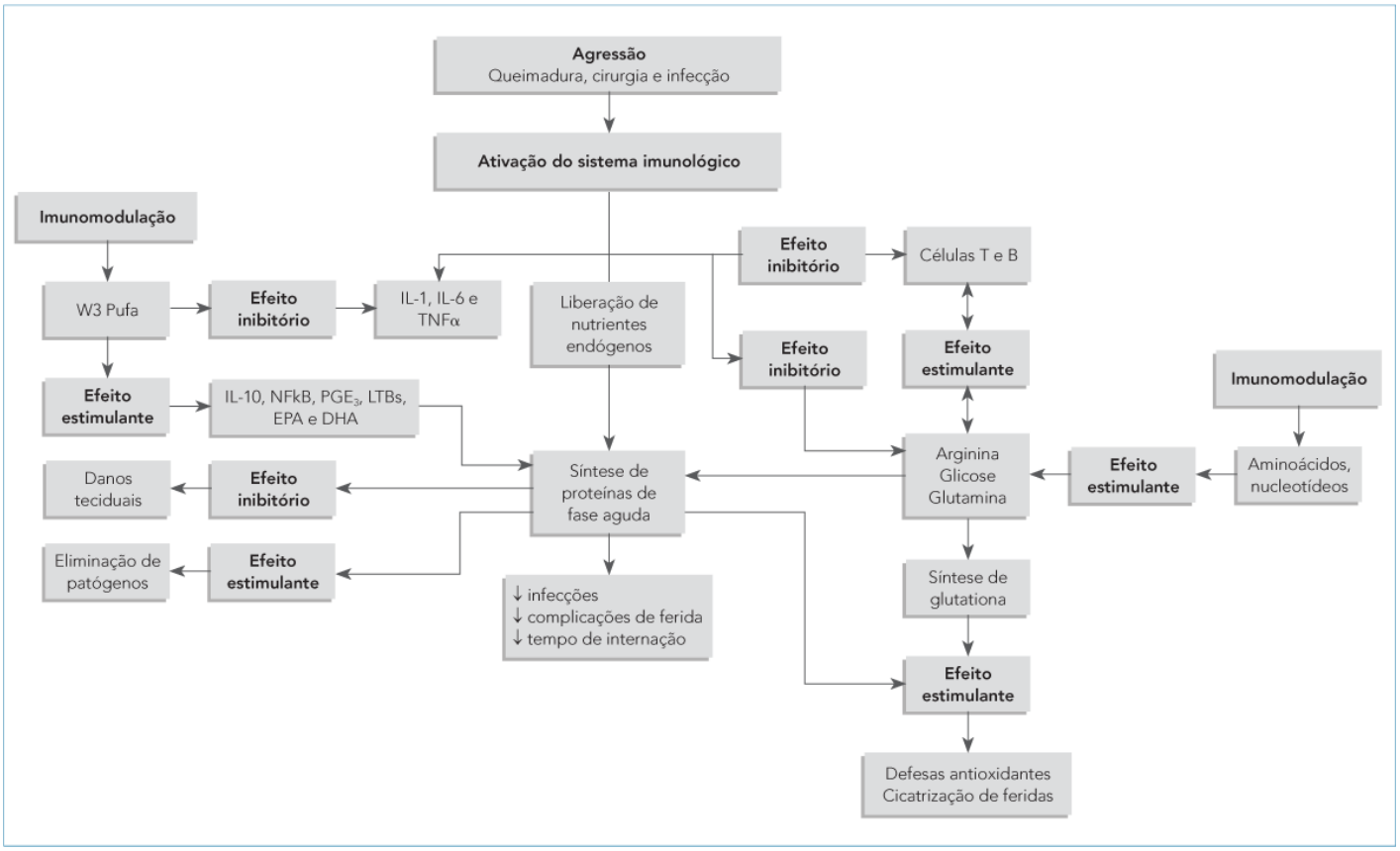


FIGURA 51.2 Impacto da imunonutrição na resposta imunológica.[12,17]

DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; IL: interleucina; LTB: leucotrieno série B; NFκB: fator nuclear kappa B; PGE: prostaglandina série E; Pufa: ácidos graxos poli-insaturados; TNFα: fator de necrose tumoral alfa.

- **W3 Pufas (EPA e DHA):** os ômegas 3 são encontrados no leite humano e nas fórmulas enriquecidas com óleos poli-insaturados em proporção e quantidades variadas.[19] A suplementação de ômegas 3 possui efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, contudo, as pesquisas relatam os benefícios, mas não

estabelecem uma recomendação segura, sugerindo a necessidade de mais estudos. Nas diretrizes, as recomendações são variadas. Sendo assim, considerando a heterogeneidade dos pacientes internados na UTI, mais estudos são necessários para definição de quais subgrupos de pacientes graves serão beneficiados com suplementação, bem como a quantidade ideal e segura, o tempo de oferta e a composição do ômega 3 (EPA/DHA).

- **Nucleotídeos:** compostos que atuam em numerosos processos bioquímicos: reguladores do metabolismo, coenzimas (NAD FAD CoA e intermediários ativos da síntese UDP-glicose), AMP cíclico, circulação de energia (ATP) e precursores de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA). Em casos de SRIS, a demanda de nucleotídeos é aumentada para restauração e sustentação im unológica e para trofismo da mucosa do TGI, além de atuar nas células T.[19] Deve ser um dos componentes da imunonutrição oferecidos para pacientes cirúrgicos internados na UTI.[17]
- **Selênio:** oligoelemento essencial com função antioxidante, anti-inflamatória e imunológica. Durante o processo inflamatório há uma redistribuição de vitaminas e oligoelementos da circulação sanguínea para órgãos envolvidos na síntese de proteína e proliferação de células do sistema imune. Ocorre um extravasamento capilar, fazendo com que o selênio e outros micronutrientes passem para o compartimento intersticial. Essa seria uma das razões da redução inicial de micronutrientes séricos, como o selênio. Além disso, podem ocorrer perdas de líquidos (sudorese e vômitos), hemodiluição, terapia de substituição renal contínua e baixa ingestão do nutriente.[25]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando a alimentação por via oral não é possível ou insuficiente, a NE é preferencialmente indicada quando o trato gastrintestinal pode ser utilizado total ou parcialmente.

A capacidade de absorção do paciente pode ser prejudicada e, consequentemente, a biodisponibilidade em virtude de alterações do processo de digestão. Além disso, os processos inflamatórios e hipercatabólicos afetam diretamente as etapas necessárias para o aproveitamento da forma biologicamente ativa do nutriente, bem como influenciam o seu processo de excreção. Observa-se, nesses casos, grande perda – especialmente de proteína e micronutrientes – associada a um aumento exacerbado das necessidades nutricionais. Sabe-se ainda que concentrações endógenas e condições metabólicas alteradas em função de doenças também afetam a biodisponilidade.

Apesar dessas dificuldades, o uso da NE é uma estratégia nutricional com impacto positivo significativo no quadro clínico de pacientes críticos, quando a indicação, prescrição e monitoramento são feitos de forma adequada.

No que diz respeito aos imunomoduladores, achados relevantes indicam que a imunonutrição é responsável por efeitos benéficos ao paciente. Entretanto, o mecanismo de modulação no sistema imunológico e nos processos de reparação do tecido parece ser seletivo e influenciado pelo metabolismo individual dependente de fatores genéticos e, até mesmo, ambientais.[12,16,17]

Os estudos na área de imunonutrição estão em evolução para compreensão de algumas questões, tais como: interação entre genes e nutrientes; base metabólica para que o tratamento de imunomodulação seja efetivo; definição da dosagem ideal para atingir o efeito esperado; tempo de tratamento. Dessa forma, ensaios clínicos rigorosos são essenciais para construção de protocolos de nutrição principalmente para pacientes críticos.[17]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aspen. Proceedings from the Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001;25 (Suppl.):S1-S63.
2. Bender AE. Nutritional significance of bioavailability. In: Southgate IT, Fenwick GR. (eds.). Nutrient availability: chemical and biological aspects. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 1989. p. 3-9.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. RCD n. 63, 6 de julho de 2000. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/resolucao-da-diretoria-colegiada-rcd-n-63-de-6-de-julho-de-2000. Acesso em: 15 nov. 2019.

4. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, Papassotiriou I, Hatzis T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. Nutrition. 2005;21:799-807.
5. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Berger J, Meert KL, Anand KJ, et al. The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(2):165-73.
6. Carcillo JA, Holubkov R, Dean M, Berger J, Meert KL, Anand KJS, et al. Rationale and design of the pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(4):368-374.
7. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 5. ed. ver. Atual. 5. ed. São Paulo: Manole; 2016.
8. Cozzolino SMF. Mineral biovailability. Revista de Nutrição. 1997;10(2):87-98.
9. Cuppari L. Nutrição clínica no adulto: guias de medicina ambulatorial e hospitalar. 3. ed. São Paulo: Unifesp; 2014.
10. Faintuch J, Barbosa e Silva MCG. Bases da nutrição clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008.
11. Freitas RGBON, Lima AES, Nogueira RJN. Nutrição enteral em Pediatria. In: Faintuch J. (ed.). Manual da residência de nutrologia, obesidade e cirurgia da obesidade. Barueri: Manole; 2016. p. 142-58.
12. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. Proc Nutr Soc. 2001;60:389-97.
13. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotheray for sepsis – a new approach against an ancient foe. New Engl J Med. 2010;363:87-9.
14. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Ödlund-Olin A, et al. Managing the patient journey through enteral nutritional care. Clinical nutrition. 2006;25(2):187-95.
15. Jackson MJ. The assessment of bioavailabity of micronutrientes: Introduction. Eur J Clin Nutr. 1997;51 (Suppl.) 1:1S-2S.
16. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: A systematic review and analysis of the literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34(4):378-86.
17. McCarthy MS, Martindale RG. What Is the Role? Nutr Clin Pract. 2018;33:348-58.
18. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016; 40(2):159-211.
19. Nogueira RJN. Farmaconutrientes em pacientes pediátricos criticamente enfermos. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Sociedade Brasileira de Pediatria, Piva JP, Carvalho WB (eds.). PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica: Ciclo 6. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015, p. 65-89.
20. Nogueira RJN, Lima AES, Prado CC. Nutrição Parenteral. In: Dragosavac D, Araújo S (eds.). Protocolos de condutas em terapia Intensiva. São Paulo: Atheneu; 2013. p 1025-30.
21. Nogueira RJN, Lima AES, Prado CC, Ribeiro AF. Nutrição em pediatria oral, enteral e parenteral. São Paulo: Sarvier; 2011.
22. O'Dell BL. Bioavailability of trace elements. Nutr. Rev. 1984;42:301-8.
23. Romeo J, Wärnberg J, García-Mármol E, Rodríguez-Rodríguez M, Diaz LE, Gomez-Martínez S, et al. Daly consumption of Milk enriched with fish oil, oleic acid, minerals and vitamins reduces cell adhesion molecules in healthy children. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2011;21:113-20.
24. Southgate DAT. Minerals, trace elements and potencial hazards. Am J Clin Nutr. 1987;45:1256-66.
25. Toledo D, Castro M. Terapia nutricional em UTI. Rio de Janeiro: Rubio; 2015.
26. Waitzberg DL. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017.

CAPÍTULO **52**

Aspectos das interações fármacos-nutrientes

Renato Heidor

INTRODUÇÃO

Fármacos são compostos sintéticos ou obtidos de seres vivos, como animais, plantas ou microrganismos. Apresentam estrutura química conhecida e quando administrados a um organismo modificam determinada função biológica. Diferem dos nutrientes e dos compostos bioativos dos alimentos, pois não são constituintes da dieta, apesar de que alguns suplementos de minerais e vitaminas possam ser considerados fármacos. Medicamentos são preparações farmacêuticas que apresentam um conjunto de compostos além do fármaco. Substâncias como diluentes, aglutinantes, lubrificantes, edulcorantes, desagregantes e conservantes geralmente compõem o medicamento, sendo denominados adjuvantes. Quando o medicamento é sólido, como comprimidos e cápsulas, os adjuvantes são denominados de excipientes; no caso de xaropes e suspensões, recebem o nome de veículo. O medicamento também pode conter mais de um fármaco associado.[65]

Em relação às propriedades físico-químicas, os fármacos podem ser lipofílicos ou hidrofílicos, ou seja, solúveis em meio lipídico ou em meio aquoso, respectivamente. Podem ainda ser classificados em ácidos fracos ou bases fracas. Fármacos com características de base fraca são bem dissolvidos em ambientes ácidos, enquanto os que são ácidos fracos apresentam melhor dissolução em meio básico.[33]

A absorção de fármacos administrados por via oral envolve o transporte da molécula através de membranas celulares fosfolipídicas. Geralmente o transporte do fármaco pelas membranas ocorre por difusão da sua molécula na forma não ionizada. Porém, as diferentes regiões do trato gastrintestinal, como estômago e intestino delgado, apresentam valores distintos de pH. Assim, fármacos com a característica de ácidos fracos geralmente são absorvidos no estômago, em consequência da reduzida ionização desse tipo de molécula em meio ácido, enquanto os que são bases fracas são mais bem absorvidos no intestino, uma vez que o ambiente alcalino favorece a forma não ionizável da molécula (Figura 52.1). A maioria dos fármacos são bases fracas.[33] A absorção de fármacos também pode ser mediada por proteínas específicas. Proteínas carreadoras estão envolvidas com a difusão do fármaco pela membrana celular em um processo termodinamicamente favorável, ou seja, sem a necessidade de energia. Se a concentração do fármaco excede o número de carreadores, o processo de transporte torna-se saturado. Proteínas transportadoras por captação (*uptake proteins*) estão envolvidas com o transporte do fármaco do meio externo pela membrana celular para o interior da célula em um processo que pode ser termodinamicamente favorável ou não. Já as proteínas transportadoras por efluxo (*efflux proteins*) são responsáveis pelo transporte do fármaco do interior da célula para o meio extracelular. Geralmente o transporte de efluxo ocorre em condições termodinamicamente desfavoráveis, ou seja, necessita de energia proveniente de reações bioquímicas acopladas, como a que converte ATP em cAMP, catalisada Na^+/K^+ ATPases. Tanto os carreadores como as proteínas transportadoras por captação e por efluxo estão distribuídos em diferentes tecidos, não estando limitados somente ao trato gastrintestinal. Assim, células do sistema nervoso, rins, fígado, coração etc. também apresentam proteínas envolvidas no transporte de fármacos.[65]

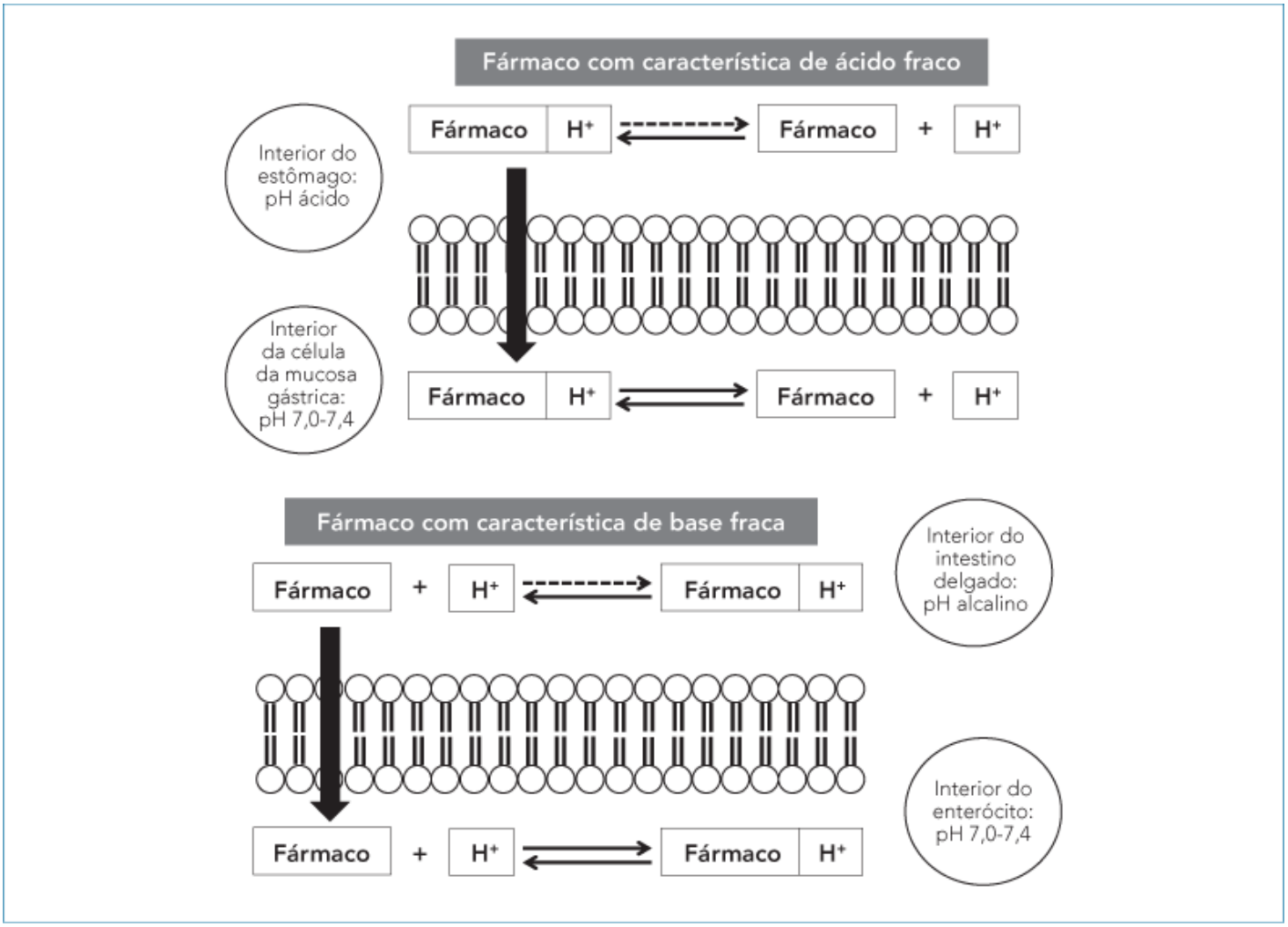


FIGURA 52.1 Dissolução de fármacos de acordo com o pH. A molécula de um fármaco pode ser considerada um ácido de Brønsted-Lowry (doador de H^+) ou uma base (receptor de H^+). Um ácido fraco é pouco ionizável, principalmente em pH ácido, como no interior do estômago. A forma não ionizada é preferencialmente absorvida por difusão pela membrana da mucosa gástrica. No interior da célula da mucosa gástrica, o pH é próximo de 7, favorecendo, em parte, a ionização do fármaco absorvido. Fármacos com característica de base fraca também apresentam ionização reduzida, mas, neste caso, a ionização ocorre recebendo íons H^+. Assim, o fármaco não ionizado é preferencialmente absorvido por difusão pelo enterócito. No meio intracelular pode ocorrer a ionização do fármaco.

Após a absorção pelas células da mucosa do trato gastrintestinal, o fármaco alcança os capilares venosos. A drenagem venosa do estômago e intestino direciona o fluxo sanguíneo para o fígado e em seguida para o coração. O fígado é o principal sítio para reações de biotransformação de fármacos, ou seja, produzem metabólitos solúveis em meio aquoso, facilitando a excreção dessas moléculas pela urina. Em alguns casos, as reações de biotransformação convertem uma molécula inativa em metabólito com ação farmacológica, como no caso dos pró-fármacos. As reações de biotransformação dos fármacos são classificadas em reações de fase I ou de fase II. Os sistemas enzimáticos responsáveis pelas reações de fase I estão localizados principalmente no retículo endoplasmático enquanto os de fase II estão presentes no citoplasma. Além dos hepatócitos, células do trato gastrintestinal, rins e pulmões apresentam importante atividade enzimática relacionada com a biotransformação de fármacos.[33]

As reações de fase I introduzem ou expõem um grupo funcional, modificando a atividade farmacológica da molécula. Assim, pode ocorrer a diminuição (bioinativação), aumento (bioativação) ou manutenção da atividade do fármaco. As reações de fase I envolvem oxidação, redução e hidrólise do fármaco, resultando em metabólitos hidroxilados. Em uma situação ideal, os metabólitos produzidos pelas reações de fase I são utilizados como substratos para as biotransformações de fase II. Porém, dependendo da estrutura química, o fármaco pode ser metabolizado diretamente por enzimas de fase II sem a biotransformação pelo sistema enzimático de fase I (Figura 52.2).[33,65]

O principal sistema enzimático de biotransformação de fase I em seres humanos é o do citocromo P450 (CYP450 ou CYP), que consiste em monoxigenases que transferem um átomo de oxigênio para o fármaco,

produzindo um metabólito oxigenado e água. A atividade enzimática das CYP depende da NADPH-CYP redutase, que transfere elétrons da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) para a CYP. O sistema enzimático das CYP apresenta diversos constituintes, sendo classificado em famílias, subfamílias e isoformas (Figura 52.3). As famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são responsáveis pela biotransformação da maioria dos fármacos de uso clínico em seres humanos, destacando-se as isoformas CY3A4 e CYP3A5, responsáveis por mais de 50% das reações de metabolização de interesse farmacológico.[9]

As reações de fase II são denominadas de conjugação. Essas biotransformações geralmente produzem um metabólito sem atividade farmacológica, ou seja, inativo. A transferência do ácido glicurônico consiste na reação de conjugação mais importante. Ela é catalisada por enzimas da família difosfato de uridina glicuronosiltransferases (UGTs) formando glicuronídeos solúveis em água ou na bile. Além de fármacos e compostos estranhos ao organismo, as reações catalisadas pela UGTs também utilizam como substratos esteroides endógenos, vitaminas lipossolúveis e ácidos biliares, além da bilirrubina.[33]

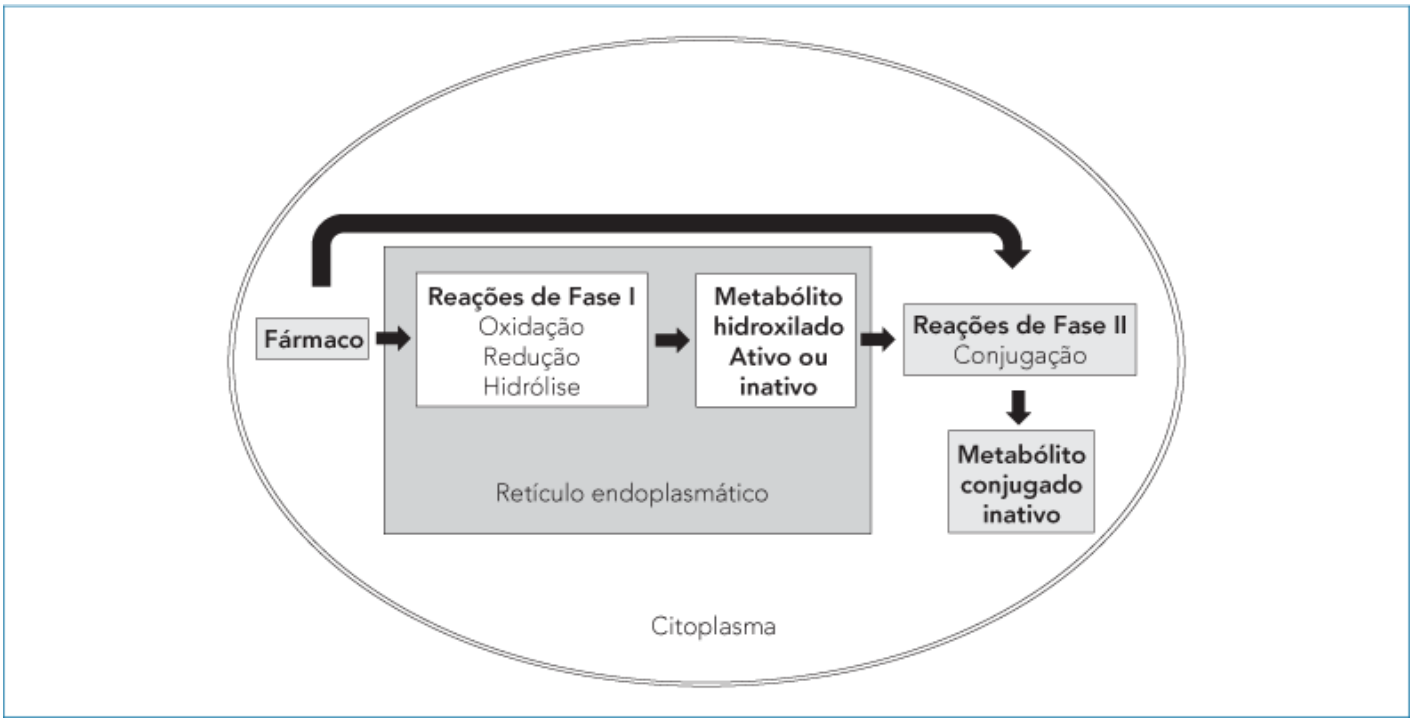


FIGURA 52.2 Biotransformações enzimáticas de fármacos. As reações de fase I ocorrem principalmente no retículo endoplasmático enquanto as de fase II são citoplasmáticas. Os produtos das reações de fase I são utilizados na fase II. Porém, dependendo da estrutura química, o fármaco pode ser metabolizado diretamente por enzimas de fase II sem a biotransformação pela fase I.

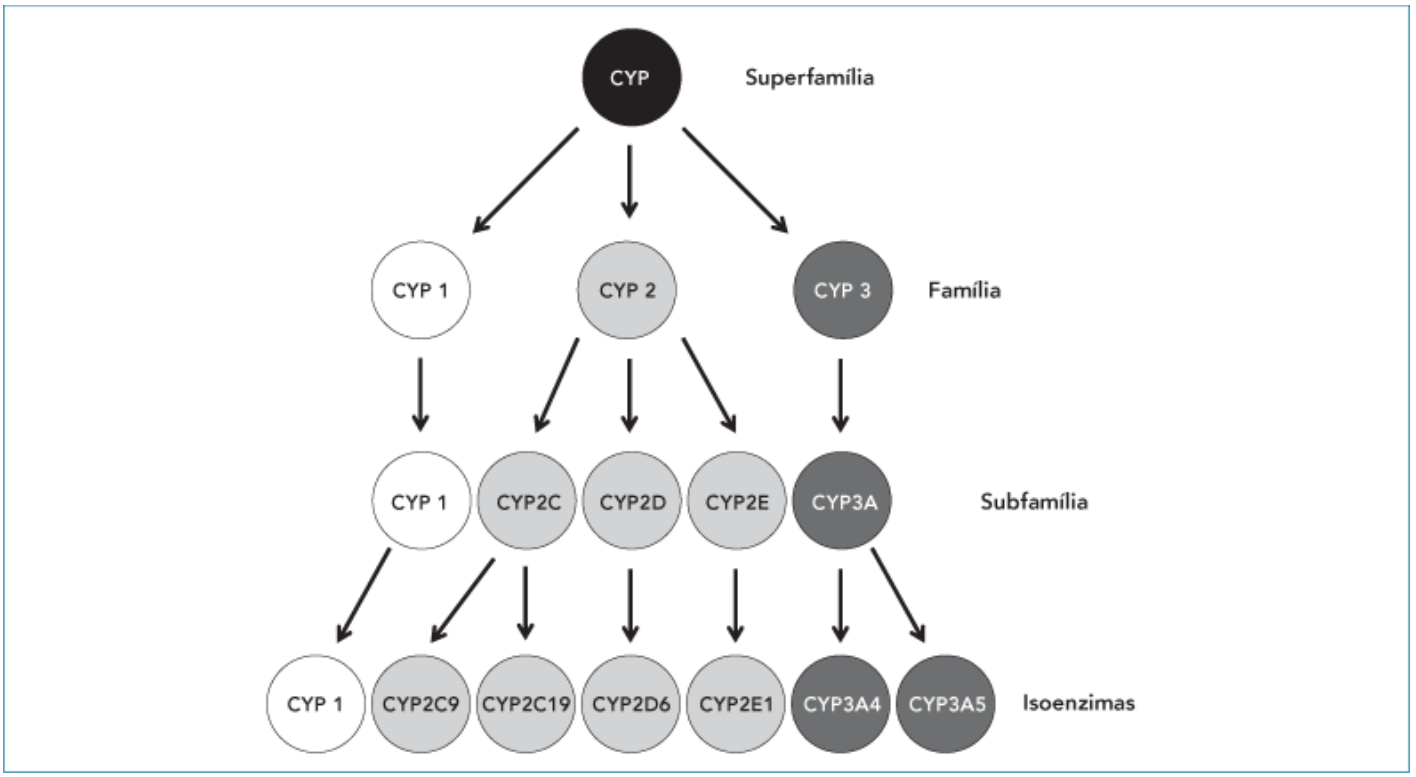


FIGURA 52.3 Classificação do sistema enzimático das CYP.

A biodisponibilidade (F) refere-se à fração de uma dose de fármaco que tem acesso à circulação sistêmica. Por definição, fármacos administrados por via intravenosa apresentam F = 1. Porém, fármacos administrados por via oral necessitam ser absorvidos pelas células da mucosa do trato gastrintestinal, fenômeno que depende da estrutura da molécula e de eventuais proteínas transportadoras. Além disso, são submetidos ao efeito de primeira passagem, ou seja, após a absorção pelo trato gastrintestinal, a fração que atinge a circulação sistêmica é limitada pelas reações de biotransformação, tanto no trato gastrintestinal como no fígado.[65]

Após o efeito de primeira passagem, as moléculas do fármaco no interior dos vasos sanguíneos podem estar associadas ou não às proteínas plasmáticas. A ligação reversível entre fármaco e proteína dá origem ao complexo fármaco-proteína. A forma livre, ou não ligada às proteínas do plasma, constitui o estado farmacologicamente ativo do fármaco (Figura 52.4). Porém, em algumas situações, o complexo fármaco-proteína influencia a duração do efeito farmacológico. Isso ocorre em virtude da absorção reduzida e atividade farmacológica do complexo no tecido-alvo. Além disso, a filtração glomerular do complexo fármaco-proteína é limitada, reduzindo a excreção das moléculas do fármaco pela urina.[65]

Pela circulação sanguínea, o fármaco é distribuído em diferentes compartimentos do organismo, incluindo células do tecido-alvo e de outros órgãos, o plasma, o líquido intersticial e o líquido extracelular. O tecido adiposo também é um importante local para o acúmulo de fármacos, especialmente os lipofílicos. Ossos também podem consistir em locais para armazenamento de determinados fármacos, como as tetraciclinas, que apresentam ação antimicrobiana. Independente do compartimento, o fármaco pode apresentar-se na forma livre ou ligada, porém somente a forma livre apresenta a capacidade de ser transportada de um compartimento a outro.[65]

A administração oral de fármacos é a mais conveniente e geralmente é a mais segura para o paciente. A desvantagem dessa via seria a limitação da absorção em virtude das características físico-químicas que influenciariam a desintegração, desagregação e a dissolução do medicamento. A irritação da mucosa gastrintestinal e irregularidades da absorção ou propulsão por interações com outros fármacos ou com alimentos devem ser consideradas na administração de medicamentos por via oral. Alguns fármacos podem ser ainda inativados pela ação de enzimas digestivas ou, ainda, pelo pH reduzido no ambiente ácido. Além disso, a administração de medicamentos por via oral necessita da cooperação do paciente, evento crítico quando se trata de crianças e idosos.[9]

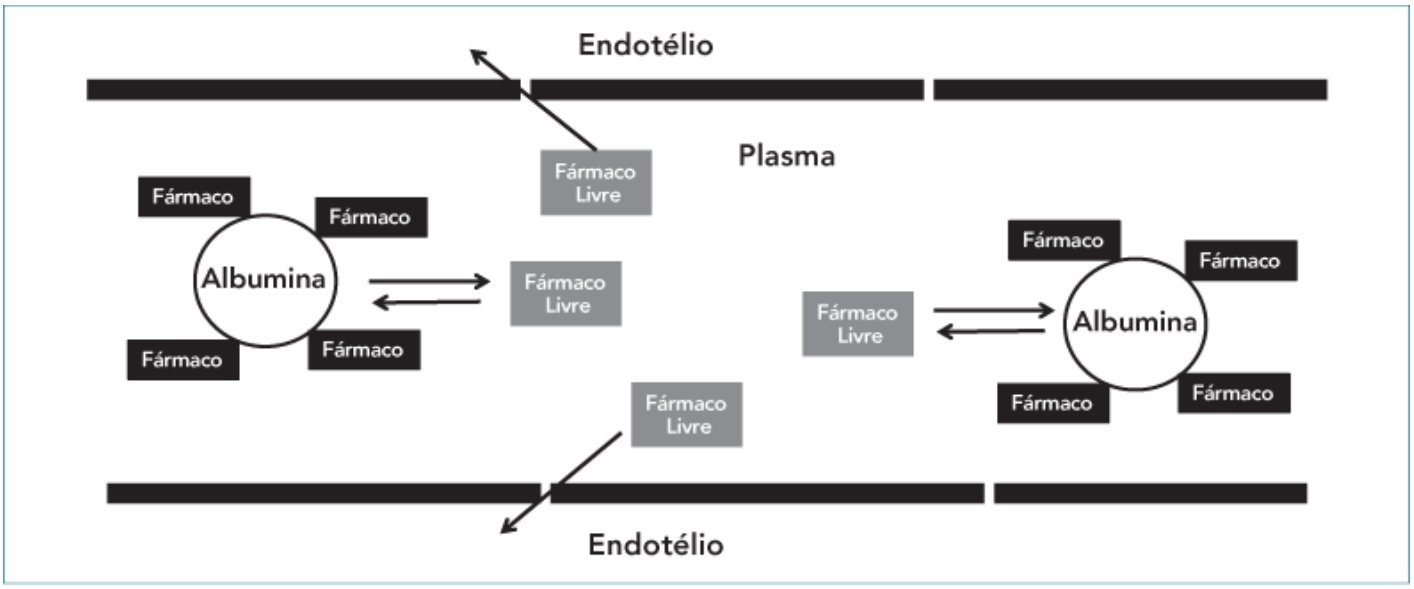


FIGURA 52.4 Transporte do fármaco pela corrente sanguínea. As moléculas do fármaco podem estar associadas ou não às proteínas plasmáticas como a albumina. A ligação reversível entre fármaco e proteína dá origem ao complexo fármaco-proteína. Porém, o fármaco é ativo e absorvido quando ele está livre, ou seja, não ligado às proteínas plasmáticas.

O aumento da expectativa de vida, fenômeno praticamente global, está associado com maior número de doenças na população. Dessa forma, os idosos constituem o grupo populacional que mais consome medicamentos. Em virtude da presença de comorbidades e multimorbidades durante o envelhecimento, o uso de medicamentos por idosos geralmente ocorre de forma simultânea em um processo definido como polifarmacoterapia,[31] que é também uma abordagem utilizada para o tratamento de doenças crônicas, independentemente da faixa etária.[13] Tal estratégia pode ser a única alternativa para tratamento do paciente e deve ter os efeitos adversos monitorados adequadamente. A polifarmacoterapia inadequada resulta em efeitos adversos que são responsáveis por 5% das internações hospitalares na Europa. Pelo menos 20% dos pacientes internados apresentam pelo menos um efeito adverso decorrente a polifarmacoterapia hospitalar.[31]

As interações medicamento-alimento podem modificar a eficácia de um fármaco administrado por via oral ou de um nutriente, comprometendo o estado nutricional do paciente, especialmente aquele mais susceptível, como o idoso e o portador de doenças crônicas. Variações genéticas em proteínas envolvidas no transporte e absorção de fármacos e/ou nutrientes além dos polimorfismos em enzimas do metabolismo de fármacos também predispõem o indivíduo a apresentar deficiência nutricional ou não responder adequadamente ao tratamento farmacológico.[9]

TIPOS DE INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES

As interações fármacos-nutrientes podem ser classificadas como farmacêuticas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas (Figura 52.5).[10]As interações farmacêuticas envolvem modificações físico-químicas que ocorrem antes da absorção, tanto do fármaco como do nutriente. Geralmente é caracterizada pela formação de produtos não absorvíveis em virtude de incompatibilidade, insolubilidade ou instabilidade do medicamento ou alimento quando administrados em associação ou por sonda enteral. Por exemplo, a biodisponibilidade do ciprofloxacino, um antimicrobiano, é reduzida na presença de íons polivalentes, em razão da formação de quelatos. A administração desse fármaco deve ocorrer pelo menos 1h antes ou 4h após o consumo de laticínios.[10]

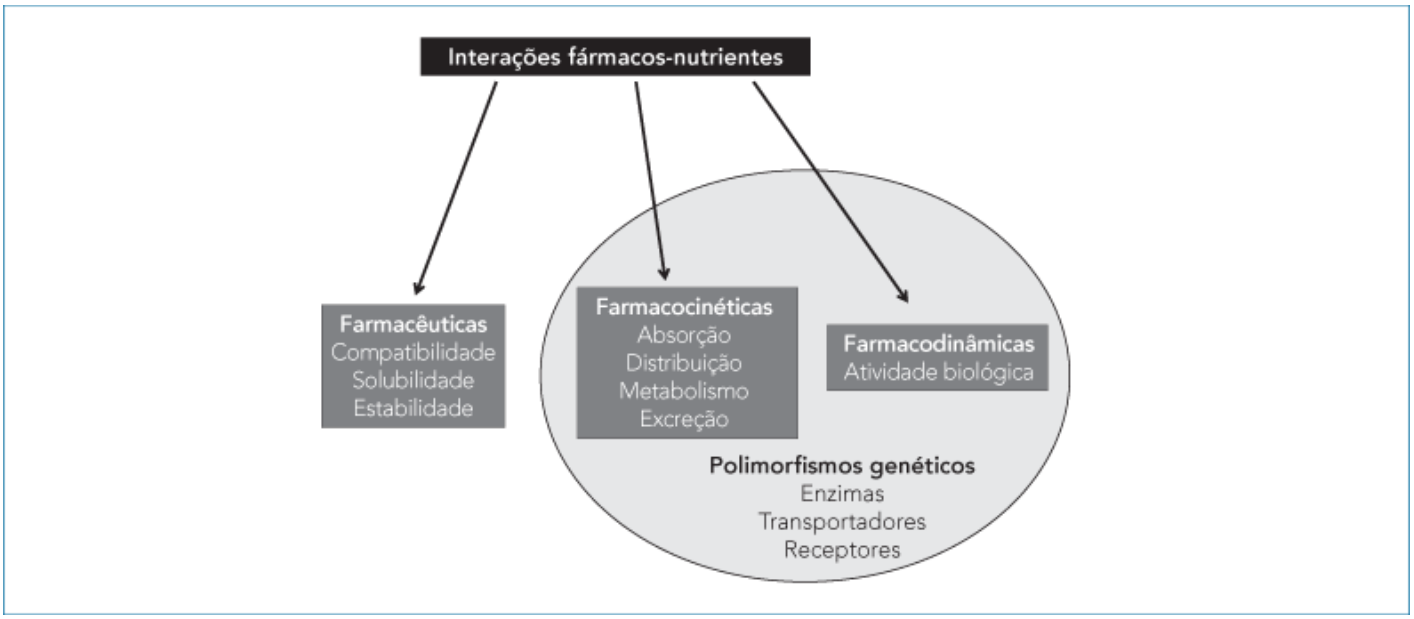


FIGURA 52.5 Tipos de interações entre fármacos e nutrientes. As interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas também são susceptíveis aos polimorfismos genéticos, que influenciam a absorção, metabolização e a atividade biológica tanto do fármaco como do nutriente.

Tanto as atividades terapêuticas do fármaco como o efeito fisiológico dos nutrientes estão envolvidas nas interações farmacodinâmicas. Biomarcadores qualitativos ou quantitativos indicam a atividade do fármaco ou do estado nutricional e permitem classificar a interação que pode ser aditiva ou antagonista. A interação farmacodinâmica aditiva pode ocorrer com a administração de varfarina, um anticoagulante, concomitantemente ao consumo de vitamina E, que aumenta o risco de hemorragias. O mesmo fármaco em associação com a vitamina K consiste em uma interação farmacodinâmica antagonista.[10]

As interações farmacocinéticas modificam características relacionadas à disposição de compostos ingeridos, ou seja, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco ou nutriente. Para a avaliação da farmacocinética, parâmetros como meia-vida ($T_{1/2}$), biodisponibilidade, tempo de alcance da concentração máxima (t_{max}) e área abaixo da curva de concentração *versus* tempo (AUC) são geralmente utilizados tanto para fármacos como para nutrientes.[20]

Meia-vida ($T_{1/2}$) é o tempo em que a concentração, geralmente plasmática, de um composto é reduzida pela metade. Normalmente é utilizada para indicar a velocidade de remoção ou depuração do fármaco ou nutriente pelo organismo. A biodisponibilidade oral geralmente é o parâmetro mais importante, sendo influenciada pelas interações fármacos-nutrientes, ainda que a velocidade de absorção, depuração metabólica e distribuição tecidual dos compostos também possam ser modificadas. O parâmetro t_{max} é utilizado para determinar o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima de um determinado composto ingerido. O parâmetro AUC é utilizado para refletir a exposição total do paciente a um medicamento ou alimento e é influenciado pela biodisponibilidade oral, depuração e pela taxa de absorção.[20]

As interações farmacocinéticas envolvem transportadores e enzimas, que são necessários para a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Porém, nutrientes também são substratos para a maioria dessas enzimas e transportadores. Assim, essas proteínas constituem um importante sítio para interações entre fármacos e nutrientes.[10]

INGESTÃO DE MEDICAMENTOS COM ALIMENTOS

Princípios gerais

Existem várias razões para o consumo de medicamentos durante uma refeição. A adesão a um tratamento farmacológico ocorre, para muitos indivíduos, quando o horário para o consumo da medicação coincide com os das refeições. Alguns fármacos são irritantes para a mucosa do trato gastrintestinal, principalmente a do estômago. Assim, a administração do medicamento com alimento ou com algum tipo de líquido poderia reduzir o efeito colateral. Para alguns fármacos, a administração em conjunto com as refeições altera a

absorção oral e, possivelmente, a eficácia terapêutica quando comparado com o uso da medicação em jejum com a ingestão de água.[20]

Medicamentos na forma sólida, como comprimidos ou cápsulas, precisam ser dissolvidos para liberarem o fármaco no estômago. Após a dissolução da forma farmacêutica, o esvaziamento gástrico permite a passagem do fármaco para o intestino delgado, local onde ocorre a absorção, salvo raras exceções. A presença de alimentos no trato gastrintestinal estimula as secreções gástricas e intestinais, que em princípio favorecem a dissolução do medicamento.[10,20]

A velocidade de absorção de um fármaco, medida pelo $t_{máx}$ pode ser modificada quando o medicamento é ingerido durante as refeições. Geralmente, o alimento reduz o $t_{máx}$ de um medicamento, porém sem modificar a exposição do paciente ao fármaco, mensurada pela AUC. Fármacos como metotrexato, um antimetabólito com atividade antirreumática, e verapamil, um bloqueador de canal de Ca^{2+} com atividade anti-isquêmica, antiarrítmica e anti-hipertensiva, apresentam absorção lenta quando ingeridos durante as refeições. Porém a interação desses fármacos com os alimentos não modifica a AUC quando comparados com a ingestão em jejum. Ou seja, apesar de a absorção ser mais lenta, não há queda da biodisponibilidade ou redução da atividade terapêutica dos fármacos.[20] Quando se verifica a redução da AUC de um fármaco quando ingerido durante uma refeição, a terapia farmacológica é ineficaz. Nesse caso, recomenda-se que o tratamento com o medicamento seja realizado em jejum. Os fármacos que devem ser administrados em jejum apresentam características químicas e físicas específicas, porém, somente com ensaios de biodisponibilidade e de bioequivalência é possível determinar se ocorre ou não interações com alimentos. O FDA (sigla em inglês para Food and Drug Administration, órgão regulador do governo americano para questões relacionadas com medicamentos e alimentos entre outras) preconiza que as interações sejam avaliadas em condições extremas, ou seja, com uma refeição hiperlipídica (Figura 52.6).[10]

Medicamentos e refeição hiperlipídica

A gordura presente nos alimentos apresenta a capacidade de retardar o esvaziamento gástrico, pelo estímulo para a liberação de colecistocinina. Além disso, esse hormônio induz a secreção biliar e reduz a motilidade do trato gastrintestinal. Esses fatores favorecem a captação de moléculas lipofílicas e aumentam o tempo de contato desses compostos com os enterócitos localizados no intestino delgado. Dessa forma, nutrientes e fármacos lipofílicos têm a absorção favorecida.[20]

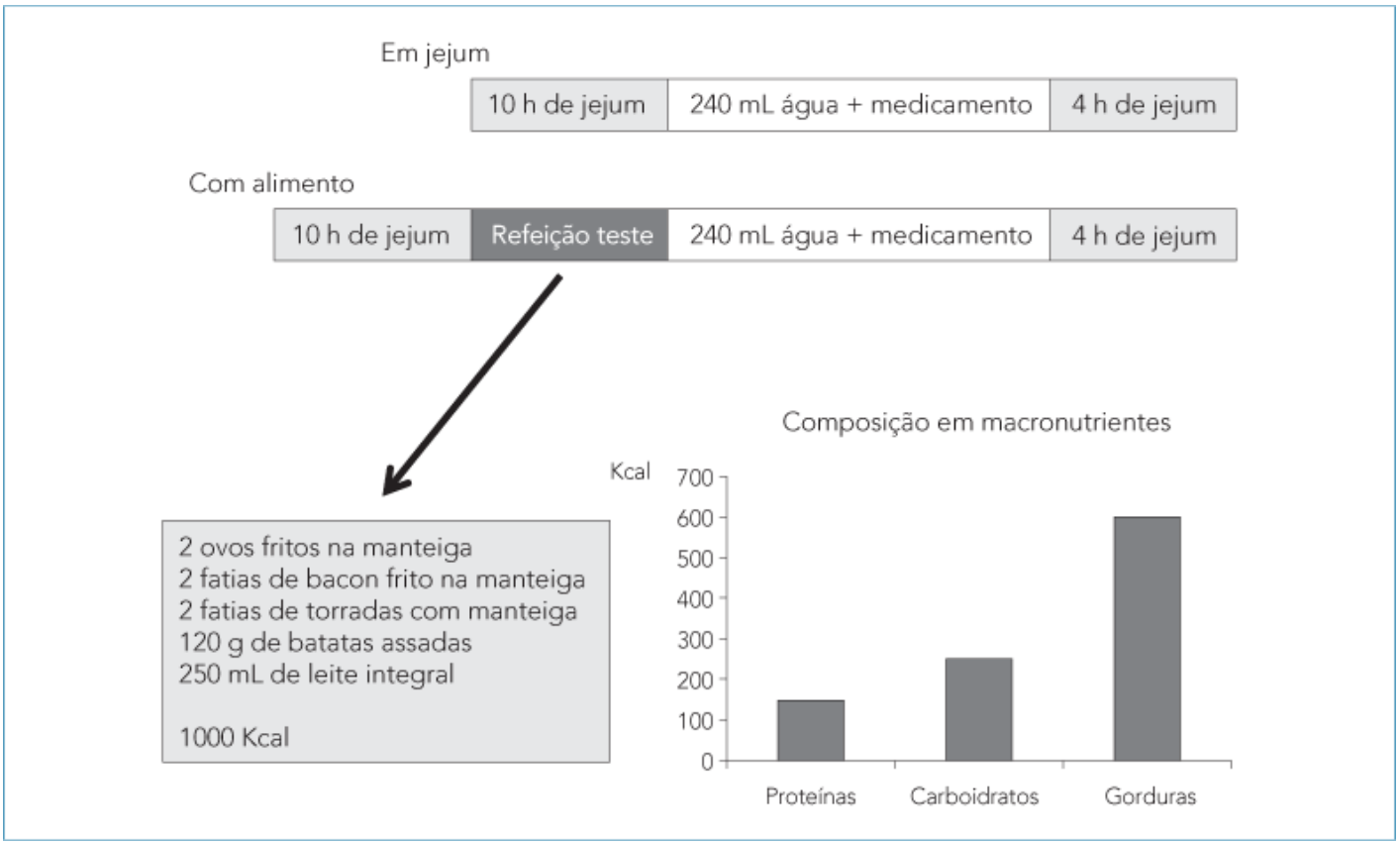


FIGURA 52.6 Exemplo de teste de interação entre o medicamento e uma refeição hiperlipídica. Para o jejum, considera-se 10 h antes da administração do medicamento por via oral. A coleta dos fluidos corporais, como sangue e urina, é realizada em determinados períodos durante o teste, em até 4 h após a administração do medicamento. Para avaliação do efeito da interação do medicamento com alimento, após o jejum, é fornecida uma refeição padronizada em conteúdo energético e na distribuição dos macronutrientes. A figura representa um exemplo de refeição hiperlipídica. O medicamento é fornecido após 30 min do término da refeição e a coleta dos fluidos corporais ocorre até 4 h após a administração do medicamento. A concentração do fármaco no sangue obtida nas diversas coletas é determinada geralmente por cromatografia líquida de alta eficiência ou por cromatografia a gás acoplada a detectores de massa. Com os resultados é possível obter um gráfico da concentração do fármaco *versus* tempo, em que os parâmetros farmacocinéticos como a meia-vida, biodisponibilidade e tempo de alcance da concentração máxima são obtidos. A comparação desses parâmetros entre a administração do fármaco em jejum e com a refeição possibilita avaliar se ocorre ou não interações.

Após o esvaziamento gástrico, a secreção biliar favorece a solubilização e a dissolução de fármacos lipofílicos. Além disso, é responsável pela formação das micelas, um mecanismo de transporte de compostos lipídicos pelo intestino delgado. A secreção biliar pode modificar a concentração de sais biliares que alteram a permeabilidade da membrana do enterócito. Esse processo favorece a absorção de fármacos por via paracelular.[20] Entretanto, sais biliares podem formar micelas com o fármaco compartimentalizado em seu interior, que resulta em menor fração da molécula livre para a absorção. Esse efeito é evidente para fármacos hidrofílicos, em razão do caráter anfifílico da micela.[16]

Após a absorção dos lipídios, ácidos graxos podem ser incorporados em triacilgliceróis que são transportados pela corrente sanguínea ou pelos vasos linfáticos na forma de lipoproteínas, tais como o quilomícrom e o VLDL (sigla do inglês *very low density lipoprotein*, lipoproteína de densidade muito baixa). Esse processo ocasiona hiperlipidemia aguda, que pode modificar a farmacocinética de moléculas lipofílicas.[24] Assim, fármacos lipofílicos podem estar associados ao quilomícrom e ao VLDL em diferentes locais, como nos enterócitos, espaço intercelular, linfa e plasma. Se a captação de compostos lipofílicos pelos quilomícrons ocorre no interior dos enterócitos e estes alcançam o sistema linfático, o padrão do metabolismo de primeira passagem dos fármacos será diferente daquele que ocorre quando a lipoproteína é transportada pelo sangue.[46]

Medicamentos e refeição hiperproteica

Uma refeição hiperproteica aumenta o fluxo sanguíneo nos vasos que irrigam o trato gastrintestinal, que pode ocasionar o aumento na absorção de fármacos.[20] Porém, os produtos finais da digestão de proteínas no trato gastrintestinal necessitam de transportadores para serem captados pelos enterócitos, que também são utilizados para a absorção de fármacos com estrutura similar a aminoácidos ou peptídeos. Dessa forma, há uma competição entre os produtos da digestão de proteínas com o fármaco. Por exemplo, o precursor metabólico da dopamina, levodopa, utilizado para o tratamento da doença de Parkinson, necessita da proteína de captação PepT1 (sigla do inglês *peptide transporter 1*) para ser absorvido pelo enterócito. Porém, a PepT1 pode ser inibida por competição de alguns aminoácidos e peptídeos com a levodopa, em virtude da similaridade estrutural, reduzindo a biodisponibilidade do fármaco. A transposição da barreira hematoencefálica também pode ser um local de competição da levodopa com aminoácidos, sugerindo que a administração do fármaco não deve ser concomitante com refeições hiperlipídicas.[80] Antimicrobianos que contêm o anel beta-lactâmico, como a cefalexina, também podem ter a biodisponibilidade reduzida quando administrada com refeições hiperproteicas por causa da competição pela absorção com determinados peptídeos.[74]

Gabapentina, um anticonvulsionante utilizado para tratamento da epilepsia e dores neuropáticas, tem aumento da sua absorção após refeições hiperproteicas, conforme demonstrado em voluntários saudáveis que receberam a dose única de 600 mg do fármaco em jejum e após uma refeição com 80 g de proteínas (4,1 g de fenilalanina, 8,2 g de leucina e 4,2 g de isoleucina), 54 g de carboidratos e 9 g de gorduras.[25] Porém, estudo *in vitro* demonstrou que a leucina e a fenilalanina competem pelos mesmos transportadores da gabapentina.[76] Dessa forma, aventou-se que a ingestão de alimentos hiperproteicos poderia estimular a expressão de proteínas envolvidas com o transporte de peptídeos e aminoácidos.[25]Em estudo posterior, pacientes epilépticos receberam doses únicas de 400 mg ou 800 mg de gabapentina em jejum ou após uma refeição com 70 g de proteínas. Os resultados desse estudo sugerem que a absorção da gabapentina não é modificada pela quantidade de proteínas da refeição.[7]

Medicamentos e refeição com elevada quantidade de fibras alimentares

A presença de fibras alimentares no trato gastrintestinal aumenta a adsorção de ácidos biliares, e dessa forma reduz a absorção de fármacos lipofílicos.[20] Por exemplo, o fármaco antirretroviral etravirina, utilizado para o controle do vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla do inglês *human immunodeficiency vírus*), apresenta aumento da biodisponibilidade quando administrado 10 min após uma refeição hiperlipídica, contendo dois ovos fritos, duas fatias de bacon, um croissant, duas fatias de pão branco com manteiga, 30 g de chocolate e uma xícara de café. Entretanto, a administração desse fármaco 10 min após uma refeição com elevada quantidade de fibras alimentares (porções de 80 g de uvas, abacaxi, pera, morango e banana, duas fatias de pão integral com geleia de frutas e 200 mL de suco de laranja) reduziu AUC quando comparada à ingestão da etravirina após o consumo de alimentos gordurosos.[71]

O ambiente aquoso do trato gastrintestinal é necessário para a dissolução adequada da fórmula farmacêutica ingerida por via oral. Assim, a capacidade das fibras alimentares em adsorver água é outro fator que pode reduzir a biodisponibilidade de fármacos. O fármaco amoxicilina, um antimicrobiano, tem sua biodisponibilidade reduzida em indivíduos que consomem refeições com elevadas quantidades de fibras, como, por exemplo, 8,4 g no café da manhã, 14 g no almoço e 13,8 g no jantar. A recomendação, nesse caso, poderia ser o ajuste da dose do fármaco pelo médico prescritor.[54] O consumo de fibras isoladas como a goma Guar também pode ter efeitos na biodisponibilidade de fármacos. Essa fibra, por apresentar solubilidade em água, é preconizada para regular as evacuações, aumento da saciedade, e redução da absorção da glicose e do colesterol, além de ser utilizada em uma variedade de alimentos industrializados. Porém, ela pode reduzir a biodisponibilidade da metformina, um fármaco hipoglicemiante, conforme demonstrado em indivíduos que receberam 1.700 mg do fármaco e imediatamente depois consumiram 10 g de goma Guar dissolvida em água.[26]

Alguns fármacos necessitam de metabolização pela microbiota intestinal. Um exemplo é a sulfasalazina, antimicrobiano com atividade anti-inflamatória, que é metabolizado por bactérias intestinais produzindo sulfapiridina (fármaco ativo) e mesalazina. Porém, *Eggerthella lenta*, residente na mucosa do cólon, apresenta enzimas que metabolizam e inativam a digoxina. Em estudo recente realizado com 271 fármacos

diferentes, 176 moléculas foram metabolizadas por 76 linhagens diferentes de bactérias intestinais humanas, produzindo metabólitos farmacologicamente ativos ou não.[87] Fibras alimentares também são metabolizadas por bactérias do trato gastrintestinal. A administração de fármacos em conjunto com refeições com elevadas concentrações de fibras pode, dessa forma, resultar em uma competição em vias de biotransformação microbianas, reduzindo o efeito terapêutico do medicamento.[20]

Medicamentos e íons divalentes

Cálcio, magnésio e ferro, dentre outros, são minerais distribuídos em laticínios, hortaliças e alimentos de origem animal. Geralmente estão na forma de cátions divalentes, como Ca^{2+}, Mg^{2+} e Fe^{2+}, que podem formar complexos ou precipitados que impedem a absorção do fármaco. Nesse sentido, o cloridrato de tetraciclina, fármaco antimicrobiano, apresenta redução de 46% da biodisponibilidade quando administrado em conjunto com uma refeição (150 mL de suco de laranja, 150 mL de café, três fatias de bacon, dois ovos fritos, uma fatia de pão branco tostado). Quando administrado com 200 mL de leite, a redução da biodisponibilidade foi de 65%. Com suplemento de ferro (300 mg de sulfato ferroso) a biodisponibilidade sofreu uma redução de 81%.[49] A recomendação para o tratamento farmacoterápico com a tetraciclina ou minociclina (antimicrobiano da mesma classe da tetraciclina) é que seja realizado em jejum.

FISIOLOGIA DO TRATO GASTRINTESTINAL PÓS-PRANDIAL E INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES

Viscosidade do trato gastrintestinal

A ingestão de qualquer alimento modifica o ambiente aquoso e consequentemente a viscosidade do trato gastrintestinal. Conforme discutido previamente, medicamentos são dissolvidos em ambiente aquoso e a recomendação de ingerir cápsulas e/ou comprimidos com água é válida.

Adultos eutróficos saudáveis apresentam, em jejum, em torno de 45 mL de fluidos aquosos no interior do estômago, de acordo com imagens de ressonância magnética. A quantidade de líquidos aumentou para 700 mL 1 h após uma refeição que consistia de 250 mL de sopa com macarrão, arroz, frango, cenoura, batata e brócolis, além de 250 mL de iogurte de frutas (900 mL de volume total da refeição após homogeneização).[70] Dessa forma, a ingestão de alimentos aumenta o conteúdo de fluidos aquosos no estômago, proporcionando um ambiente que pode facilitar a dissolução do fármaco.

Esvaziamento gástrico

O tempo em que o medicamento permanece no estômago pode influenciar na taxa de absorção do fármaco pela mucosa intestinal. Refeições sólidas hiperlipídicas tendem a reduzir a taxa de esvaziamento gástrico, ou seja, o tempo de permanência do bolo alimentar no estômago é maior. Assim, se a ingestão de um medicamento ocorrer em conjunto com lipídios, o $t_{máx}$ será maior, ou seja, haverá atraso na ação terapêutica do fármaco, quando comparado com carboidratos ou proteínas.[10] A Tabela 52.1 apresenta diversos fatores que estão relacionados com a taxa de esvaziamento gástrico.

Geralmente, a ingestão de líquidos não modifica o tempo de esvaziamento gástrico, porém, a ingestão de líquidos calóricos pode aumentar o tempo de esvaziamento gástrico e, dessa forma, influenciar tanto o $t_{máx}$ como até mesmo a biodisponibilidade do fármaco. Sucos ou refrigerantes, como a Coca-Cola®, podem reduzir o tempo de esvaziamento gástrico como consequência do seu conteúdo energético. Além disso, o consumo de Coca-Cola®, em virtude do caráter ácido do refrigerante, contribui para a acidificação do interior do estômago. Essas características estariam envolvidas no aumento das concentrações plasmáticas do itraconazol, um agente antifúngico com características de base fraca.[42] Porém, o $t_{máx}$ do itraconazol com a ingestão de Coca-Cola® não foi modificado, ou seja, não houve aumento na taxa de absorção do fármaco. Como consequência do aumento das concentrações plasmáticas de determinados fármacos com características de bases fracas quando consumidos com sucos ou refrigerantes, pode ocorrer aumento da toxicidade e efeitos adversos. Assim, a recomendação é de que o consumo de medicamentos sólidos (comprimidos e cápsulas) seja realizado sempre com água e, dependendo do fármaco, em jejum ou com alimentos.

O volume de água ingerido com o medicamento também influencia na sua absorção. Por exemplo, as concentrações plasmáticas da eritromicina, um agente antimicrobiano, aumentam em torno de 80% quando consumidas com 250 mL de água , em comparação com a administração com volume menor (20 mL).[81] A maior quantidade de água ingerida, nesse caso, facilitou a dissolução do fármaco e a sua posterior absorção.

TABELA 52.1 Fatores que podem estar relacionados com a taxa de esvaziamento gástrico.

Fator	Tipo de influência no esvaziamento gástrico
Volume de líquido ou de alimento ingerido	Geralmente, o aumento do tempo de esvaziamento gástrico é proporcional ao volume de substância ingerida.
Ácidos graxos	A redução da taxa de esvaziamento gástrico é proporcional à quantidade de ácidos graxos no estômago e ao comprimento da cadeia. Ácidos graxos insaturados são mais eficazes em reduzir a taxa de esvaziamento gástrico do que os saturados.
Aminoácidos	A redução da taxa de esvaziamento gástrico é proporcional à quantidade de aminoácidos no estômago.
Carboidratos	A redução da taxa de esvaziamento gástrico é proporcional à quantidade de carboidratos no estômago.
Alimentos líquidos ou sólidos	Líquidos aumentam a taxa de esvaziamento gástrico. Alimentos sólidos reduzem a taxa de esvaziamento gástrico.
Fármacos anticolinérgicos	Reduzem a taxa de esvaziamento gástrico.
Álcool	Reduz a taxa de esvaziamento gástrico.

Alterações de pH no trato gastrintestinal

O trato gastrintestinal apresenta gradientes de pH, inclusive no estado pós-prandial. Durante o jejum, o pH do estômago é, em média, 1,7 e no período pós-prandial aumenta para 5,0. Porém, o pH gástrico na presença de alimento não é uniforme (Figura 52.7).[64] No duodeno, os valores são de 6,1 e 6,3 para o estado de jejum e o pós-prandial, respectivamente.[22] A digestão do alimento, portanto, aumenta o pH do trato gastrintestinal. Assim, para fármacos que apresentam características de base fraca, o aumento do pH pós-prandial favorece a forma não ionizada da molécula. Dessa forma, a absorção do fármaco não ionizado pela mucosa do intestino delgado é favorecida.

A estabilidade do fármaco em ambiente ácido ou alcalino pode sugerir que sua administração ocorra em jejum ou com alimentos. Para fármacos que são instáveis em ambiente ácido, a elevação do pH gástrico previne a degradação da molécula. Nesse caso, a sua administração com alimentos pode ser recomendada. Da mesma forma, fármacos podem ser instáveis em pH alcalino, podendo ser recomendada a administração em jejum. Embora a estabilidade em diferentes valores de pH seja um fator importante para avaliar se um fármaco deve ser ingerido em jejum ou não, somente os testes de biodisponibilidade e de bioequivalência, conforme discutido anteriormente, determinam como deve ser a forma ideal para a administração do medicamento.

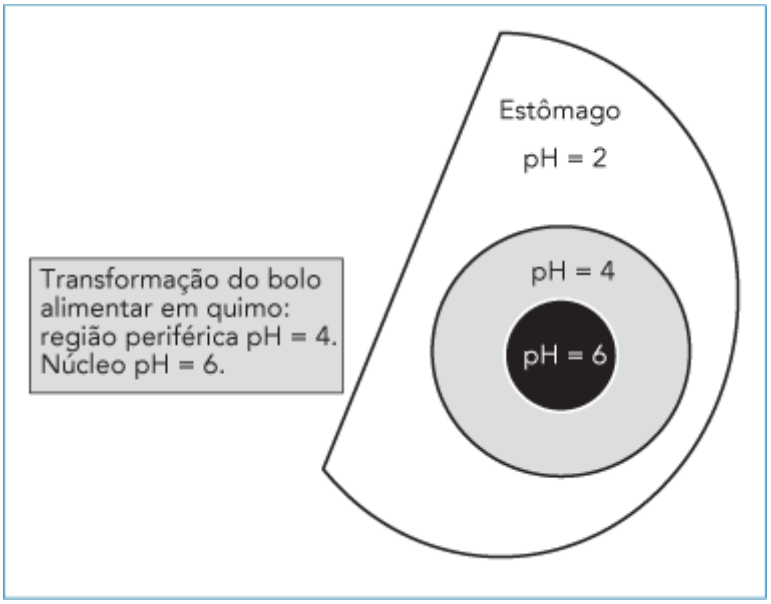


FIGURA 52.7 Variações de pH no interior do estômago. A transformação do bolo alimentar em quimo apresenta gradientes de pH, apesar do ambiente ácido no interior do estômago.

Aumento da circulação esplâncnica

O aumento do fluxo sanguíneo do intestino delgado para o fígado é observado após uma refeição. Além dos nutrientes, fármacos ingeridos em conjunto com os alimentos são transportados eficientemente para os hepatócitos para serem metabolizados. Porém, as enzimas hepáticas podem estar saturadas em uma situação em que o fluxo sanguíneo para o fígado é demasiadamente intenso, o que ocorre após uma refeição. Nesse caso, o fármaco pode não ser adequadamente metabolizado, ocasionando aumento de efeitos tóxicos ou redução na sua biodisponibilidade. Outra situação possível é a competição de constituintes presentes nos alimentos, especialmente compostos bioativos por enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos.[20]

Secreção biliar

Sais biliares, secretados pela vesícula biliar, são responsáveis pela formação da micela e subsequente solubilização de monoacilgliceróis e de ácidos graxos no duodeno, permitindo a absorção de lipídios pela mucosa do trato gastrintestinal. A micela proporciona o aumento da solubilidade de compostos lipofílicos, mas podem também reduzir a fração de fármaco livre na superfície da membrana.[77] A ingestão de uma refeição hiperlipídica estimula a secreção biliar. A administração de fenitoína, um agente anticonvulsionante utilizado para tratamento da epilepsia, em conjunto com uma refeição hiperlipídica, apresenta aumento de absorção, provavelmente relacionada por sua dissolução e transporte pela micela.[56]

Transporte linfático

Refeições hiperlipídicas estimulam a formação de lipoproteínas que são transportadas do enterócito para o sistema linfático. Uma característica desse sistema é que o transporte da linfa não é direcionado para o fígado, mas para vasos sanguíneos com ramificações nas veias subclavianas. Assim, o transporte de fármacos pela linfa pode consistir em um mecanismo para evitar o metabolismo de primeira passagem.[20]

A administração de ciclosporina, um imunossupressor, em conjunto com leite integral com achocolatado (240 mL), seguido por café da manhã constituído por 100 mL de café ou chá, 200 mL de suco de laranja, duas fatias de pão branco, manteiga sem sal (10 g), geleia de frutas (15 g) e uma fatia de bolo de laranja resultou em aumento na biodisponibilidade do fármaco, que poderia estar relacionado com o seu transporte pela linfa.[63] Nesse sentido, medicamentos que associam emulsões constituídas por triacilgliceróis de cadeia longa foram desenvolvidos para o aumento da biodisponibilidade, por exemplo, da ciclosporina (Neoral®) e do ritonavir (Novir®), um agente antirretroviral. Esses fármacos são lipofílicos e poderiam ser transportados pelo sistema linfático, em razão da presença de lipídios nas suas formulações.[20]

A atividade farmacológica de medicamentos administrados por via oral depende da absorção intestinal e distribuição para os tecidos-alvo, antes da sua eliminação e excreção por vias metabólicas no fígado e nos rins. Proteínas transportadoras de membrana facilitam ou impedem o fluxo de solutos e de solventes para o interior da célula. No caso específico dos fármacos, os transportadores de captação pertencem à família SLC (sigla do inglês *solute carrier*) com membros classificados como transportadores de cátions orgânicos (OCT, sigla do inglês *organic cations transporter*), transportadores de ânions orgânicos (OAT, sigla do inglês *organic anions transporter*), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP, sigla do inglês *organic transporting polypeptide*) e transportador de cátions orgânicos e carnitina (OCTN, sigla do inglês *organic cation*/*carnitine transporter*). As proteínas de efluxo estão envolvidas com a saída de fármacos da célula e pertencem à família ABC (sigla do inglês *ATP-binding cassette*). Esses transportadores utilizam a hidrólise do ATP para a retirada do fármaco da célula. Os principais membros da família ABC pertencem à subfamília da glicoproteína-P, conhecida também pela sigla ABCB e compreendem a proteína de resistência a multidrogas (MDR1, sigla do inglês *multidrug resistance protein*), proteína associada à resistência a multidrogas (MRP, sigla do inglês *multidrug resistance-associated protein*), bomba exportadora de sais bilares (BSEP, sigla do inglês *bile salt export pump*) e a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP, sigla do inglês *breast cancer resistance protein*).[10] A Figura 52.8 representa a distribuição de transportadores de captação e de efluxo no enterócito e no hepatócito.

A epigalocatequina-3-galato (ECGC) é a principal catequina presente em diversos chás, como o branco, verde, preto e o oolong. Esses chás são produzidos a partir de diferentes graus de fermentação das folhas da *Camellia sinensis*, que resulta em diferentes concentrações de ECGC e de outras catequinas. Estudos *in vitro* demonstraram que o chá-verde inibe os transportadores OCT, como OCT1, expresso nos hepatócitos e OCT2 presente no túbulo renal, como maior intensidade do que concentrações equimolares de ECGC.[21,44] OCT1 e OCT2 são utilizados no transporte da metformina para biotransformação hepática e excreção renal, respectivamente.[85]Assim, o consumo de chá-verde pode modificar a biotransformação e a excreção da metformina. Além dos transportadores da família OCT, o chá-verde pode inibir o transportador OATP, especificamente o do subtipo OATP1B1 expresso em hepatócitos.[44]

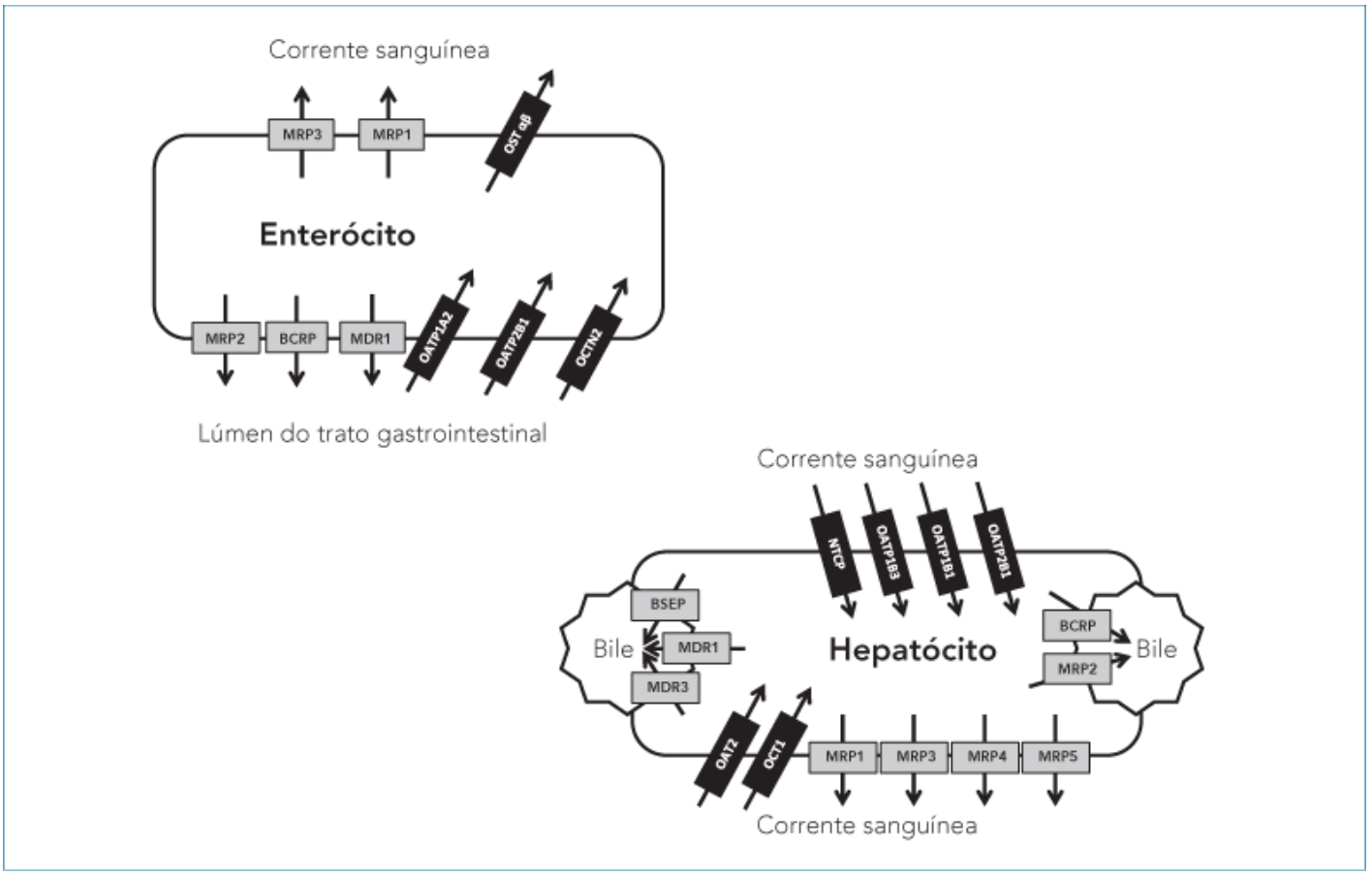


FIGURA 52.8 Exemplos de transportadores de captação e de efluxo de fármacos no enterócito e no hepatócito. Nutrientes e compostos bioativos nos alimentos também podem compartilhar esses transportadores. Geralmente os transportadores da família SLC, como os transportadores de cátions orgânicos (OCT), de ânions orgânicos (OAT), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) e transportador de cátions orgânicos e carnitina (OCTN), são de captação. A exceção é o OST (*organic solute transporter*), que é de efluxo.

As proteínas da família OATP são utilizadas para o transporte de diversos fármacos, inclusive do agente anti-hipertensivo atenolol e do anti-alérgico fexofenadina. Os subtipos OATP2B1 e OATP1A2 estão localizados nos enterócitos e são inibidos pelo consumo de suco de frutas, como laranja e maçã. A administração de atenolol em conjunto com 200 mL de suco de laranja reduziu a biodisponibilidade do fármaco em 50%.[50] No mesmo sentido, o consumo de suco de maçã reduz a biodisponibilidade da fexofenadina em 75%.[39] Além do suco de laranja e de maçã, transportadores OATP2B1 e OATP1A2 são inibidos pelo suco de *grapefruit*, também conhecido no Brasil como toranja ou pomelo. O suco de pomelo também inibe o transportador OATP1B1, envolvido no transporte de algumas estatinas, fármacos utilizados para o controle do colesterol como a pravastatina e a pitavastatina.[6]

INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES E ENZIMAS DE BIOTRANSFORMAÇÃO

A maioria das interações fármacos-nutrientes ocorre durante as reações de biotransformação, principalmente nos sistemas enzimáticos das CYP. A Tabela 52.2 representa a porcentagem dos fármacos prescritos atualmente que são metabolizados por isoformas das CYP.[10] A indução das CYP ocasiona o aumento do metabolismo do substrato. Ou seja, se um composto que apresenta a capacidade de induzir determinada CYP for administrado em conjunto com um fármaco que pode ser metabolizado pela mesma enzima, pode ocorrer o aumento da biotransformação do substrato. O resultado pode ser a redução dos parâmetros farmacocinéticos $T_{1/2}$, F, $t_{máx}$ e AUC, ocasionando a diminuição dos efeitos farmacológicos do fármaco. No caso de pró- -fármacos, ou de medicamentos que são sintetizados para que os metabólitos sejam ativos, pode ocorrer aumento dos parâmetros farmacocinéticos, e, em muitos casos, aumento dos efeitos colaterais e da toxicidade. Já a inibição das CYP ocasiona a redução do metabolismo do fármaco, que pode ocasionar aumento da toxicidade, ou redução da atividade farmacológica de seus metabólitos.[65]

Os primeiros trabalhos que investigaram a relação entre a alimentação e o metabolismo de fármacos foram conduzidos em indivíduos tratados com teofilina, um agente broncodilatador. Refeições hiperproteicas aumentavam a taxa de eliminação de metabólitos pela urina e também reduziam as concentrações plasmáticas de teofilina, possivelmente por indução das CYP.[2,43] Em estudo posterior, verificou-se que a taxa de eliminação de metabólitos da teofilina foi maior em crianças com asma que receberam refeições hiperproteicas.[23] As proteínas provenientes dos alimentos aumentam o peso hepático e estimulam a expressão de CYP, conforme demonstrado em roedores.[14] Ainda nesse sentido, aminoácidos como o triptofano podem aumentar a síntese proteica no fígado e estimular as CYP *in vitro* e *in vivo*.[61] Além dos efeitos na biotransformação hepática, as proteínas ingeridas podem também modificar o metabolismo renal, com impacto na filtração glomerular de metabólitos e eliminação de creatinina pela urina. Um exemplo é o fármaco alopurinol, utilizado para o tratamento da gota. Após metabolização hepática, o alopurinol é convertido em oxipurinol, que é eliminado pela urina. A restrição de proteínas dietéticas aumenta a reabsorção do oxipurinol e consequentemente os efeitos adversos do fármaco.[8]

Os primeiros trabalhos que investigaram a relação entre a alimentação e o metabolismo de fármacos foram conduzidos em indivíduos tratados com teofilina, um agente broncodilatador. Refeições hiperproteicas aumentavam a taxa de eliminação de metabólitos pela urina e também reduziam as concentrações plasmáticas de teofilina, possivelmente por indução das CYP.[2,43] Em estudo posterior, verificou-se que a taxa de eliminação de metabólitos da teofilina foi maior em crianças com asma que receberam refeições hiperproteicas.[23] As proteínas provenientes dos alimentos aumentam o peso hepático e estimulam a expressão de CYP, conforme demonstrado em roedores.[14] Ainda nesse sentido, aminoácidos como o triptofano podem aumentar a síntese proteica no fígado e estimular as CYP *in vitro* e *in vivo*.[61] Além dos efeitos na biotransformação hepática, as proteínas ingeridas podem também modificar o metabolismo renal, com impacto na filtração glomerular de metabólitos e eliminação de creatinina pela urina. Um exemplo é o fármaco alopurinol, utilizado para o tratamento da gota. Após metabolização hepática, o alopurinol é convertido em oxipurinol, que é eliminado pela urina. A restrição de proteínas dietéticas aumenta a reabsorção do oxipurinol e consequentemente os efeitos adversos do fármaco.[8]

TABELA 52.2 Principais enzimas envolvidas na biotransformação de fármacos

Enzima	Porcentagem dos fármacos metabolizados (%)
CYP3A4	45-50
CYP2D6	25-30
CYP2C9	10
CYP2C19	5
CYP2B6	2-4
CYP2E1	2-4
CYP1A2	2

A CYP3A4 é a principal enzima de biotransformação de fármacos, sendo encontrada no fígado e no intestino delgado. É responsável pela metabolização de estatinas, agentes antivirais, alguns anti-hipertensivos e outros fármacos. Apresenta diversos indutores e inibidores, inclusive presentes nos alimentos. O mecanismo de indução da CYP3A4 envolve a ativação do fator nuclear PXR (sigla do inglês *pregname X receptor*). O fármaco ou xenobiótico liga-se ao PXR que, consequentemente, interage com outro fator de transcrição, denominado RXR (sigla do inglês *retinoid X receptor*), formando um dímero PXR/RXR. Esse dímero é translocado ao DNA e regula a expressão da CYP3A4 e de demais CYP, inclusive a CYP24,

envolvida no metabolismo da 1,25 (OH)2 vitamina D3.[12] O suco de uva roxa é um indutor da CYP3A4, reduzindo a biodisponibilidade de fármacos que são metabolizados por essa enzima, como a ciclosporina.[17]

O resveratrol, composto bioativo encontrado principalmente na casca de uvas roxas, pode atuar como inibidor da CYP3A4 e de outras CYP. Nesse sentido, voluntários saudáveis receberam suplementos contendo 1 g de resveratrol durante quatro semanas, resultando na inibição da CYP3A4.[18] Em estudo posterior, foi confirmada a inibição *in vitro* da CYP3A4 pelo resveratrol, assim como também não foi verificada a ativação do PXR por esse composto bioativo.[38] Foi demonstrado *in vitro* e *in vivo* que outro composto bioativo, a ECGC, atua como inibidor da CYP3A4 hepática e intestinal.[59,68] O suco de toranja (*grapefruit*) e de outras frutas cítricas são potentes inibidores da CYP3A4, com efeitos no metabolismo de diversos fármacos (Figura 52.9). Um exemplo é o caso da interação entre sinvastatina e o suco de toranja. O consumo de um comprimido de 40 mg de sinvastatina com 20 mL de suco de toranja resultou em um efeito tóxico equivalente ao consumo de 12 comprimidos do fármaco com água, em virtude da inibição da CYP3A4.[47] A toranja e outras frutas cítricas contêm, em quantidades variáveis, furanocumarinas e outros compostos que podem inibir a CYP3A4. O consumo de 250 mL de suco de toranja ocasiona a redução em 62% no conteúdo da CYP3A4 intestinal, porém sem alterações da mesma enzima no fígado.[53]

Outra enzima do sistema P450 é a CYP2D6, também é encontrada no tecido hepático e em enterócitos, sendo responsável pela biotransformação de diversos fármacos como o tamoxifeno, utilizado para controle do câncer de mama, e o propranolol, agente anti-hipertensivo. Um aspecto importante é a quantidade de alelos variantes da CYP2D6. As formas polimórficas apresentam distribuição variável de acordo com a etnia e com impactos nas interações fármacos-nutrientes. De acordo com o polimorfismo, os indivíduos podem apresentar fenótipo de metabolismo ultrarrápido, extensivo, intermediário e pobre da CYP2D6.[10]

A curcumina, composto bioativo encontrado no açafrão-da-índia (*Curcuma longa*), inibe tanto a CYP3A4 como também a CYP2D6, conforme demonstrado *in vitro*.[36,68] Pacientes que apresentavam diferentes fenótipos para a CYP2D6 foram tratados com tamoxifeno, modulador seletivo do receptor de estrógeno, utilizado para controle do câncer de mama. Os pacientes receberam 1,2 g de curcumina, três vezes ao dia e também 10 mg de piperina (bioativo presente na pimenta do reino), três vezes ao dia.[36] A piperina aumenta em 20 vezes a biodisponibilidade da curcumina.[73] A associação do tamoxifeno com a curcumina com a piperina reduziu a biodisponibilidade do tamoxifeno, principalmente nos pacientes que apresentaram o fenótipo de metabolismo extensivo da CYP2D6.[36]

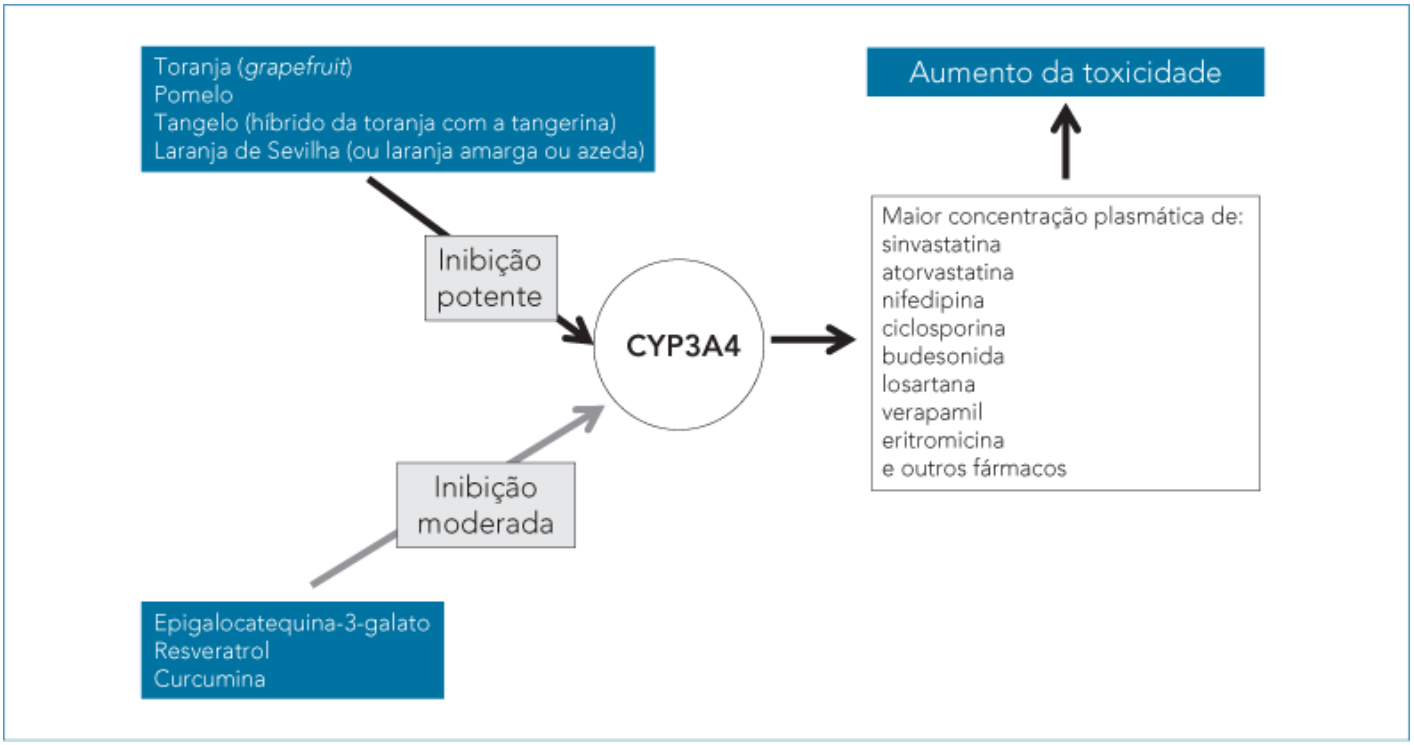


FIGURA 52.9 Exemplos de inibidores da CYP3A4 presente nos alimentos e de fármacos que são metabolizados por essa enzima. A inibição potente de uma enzima ocorre quando a atividade enzimática é reduzida em mais de 50%. A inibição moderada reduz de 30 a 50% da atividade da enzima. A intensidade dos efeitos tóxicos varia de acordo com a redução da atividade da CYP3A4.

O uso crônico de medicamentos pode modificar o estado nutricional do paciente, com impactos no peso corporal, na percepção de sabor, na absorção de nutrientes, no metabolismo de macronutrientes e na depleção de vitaminas e minerais.

Fármacos envolvidos com alterações no peso corporal

A perda de peso corporal é um efeito adverso do tratamento crônico com alguns fármacos, principalmente os com ação estimulante do sistema nervoso central. Crianças com o transtorno do *deficit* de atenção e hiperatividade tratadas com metilfenidato podem apresentar alterações discretas no crescimento, assim como redução no peso corporal. Porém, essas alterações não persistem quando as crianças tornam-se adultas.[29] O metilfenidato inibe a recaptação da dopamina e da norepinefrina, aumentando a atividade dopaminérgica e noradrenérgica no sistema nervoso central.[33] Aventa-se a participação de sistemas corticais do cérebro no mecanismo regulatório da fome e do apetite,[19] inclusive o córtex pré-frontal, local da atividade farmacológica do metilfenidato.

O tratamento com topiramato, fármaco anticonvulsionante e antiepiléptico, pode resultar em redução significativa do peso corporal, sendo, às vezes, necessária a suplementação da dieta.[20]Nesse sentido, alguns trabalhos sugerem o topiramato para o tratamento da obesidade.[30,79] O topiramato aumenta o fluxo pós-sináptico de cloreto mediado pelos receptores de ácido gama-aminobutírico, além de ser um inibidor da anidrase carbônica. Apesar de esses mecanismos não apresentarem relação direta com a sinalização exercida pelas vias de controle central da fome e do apetite, a administração de topiramato em animais de laboratório reduziu a ingestão de ração.[37] O mecanismo do topiramato na redução do peso corporal pode estar relacionado com a ativação da lipase de lipoproteínas no músculo esquelético e no tecido adiposo, promovendo a termogênese.[66] O tratamento com lamotrigina, outro agente utilizado para o tratamento da epilepsia, está associado com a redução do peso corporal em pacientes com transtorno bipolar.[11] A perda de peso verificada em pacientes com doença de Parkinson pode estar relacionada com o tratamento com levodopa. O fármaco poderia induzir discinesias (movimentos involuntários) que consomem energia.[5]

O tratamento com alguns fármacos antipsicóticos, utilizados para o controle da esquizofrenia e transtorno bipolar, geralmente pode resultar em aumento do peso corporal. Esse efeito adverso, que pode ocorrer em 80% dos pacientes, reduz a adesão destes à terapia. Além disso, alterações metabólicas como resistência à insulina, hipertensão e hipercolesterolemia são possíveis consequências clínicas do tratamento com fármacos antipsicóticos. A cloropromazina, clozapina, olanzapina, derivados do ácido valproico, lítio, imipramina, mirtazapina e ziprasidona são antipsicóticos relacionados em maior ou menor grau com o ganho de peso corpóreo.[9,83] Os antipsicóticos antagonizam as ações da dopamina como neurotransmissor nos gânglios da base e nas partes líbicas do sistema nervoso central.[33]

A insulina, essencial para o controle da glicemia em pacientes com diabetes, apresenta ações anabólicas evidenciadas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, além de inibir a gliconeogênese e o catabolismo de triacilgliceróis e do glicogênio. Pacientes podem apresentar aumento de peso corpóreo de até 5 kg após o início da terapia com a insulina. No mesmo sentido, tratamentos com agentes hipoglicemiantes orais, como os fármacos da classe das sulfonilureias e das glitazonas também estão relacionados com aumento do peso corpóreo em pacientes com diabetes.[9,83] Outros fármacos, como os corticoides e hormônios anticoncepcionais estimulam a retenção de água no organismo e aumentam o peso corporal.[48]

Fármacos que alteram o paladar

As modificações do paladar induzidas pelo uso crônico de alguns medicamentos podem ocasionar a redução da ingestão de alimentos e consequentemente a perda de peso corpóreo.[9,83] A percepção do sabor dos alimentos é mediada por estímulos químicos que ativam vias de sinalização de sinal em neurônios presentes nas papilas gustativas. Dessa forma, compostos químicos envolvidos com a percepção do sabor, como, por exemplo, glutamato ou íons sódio e potássio, interagem com proteínas transportadoras ou com canais iônicos ativando vias de sinalização celular que também podem ser moduladas por fármacos. A interferência dos fármacos na sinalização celular envolvida com a percepção do sabor pode resultar em sintomas como ageusia

(perda de paladar), disgeusia (distorção do paladar), hipogeusia (redução da percepção do sabor de alguns alimentos) e fantogeusia (sensação de sabores desagradáveis sem a presença do alimento na boca). A ageusia pode ser um efeito colateral da lovastatina, por exemplo. A sensação de sabor metálico pode ser resultado do tratamento com a tetraciclina ou com suplementos de vitamina D. A fantogeusia pode ocorrer com a terapia com a flufenazina, um agente antipsicótico.[9]

A xerostomia, ou seja, sensação de boca seca por causa de supressão da produção da saliva, também está associada com mudanças na percepção do sabor. O desequilíbrio entre as concentrações de íons entre a saliva e o plasma altera o paladar. Diversos fármacos estão associados com a xerostomia, principalmente os agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina, frequentemente utilizado como antiespasmódico em cólicas.[9]

Fármacos inibidores da bomba de prótons e micronutrientes

Vitaminas, minerais e elementos traço são necessários para a homeostase celular. As concentrações plasmáticas desses micronutrientes podem ser modificadas com o uso crônico de fármacos. Nesse sentido, inibidores da bomba de prótons, que são fármacos que reduzem secreção de ácido clorídrico no estômago pelo boqueio da enzima ATPase H^+/K^+ gástrica, diminuem a absorção da vitamina B12, ferro, cálcio, magnésio e vitamina C. O uso contínuo desses fármacos, como omeprazol, pode resultar em condições patológicas relacionadas com a deficiência de micronutrientes, como anemia, fraturas, hipomagnesemia ou deficiência de vitamina B12.[41]

O aumento do pH no interior do estômago, promovido pelos fármacos inibidores da bomba de prótons, interfere na clivagem da vitamina B12 que está presente nos alimentos ligada a proteínas dietéticas de origem animal. A alcalinização no ambiente intestinal, ocasionada pelo aumento do pH gástrico, altera a composição da microbiota no jejuno e íleo. Bactérias dos gêneros *Clostridium* e *Campylobacter* podem colonizar segmentos do intestino delgado e consumir a vitamina B12 ingerida. Além disso, os metabólitos bacterianos podem competir pelos receptores de cobalamina presentes na mucosa do íleo, reduzindo a biodisponibilidade da vitamina B12.[60]A deficiência da vitamina B12 também pode ser verificada em pacientes tratados com inibidores da bomba de prótons com polimorfismo na CYP2C19, responsável pela biotransformação do omeprazol. Esse polimorfismo reduz as concentrações séricas de cobalamina em indivíduos tratados com omeprazol por mais de 12 meses. Dessa forma, a genotipagem da CYP2C19 pode ser útil para identificar pacientes que poderão apresentar deficiência de vitamina B12 com o tratamento crônico com inibidores da bomba de prótons e direcionar a abordagem nutricional para esses indivíduos.[31]

O ferro é outro micronutriente que precisa de ambiente ácido para a absorção. Em pH fisiológico, o íon ferroso (Fe^{2+}) é oxidado em férrico (Fe^{3+}), que consiste em uma forma insolúvel. O ácido clorídrico secretado pelas células parietais reduz o pH no estômago e também nas porções iniciais do intestino delgado, principalmente no duodeno. O ambiente ácido permite a redução do Fe^{3+} em Fe^{2+} por redutases férricas, permitindo o transporte do Fe^{2+} para os enterócitos. Porém quando a secreção de ácido clorídrico é reduzida por fármacos inibidores da bomba de prótons, a absorção de ferro é prejudicada.[31]

A absorção do cálcio ocorre na forma ionizada, sendo necessária a dissolução de sais insolúveis desse micronutriente presente nos alimentos. A maioria dos sais de cálcio é dissolvida em pH ácido e a absorção ocorre principalmente no intestino delgado. Inibidores da bomba de prótons reduzem a ionização do carbonato e do fosfato de cálcio, reduzindo a absorção desse micronutriente.[9] Além da hipocalcemia, o tratamento crônico com inibidores da bomba de prótons pode estar relacionado com a hipomagnesemia, embora seja um evento raro de ocorrer com o tratamento com esses fármacos. Inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, reduzem a absorção intestinal do magnésio, modificando a permeabilidade celular de enterócitos ou inibindo o transporte ativo do micronutriente.[31]

A vitamina C é oxidada em ácido dehidroascórbico (DHAA) no estômago em uma reação reversível. Porém, em pH gástrico maior do que 4, situação que pode ocorrer com o tratamento com inibidores da bomba de prótons, a hidroxilação do DHAA em ácido 2,3-dicetogulônico é favorecida. O ácido 2,3-dicetogulônico não pode ser convertido novamente em DHAA e é eliminado pela bile, reduzindo, dessa forma, a biodisponibilidade da vitamina C.[34]

Diuréticos tiazídicos e micronutrientes

Diuréticos tiazídicos como a hidroclorotiazida e fármacos semelhantes à tiazida, como a indapamida, são prescritos para o tratamento da hipertensão arterial. Os diuréticos semelhantes à tiazida reduzem a pressão sistólica e diastólica, além de diminuírem a morbidade e a mortalidade relacionadas com a hipertensão. Apesar de serem bem tolerados, o tratamento com diuréticos semelhantes à tiazida pode ocasionar efeitos adversos relacionados com alterações nas concentrações plasmáticas de eletrólitos ou condições metabólicas relacionadas com alterações do equilíbrio ácido-base. Todos os diuréticos promovem a excreção de sódio. Dependendo do mecanismo de ação, alguns diuréticos aumentam a eliminação de potássio, magnésio, cloreto ou bicarbonato.[31] Geralmente, o tratamento com diuréticos tiazídicos reduz de 5 a 10% a concentração de magnésio plasmático. Pacientes idosos são mais susceptíveis a hipomagnesemia (redução do magnésio plasmático), que frequentemente está associada com a hipocalemia (redução do potássio plasmático), hipocalcemia (redução do cálcio plasmático), hipofosfatemia (redução de fosfato plasmático) e hiponatremia (redução do sódio plasmático).[82]

Por volta de 80% dos pacientes com hipertensão tratados durante seis meses com hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, apresentaram depleção de magnésio, até mesmo quando as concentrações plasmáticas desse micronutriente eram consideradas normais.[72] Em um estudo que envolveu idosos hipertensos tratados com diuréticos tiazídicos, 48% dos pacientes apresentavam hipomagnesemia e 28% tinham hipocalemia. Assim, a depleção de magnésio e potássio é um evento comum em pacientes, principalmente nos idosos, tratados com diuréticos tiazídicos.[4,62]

Estatinas e micronutrientes

As estatinas são fármacos que inibem a 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMGCoA redutase), enzima que controla a via do mevalonato, responsável pela síntese do colesterol. São os fármacos mais utilizados no mundo para prevenção e controle de condições patológicas cardiovasculares. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram a eficácia do tratamento com estatinas na redução da mortalidade e morbidade relacionadas a eventos cardiovasculares, independentemente da idade, gênero ou etnia. As estatinas também inibem a formação ou até mesmo reduzem a placa de ateroma, presente na aterosclerose.[31]

Diversos efeitos adversos podem ocorrer com o uso crônico das estatinas. Além do desconforto gastrintestinal, insônia, elevação da atividade das enzimas transaminases hepáticas e neuropatias periféricas, as miopatias são as principais causas da não aderência ou interrupção do tratamento com estatinas. Embora raras (afetam 3 em cada 10.000 pacientes), as miopatias relacionadas ao tratamento com estatinas não devem ser negligenciadas, uma vez que mais de 30 milhões de indivíduos utilizam o fármaco ao redor do mundo e milhares de pacientes podem apresentar efeitos adversos neuromusculares.[51] As miopatias podem apresentar diversos graus de gravidade, consistindo desde uma simples mialgia (dor muscular) até uma rabdomiólise grave (rompimento do tecido muscular seguido de comprometimento da função renal). Os possíveis mecanismos da miopatia induzida por estatinas incluem a redução da síntese do colesterol e de proteínas preniladas, além do aumento da expressão da atrogina-1. Pacientes tratados com estatinas apresentam redução na coenzima Q 10 (CoQ10) muscular sugerindo que esses fármacos alteram a função mitocondrial. Alguns indivíduos são susceptíveis à miopatia induzida por estatinas por causa da variação genética em alguns transportadores, como OCT1B1 ou em enzimas de biotransformação como CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5. Pacientes que apresentam deficiência do transportador carnitina palmitoiltransferase II ou com doença de McArdle também são susceptíveis à miopatia induzida por estatinas.[3] Além da depleção da CoQ10, pacientes tratados com estatinas podem apresentar também deficiência de vitamina D e redução na síntese de selenoproteínas associadas às miopatias.[31]

A ubiquinona, também denominada coenzima Q 10 (CoQ10) é um componente essencial para a fosforilação oxidativa e produção de energia pela mitocôndria. CoQ10 atua como carreador de elétrons, assim como translocador de prótons durante a respiração celular e para a produção de ATP. A forma reduzida da CoQ10 é o ubiquinol que exerce atividade antioxidante isoladamente ou em conjunto com as vitaminas C e E na mitocôndria e nas membranas celulares. Além disso, o ubiquinol modula diversas vias de sinalização celular que ativam fatores de transcrição envolvidos com a expressão de genes envolvidos no metabolismo

celular. Concentrações reduzidas de CoQ10 estão associados com disfunções mitocondriais e com diversas condições patológicas como doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, além do diabetes.[32,35]

Além do colesterol, a via do mevalonato é responsável pela síntese de diversos compostos essenciais para o metabolismo celular, como pirofosfato de farnesila, esqualeno, CoQ10 e substratos para a síntese de selenoproteinas (Figura 52.10). Como a via do mevalonato é controlada pela HMGCoA redutase, as estatinas inibem a produção do mevalonato, que é um precursor para a síntese do colesterol e da CoQ10. A inibição da produção de CoQ10 induzida pela administração de estatinas pode reduzir a taxa de transferência de elétrons pelos complexos mitocondriais e, dessa forma, prejudicar a função muscular.[58] Trabalhos demonstraram que pacientes com miopatias relacionadas com o uso de estatinas apresentavam concentrações de CoQ10 reduzidos.[45,55] Nesse sentido, estudos de associações de estatinas com a CoQ10 foram propostos, porém os resultados foram conflitantes. Por exemplo, a suplementação com ubiquinol com sinvastatina reduziu a dor muscular em 75% dos pacientes,[75] mas esse resultado não foi observado em outro estudo.[78]Essa diferença poderia ser explicada pelo desenho experimental, período de suplementação, dose do fármaco e da CoQ10, entre outros fatores.

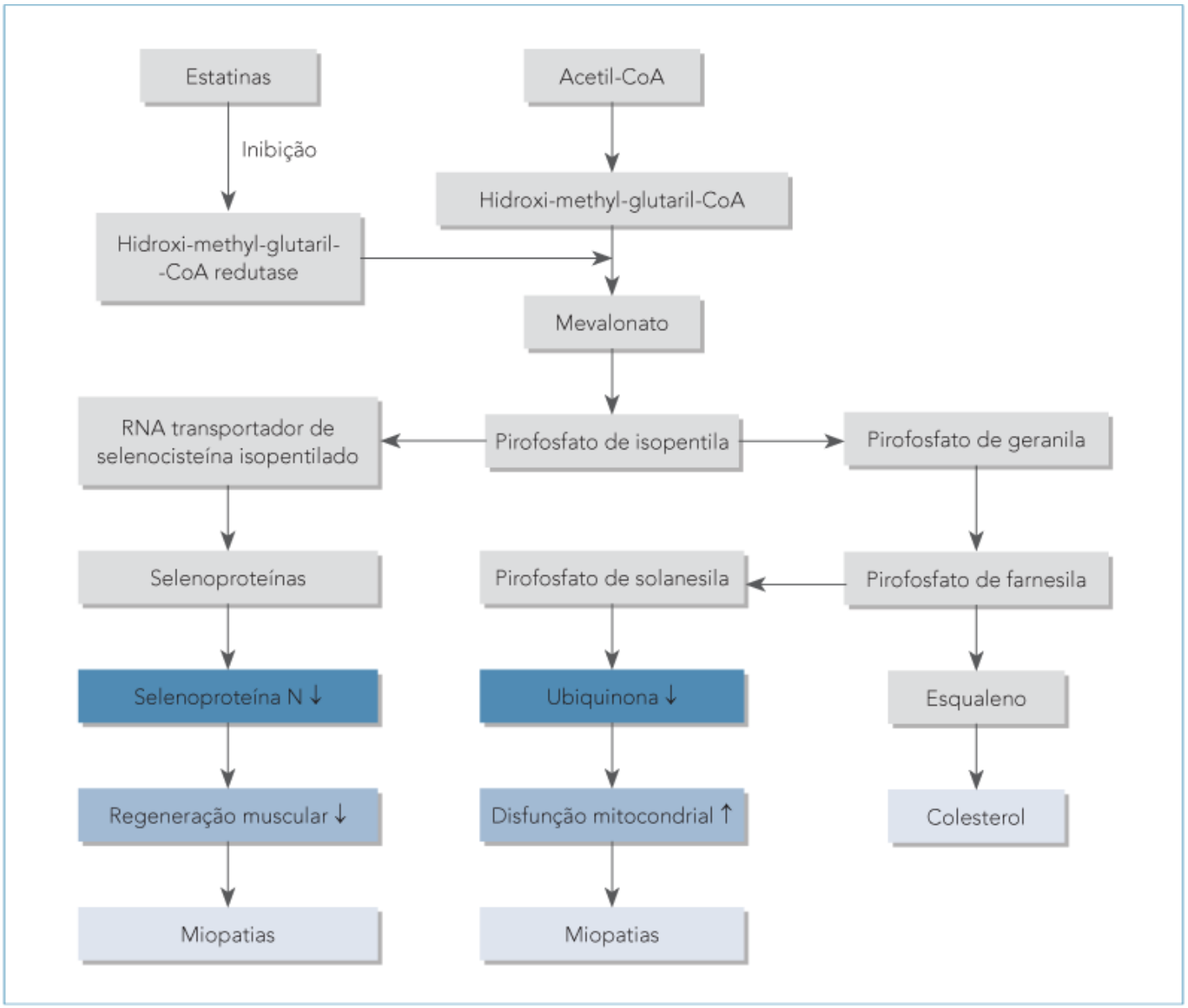


FIGURA 52.10 Via do mevalonato e relação da inibição da HMGCoA redutase com miopatias. As estatinas podem inibir a síntese de selenoproteína-N, assim como de ubiquinona, resultando, em última instância, em miopatias.

A deficiência da vitamina D está associada com diversas condições patológicas, como doenças autoimunes, doença de Crohn, infecções, doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurocognitivas, como Alzheimer. A forma ativa da vitamina D, calcitriol, ou 1,25(OH)-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$ D] exerce sua atividade biológica ligando-se ao receptor de vitamina D (VDR, sigla do inglês *vitamin D receptor*). A

atividade pleiotrópica do calcitriol está relacionada com a ativação do VDR, que regula, direta ou indiretamente, mais de 2.000 genes humanos.[31]

Diversos estudos demonstraram o potencial da vitamina D para a prevenção ou até mesmo o tratamento dos sintomas relacionados com as miopatias induzidas por estatinas. A deficiência dessa vitamina foi verificada, inclusive, em pacientes que apresentam dores musculares relacionadas com o tratamento com estatinas. Em um estudo com pacientes com miopatias associadas ao tratamento com estatinas, a suplementação de vitamina D (50.000 unidades/semana durante três meses) aumentou as concentrações sanguíneas de $1,25(OH)_2$ D, restaurando os níveis normais da vitamina, assim como reduziu a mialgia em 92% dos participantes do estudo.[27] No mesmo sentido, foi verificado que a suplementação com vitamina D resultou no aumento da aderência de pacientes hipercolesterolêmicos ao tratamento com estatinas, uma vez que os efeitos colaterais relacionados com as miopatias foram reduzidos ou até mesmo eliminados.[31,84] Porém, a relação entre a deficiência de vitamina D e a inibição das miopatias associadas ao tratamento com estatinas é questionada por alguns pesquisadores.[28,40]

A deficiência de vitamina D é comum na população em geral, atingindo percentual preocupante em idosos, que também são os indivíduos que mais consomem estatinas. Além disso, os idosos também são o grupo populacional que mais apresenta miopatias associadas ao tratamento com o fármaco. Assim, as concentrações plasmáticas de $1,25(OH)_2$ D devem ser regularmente monitoradas e a suplementação deve ser indicada para o restabelecimento dos valores considerados normais da vitamina.[31]

Um dos produtos da via do mevalonato, o pirofosfato de isopentinila (IPP, sigla do inglês *isopentenyl pyrophosphate*), é substrato para a transferência do grupo isopentila para o RNA transportador de selenocisteína (Sec-tRNA). Sec-tRNA isopentilado regula a expressão das selenoproteínas após algumas modificações pós-transcricionais como a isopentilação da adenosina.[57] A inibição da HMGCoA redutase pelas estatinas reduz a síntese de IPP e consequentemente de selenoproteínas (Figura 52.10). Diversas miopatias estão relacionadas com a expressão da selenoproteína-N, que apresenta papel fundamental para a regeneração muscular.[15]

O selênio também participa do metabolismo da CoQ10. A selenoproteína tioredoxina redutase (TrxR) é uma enzima antioxidante que reduz a ubiquinona e regenera o ubiquinol, que apresenta atividade antioxidante.[1] Pacientes com cardiopatias apresentam níveis de CoQ10 e TrxR reduzidos, porém, a suplementação diária com ubiquinona e selênio durante quatro anos aumentou a sobrevida desses indivíduos, que foram avaliados por até 12 anos após a intervenção. Dessa forma, o estado nutricional relativo ao selênio deve ser avaliado em pacientes com cardiomiopatias, que frequentemente utilizam estatinas. A suplementação do selênio e também da CoQ10 pode ser considerada para esses indivíduos se apresentarem deficiências.[31]

Metformina e vitamina B12

A primeira opção para o tratamento do diabetes tipo 2 é a metformina associada com mudanças no estilo de vida. Além do controle glicêmico, a metformina aumenta a sensibilidade à insulina, reduz o estresse oxidativo e melhora o perfil lipídico.[67]

A deficiência de vitamina B12 é o efeito colateral mais comum apresentado pelo tratamento com metformina. Atinge até 20% dos pacientes e existe uma relação inversa entre a dose e a duração do tratamento com metformina e as concentrações sanguíneas da vitamina B12. Doses acima de 2 g/dia de metformina estão associadas com menores concentrações séricas de vitamina B12.[52] A metformina pode inibir o transporte ativo dependente de cálcio do complexo formado pela cobalamina com o fator intrínseco. A consequência da redução da biodisponibilidade da vitamina B12 induzida pela metformina pode ser o aumento da homocisteína plasmática, que é um fator de risco para complicações vasculares como retinopatias e derrame.[69] Assim, os pacientes tratados com metformina devem ter as concentrações de cobalamina e de homocisteína monitorados, especialmente se utilizam também fármacos inibidores da bomba de prótons.[31]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interação entre medicamentos e alimentos pode ocasionar deficiências nutricionais quando a terapia farmacológica é crônica. Algumas interações podem ser intuitivas, como no caso do uso do orlistate, um inibidor reversível da lipase pancreática que reduz a absorção de lipídios da alimentação em 30%. Nesse caso, a absorção de vitaminas lipossolúveis pode ser prejudicada com o uso desse medicamento.[86] Outros tipos de interações fármacos-nutrientes não são tão fáceis de serem previstas por apresentarem mecanismos específicos, muitas vezes em nível molecular.

Quando não se conhece uma possível interação, recomenda-se que o fármaco não seja administrado com frutas ou sucos. Diversos compostos presentes nas frutas ainda não foram caracterizados e não está bem descrito o impacto de seus metabólitos no organismo humano e nem suas interações com fármacos. Assim, recomenda-se que o fármaco seja administrado pelo menos 1 hora antes do consumo de frutas ou de seus sucos ou 2 horas depois.

Praticamente todo medicamento consumido por via oral pode apresentar alguma interação com alimentos. Nesse sentido, apesar de vários medicamentos não necessitarem de prescrição médica, o impacto destes no estado nutricional pode ser importante, como, por exemplo, no caso do uso de laxantes ou de medicamentos que alteram a microbiota intestinal. Ou seja, os fármacos devem sempre ser utilizados para o tratamento dos sintomas ou de uma condição patológica específica e somente pelo período de tempo necessário para tal finalidade, de acordo com as informações presentes na bula do medicamento ou conforme a orientação médica.

A atenção farmacêutica é fundamental para a orientação dos pacientes portadores de doenças crônicas, que geralmente utilizam vários medicamentos e apresentam maior risco de desenvolver deficiências nutricionais decorrentes das interações fármacos-nutrientes. No mesmo sentido, o nutricionista também deve estar atento à terapia farmacológica do paciente para restabelecer adequadamente determinada deficiência nutricional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alehagen U, Aaseth J. Selenium and coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases – A clinician's point of view. J. Trace Elem. Med. Biol. 2015;(31):157-62.
2. Alvares AP, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 1976;(73):2501-4.
3. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. Eur. J. Clin. Invest. 2015; (45):745-54.
4. Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. BMC Med. 2013;(27). doi: 10.1186/1741-7015-11-83.
5. Bachmann CG, Zapf A, Brunner E, Trenkwalder C. Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. Eur. J. Neurol. 2009;(16):895-901.
6. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; (70):645-55.
7. Benetello P, Furlanut M, Fortunato M, Baraldo M, Pea F, Tognon A, et al. Oral gabapentin disposition in patients with epilepsy after a high-protein meal. Epilepsia. 1997;(38):1140-2.
8. Berlinger WG, Park GD, Spector R. The effect of dietary protein on the clearance of allopurinol and oxypurinol. N. Engl. J. Med. 1985;(313):771-6.
9. Boullata J, Armenti V (ed). Handbook of Drug-Nutrient Interactions. 2. ed. Totowa, USA: Humana Press; 2010. p. 844.
10. Boullata J, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. J. Acad. Nutr. Diet. 2012; (112):506-17.
11. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. Am. J. Psychiatry. 2006;(163):1199-201.
12. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? Epilepsia. 2013;(54):11-27.
13. Burt J, Elmore N, Campbell SM, Rodgers S, Avery AJ, Payne RA. Developing a measure of polypharmacy appropriateness in primary care: systematic review and expert consensus study. BMC Med. 2018;(13):91.
14. Campbell TC, Hayes JR. Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. Pharmacol. Rev. 1974;(26):171-97.
15. Castets P, Lescure A, Guicheney P, Allamand V. Selenoprotein N in skeletal muscle: from diseases to function. J. Mol. Med (Berl). 2012;(90):1095-1107.
16. Charman WN, Porter CJ, Mithani S, Dressman JB. Physiochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. J. Pharm. Sci. 1997;(86):269-82.

17. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. J. Food Drug Anal. 2018;(26):S61-S71.
18. Chow HH, Garland LL, Hsu CH, Vining DR, Chew WM, Miller JA.. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. Cancer Prev. Res. (Phila). 2010;3:1168-75.
19. Damiani D, Damiani D. Sinalização cerebral do apetite. Ver. Bras. Clin. Med. 2011;9:138-45.
20. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. Drugs. 2017;(77):1833-55.
21. Donovan JL, Chavin KD, Devane CL, Taylor RM, Wang JS, Ruan Y, et al. Green tea (Camellia sinensis) extract does not alter cytochrome p450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. Drug Metab. Dispos. 2004;32:906-8.
22. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. Pharm. Res. 1990;(7):756-61.
23. Feldman CH, Hutchinson VE, Sher TH, Feldman BR, Davis WJ. Interaction between nutrition and theophylline metabolism in children. Ther. Drug Monit. 1982;4:69-76.
24. Gershkovich P, Hoffman A. Effect of a high-fat meal on absorption and disposition of lipophilic compounds: the importance of degree of association with triglyceride-rich lipoproteins. Eur. J. Pharm. Sci. 2007;(32):24-32.
25. Gidal BE, Maly MM, Budde J, Lensmeyer GL, Pitterle ME, Jones JC. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. Epilepsy Res. 1996;(23):71-6.
26. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of Guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. Horm. Metab. Res. 1989;21:81-3.
27. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. Curr. Med. Res. Opin. 2011;(27):1683-90.
28. Glueck CJ, Lee K, Prince M, Milgrom A, Makadia F, Wang P. Low serum vitamin D, statin associated muscle symptoms, vitamin D supplementation. Atherosclerosis. 2017;256:125-7.
29. Golinko BE. Side effects of dextroamphetamine and methylphenidate in hyperactive children – a brief review. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1984;(8):1-8.
30. Grandone A, Di Sessa A, Umano GR, Toraldo R, Miraglia Del Giudice E. New treatment modalities for obesity. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018;(32):535-49.
31. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2018. DOI:10.1080/10408398.2018.1522613.
32. Gutierrez-Mariscal FM, Yubero-Serrano EM, Villalba JM, Lopez-Miranda J. Coenzyme Q(10): From bench to clinic in aging diseases, a translational review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019;(59):2240-57.
33. Hardman JG, Limbird LE (ed.). Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005. p. 1614.
34. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, Mccoll KE. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005;(15):539-45.
35. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q(10) supplementation in aging and disease. Front. Physiol. 2018;(44). DOI:10.3389/fphys.2018.00044.
36. Hussaarts KGAM, Hurkmans DP, Oomen-De Hoop E, Van Harten LJ, Berghuis S, Van Alphen RJ, et al. Impact of curcumin (with or without piperine) on the pharmacokinetics of tamoxifen. Cancers (Basel). 2019;(11):E403.
37. Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G, Mathé A. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. Neuropsychopharmacology. 2003; (28):1292-9.
38. Hyrsova L, Vanduchova A, Dusek J, Smutny T, Carazo A, Maresova V, et al. Trans-resveratrol, but not other natural stilbenes occurring in food, carries the risk of drug-food interaction via inhibition of cytochrome P450 enzymes or interaction with xenosensor receptors. Toxicol. Lett. 2019;(300):81-91.
39. Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, et al. The effects of the SLCO2B1 c.1457C > T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. Pharmacogenet. Genomics. 2011;(21):84-93.
40. Iqbal K, Islam N, Azam I, Mehboobali N, Iqbal MP. Lack of association of statin use with vitamin D levels in a hospital based population of type 2 diabetes mellitus patients. Pak. J. Med. Sci. 2018;(34):204-8.
41. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr. Gastroenterology Reports. 2010;12:448-57.
42. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997;52:235-7.
43. Kappas A, Anderson KE, Conney AH, Alvares AP. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther. 1976;20:643-53.
44. Knop J, Misaka S, Singer K, Hoier E, Müller F, Glaeser H, et al. Inhibitory Effects of Green Tea and (–)-Epigallocatechin Gallate on Transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-Glycoprotein. PLoS ONE. 2015; (10):e0139370.
45. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prelle A, Bresolin N, Moggio M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. Arch. Neurol. 2005;(62):1709-12.

46. Lee JB, Zgair A, Malec J, Kim TH, Kim MG, Ali J,et al. Lipophilic activated ester prodrug approach for drug delivery to the intestinal lymphatic system. J. Control Release. 2018;286:10-9.
47. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit Juice and Statins. Am. J. Med. 2016;(129):26-9.
48. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. QJM. 2007;100:395-404.
49. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. J. Am. Acad. Dermatol. 1985;(12):308-12.
50. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005; (61):337-40.
51. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Statins popularity: A global picture. Br. J. Clin. Pharmacol. 2019;(85):1614-5.
52. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. PLoS One. 2014; (9):e100379.
53. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J. Clin. Invest. 1997;99:2545-53.
54. Lutz M, Espinoza J, Arancibia A, Araya M, Pacheco I, Brunser O. Effect of structured dietary fiber on bioavailability of amoxicillin. Clin. Pharmacol. Ther. 1987;(42):220-4.
55. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J. Am. Coll. Cardiol. 2007;(49):2231-7.
56. Melander A, Brante G, Johansson O, Lindberg T, Wåhlin-Boll E. Influence of food on the absorption of phenytoin in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979;(15):269-74.
57. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, Quijano Roy S, Merlini L, et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. Nat. Genet. 2001;(29):17-8.
58. Morrison JT, Longenecker CT, Mittelsteadt A, Jiang Y, Debanne SM, Mccomsey GA. Effect of rosuvastatin on plasma coenzyme Q10 in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. HIV Clin. Trials. 2016;(17):140-6.
59. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. Drug Metab. Pharmacokinet. 2004;(19):280-9.
60. Othman F, Crooks CJ, Card TR. The risk of Clostridium difficile infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database. United European Gastroenterol. J. 2017;(5):959-66.
61. Paine AJ. Effect of amino acids and inducers on the activity of the microsomal mono-oxygenase system in rat liver cell culture. Chem. Biol. Interact. 1976;(13):307-15.
62. Petri M, Cumber P, Grimes L, Treby D, Bryant R, Rawlins D, et al. The metabolic effects of thiazide therapy in the elderly: a population study. Age Ageing. 1986;(15):151-5.
63. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Rosenthal JT, Burckart GJ, Taylor RJ, Hakala TR. The effect of food on cyclosporine absorption. Transplantation. 1985;(40):174-6.
64. Ramsay PT, Carr A. Gastric acid and digestive physiology. Surg. Clin. North Am. 2011;91:977-82.
65. Rang HP. Rang & Dale – Farmacologia. 8. ed. São Paulo: Elsevier; 2016. p. 784.
66. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. Nutrition. 2000;(16):961-6.
67. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetol. Metab. Syndr. 2013;(5). DOI: 10.1186/1758-5996-5-6.
68. Sasaki T, Sato Y, Kumagai T, Yoshinari K, Nagata K. Effect of health foods on cytochrome P450-mediated drug metabolism. J. Pharm. Health Care Sci. 2017;(10):3-14.
69. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa, T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. Endocr. J. 2013;(60):1275-80.
70. Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T, Siegmund W, Mönnikes H, Hosten N, et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005;(22):971-9.
71. Schöller-Gyüre M, Boffito M, Pozniak AL, Leemans R, Kakuda TN, Woodfall B, et al. Effects of different meal compositions and fasted state on the oral bioavailability of etravirine. Pharmacotherapy. 2008;(28):1215-22.
72. Seelig CB. Magnesium deficiency in two hypertensive patient groups. South Med. J. 1990;(83):739-42.
73. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, SRINIVAS PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med. 1998;(64):353-6.
74. Sinko PJ, Amidon GL. Characterization of the oral absorption of beta-lactam antibiotics. II. Competitive absorption and peptide carrier specificity. J. Pharm. Sci. 1989;(78):723-7.
75. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. Med. Sci. Monit. 2014;(20):2183-8.
76. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. Pharm. Res. 1993;10:276-81.
77. Sugano K, Kataoka M, Mathews CDAC, Yamashita S. Prediction of food effect by bile micelles on oral drug absorption considering free fraction in intestinal fluid. Eur. J. Pharm. Sci. 2010;40:118-24.

78. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. Atherosclerosis. 2015;238:329-35.
79. Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, Ivleva A, Levy B, Kumar A, et al. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension. Am. J. Cardiol. 2005;96:243-51.
80. Walter-Sack I. The influence of nutrition on the systemic availability of drugs. J. Mol. Med. 1987;(65):1062-72.
81. Welling PG, Huang H, Hewitt PF, Lyons LL. Bioavailability of erythromycin stearate: influence of food and fluid volume. J. Pharm. Sci. 1978;(67):764-6.
82. Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Watanabe A, Vannatta J, Fryer A, et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. Arch. Intern. Med. 1984;(144):1794-6.
83. White R. Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. Proc. Nutr. Soc. 2010;69:558-64.
84. Wu Z, Camargo CA Jr, Khaw KT, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, et al. Effects of vitamin D supplementation on adherence to and persistence with long-term statin therapy: Secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. Atherosclerosis. 2018;(273):59-66.
85. Zamek-Gliszczynski MJ, Giacomini KM, Zhang L. Emerging clinical importance of Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) in drug pharmacokinetics, dynamics, pharmacogenetic variability, and drug interactions. Clin. Pharmacol. Ther. 2018;(103):758-60.
86. Zhi J, Moore R, Kanitra L. The effect of short-term (21-day) orlistat treatment on the physiologic balance of six selected macrominerals and microminerals in obese adolescents. J. Am. Coll. Nutr. 2003;(22):357-62.
87. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. Nature. 2019;(570):462-7.

CAPÍTULO 53

Biodisponibilidade de nutrientes na gestação

Isabela Saraiva de Almeida
Graziela Biude Silva Duarte

INTRODUÇÃO

A gestação é um período de intensas mudanças fisiológicas e metabólicas que visam ao suprimento adequado de nutrientes para o feto e seu desenvolvimento, ocorrendo alterações nos sistemas cardiovascular, renal, hematológico, respiratório e gastrintestinal. Os ajustes no metabolismo dos nutrientes ocorrem já nas primeiras semanas de gravidez, apesar de a demanda fetal dar-se, principalmente, na última metade da gestação.[62]

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS NA GESTAÇÃO

A gravidez é caracterizada por adaptações hemodinâmicas consideráveis do sistema cardiovascular materno. A maioria das alterações cardiovasculares acontece no início da gestação e tem como intuito elevar o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o feto. Há um relaxamento do músculo liso vascular em resposta ao aumento das concentrações circulantes de progesterona, estrogênio, óxido nítrico e prostaglandinas, levando a uma redução na resistência vascular sistêmica e pulmonar.[105] Em compensação, o débito cardíaco aumenta de 30 a 50% durante o terceiro trimestre, em decorrência da elevação do volume sistólico e da frequência cardíaca.[21]

A pressão sanguínea diminui no primeiro e segundo trimestres, mas no terceiro trimestre retorna a valores semelhantes aos de mulheres não grávidas.[97]

No sistema hematológico, a maior concentração de estrogênio resulta na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente aumento da reabsorção de sódio pelos rins e retenção de água.[105,109] Há uma elevação de 30 a 50% do volume plasmático (1.200 a 1.300 mL) e de 18 a 25% das células vermelhas, tendo como consequência um volume sanguíneo final de 1.500 a 1.600 mL. A produção elevada de eritropoietina, principalmente pelos rins, é responsável pelo aumento na produção de células vermelhas e encontra-se duplicada no final do terceiro trimestre.[34] Como o aumento do volume plasmático é maior do que o das células vermelhas, há o desenvolvimento de uma anemia fisiológica da gestação. Além da redução do hematócrito, observa-se maior transferência de ferro das reservas maternas para o feto, resultando em queda da hemoglobina.[22,109]

Com relação ao sistema renal, a progesterona e a relaxina reduzem a resistência vascular e, como consequência, o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) elevam-se em comparação com os valores pré-gravídicos.[97] Isso resulta em uma redução de até 40% nas concentrações séricas de ureia e creatinina.[105]A concentração urinária de proteína e glicose pode estar aumentada, mediada pela elevação da TFG e por mudanças na seletividade de carga da membrana glomerular.[109]

Na gestação, há um aumento na demanda de oxigênio em virtude da elevação da taxa metabólica basal e do consumo de oxigênio pelo feto e pela placenta.[97] A progesterona estimula o centro respiratório levando a um aumento na ventilação pulmonar e consequente redução na pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) e aumento da pressão parcial de oxigênio (PaO_2). A maior PaO_2 na circulação materna facilita a transferência de oxigênio para o feto, enquanto a menor $PaCO_2$ facilita a transferência de dióxido de carbono

do feto para a circulação materna.[105,109] A redução da $PaCO_2$ resulta em alcalose respiratória que é compensada por uma maior excreção renal de bicarbonato.[21,109]

Com o avanço da gestação, há uma expansão do útero e um deslocamento dos órgãos digestivos como estômago e intestinos. Adicionalmente, as concentrações elevadas de progesterona e reduzidas de motilina contribuem para um retardo do esvaziamento gástrico e aumento do tempo de trânsito intestinal, causando inchaço e constipação. Essas alterações levam a uma maior absorção de nutrientes e água.[109]

Os picos de gonadotrofina coriônica humana no primeiro trimestre são responsáveis pelos sintomas de náuseas e vômitos que acometem cerca de 70% das gestantes.[21] O refluxo esofágico e a azia são sintomas frequentes, em razão do aumento da acidez gástrica e da redução do tônus do esfíncter esofágico inferior provocada pela progesterona.[109]

BIODISPONIBILIDADE DE MACRONUTRIENTES

Carboidratos

A gestação é considerada um estado diabetogênico em que o metabolismo da glicose sofre adaptações para suprir as necessidades fetais. Esse nutriente é o principal substrato energético para o feto e seu transporte via placenta ocorre por difusão facilitada.[97]

Durante as primeiras semanas da gestação, a presença da unidade feto-placenta causa uma queda nas concentrações do hormônio do crescimento, resultando em aumento da sensibilidade à insulina.[5]Entre a 12ª e 14ª semana, há uma redução na sensibilidade à insulina, sendo mais acentuada no terceiro trimestre gestacional. A presença de hormônios contra insulínicos, como lactogênio placentário humano, prolactina, cortisol, progesterona e estrogênio, está relacionada com o surgimento da resistência à insulina em tecidos periféricos, como o adiposo e o muscular esquelético.[5,97] Essa alteração fisiológica facilita o aumento do fluxo de glicose para o feto.

Para compensar a resistência à insulina e manter a tolerância à glicose normalizada no final da gestação, as células betapancreáticas aumentam a produção e secreção de insulina e ainda sofrem alterações morfológicas, como proliferação e expansão (conferido de acordo com a última diretriz da SBD 2019-2020). No terceiro trimestre, as concentrações plasmáticas de insulina duplicam quando comparadas ao estado pregravídico.[73] Observa-se que essas adaptações nas células beta ocorrem antes do início da resistência à insulina na gestação, sendo uma resposta à própria gravidez.[82,92]

Com o avançar da gestação, a glicemia de jejum diminui por causa do aumento do volume plasmático, da maior captação de glicose pelo feto e, em grande parte, pelo aumento da produção e secreção de insulina.[82,97] Juntamente com as mudanças na sensibilidade à insulina e as adaptações das células betapancreáticas, a gliconeogênese hepática contribui para a homeostase da glicose durante a gravidez (conferido de acordo com a última diretriz da SBD 2019-2020). Assim, ao final da gestação, a gliconeogênese hepática aumenta como um mecanismo para manter a glicemia normalizada diante da maior utilização de glicose pelo feto.[5,82]

As mulheres que não conseguem responder adequadamente às alterações metabólicas da gravidez, apresentando baixas produção e ação da insulina, estão em risco de hiperglicemia e de desenvolvimento de diabetes gestacional.[73,97]

Lipídios

O acúmulo de gordura nos tecidos maternos no início da gravidez e o posterior desenvolvimento de hiperlipidemia são as principais alterações no metabolismo lipídico durante a gestação. Essas mudanças visam a suprir as necessidades energéticas maternas e poupar glicose para o feto.[41,97]

Durante os dois primeiros trimestres da gravidez, há acúmulo de gordura nos tecidos maternos em decorrência das concentrações elevadas de insulina, do aumento de receptores de insulina nos adipócitos e da hiperfagia materna. Durante esse período, não há alterações na lipase lipoproteica, enzima sintetizada principalmente por adipócitos e células musculares, responsável pela degradação dos triacilgliceróis circulantes.[41]

A partir do terceiro trimestre, o acúmulo de gordura nos tecidos maternos diminui em consequência da redução da atividade da lipase lipoproteica e do aumento da lipólise no tecido adiposo. Essas mudanças coincidem com a diminuição da sensibilidade à insulina e com a presença de catecolaminas e de hormônios contra insulínicos.[42]Algumas adipocinas provenientes do processo de lipólise, como o fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6, foram relacionadas com a redução da sensibilidade à insulina.[52,64]

Nesse período final da gestação, observa-se um acréscimo de duas a três vezes na concentração de triacilgliceróis na circulação, acompanhado de um aumento mais discreto de colesterol e fosfolipídios. A grande elevação de triacilgliceróis corresponde à produção aumentada de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pelo fígado e à redução da atividade da lipase lipoproteica nos tecidos. Um acúmulo de triacilgliceróis também ocorre na lipoproteína de baixa densidade (LDL) e na lipoproteína de alta densidade (HDL), como resultado do aumento da atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), que é responsável pela troca de triacilgliceróis por ésteres de colesterol das VLDLs para as HDLs e LDLs.[42]

Proteínas

Durante a gestação, ajustes no metabolismo proteico ocorrem para auxiliar o crescimento e o desenvolvimento do feto e de tecidos maternos, como coração, sangue, mamas, útero e placenta.[100] Do total de nitrogênio acumulado na gestação, 40% encontra-se no feto, placenta e líquido amniótico e os 60% restantes, nos tecidos maternos.[32]

Um ganho de peso médio de 12,5 kg durante a gestação necessita de um acréscimo de 148 g de nitrogênio, o equivalente a 925 g de proteína.[32] Para garantir a demanda elevada de proteína, há aumento do *turnover* proteico já no início da gestação e da síntese proteica em 15 e 25% nos segundo e terceiro trimestres, respectivamente.[31] A proteína sérica total decresce no primeiro trimestre e atinge um platô na metade da gestação, cerca de 1 g/dL abaixo dos valores não gestacionais. Em torno da 20ª semana, a albumina sérica diminui de 46 para 38 g/L, reduzindo a pressão oncótica e predispondo a gestante ao edema.[39] Simultaneamente, há uma redução na taxa de transaminação de aminoácidos de cadeia ramificada e uma menor síntese e excreção urinária de ureia. Essas mudanças adaptativas visam à conservação do nitrogênio e ao aumento da síntese proteica.[32,55,118]

BIODISPONIBILIDADE DE MINERAIS

Cálcio

Para atender às necessidades de crescimento e mineralização do esqueleto fetal, o metabolismo do cálcio e do osso materno sofre adaptações.[69] Apesar do início precoce dessas alterações, cerca de 80% do mineral fornecido ao feto ocorre no terceiro trimestre, com um incremento médio de 300 mg/dia a partir da 35ª semana gestacional.[123] Na Tabela 53.1, estão listadas as principais alterações no metabolismo do cálcio observadas na gestação.

O cálcio sérico materno diminui na gestação, no entanto, essa queda deve-se à fração ligada à albumina, a qual sofre uma redução em virtude da expansão do volume plasmático.[51] O cálcio ionizado e o cálcio sérico corrigidos pela albumina não se alteram, logo, a fração fisiológica mais importante permanece normal.[71]

A principal alteração metabólica observada para atender à elevada demanda de cálcio é a duplicação de sua absorção intestinal já no início da gestação,[68] uma vez que os rins continuam perdendo cálcio pela urina e a contribuição vinda da reabsorção óssea é modesta.[71]Estudos com isótopos estáveis de cálcio (^{48}Ca, ^{44}Ca, ^{42}Ca) sobre o balanço mineral encontraram que as mulheres estão em balanço positivo de cálcio durante o início da gravidez, com a absorção fracionada de cálcio duplicando na 12ª semana gestacional e se mantendo até o final da gestação.[71]

TABELA 53.1 Principais alterações no metabolismo do cálcio na gestação

Alterações	Situação

Cálcio sérico	Reduzido
Cálcio corrigido pela albumina	Normal
Cálcio ionizado	Normal
PTH	Reduzido ou reduzido-normal
Calcitonina	Aumentada
PTHrP	Aumentado
Calcitriol	Aumentado
Absorção intestinal de cálcio	Aumentada
Excreção urinária de cálcio	Aumentada
Massa óssea	Perda discreta

Fonte: Kovacs.[71]

A absorção duplicada é mediada pela elevação da concentração de calcitriol ou 1,25 dihidroxicolecalciferol [1,25$(OH)_2$D], forma ativa da vitamina D, a qual aumenta ao longo da gestação, com pico de concentração no terceiro trimestre.[25,72] A absorção intestinal do cálcio pode ocorrer de forma passiva ou ativa mediada pela vitamina D; esta ocorrendo em situações de baixa a moderada ingestão do mineral.[116]

Na população em geral, a concentração circulante de calcitriol é regulada pela enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), que está presente nos túbulos renais e é estimulada pelo hormônio da paratireoide (PTH) ou paratormônio.[116] Em baixas concentrações de cálcio sérico, o PTH estimula tanto a síntese de calcitriol via 1-alfa-hidroxilase quanto a mobilização de cálcio do osso (reabsorção) e controla sua excreção urinária.[71]

O PTH é o principal regulador da enzima 1-alfa-hidroxilase, entretanto, sua concentração sérica/plasmática encontra-se reduzida na gestação.[71,116] Assim, estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que outros hormônios podem ser os responsáveis por estimular a enzima 1-alfa-hidroxilase renal, como estradiol, calcitonina, prolactina e lactogênio placentário.[9,61,98,104] Apesar de essa enzima ser encontrada em outros órgãos, como placenta e glândulas mamárias, a principal produção de calcitriol é proveniente dos rins.[58]

A proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) é produzida nas mamas, útero, placenta e tecidos fetais, e contribui para a homeostase do cálcio durante a gestação. Dentre suas ações estão a manutenção do cálcio ionizado circulante, a maior produção de calcitriol pela estimulação da expressão da enzima 1-alfa-hidroxilase e a supressão do PTH.[71] Além disso, o PTHrP parece contribuir com a manutenção da estrutura óssea materna, ao reduzir o número de osteoclastos e a reabsorção óssea.[24]

A calcitonina, hormônio produzido pelas células parafoliculares da tireoide, encontra-se elevada durante a gestação e pode ser produzida também por mamas e placenta. Altas concentrações de estradiol, estrona e estriol na gestação podem contribuir para a maior produção de calcitonina. Esse hormônio atua inibindo a liberação de cálcio do osso e, em situações de elevação na concentração de cálcio circulante, aumentando sua excreção renal. Sua possível proteção à estrutura óssea materna ainda não foi totalmente esclarecida.[69]

A excreção urinária (24 h) de cálcio aumenta a partir da 12ª semana em consequência da maior absorção intestinal do mineral, da elevada taxa de filtração glomerular e da menor presença de PTH.[69]

A reabsorção óssea do mineral ocorre no terceiro trimestre, acarretando uma discreta perda óssea materna. Marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo, tanto de reabsorção como de formação, aumentam progressivamente na gestação, com maiores concentrações no terceiro trimestre.[38] A maioria das gestantes apresenta modesta ou nenhuma redução na densidade mineral óssea ao final da gestação. Contudo, a ingestão inadequada de cálcio pode aumentar o risco de osteoporose associada à gravidez.[71]

A hipocalcemia materna significativa compromete o fornecimento de cálcio ao feto, que pode desenvolver hiperparatireoidismo secundário, desmineralização esquelética e fraturas.[71]

Ferro

A necessidade de ferro aumenta consideravelmente na gestação, sendo a Ingestão Dietética Recomendada (RDA) de 18 mg/dia para mulheres adultas e de 27 mg/dia para gestantes adultas. Para estimar a necessidade média de ferro durante esse período, foram consideradas as perdas basais maternas (≈ 250 mg), a deposição de ferro no feto e placenta (≈ 315 mg) e o ferro utilizado na expansão da hemoglobina (≈ 500 mg).[50] Contudo, essa necessidade não apresenta uma distribuição semelhante ao longo dos trimestres da gestação. A demanda de ferro está reduzida no primeiro trimestre uma vez que cessa a menstruação, ocorrendo apenas as perdas basais via intestino, pele e urina. A partir do segundo trimestre, a demanda amplia-se de forma contínua ao longo de toda gestação, em virtude do aumento das células vermelhas, da hemoglobina e do crescimento fetal.[14]

Para atender às necessidades de ferro, é necessário haver um aumento na absorção do ferro dietético e na mobilização dos seus estoques corporais, sendo importantíssimo que a mulher apresente uma boa reserva do mineral antes de engravidar.[34,80] No entanto, 19% das mulheres em idade reprodutiva no Brasil apresentam anemia.[121]

A absorção de ferro é fortemente regulada de acordo com suas reservas no organismo e com a intensidade da eritropoiese. Logo, a absorção encontra-se mais elevada quando as reservas estão baixas e por causa do aumento da eritropoiese na gestação.[78] A absorção de ferro não heme aumenta com o avanço da gestação, verificando-se um maior acréscimo a partir da 20ª semana.[11,78,86,101]

A hepcidina é um hormônio produzido no fígado que tem como função principal regular a homeostase do ferro, além de mediar a defesa do hospedeiro.[8,67] Esse hormônio controla a liberação, para o plasma, do ferro proveniente da absorção intestinal, dos estoques no fígado e dos macrófagos que reciclam ferro das hemácias e bactérias.[34,83] A ação da hepcidina é por meio da regulação da enzima ferroportina, que está localizada em tecidos que exportam ferro ativamente para o plasma e é responsável por transportar a forma ferrosa (Fe^{2+}) através da membrana basolateral dos enterócitos. Depois de exportado, o ferro ferroso é oxidado à forma férrica (Fe^{3+}) e ligado à transferrina no plasma.[67,83] A hepcidina liga-se à ferroportina e provoca sua internalização e subsequente degradação, reduzindo o fluxo de ferro dos tecidos para a circulação sanguínea.[8,67]

A produção de hepcidina pelo fígado é regulada pelas concentrações de ferro circulante e estocado, pela atividade eritropoietica e pela inflamação.[67] Quando as concentrações de ferro estão elevadas ou há inflamação ou infecção no organismo, a produção de hepcidina eleva-se, resultando em uma redução de ferroportina e da liberação do mineral na circulação. Por outro lado, baixas concentrações de ferro, anemia ou hipóxia reduzem a expressão de hepcidina, permitindo maior absorção intestinal de ferro dietético e mobilização dos estoques.[8,67]

As concentrações de hepcidina na gestação são menores do que as observadas em mulheres não grávidas, observando-se valores mais reduzidos no terceiro trimestre. Isso propicia uma disponibilidade mais elevada de ferro ao feto nesse período de maior demanda.[34,67,113]Ainda não há clareza quanto à causa dos baixos valores de hepcidina observados na gestação. Acredita-se que tenha relação com a queda nos estoques de ferro materno para fornecer o mineral para o crescimento fetal e a eritropoiese.[8,113] O estrogênio parece estar diretamente relacionado com a regulação da hepcidina, pois foi detectada a presença de um elemento de resposta ao estrogênio na região promotora do gene da hepcidina.[46]

As reservas corporais de ferro localizam-se principalmente na medula óssea, fígado e baço. O ferro intracelular é armazenado na ferritina, protegendo a célula da toxicidade do ferro livre.[78] As reservas de ferro são mobilizadas eficientemente na gestação e as concentrações de ferritina sérica ficam mais reduzidas no terceiro trimestre. Ferritina sérica de 30 µg/L sugere uma reserva de ferro de 210 a 240 mg, enquanto valores menores que 15 µg/L indicam depleção de ferro corporal.[34]

Todo o ferro necessário ao desenvolvimento do feto é transportado ativamente pela placenta, com uma média diária de 5,6 mg ao final da gestação. O ferro é transportado pela circulação ligado à transferrina. O sinciciotrofoblasto, epitélio das vilosidades placentárias, contém receptores de transferrina na superfície

voltada para a circulação materna. Após a ligação da transferrina com seu receptor, há a endocitose desse complexo e liberação do ferro, que pode ser usado em processos celulares, armazenado na ferritina ou exportado para a circulação fetal via ferroportina.[67]

Gestantes são susceptíveis ao desenvolvimento de anemia, em virtude da elevada demanda de ferro nesse período. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define anemia na gestação como concentração de hemoglobina < 11 g/dL.[120] Uma estimativa da prevalência de anemia em diversos países identificou que no Brasil, 32% das gestantes entre 15 e 49 anos apresentavam hemoglobina < 11 g/dL.[121]

A anemia por deficiência de ferro está associada a resultados adversos na gravidez como baixo peso ao nascer e complicações no parto, incluindo parto prematuro e aumento da mortalidade materna e perinatal.[50,79] As possíveis causas associadas à maior mortalidade de mulheres anêmicas são insuficiência cardíaca, hemorragia e infecção.[51]

A OMS recomenda a suplementação oral diária de 30 mg a 60 mg de ferro elementar e de 400 µg de ácido fólico para prevenir a anemia materna.[120] Doses de 60 até 200 mg/dia de ferro são recomendadas para as mulheres grávidas com deficiência de ferro ou anemia comprovada.[15]

Zinco

O zinco é essencial para a embriogênese e o desenvolvimento fetal.[35] Ele é componente de uma variedade de enzimas que, juntamente com fatores de ligação e transportadores de zinco, participam de mecanismos durante a replicação e maturação celular, como o metabolismo de DNA e RNA, reconhecimento e transdução de sinal, expressão gênica e regulação hormonal.[29]

A maior parte do zinco adquirido na gestação é depositada no feto (57%) e no músculo uterino (24%), seguida de placenta (6,5%) e tecido mamário (5%)[63]. A Ingestão Dietética Recomendada (RDA) de zinco para gestantes adultas é de 11 mg/dia. Acredita-se que na gestação ocorram ajustes homeostáticos como mecanismos primários para atingir as necessidades aumentadas do mineral.[29]

Para avaliar as alterações na absorção intestinal de zinco durante a gravidez, isótopos estáveis do mineral têm sido utilizados em diferentes populações de mulheres.[28,35,86] Estudo realizado para medir a absorção fracionada de zinco em mulheres brasileiras – com consumo habitual de zinco de 9 mg/dia – observou aumento significativo ($p < 0,05$) na absorção do início (29%) para o final (43%) da gravidez.[28] Já em gestantes californianas com consumo habitual de zinco de 12 mg/dia, o aumento na absorção intestinal de zinco desde a pré-gestação (14,6%) até o final da gestação (19,4%) não foi significativo.[35] Esses dados sugerem que a eficiência da absorção de zinco no final da gravidez pode aumentar baseada na menor ingestão do mineral.[29]

A concentração plasmática/sérica de zinco reduz de 15 a 34% no final da gravidez em comparação com as concentrações pré-gestacionais ou no início da gravidez.[28,35,102,106,107] Esse declínio está relacionado à expansão do volume plasmático, aumento na excreção urinária de zinco, transferência materno-fetal ativa de zinco e redução na concentração de albumina sérica, principal proteína de ligação do zinco no plasma.[106]

A concentração de zinco nos eritrócitos encontra-se aumentada durante a gestação em razão de uma maior síntese da enzima dependente de zinco anidrase carbônica, visando a garantir o metabolismo do dióxido de carbono produzido pelo feto em desenvolvimento.[28,103] Outro fator que contribui para esse aumento é a concentração mais elevada de metalotioneina eritrocitária na gestação.[20]

A baixa ingestão de zinco na gestação (6 mg/dia) mostrou uma associação com maior incidência de partos prematuros.[94] A ingestão inferior a 7,5 mg/dia durante o terceiro trimestre gestacional está associada a concentrações mais baixas de zinco no leite humano.[87]

Dentre os fatores que podem levar à deficiência de zinco, cita-se a acrodermatite enteropática. Essa doença genética causa deficiência na absorção intestinal de zinco e se manifesta com lesões cutâneas graves e disfunção cognitiva. É causada por mutações no gene da ZIP4, enzima envolvida na captação intestinal do mineral. A história obstétrica de mulheres com acrodermatite enteropática mostra desfecho desfavorável como distúrbios congênitos graves do esqueleto e do sistema nervoso central (acondroplasia e anencefalia).[75] O efeito da suplementação de zinco em mulheres grávidas heterozigotas (Zip4+/-) para mutações ZIP4 não é conhecido.[60]

Iodo

O iodo é um componente essencial dos hormônios da tireoide, que por sua vez são considerados fundamentais para o desenvolvimento neurológico no ambiente intrauterino e no início da vida.[27,110] Na gestação, a glândula tireoide pode ter um aumento de cerca de 10% no seu tamanho.[3] Em consequência, a necessidade de iodo é aproximadamente 50% maior no período gestacional em virtude do aumento fisiológico da produção de hormônios tireoidianos no primeiro trimestre, da transferência desse micronutriente da mãe para o feto e do aumento da depuração renal do mineral.[18,125]

A RDA de iodo para gestantes na faixa etária de 14 a 50 anos é de 220 µg/dia.[50] Para avaliação do estado nutricional desse micronutriente na gravidez, a OMS recomenda a avaliação do iodo urinário, visto que é considerado como um bom indicador da ingestão dietética recente do mineral.[125] Concentrações urinárias de iodo < 150 µg/L indicam uma ingestão insuficiente do mineral, enquanto valores entre 150 a 249 µg/L refletem uma ingestão adequada, valores ≥ 500 µg/L indicam excesso.[117]

As gestantes são consideradas uma população de risco para a deficiência de iodo.[110] A ingestão inadequada desse micronutriente pode causar prejuízos na síntese de hormônios tireoidianos tanto para a mãe como para o feto.[84] Em casos de deficiência grave de iodo, a hipotiroxinemia materna pode levar a um comprometimento no desenvolvimento neurológico do feto, o que pode acarretar danos cerebrais irreversíveis, sendo a manifestação mais grave o cretinismo.[124] Além disso, há aumento do risco da mortalidade perinatal, baixo peso ao nascer e bócio.[84,110] Apesar de estratégias para evitar a deficiência de iodo na população como a iodação do sal, observa-se ainda uma alta prevalência de ingestão inadequada de iodo em gestantes de países como Austrália e Turquia.[18] Portanto, é necessário um monitoramento mais efetivo do estado nutricional de iodo durante a gravidez.

De acordo com a diretriz da Associação Americana de Tireoide, para a maioria das regiões, recomenda-se a suplementação diária de 150 µg/dia de iodo na forma de iodeto de potássio para gestantes e mulheres que planejam engravidar.[3]

Magnésio

Na gestação, evidências indicam que há um aumento das necessidades de magnésio, primordial para suprir não só as demandas do feto, mas também o aumento da excreção renal (cerca de 20%) do mineral.[99] Um estudo em gestantes observou um aumento da expressão gênica do canal de magnésio TRPM6 que está relacionado com a captação de magnésio nos rins e intestino, indicando um aumento da biodisponibilidade do mineral para o organismo.[85]Portanto, para essa fase da vida, a RDA para o magnésio é maior quando comparada com mulheres adultas e pode variar de acordo com a idade. Para gestantes de 14 a 18 anos a RDA é de 400 mg/dia, enquanto para as faixas etárias de 19 a 30 anos e 31 a 50 anos são, respectivamente, 350 mg/dia e 360 mg/dia.[48]

As menores concentrações séricas de magnésio durante o período gestacional são observadas no final do primeiro trimestre. A deficiência de magnésio em gestantes pode contribuir para o desenvolvimento de algumas complicações como a pré-eclâmpsia.[53]Nesses casos, principalmente em pré-eclâmpsias consideradas graves, a administração de sulfato de magnésio é recomendada por apresentar efeitos vasodilatadores ao atuar via inibição da angiotensina II e endotelina I, reduzindo os riscos de mortalidade em até 50%.[26] Além disso, a hipomagnesemia também está associada com o trabalho de parto prematuro e aumento de câimbras nas pernas na gestação. Estudos em animais sugerem que a deficiência desse micronutriente pode ainda resultar em retardo no crescimento, anormalidades no metabolismo de lipídios e risco para diabetes.[40,53,114] Dados da literatura mostram que a suplementação de magnésio oral tem efeitos positivos para gestantes, no entanto não há consenso quanto à dose utilizada.[99]

BIODISPONIBILIDADE DE VITAMINAS

Vitamina D

A vitamina D é fundamental para a homeostase óssea e do mineral cálcio durante a gravidez, e confere tolerância materna sistêmica e local a aloantígenos paternos e fetais.[58,89] Nesse período, a mulher fornece

uma quantidade considerável de cálcio e fósforo para o feto em desenvolvimento.[70]

A homeostase da vitamina D na gravidez é caracterizada por adaptações como aumento do calcitriol ($1,25(OH)_2D$) materno, disponibilidade materna de calcidiol para o *status* ideal de calcidiol neonatal e aumento das concentrações maternas de proteínas de ligação à vitamina D (DBP).[58]

Já no início do primeiro trimestre gestacional, as concentrações circulantes de calcitriol podem triplicar, atingindo seu pico no terceiro trimestre.[44,71] O aumento da $1,25(OH)_2D$ é impulsionado pela disponibilidade do substrato 25 hidroxicolecalciferol [25(OH)D] e está ligado à maior atividade da CYP27B1 no rim materno, com contribuição discreta proveniente dos trofoblastos da placenta e decídua. O aumento da síntese de $1,25(OH)_2D$ está associado à maior absorção intestinal de cálcio no primeiro trimestre da gravidez.[44,58]Entretanto, esse aumento de $1,25(OH)_2D$ é independente da homeostase do cálcio. Acredita-se que sua concentração continue aumentando, pois a $1,25(OH)_2D$ é um importante modulador imunológico envolvido na tolerância materna ao feto estranho, cujo DNA é apenas metade da mãe.[45]

A maior parte da 25(OH)D e da $1,25(OH)_2D$ circula ligada à DBP (85-90%). Uma fração menor está ligada fracamente à albumina, enquanto menos de 1% circula em sua forma livre.[59] Estudos observacionais demonstraram um aumento da DBP durante a gravidez de 40 a 50% comparado com mulheres não grávidas. Esse fato foi acompanhado do aumento das concentrações de $1,25(OH)_2D$ e apresentou associação negativa com as concentrações de 25(OH)D livre.[13,122]

O fígado é o principal local de produção de DBP, mas os trofoblastos da placenta humana igualmente expressam essa proteína em sua superfície celular. Assim, o aumento nas concentrações dessa proteína pode ser resultado da elevada taxa de *turnover* dos trofoblastos, que estão em contato direto com o sangue materno.[58,89]

Ainda não está totalmente esclarecido se a concentração de 25(OH)D sofre mudanças durante a gestação. Diversos estudos não observaram alteração significativa.[71,111] Entretanto, foi observado um declínio significativo na 25(OH)D livre durante a gravidez, o que pode em parte ser explicado pelo aumento das concentrações séricas de DBP. Como a concentração de DBP aumenta nesse período, resultando no aumento da fração ligada à DBP e na redução das frações livres, a concentração de 25(OH)D total pode levar ao subdiagnóstico da deficiência de vitamina D na gravidez.[111]

Importante ressaltar que o feto é totalmente dependente do *status* de vitamina D da mãe, o que explica a alta correlação das concentrações de 25(OH)D da mãe e do sangue do cordão umbilical. Em geral, as concentrações de 25(OH)D no sangue do cordão umbilical correspondem a 50 a 80% das concentrações séricas de 25(OH)D da mãe. Diferentemente da 25(OH)D, a $1,25(OH)_2D$ não atravessa a placenta, contudo é produzida pelos rins fetais. Isso ressalta a importância do suprimento adequado de vitamina D para as mulheres grávidas.[57,89]

O *status* da vitamina D deve ser cuidadosamente monitorado em gestantes, pois sua deficiência foi associada com diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia, bem como com risco aumentado de asma, rinite alérgica e eczema em seus filhos.[89,111] Um estudo longitudinal mostrou que a área óssea corporal total, o conteúdo mineral ósseo e a densidade mineral óssea, aos 9 anos de idade de crianças nascidas de mães com uma concentração de 25(OH)D inferior a 11 ng/mL no final da gravidez, foram menores do que os de crianças nascidas de mães com 25(OH)D > 20 ng/mL.[54]

Atualmente, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia determinaram entre 30 e 60 ng/mL os valores ideais para concentração sérica de 25(OH)D em gestantes.[33]

Folato

Durante a gestação, a necessidade de folato encontra-se consideravelmente aumentada.[108] Tendo em vista seu papel na síntese de DNA e divisão celular, essa vitamina torna-se essencial nos processos de expansão da massa eritrocitária, aumento do útero e crescimento da placenta e do feto.[49,95] Nesse período, há um incremento de 50% na RDA de gestantes (600 µg/dia) em comparação à de mulheres não gestantes.[49] A OMS[119] recomenda a suplementação com ácido fólico 2 meses antes da concepção até a 12ª semana de gravidez.

As concentrações de folato circulante diminuem na gestação em mulheres não suplementadas com ácido fólico.[16,22,108] As possíveis causas para essa redução são a elevada demanda para o crescimento do feto e da placenta, a hemodiluição e a excreção urinária elevada.[77]Quaisquer que sejam as razões do declínio, é essencial que o folato plasmático seja mantido acima de um valor crítico (> 7 nmol/L), pois o transporte placentário depende da concentração materna de folato, conforme evidenciado pela associação positiva entre as concentrações de plasma materno, plasma medular e folato placentário.[108]

Em relação ao folato eritrocitário, os resultados variam entre um declínio e um discreto aumento no final da gestação.[16,22] A concentração de folato nas hemácias é considerada um bom biomarcador dos estoques da vitamina, por causa de sua correlação com o folato no fígado, principal tecido de estoque.[22]

No tocante ao catabolismo e à excreção urinária de folato durante a gestação, alguns estudos observaram um aumento dos catabólitos de folato na urina de 24 h no 3º trimestre de gestação, enquanto outro não observou alterações significativas.[19] Esses resultados variados podem ter ocorrido por diferenças nas metodologias empregadas.[43,77]

A deficiência de folato na gestação tem sido associada ao descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, óbito fetal, parto prematuro e baixo peso ao nascer.[81,95,108]

Ingestão inadequada de folato pode acarretar anemia megaloblástica, cujos sintomas são semelhantes aos de uma anemia geral, adicionados de rugosidade da pele e glossite. Nesse tipo de anemia, a proliferação e maturação de hemácias resultam em grandes eritroblastos (macrocitose), com um núcleo imaturo característico.[6]As alterações megaloblásticas que ocorrem na medula óssea resultam de quantidades insuficientes de 5,10-metilenotetrahidrofolato, com consequente defeito na síntese de DNA.[49]

O folato parece estar relacionado ao risco de Defeitos do Tubo Neural (DTN) por meio de seu papel na síntese de nucleotídeos, visto que, em embriões, as células em rápida divisão do tubo neural em desenvolvimento demandam a síntese de grandes quantidades de nucleotídeos para facilitar a replicação do DNA.[47]

Os DTN são as malformações congênitas mais comuns do sistema nervoso central e surgem como resultado de uma perturbação do processo embrionário de neurulação que afeta os tecidos neurais, suas coberturas em qualquer parte do neuroeixo, ou ambos. A neurulação começa no ser humano aproximadamente aos 21 dias após a fertilização e fica completa aos 28 dias, período em que muitas mulheres estão descobrindo a gestação.[49] Por esse motivo, recomenda-se a suplementação profilática de 400 µg por dia de ácido fólico para mulheres que planejam engravidar. A suplementação de 4 mg por dia é recomendada para prevenção de defeitos recorrentes.[119]

Um efeito metabólico da deficiência de folato é uma elevação da homocisteína.[95] O metabolismo da homocisteína é regulado pelo estado nutricional dos indivíduos relativo ao folato, vitamina B12 e vitamina B6, tendo o folato a maior influência na concentração da homocisteína.[108] A homocisteína plasmática aumenta quando há baixa quantidade de folato disponível para doar o grupo metil necessário para converter a homocisteína em metionina. Na gravidez, a homocisteína plasmática é significativamente menor do que em mulheres não grávidas.[56]

Concentrações mais altas de homocisteína e menores concentrações de folato foram associadas a um menor peso placentário, menor peso ao nascer e maior risco de ter um recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG) e de desenvolver pré-eclâmpsia.[12]

Uma heterogeneidade genética significativa no metabolismo do folato está relacionada à atividade da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). A MTHFR desempenha um papel fundamental no metabolismo do folato, convertendo o 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato, a principal forma de folato circulatório e o doador de metila para a conversão de homocisteína em metionina. O polimorfismo C677T no gene MTHFR, que resulta em uma substituição de alanina por valina no exon 4, causa redução na atividade enzimática e aumento de sua termolabilidade. Indivíduos homozigotos para o polimorfismo apresentam concentrações plasmáticas significativamente elevadas de homocisteína e valores mais baixos de folato plasmático. A variante MTHFR 677T foi associada a um risco aumentado de defeitos do tubo neural.[23,48] A hiper-homocisteinemia causada pelo polimorfismo C677T tem sido relacionada à doença arterial coronariana, trombose venosa e complicações como perda gestacional recorrente.[90]

Vitamina A

A vitamina A durante a gestação desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário, na manutenção do sistema imunológico e na visão.[50] Assim como para outros nutrientes, a demanda de vitamina A é maior nas gestantes, especialmente no terceiro trimestre, em virtude do rápido desenvolvimento fetal nesse período. Desse modo, o aumento da ingestão de vitamina A é importante para promoção do crescimento adequado e manutenção de reservas para o feto, bem como para o metabolismo materno.[74,76]

O metabolismo da vitamina A não parece ser consideravelmente afetado na gravidez. No entanto, a proteína de ligação do retinol (RBP) é encontrada na urina durante uma gravidez normal. Sua excreção na população em geral é considerada um sintoma clínico de insuficiência renal.[7]

Na gestação, sugere-se que a absorção de vitamina A esteja ao redor de 70%, com maior armazenamento por volta dos últimos 90 dias do período gestacional. Assim, estima-se um aumento de aproximadamente 50 µg/dia das necessidades de vitamina A para a gestante. A RDA para gestantes nas faixas etárias de 14 a 18 anos e 19 a 30 anos é de 750 µg/dia e 770 µg/dia, respectivamente.[50]

A vitamina A é transferida através da placenta para o embrião, mesmo em estados de deficiência materna. Esse fato foi comprovado ao se observar concentrações normais da vitamina no sangue do cordão umbilical nas mães deficientes. O fornecimento de vitamina A ao feto é estritamente regulado, o que limita as reservas corporais no nascimento.[37]

A deficiência de vitamina A no período gestacional pode ocorrer a partir do último trimestre e acarretar disfunção placentária, perda fetal, má-formação congênita e parto prematuro.[17,74] A suplementação, nesse caso, é recomendada para gestantes em áreas onde se observa uma deficiência endêmica de vitamina A e, de acordo com a OMS, não deve ultrapassar 10.000 UI/dia.[7,76] A ingestão de altas doses de vitamina A, que ocorre principalmente em países desenvolvidos, também é uma preocupação e pode ocasionar efeitos teratogênicos com má-formação congênita dos sistemas nervoso e cardiovascular e aborto espontâneo.[74]

Cobalamina (vitamina B12)

A cobalamina desempenha um papel crucial na síntese e regulação do DNA, pois participa do metabolismo de um carbono como cofator da enzima metionina sintase, que converte a homocisteína em metionina. Assim, é necessária para a eritropoiese e essencial para o desenvolvimento neurológico.[112]

Durante o período gestacional, as concentrações séricas começam a diminuir no início do primeiro trimestre. Essa redução pode ocorrer em virtude do aumento da taxa metabólica, da hemodiluição e do transporte ativo e eficiente da vitamina para o feto.[96] A concentração da fração da cobalamina circulante que está disponível para captação pelos tecidos, a holotranscobalamina, pode diminuir ou manter-se estável na gestação.[36]

Apesar da redução da cobalamina sérica materna, a concentração da vitamina nos eritrócitos aumenta do 1º para o 3º trimestre, indicando concentrações intracelulares adequadas. Essa alteração, juntamente com a redução no percentual de saturação das proteínas séricas transportadoras de cobalamina, indica uma redistribuição da vitamina B12 durante a gestação.[30,65]

A absorção intestinal da vitamina B12 encontra-se aumentada na gestação e essa vitamina recém-absorvida é mais importante para o transporte placentário do que aquela estocada no fígado materno. Desse modo, a ingestão e absorção de B12 da gestante tem maior influência para o estado nutricional do feto do que a partir dos estoques da vitamina da mãe. No feto, as transcobalaminas encontram-se saturadas, indicando que grande parte da vitamina B12 está retida no plasma e uma pequena quantidade é transportada para ser estocada.[4,49] As concentrações séricas de cobalamina no recém-nascido alcançam o dobro das concentrações da mãe, enquanto a placenta apresenta quase o triplo de vitamina do soro materno.[4]

Os estoques maternos em mulheres com dieta mista são de aproximadamente 1.000 µg. Durante a gravidez, a necessidade total de vitamina B12 do feto é estimada em 50 µg. Logo, mulheres bem nutridas têm estoques corporais de B12 adequados para atender a essas necessidades.[30]

Baseada no acúmulo fetal de vitamina B12 de cerca de 0,1 a 0,2 µg/dia, a RDA de cobalamina para gestantes na faixa etária de 14 a 50 anos é de 2,6 µg/dia.[49] Evidências indicam que para gestantes ovolactovegetarianas a ingestão recomendada de vitamina B12 seria > 3 µg/dia.[66] Para gestantes vegetarianas, a suplementação de vitamina B12 recomendada segue as seguintes formas: 1) uma dose diária única de 50 µg; 2) doses diárias múltiplas (3x) de 2 µg ou, ainda, 3) doses semanais (2x) de 1.000 µg.[1]

Para gestantes em que a deficiência de vitamina B12 é identificada, a dose proposta é de 1.000 µg/dia e o tempo da suplementação varia de acordo com as concentrações séricas de vitamina B12 (Tabela 53.2).[10]

O *status* dos indivíduos relativo à vitamina B12 é geralmente avaliado pela concentração total de vitamina no soro. A deficiência é atualmente definida como uma concentração abaixo de 148 pmol/L (200 pg/mL). Um estado marginal é definido como 148-221 pmol/L.[36,112]

A deficiência de vitamina B12 pode ser causada por baixa ingestão dietética ou problemas de má absorção causados por doenças intestinais, como doença de Crohn ou doença celíaca. Como a vitamina B12 é encontrada primariamente em alimentos de origem animal, veganos e vegetarianos, cuja ingestão é de 0-0,25 µg/dia, apresentam maior risco de desenvolver deficiência.[36,88,112]

Em situações de deficiência de B12, a quantidade transportada de vitamina para o feto é reduzida.[88] A carência durante a gravidez tem sido associada a efeitos adversos fetais e neonatais, principalmente defeitos do tubo neural (DTN)[91,115] e mielinização ou desmielinização tardia, além de anemia macrocítica e pré-eclâmpsia.[30,96]

A deficiência de B12 afeta o sistema nervoso, resultando em desmielinização dos neurônios periféricos e centrais. Os efeitos da deficiência materna no desenvolvimento infantil incluem nanismo, atrofia cerebral, hipotonia, letargia, atrasos no desenvolvimento e eletroencefalograma anormal.[2,36]

TABELA 53.2 Esquema de suplementação oral para deficiência de vitamina B12 em gestantes

	B12 < 75 pmol/L	B12 entre 75 a 150 pmol/L	B12 entre 150 a 220 pmol/L	B12 entre 220 a 300 pmol/L
Gestantes	1.000 µg/dia por 4 meses	1.000 µg/dia por 3 meses	1.000 µg/dia por 2 meses	1.000 µg/dia por 1 mês

Quantidades inadequadas de cobalamina ou 5-MTHF ocasionam acúmulo da homocisteína e menor síntese de metionina e de S-adenosilmetionina (Same). O Same é o doador de metil necessário para reações epigenéticas, incluindo a metilação do DNA e de histonas. Alterações epigenéticas podem ter efeitos profundos e duradouros no fenótipo e foram associadas a um risco aumentado de câncer.[93]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agnoli C, et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(12):1037-52.
2. Aguirre JA, et al. Serious neurological compromise due to vitamin B12 deficiency in infants of vegan and vegetarian mothers. Arch Argent Pediatr. 2019;117(4):e420-e424.
3. Alexander EK, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-89.
4. Allen LK. Vitamin B 12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. In: Allen LK, King J, Lönnerdal B. Nutrient Regulation during Pregnancy, Lactation, and Infant Growth. Advances in Experimental Medicine and Biology. Boston: Springer; 1994. p. 173-86.
5. Angueira AR, et al. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. Diabetes. 2015;64(2):327-34.
6. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res. 2006;4(3):236-41.
7. Azaïs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1325S-33S.
8. Bah A, et al. Serum Hepcidin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. J Nutr. 2017;147(6):1131-7.
9. Baksi SN, Kenny AD. Acute effect of estradiol on the renal vitamin D hydroxylases in Japanese quail. Biochem Pharmacol. 1978;27(24):2765-8.
10. Baroni L, et al. Vegan nutrition for mothers and children: Practical tools for healthcare providers. Nutrients. 2019;11(1):5.
11. Barrett JF, et al. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. BMJ. 1994;309(6947):79-82.

12. Bergen NE, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. BJOG. 2012;119(6):739-51.
13. Bouillon R, et al. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3: significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. J Clin Invest. 1981;67(3):589-96.
14. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr. 2000;72(suppl. 1):257S-264S.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 1247, de 10 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro. Diário Oficial da União n. 218, Seção 1, página 42, 11 nov. 2014.
16. Bruinse HW, Van Den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;61(1):31-7.
17. Cabezuelo MT, et al. Role of Vitamin A in Mammary Gland Development and Lactation. Nutrients. 2020;12(1):1-17.
18. Candido AC, et al. Insufficient iodine intake in pregnant women in different regions of the world: a systematic review. Arch Endocrinol Metab. 2019;63(3):306-11.
19. Caudill MA, et al. Folate catabolism in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intakes. J Nutr. 1998;128(2):204-8.
20. Caulfield LE, et al. Red blood cell metallothionein as an indicator of zinc status during pregnancy. Nutrition. 2008;24(11-12):1081-7.
21. Chang J, Streitman D. Physiologic adaptations to pregnancy. Neurol Clin. 2012;30(3):781-9.
22. Cikot RJLM, et al. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. Br J Nutr. 2001;85(1):49-58.
23. Colson NJ, et al. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies. Eur J Nutr. 2017;56(1):247-60.
24. Cornish J, et al. Parathyroid hormone-related protein-(107-139) inhibits bone resorption in vivo. Endocrinology. 1997;138(3):1299-304.
25. Cross NA, et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. Am J Clin Nutr. 1995;61(3):514-23.
26. Dalton LM, et al. Magnesium in pregnancy. Nutr Rev. 2016;74(9):549-57.
27. Delshad H, Azizi F. Iodine nutrition in pregnant and breastfeeding women: sufficiency, deficiency, and supplementation. Hormones. 2019:1-8.
28. Donangelo CM, et al. Zinc absorption and kinetics during pregnancy and lactation in Brazilian women. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):118-24.
29. Donangelo CM, King JC. Maternal Zinc Intakes and Homeostatic Adjustments during Pregnancy and Lactation. Nutrients. 2012;4(7):782-98.
30. Dror DK, Allen LH. Interventions with Vitamins B6, B12 and C in Pregnancy. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012;26(Suppl 1):55-74.
31. Duggleby SL, Jackson AA. Protein, amino acid and nitrogen metabolism during pregnancy: how might the mother meet the needs of her fetus? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002;5(5):503-9.
32. Elango R, Ball R. O. Protein and Amino Acid Requirements during Pregnancy. Adv Nutr. 2016;7(4):839S-44S.
33. Ferreira CES, et al. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). J Bras Patol Med Lab, Rio de Janeiro. nov. 2017;53(6): 377-81.
34. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2017;106(suppl. 6):1567S-1574S.
35. Fung EB, et al. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. Am J Clin Nutr. 1997;66(1):80-8.
36. Green R, et al. Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(17040):1-20.
37. Gutierrez-Mazariego J, et al. Vitamin A: a multifunctional tool for development. Semin Cell Dev Biol. 2011;22(6):603-10.
38. Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. Nutr Rev. 2012;70(7):397-409.
39. Hadden DR, Mclaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(2):66-71.
40. Hantoushzadeh S, Jafarabadi M, Khazardoust S. Serum magnesium levels muscle cramps and preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2007;98(2):153-4.
41. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid Metabolism During Pregnancy and its Implications for Fetal Growth. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):24-31.
42. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;26(2):109-27.
43. Higgins JR, et al. The relationship between increased folate catabolism and the increased requirement for folate in pregnancy. BJOG. 2000;107(9):1149-54.
44. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. Calcif Tissue Int. 2013;92(2):128-39.
45. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. Bone Research. 2017;5(17030):1-16.

46. Hou Y, et al. Estrogen regulates iron homeostasis through governing hepatic hepcidin expression via an estrogen response element. Gene. 2012;511(2):398-403.
47. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(9):4352-89.
48. IOM – Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academies Press (US); 1997.
49. IOM – Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academies Press (US); 1998. 592p.
50. IOM – Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a report of the Panel on Micronutrients. Washington, DC: National Academies Press; 2001. 800p.
51. IOM – Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. 1132p.
52. Jahromi AS, Zareian P, Madani A. Association of Insulin Resistance with Serum Interleukin-6 and TNF-αlpha Levels During Normal Pregnancy. Biomark Insights. 2011;6:1-6.
53. James MFM. Magnesium in obstetrics. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(3):327-37.
54. Javaid MK, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet. 2006;367(9504):36-43.
55. Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. Am J Clin Nutr. 2000;71(suppl. 5):1249S-55S.
56. Kang SS, et al. Total homocyst(e)ine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. Metabolism. 1986;35(10):889-91.
57. Karras SN, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016;8(4):124-35.
58. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabolism. 2018;86:112-23.
59. Karras SN, et al. Deconvoluting the Biological Roles of Vitamin D-Binding Protein During Pregnancy: A Both Clinical and Theoretical Challenge. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(259):1-10.
60. Kasana S, Din J, Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. J Trace Elem Med Biol. 2015;29:47-62.
61. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase in proximal straight tubule of rat kidney. Nature. 1981;291:327-9.
62. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr. 2000;71(suppl. 5):1218S-25S.
63. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1334S-43S.
64. Kirwan JP, et al. TNF-αlpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes. 2002;51:2207-13.
65. Koebnick C, et al. Longitudinal concentrations of vitamin B12 and vitamin B12-bindingproteins during uncomplicated pregnancy. Clin Chem. 2002;48(6 Pt 1):928-33.
66. Koebnick C, et al. Long-term ovo-lacto vegetarian diet impairs vitamin B-12 status in pregnant women. J Nutri. 2004;134(12):3319-26.
67. Koenig MD, et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. Nutrients. 2014;6(8):3062-83.
68. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev. 1997;18(6):832-72.
69. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(4):795-826.
70. Kovacs CS. The Role of Vitamin D in Pregnancy and Lactation: Insights from Animal Models and Clinical Studies. Annu Rev Nutr. 2012;32:97-123.
71. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. Physiol Rev. 2016;96(2):449-547.
72. Kumar R, et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. J Clin Invest. 1979;63(2):342-4.
73. Lowe WL Jr, Karban J. Genetics, genomics and metabolomics: new insights into maternal metabolism during pregnancy. Diabet Med. 2014;31(3):254-62.
74. Maia SB, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. Nutrients. 2019;11(3):1-18.
75. Mambidge KM, Neldner KH, Walraven PA. Letter: Zinc, acrodermatitis enteropathica, and congenital malformations. Lancet. 1975;1(7906):577-8.
76. McCauley ME, et al. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(10).
77. McPartlin J, et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy. Lancet. 1993;341(8838):148-9.
78. Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. Ann Hematol. 2006;85(9):559-65.
79. Milman N. Iron in Pregnancy – How Do We Secure an Appropriate Iron Status in the Mother and Child? Ann Nutr Metab. 2011;59(1):50-4.
80. Milman N, et al. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. Am J Clin Nutr. 2017;106(suppl. 6):1655S-1662S.

81. Molloy AM, et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. Food Nutr Bull. 2008;29(2 Suppl.):S101-11.
82. Moyce BL, Dolinsky VW. Maternal β-Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. Int J Mo. Sci. 2018;19(5):E3467.
83. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. World J Gastroenterol. 2009;15(37):4617-26.
84. Nazeri P, et al. Do maternal urinary iodine concentration or thyroid hormones within the normal range during pregnancy affect growth parameters at birth? A systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 2020.
85. Nestler A, et al. Blood pressure in pregnancy and magnesium sensitive genes. Pregnancy Hypertens. 2014;4(1):41-5.
86. O'Brien KO, et al. Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women. Am J Clin Nutr. 1999;69(3):509-15.
87. Ortega RM, et al. Zinc levels in maternal milk: The influence of nutritional status with respect to zinc during the third trimester of pregnancy. Eur J Clin Nutr. 1997;51(4):253-8.
88. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. Semin Cell Dev Biol. 2011;22(6):619-23.
89. Pilz S, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(10):1-19.
90. Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss Risk in Asian Population: A Meta-analysis. Indian J Clin Biochem. 2016;31(4):402-13.
91. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube Defects. QJM. 2003;96(4):289-95.
92. Retnakaran R. Adiponectin and b-Cell Adaptation in Pregnancy. Diabetes. 2017;66(5):11212.
93. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. Eur J Clin Nutr. 2014;68(1):2-7.
94. Scholl TO, et al. Low zinc intake during pregnancy: Its association with preterm and very preterm delivery. Am J Epidemiol. 1993;137(10):1115-24.
95. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1295S-303S.
96. Sebastiani G, et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. Nutrients. 2019;11(3):557.
97. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016;27(2):89-94.
98. Spanos E, et al. Stimulation of 1,25-dihydroxycholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro. Biochim Biophys Acta. 1981;672(1):7-15.
99. Spätling L, et al. Supplementation of magnesium in pregnancy. J Preg Child Health. 2017;4(1):1-6.
100. Stephens TV, et al. Protein requirements of healthy pregnant women during early and late gestation are higher than current recommendations. J Nutr. 2015;145(1):73-8.
101. Svanberg B, et al. Dietary iron absorption in pregnancy – a longitudinal study with repeated measurements of non-haeme iron absorption from whole diet. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1975;48:43-68.
102. Swanson CA, King JC. Reduced serum zinc concentration during pregnancy. Obstet Gynecol. 1983;62(3):313-8.
103. Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 1987;46(5):763-71.
104. Takeuchi K, et al. Studies on the effects of placental lactogen on calcium metabolism during pregnancy. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1988;64(11):1175-86.
105. Talbot L, Maclennan K. Physiology of pregnancy. Anaesthesia and Intensive Care Medicine. 2016;17(7):341-5.
106. Tamura T, Goldenberg RL. Zinc nutriture and pregnancy outcome. Nutrition Research. 1996;16(1):139-81.
107. Tamura T, et al. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 2000;71(1):109-13.
108. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. Am J Clin Nutr. 2006;83(5):993-1016.
109. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2013;27(6):791-802.
110. Taylor PN, Vaidya B. Iodine supplementation in pregnancy–is it time? Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(1):10-4.
111. Tsuprykov O, et al. Reference intervals for measured and calculated free 25-hydroxyvitamin D in normal pregnancy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;181:80-7.
112. Van Sande H, et al. Vitamin B12 in pregnancy: Maternal and fetal/neonatal effects-A review. Open J Obstet Gynecol. 2013;3:599-602.
113. Van Santen S, et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. Clin Chem Lab Med. 2013;51(7):1395-401.
114. Venu L, et al. Long-term effects of maternal magnesium restriction on adiposity and insulin resistance in rat pups. Obesity. 2008;16(6):1270-6.
115. Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B12 is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(4):389-94.
116. White CP. Calcium metabolism in pregnancy and lactation. Obstet Med. 2009;2(1):2-5.
117. WHO – World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva: WHO Press; 2007.
118. WHO – World Health Organization. Protein and amino acid requirements in human nutrition: Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Geneva: WHO Press; 2007. Report 935.

119. WHO – World Health Organization. Standards for maternal and neonatal care. Geneva: WHO Press; 2007.
120. WHO – World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO Press; 2008.
121. WHO – World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: WHO Press; 2015.
122. Zhang JY, et al. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. Br J Nutr. 2014;112(7):1081-7.
123. Ziegler EE, O'donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. Growth. 1976;40(4):329-41.
124. Zimmermann MB. Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. J Trace Elem Med Biol. 2008;22(2):81-92.
125. Zimmermann MB. The importance of adequate iodine during pregnancy and infancy. World Rev Nutr Diet. 2016;115:118-24.

CAPÍTULO **54**

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 como 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 e de mudanças no estilo de vida, tem sido observado um aumento significativo da população idosa, incluindo os longevos.

No Brasil, é considerado idoso o indivíduo que possui 60 anos de idade ou mais. Entretanto, em países desenvolvidos, o termo corresponde a pessoas a partir dos 65 anos.[6] Segundo dados do IBGE,[39] a população brasileira atingiu o patamar de 207,6 milhões de pessoas, e, de acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua, existem 30,2 milhões de pessoas com 60 anos ou mais no Brasil.

Dados do 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 2010.[38]A expectativa de vida dos brasileiros ao nascer é de 76 anos, sendo de 72,5 para os homens e de 79,6 para as mulheres.[39] Projeções indicam que em 2020 aproximadamente 14% da população brasileira será composta de indivíduos de 60 anos ou mais, passando para 18% em 2030, 23% em 2040 e 29% em 2050.[38]

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 de idade ou mais, os longevos. O grupo de longevos aumentou 71,9% considerando o intervalo de tempo entre 2000 e 2010 em relação ao mesmo estágio de vida.[38] Em estudos realizados com pessoas idosas verificou-se inadequação de consumo alimentar, com preocupação particular para os micronutrientes.[18,72,76] 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 a mudanças nas funções gastrointestinal, 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 anos.[78] Dessa forma, foram propostas categorias de idosos, considerando indivíduos de 51 a 70 anos e maiores de 70 anos, segundo as *Dietary Reference Intakes* (DRIs).[33-35]

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 reumatoide.[30] 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 vida.[70] Muitos estudos sugerem que o envelhecimento está associado a um aumento significativo na incidência de doenças.[20,40,54,79]

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 doença.[59]

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 anticonvulsivos são medicamentos que merecem atenção, pois podem causar problemas nutricionais em virtude, sobretudo, do prejuízo na absorção e no metabolismo de nutrientes.[67] 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 prática de atividade física.[70]

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 como 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 pelas baixas concentrações plasmáticas de albumina.[23,69]

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-traço.[47]

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 sensorial.[68] O estado nutricional pode ser afetado por alterações sensoriais como a redução da sensibilidade para os gostos doce, amargo, ácido e salgado, juntamente com eventual perda da acuidade visual, audição e olfato, sendo fatores relevantes na diminuição do consumo alimentar em indivíduos idosos. Em torno dos 60 anos de idade tendem a surgir as disfunções de paladar e olfato e se tornam mais acentuadas nas pessoas acima de 70 anos de idade.[52]

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 idoso.[20] 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 idade.[29] 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 vida.[26]

Pouca ingestão de cálcio, que ocorre com frequência, tem sido associada à 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 absorções.[26]

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 socioeconômicos, mudando assim o ambiente e/ou o estilo de vida do indivíduo.[47]

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 valores 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 estrógeno.[79]

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 nutriente.[24]

A diminuição na produção de estrógeno na menopausa está associada com a perda mais acelerada de massa óssea. Além disso, baixas concentrações de estrógeno estão implicadas com a diminuição da eficiência para a absorção de cálcio.[32] 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 diferentes das recomendações para mulheres adultas.

As necessidades de ferro são reduzidas no início da menopausa, visto que nessa fase da vida os valores de ferritina das mulheres se aproximam aos dos homens, sendo a deficiência em ferro incomum.[24]

A suplementação de cálcio para mulheres saudáveis na menopausa está associada com aumento na tendência de eventos cardiovasculares. Esse efeito prejudicial deve ser considerado na relação risco-benefícios da suplementação com cálcio.[4]

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 tal.[50]

A dieta, especificamente, pode desempenhar um papel importante no estilo de vida de indivíduos longevos. Esse 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 indivíduos.[45]

Estudo realizado com nonagenários e centenários observou que a maioria apresentava-se fora do risco nutricional e a ingestão calórica total foi adequada. Entretanto, verificou-se que alguns micronutrientes como as vitaminas D e E tiveram consumo abaixo do recomendado.[45]

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 manhã.[53] Avaliando os hábitos alimentares e a 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 carnes.[9] 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, colocando-os em risco de má nutrição e obesidade.[10,57]

Os hábitos alimentares de longevos têm sido estudados sob vários aspectos, entretanto se desconhecem 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. Com a atrofia da mucosa gástrica do idoso, ocorre menor absorção da vitamina B12,[2,10,57] pela diminuição da produção de ácido clorídrico e secreção do fator intrínseco.

Cálcio, fósforo e magnésio

Fatores genéticos contribuem com cerca de 46 a 62% da densidade mineral óssea. Assim, 38 a 54% das pessoas podem ser afetadas por fatores relacionados ao estilo de vida, entre eles a nutrição. O papel atribuído à alimentação e à nutrição está relacionado ao suporte de nutrientes para o desenvolvimento de uma melhor massa óssea e à proteção contra a perda de cálcio ao longo da vida.[63] Há grande variação individual na absorção de cálcio, a qual está condicionada à presença de vitamina D e à ingestão de cálcio na alimentação. As taxas de absorção de cálcio pelo intestino oscilam entre 30 e 50%, sendo fundamental haver um suprimento constante de cálcio dietético biodisponível.[40]

O cálcio é o mineral mais abundante no corpo humano, constituindo cerca de 1,5 a 2% do peso corporal total; 99% dele está presente nos ossos, os quais agem como um tecido fisiológico vital, fornecendo fontes prontamente disponíveis de cálcio para a manutenção das concentrações plasmáticas 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 a perda progressiva de massa óssea ou osteopenia.[80]

Quando as concentrações de cálcio ionizado diminuem, a secreção do hormônio da paratireoide (PTH) aumenta, resultando em mobilização 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 a concentração circulante de $1,25(OH)_2D_3$ (1,25-di-hidroxicolecalciferol), a forma biologicamente mais ativa da vitamina D.[42,80]

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 osteoporose.[48]

A osteroporose 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 fraturas.[60] A osteoporose atinge homens e mulheres com predominância no sexo feminino e indivíduos idosos.[17,42,80] Entre os idosos com idade superior a 85 anos, a osteoporose atinge cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens, enquanto na faixa etária abaixo dos 50 anos esses valores se aproximam, para ambos os sexos, de 5 e 2,5%, respectivamente. Nas mulheres a ocorrência é devido à redução estrogênica, e nos homens está associada a envelhecimento, deficiência de vitamina D, absorção reduzida de cálcio e aumento da concentração de paratormônio.[25,77]

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 40-45 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 ano.[32] Com o avançar da idade, o sistema de formação/reabsorção óssea torna-se desgastado.

O Consenso Brasileiro de Osteoporose inclui como fatores de risco para a osteoporose alguns possíveis determinantes: sexo feminino, baixa densidade mineral óssea, raça asiática ou caucasiana, idade avançada, menopausa precoce não tratada (antes dos 40 anos) e tratamento com corticoides, incluindo, também, outros de menor importância, como: sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, imobilização prolongada, dieta pobre em cálcio, doenças e medicamentos que induzem perda de massa óssea.[63]

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 ano.[40] 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 $1,25(OH)_2D_3$.[2]

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 $1,25(OH)_2D_3$, como do decréscimo absoluto na produção renal dessa vitamina em razão de doenças renais frequentes nessa fase da vida.[66,74] 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 obter a quantidade de cálcio ideal, é necessária a utilização de suplementos.

O carbonato de cálcio necessita da presença do ácido gástrico para sua dissolução, enquanto o citrato de cálcio é menos dependente da presença de ácido gástrico. Para que ocorra uma melhor absorção do cálcio, recomenda-se que não se administre mais do que 500 mg por dose tomada. A suplementação com sais de cálcio pode ocasionar em alguns pacientes náusea, dispepsia e constipação; por isso, recomenda-se a ingestão de cálcio pela dieta.[63] Para adultos acima de 50 anos, a ingestão diária recomendada é de 1.200 mg, considerando o cálcio da dieta mais suplementos (em casos de ingestão alimentar deficiente).[64]

Os estudos sobre a relação entre o consumo de cafeína e álcool e a formação de massa óssea são contraditórios.[40] 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

óssea.[40,80,81] O efeito do álcool sobre a função osteoplástica está vinculado às disfunções hepáticas, como esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose, ocasionadas pelo consumo exagerado.[16]

Dados de estudos com animais sugerem que valores altos 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 a produção renal de $1,25(OH)_2D_3$.

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. A concentração de magnésio no soro tem sido criticada como medida para se avaliar o estado nutricional do indivíduo com relação a esse elemento no organismo, e os valores teciduais demonstraram não declinar com o envelhecimento.[72]

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 pesquisadores[54] 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 elemento.[83]

O estado nutricional do indivíduo 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.[60,82] Particularmente, em idosos pode estar associado com a baixa resposta à insulina e com a osteoporose.[61]

INGESTÕES DIETÉTICAS RECOMENDADAS

Cálcio

As DRIs para o cálcio foram estabelecidas (Tabela 54.1).

Fósforo

Para adultos, estabeleceram-se EAR, RDA e UL conforme a Tabela 54.2.

Magnésio

Na Tabela 54.3 encontram-se os valores de EAR, RDA e UL para o magnésio.

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 cálcio.[19]

TABELA 54.1 EAR, RDA e UL para o cálcio[34]

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.

TABELA 54.2 EAR, RDA e UL para o fósforo[33]

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.

TABELA 54.3 EAR, RDA e UL para o magnésio[33]

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.

Normalmente, alimentos que são ricos em fibras possuem altas concentrações de fitatos, que podem, por exemplo, ligar-se ao zinco e formar complexos insolúveis, impedindo assim sua absorção e reduzindo a sua biodisponibilidade. O cálcio pode ter menor absorção em alimentos ricos em ácido fítico e oxálico, sendo esse o mais potente inibidor da sua absorção.[19]

A recomendação de ingestão de fibras pelas DRIs é de 21g/dia para mulheres e 30g/dia para homens acima de 51 anos de idade.[35]

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-traço.[47] Se a menopausa ocorrer antes dos 50 anos, as necessidades de ferro diminuem, e, ao contrário, tornam-se maiores em mulheres com mais de 50 anos que ainda menstruam.[55]

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 dos indivíduos 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 outras.[43]

A concentração de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos diminui com o avanço da idade. O volume corpuscular médio (VCM) é ligeiramente alto e os valores de ferro sérico declinam em idosos de ambos os sexos;[80] no entanto, na maioria das vezes, há ausência de anemia.[78] 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 seu estado nutricional relativo ao ferro.[80] 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 idosos.[21]

Na Tabela 54.4 estão os valores de referência para a ingestão de ferro.

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 envelhecimento.[47]

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).[60] Alguns fatores de risco conhecidos para a deficiência de cobre são a suplementação com zinco, a ingestão de zinco por meio de fixadores dentários e as síndromes de má absorção, que podem levar a várias situações clínicas como citopenia e déficits neurológicos profundos.[15]

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 glutationa peroxidase (GPx), que é uma selenoenzima, reduz peróxido de hidrogênio a água.[27] A Tabela 54.5 mostra a EAR, a RDA e o UL estabelecidos para o cobre.

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, valores 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.

TABELA 54.4 EAR, RDA e UL para o ferro[37]

Idade	EAR Homens – mulheres (mg/dia)	RDA Homens – mulheres (mg/dia)	UL 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.

TABELA 54.5 EAR, RDA e UL para o cobre[37]

Idade	EAR Homens – mulheres (µg/dia)	RDA Homens – mulheres (µg/dia)	UL 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.

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 glicose.[69] 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 jovens.[37]

A Tabela 54.6 mostra a AI estabelecida para o cromo. Até o momento não foi possível estabelecer os limites superiores de ingestão para esse elemento.

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 na doença de Alzheimer.[13,51]

TABELA 54.6 AI para o cromo[37]

Idade	AI Homens – mulheres (µg/dia)
51-70 anos	30-20
> 70 anos	30-20

AI: ingestão adequada

Evidências sugerem uma ligação entre baixas concentrações de zinco e depressão em adultos e idosos,[75] assim como outros diagnósticos psiquiátricos: demências, transtorno psicótico, transtorno bipolar, transtorno depressivo unipolar e transtornos de ansiedade em pacientes psicogeriátricos.[29]

A influência do zinco no reparo ósseo foi estudada e concluiu-se que esse mineral é fundamental na síntese proteica de diversas enzimas que têm ligação indireta com o reparo ósseo. Sua ação está relacionada ao estímulo da síntese de proteínas e consequente ação em enzimas/hormônios relacionados com o crescimento ósseo. É importante mencionar que o zinco é um agente inibitório das células osteoclásticas, que estão relacionadas à reabsorção óssea[73].

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 se deve à presença de 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".[51]

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 54.7 mostra os valores de referência de zinco para idosos.

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 como da adaptativa.[68]

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 cardiovasculares.[48] Em estudos realizados com pacientes diabéticos do tipo 2, as concentrações séricas de selênio também se apresentaram significativamente mais baixas quando

comparadas com as do grupo controle.[56] A ingestão de selênio, tanto por indivíduos idosos como por adultos jovens, geralmente está inadequada, sugerindo a necessidade de uso de suplementos. Foram encontradas concentrações séricas desse mineral abaixo do valor de saturação fisiológica de várias enzimas (selenoproteínas) na população idosa, sendo sugerida a suplementação de selênio para esse grupo populacional, quando as concentrações séricas forem abaixo de 57 µg/L.[1] Todavia, é incerto se a ingestão de selênio em valores 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 idosa.[71]

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 as alterações do humor. Estudo com idosos que vivem na zona rural, em áreas com diferentes concentrações de selênio no solo, observou, por meio da análise de selênio nas unhas, que os menores valores de ingestão 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 cognitiva.[28]

TABELA 54.7 EAR, RDA e UL para o zinco[37]

Idade	EAR Homens – mulheres (mg/dia)	RDA Homens – mulheres (mg/dia)	UL Homens – mulheres (mg/dia)
51-70 anos	9,4-6,8	11-8	40
> 70 anos	9,4-6,8	11-8	40

EAR: necessidade média estimada; RDA: ingestão dietética recomendada; UL: limite superior tolerável de ingestão.

Alguns estudos brasileiros com castanha-do-brasil demonstraram que o consumo diário de uma unidade dessa 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 Alzheimer.[12] 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 normalidade.[68]

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 54.8).

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-se sugerido que a deficiência em manganês pode ter papel importante na peroxidação lipídica hepática. Alguns autores sinalizam que a deficiência em manganês afeta o transporte da glicose e o metabolismo das células dos adipócitos.[3]

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 percentual de absorção da fonte alimentar para adultos varia de 2 a 15%, obtida de estudos com isótopos.[22]

Para esse elemento não foi possível obter EAR, portanto, foi sugerida AI, a qual se encontra na Tabela 54.9, juntamente com o UL.

TABELA 54.8 EAR, RDA e UL para o selênio[35]

Idade	EAR Homens – mulheres (µg/dia)	RDA Homens – mulheres (µg/dia)	UL Homens – mulheres (µg/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.

TABELA 54.9 AI e UL para o manganês[37]

Idade	AI Homens – mulheres (mg/dia)	UL 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 micronutrientes.[58] 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 micronutrientes.[44]

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 restabelecer 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 vacinação.[58]

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 concentrações séricas 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 saudáveis.[58]

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 respiratório.[58]

É importante verificar os suplementos ingeridos e suas quantidades, para que não se excedam os valores recomendados e/ou ocorram possíveis interações; por exemplo, o cálcio em altas concentrações pode comprometer a função renal e diminuir a absorção de outros minerais, como o magnésio, o ferro, o zinco e o fósforo.[62]

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 indivíduo.[5] No processo de envelhecimento, a suplementação de micronutrientes específicos pode exercer efeitos benéficos sobre o sistema imune.[58] 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 renal.[65]

A suplementação diária com 1.200 mg de cálcio e 800 UI (20 mcg) de vitamina D3 (colecalciferol), durante 18 meses, em idosos institucionalizados, foi associada a uma redução de 43% do número de fraturas de fêmur proximal e 32% de outras fraturas não vertebrais, com aumento ainda da densidade mineral óssea desses idosos.[63]

Mulheres após os 50 anos, com osteopenia ou osteoporose, devem ser estimuladas a ingerir cálcio preferencialmente na dieta. A suplementação de cálcio também pode ser uma opção para indivíduos intolerantes à lactose ou que por outros motivos não possam atingir a recomendação diária.[64]

Dos suplementos de cálcio, o carbonato e o fosfato tribásico de cálcio são os que contêm a maior biodisponibilidade, em torno de 40%. O carbonato de cálcio pode apresentar mais problemas gastrointestinais. O citrato de cálcio apresenta menor biodisponibilidade de cálcio (21%).[64]

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 essa 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 cromo.[14]

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. Essa suplementação pode levar à 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 mais bem estudados, considerando as interações com outros nutrientes, como Ca, Fe, Cu e Se.[51]

A ingestão de selênio, tanto por indivíduos idosos como por adultos jovens, em geral está inadequada, principalmente devido às variações de conteúdo desse elemento nos alimentos, que depende de fatores ambientais. Estudos demostraram que a suplementação de selênio está associada com melhora do humor em indivíduos idosos.[28]

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 frequentes.[41] Dados do Ministério da Saúde[7] 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 totais.[41] A reabilitação protética torna-se fator importante para o restabelecimento das condições bucais ideais.[41]

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, havendo substituição de alimentos mais consistentes por aqueles facilmente mastigáveis e pobres em fibras. Assim, os idosos o fazem modificando a qualidade e a quantidade do alimento a ser ingerido, estabelecendo estratégias adaptativas que facilitem a ingestão.[11,52]

A ausência de dentes no idoso pode interferir na eficiência de sua deglutição, prejudicando o seu estado nutricional. Pode-se referir que as maiores dificuldades na mastigação são encontradas com os alimentos sólidos mais duros, além de ser presente a ingestão de líquidos durante a refeição para facilitar a deglutição. Evidencia-se que a prevalência de anemia é maior nos idosos que relataram redução no consumo alimentar devido a dificuldades de mastigação e deglutição, bem como pela dificuldade de se alimentarem sozinhos.[8]

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,[49] 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

O envelhecimento humano é um fenômeno complexo. Conforme observado neste capítulo, essa fase da vida exige maiores cuidados, devido principalmente às mudanças que ocorrem no organismo com o passar dos anos, tornando esse grupo populacional mais susceptível às deficiências específicas de nutrientes. Os minerais desempenham papel vital na saúde dos idosos. Portanto, a atenção para as principais deficiências de nutrientes poderá promover uma melhor condição de saúde e longevidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alehagen U, et al. Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status. Eur. J. Clin. Nutr., 2016;70:91-6.
2. Arnaud CD, Sánchez SD. Cálcio y fósforo. In: Conocimientos actuales sobre nutrición. Washington: OPS/ILSI, 1991. p. 243-56.

3. Baly D L, et al. Effect of manganese deficiency on insulin binding, glucose transport and metabolism in rat adipocytes. J. Nutr., 1990;120:1075-9.
4. Bolland MJ, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ, 2008;336(7638):262-6.
5. Borrego CCH, Cantaria JS. Efeito da utilização de complemento alimentar em idosos atendidos em um ambulatório na cidade de São Paulo. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2013;16(2).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Alimentação saudável para a pessoa idosa: um manual para profissionais de saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. 36 p.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – Resultados Principais. Brasília, DF, 2011.
8. Braz VL, Duarte YA, Corona LP. A associação entre anemia e alguns aspectos da funcionalidade em idosos. Ciência & Saúde Coletiva, 2019;24(9):3257-64.
9. Busnello FM. Aspectos nutricionais no processo do envelhecimento. São Paulo: Atheneu, 2007.
10. Campos MTFS, et al. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. Revista de Nutrição, Campinas. 2000;13(3):157-65.
11. Cardoso MCAF, Bujes RV. A saúde bucal e as funções da mastigação e deglutição nos idosos. Estud. Interdiscipl. Envelhec., Porto Alegre. 2010;15(1): 53-67.
12. Cardoso BR. 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.
13. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SMF. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. Clinical Interventions in Aging, 2013. p. 8.
14. Chen Y, et al. The effect of chromium on inflammatory markers, 1st and 2nd phase insulin secretion in type 2 diabetes. Eur. J. Nutr., 2014;53:127-33.
15. Chettri SK, et al. Cooper deficiency. BMJ, 2014;348:g3691.
16. Comisión Europea. Informe sobre la osteoporosis en la Comunidad Europea: Accion para la prevención. Luxemburgo: Oficina de Publicationes Oficiales de las Comunidades Europeas, 1998. 116 p.
17. 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/.
18. Cordeiro MBC. 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.
19. Coutinho SMB. Avaliação da ingestão alimentar e a suplementação de cálcio em mulheres no climatério e pós-menopausa. Porto Alegre, 2013. Dissertação (Mestrado). Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
20. Curiati JAE, Alencar YMG. Nutrição e envelhecimento. In: Carvalho-Filho E, Papaléo Netto M. Geriatria: fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 335-44.
21. Dao MC, Meydani SN. Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin1,2. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 2013;4:602-17.
22. Davidson B, et al. Care of the aging person: a nursing specialty – an educational series developed by staff nurses. J. Contin. Educ. Nurs., 1988;19(6):270-2.
23. Evans WJ. Effects of aging and exercise on nutrition needs of the elderly. Nut. Rev., 1996;54:35s-9s.
24. 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.
25. Farias LTM, Lago CCL, Clarêncio J. Osteoporose: uma análise fisiopatológica voltada para os profissionais da enfermagem. ver. Enfermagem Contemporânea. 2015;4(2): 222-36.
26. Gámez C, et al. Serum concentration and dietary intake of Mg and Ca in institucionalized elderly people. Sci. Total Environment. 1997;203:245-51.
27. Gámez C, et al. Serum copper in institucionalized elderly subjects: relations with dietary intake of energy, specific nutrients and haematological parameters. Sci. Total environment., 1997;201:31-8.
28. Gao S, et al. Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. BMC Psychiatry, 2012;12(72).
29. Gronli O, et al. Zinc deficiency is common in several psychiatric disorders. PLoS One, 2013;8(12).
30. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals, ageing and diseases. In Free radicals in biology and medicine. 2. ed. Oxford, 1991. p. 416-507.
31. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. J. Am. Clin. Nutr., 1994;60(4):573-8.
32. Heaney RP. Calcium, bone health and osteoporosis. In: Peck WA. A yearly survey of developments in the field of bone and mineral metabolism. Nova York: Elsevier, 1986. p. 255-301.
33. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press, 1997. 432 p. Disponível em: http://www.nap.edu.

34. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington D.C.: National Academy Press, 2011. 482 p.
35. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for: vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington D.C.: National Academy Press, 2000. 506 p.
36. 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.
37. 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. 773 p.
38. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Disponível em: http://www.censo2010.ibge.com.br. Acessado em: 20 set. 2019.
39. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101628.pdf. Acessado em: 20 set. 2019.
40. Lanzillotti HS, et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. Rev. Nutr., Campinas, 2003;16(2).
41. Lewandowski A. Saúde bucal de idosos longevos. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
42. Linderman RD, Beck AA. Mineral requirements. In: Chernoff R. Geriatric nutrition: the health professional's handbook. Aspen Publication, 1991. p. 53-76.
43. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. J. Am. Geriatr. Soc., 1990;38:1258-64.
44. Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 2013;97:237-8.
45. Martins PCR. Avaliação nutricional de longevos. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
46. Medeiros SL, Pontes MPB, Magalhães Junior HV. Autopercepção da capacidade mastigatória em indivíduos idosos. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., 2014;17:807-17.
47. Mertz W. Trace elements in the elderly. Nutrition, 1996:12:549-57.
48. Mihailovic MB, 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., 1998;17:285-9.
49. Milagres CS, et al. Condição de saúde bucal autopercebida, capacidade mastigatória e longevidade em idosos. Ciência & Saúde Coletiva [online], 2018;23(5):1495-506. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-81232018235.14572016. Acesso em: 27 set. 2019.
50. Mirandola AR. 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.
51. Mocchegiani E, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. American Aging Association, 2013;35:839-60.
52. Monteiro MAM. Percepção sensorial dos alimentos em idosos. Revista Espaço para a Saúde, 2009;10(2):34-42.
53. Morais EP 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.
54. Mountokalakis TD. Effects of aging, chronic disease, and multiple supplements on magnesium requirements. Magnesium, 1987;6(1):5-11.
55. NAS – National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. Guiding principles for developing dietary reference intakes based on chronic disease. Washington, DC: The National Academies Press. doi: https://doi.org/10.17226/24828.
56. Navarro-Alarcón, et al. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. Sci. Total Environ., 1999; 228:79-85.
57. Nogués R. Factors que afectan la ingesta de nutrientes en el anciano y que condicionan su correcta nutrición. Nutr. Clin. 1995;15(2):39-44.
58. Novaes MRCG, et al. Suplementação de micronutrientes na senescência: implicações nos mecanismos imunológicos. Rev. Nutr., 2005;18(3).
59. OPAS – Organización Panamericana de la Salud. Guia Clínica para Atención Primaria a las Personas Adultas Mayores. 3. ed. Washington: OPAS, 2003.
60. Orlov MV, et al. A review of magnesium, acute myocardial infarction and arrhythmia. J. Am. Coll. Nutr., 1994;13(2):127-32.
61. 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., 1993;6:920-6.
62. Park S, Johnson MA, Fischer JG. Vitamin and mineral supplements: Barriers and challenges for older adults. J. Nutr. Elder. 2008;27:297-317.
63. Pinto Neto AMP, et al. Consenso brasileiro de osteoporose 2002. Rev. Bras. Reumatol. 2002;42(6):343-54.
64. Radominski SC, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev. Bras. Reumatol. 2017;57(S2):452-66.
65. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Does calcium supplementation increase cardiovascular risk? Clin. Endocrinol., 2010;73:689-95.

66. Riggs BL, et al. Assessment of 25-hydroxyvitamin D I alpha-hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis by administration of parathyroid extract. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1981;53:833-5.
67. Roe DA. Drug effects on nutrient absorption, transport, and metabolism. Drug Nutr. Interactions, 1985;4:117-36.
68. Rosa M, Cantarelli L, Colpo E. Consumo de alimentos com propriedades antioxidantes por idosos institucionalizados. Sci. Med., 2014;24(2):116-22.
69. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. Am. J. Clin. Nutr., 2000;72:529s-32s.
70. Schirmer CL. Relação entre hábitos alimentares e composição corporal de longevos. Porto Alegre, 2014. Dissertação (Mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
71. Shils ME, et al. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 467-84.
72. Silva V L. Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio em mulheres idosas não institucionalizadas. São Paulo, 2002. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuitcas/USP.
73. Souza KG, et al. A influência do zinco no reparo ósseo: uma revisão de literatura. Rev. Virtual Quím., 2018;10(3):474-86.
74. Tsai KS, et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. J. Clin. Invest., 1984;73:1668-72.
75. Vashum KP, et al. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: Findings from two Australian cohorts. Journal of Affective Disorders, 2014;166:249-57.
76. Venturini CD, et al. Consumo de nutrientes em idosos residentes em Porto Alegre (RS), Brasil: um estudo de base populacional. Ciência & Saúde Coletiva [online], 2015;20(12):3701-11.
77. Yazbek MA, Marques Neto JF. Osteoporose e outras doenças osteometabólicas no idoso. Einstein, 2008;6:74-8.
78. Yip R, et al. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. Am. J. Clin. Nutr., 1984;39:427-36.
79. Wallace JI, et al. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. J. Am. Geriatr. Soc., 1995;43:329-37.
80. Watson RR. Handbook of nutrition in the aged. 2. ed. Londres: CRC Press, 1994.
81. Weaver CM, et al. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. A. J. Clin. Nutr., 1999;70:543S-8S.
82. Witteman JC, et al. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. Am. J. Clin. Nutr., 1994;60(1):129-35.
83. Wood RJ, et al. Mineral requeriments of elderly people. Am. J. Clin. Nutr., 1995;62:493-505.

CAPÍTULO **55**

Nutrientes e desempenho esportivo

Audrey Yule Coqueiro
Raquel Raizel
Julio Tirapegui

INTRODUÇÃO

A alimentação de atletas deve ser diferenciada, quando comparada a de indivíduos sedentários, em vista do aumento da necessidade energética e de nutrientes decorrentes da prática de exercícios físicos contínuos. De modo geral, os atletas necessitam de uma ingestão glicídica maior que os não atletas, pois os carboidratos compõem o glicogênio muscular e hepático – importantes substratos energéticos utilizados durante o exercício. Pelo fato de os estoques musculares e hepáticos de glicogênio serem limitados, a reposição destes deve ser feita de forma constante, mesmo durante o exercício físico, para garantir um bom rendimento do atleta.[20]

A ingestão de proteínas pode variar de acordo com o tipo de esporte, sendo maior para atletas engajados em exercícios de força, comparados aos de *endurance* (exercícios de resistência). Sugere-se que a ingestão de proteínas esteja próxima ao valor máximo da recomendação, para garantir a sua propriedade plástica e favorecer o anabolismo proteico muscular.[107] A proporção de lipídios pode diminuir em função do aumento da proporção de carboidratos; entretanto, cabe ressaltar que essas condutas nutricionais não são generalizadas, haja vista que cada esporte implica necessidades diferenciadas e cada momento do dia do atleta exigirá a predominância de um determinado nutriente.[58]

Não existem recomendações nutricionais de micronutrientes específicas para atletas, devendo-se utilizar as recomendações para indivíduos saudáveis estabelecidas pela Ingestão Dietética de Referência (em inglês: *Dietary Reference Intakes* – DRIs). Contudo, ressalta-se a importância das quantidades adequadas de antioxidantes, como as vitaminas A, C e E e os minerais zinco, cobre e magnésio, para atletas, visto que o exercício exaustivo aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio, causando estresse oxidativo, que pode resultar em lesões oxidativas a estruturas celulares, como lipídios, proteínas e DNA.[31]

Além disso, caso a proporção de carboidratos da dieta seja elevada, a ingestão de vitaminas do complexo B deve estar adequada, em vista da importância desses nutrientes como cofatores nas reações de geração de energia provenientes da degradação de carboidratos.[94]Vale salientar que a suplementação só é necessária quando a dieta não é capaz de suprir as necessidades nutricionais do indivíduo ou em casos específicos, como na deficiência nutricional.[58]

Além da ingestão adequada de nutrientes, a hidratação do atleta é de suma importância para a manutenção da saúde e do desempenho físico. As estratégias de reposição hídrica não consistem apenas no consumo de água, mas também na ingestão de bebidas esportivas, que contenham carboidratos e eletrólitos.[50]

Em vista da complexidade e peculiaridade das estratégias nutricionais para atletas, bem como da relevância da Ciência da Nutrição Esportiva, de modo geral, este capítulo objetiva sintetizar o conhecimento disponível acerca das principais recomendações nutricionais para indivíduos engajados em exercícios físicos, cujo intuito consiste em manter/promover saúde e melhorar o desempenho físico.

ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS PROMOVIDAS PELO EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico é caracterizado por uma mudança no fluxo sanguíneo do trato gastrintestinal (GI) em direção ao músculo esquelético ativo e aos pulmões. Alterações na atividade nervosa, em hormônios circulantes, peptídeos e produtos finais metabólicos levam a alterações na motilidade GI, fluxo sanguíneo, absorção e secreção.[19]

Exercícios extenuantes agudos podem provocar azia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia e até sangramento gastrintestinal. Esses sintomas são em grande parte induzidos pelo grau de diminuição do fluxo sanguíneo gastrintestinal (isquemia) e pelo aumento de substâncias secretoras, como o peptídeo intestinal vasoativo, a secretina e a histidina-peptídeo-metionina. O exercício intenso provoca refluxo considerável, reduz a absorção e tende a aumentar o trânsito intestinal.[40]

De um quarto à metade dos atletas de elite apresentam sintomas gastrintestinais que podem impedi-los de participar de treinamentos e eventos competitivos. Os sintomas gastrintestinais, induzidos pelo exercício intenso, são frequentemente atribuídos à má digestão, má absorção, motilidade alterada, fator mecânico ou secreções neuroimunoendócrinas alteradas, além de ingestão inadequada de alimentos e líquidos. A frequência de sintomas GI é quase duas vezes maior durante a corrida do que em outros esportes de resistência, como ciclismo ou natação, e 1,5-3,0 vezes maior nos atletas de elite do que os praticantes recreativos.[19,40]

A capacidade de um atleta de atingir o máximo desempenho é resultado direto do desempenho físico e muscular, da tolerância muscular e sistêmica ao estresse, do controle e regulação da função imunológica e da adaptação ao estresse físico. Nesse sentido, o trato gastrintestinal também faz parte do sistema que controla e regula a adaptação e a regeneração do atleta. Um sistema imunológico gastrintestinal bem equilibrado e uma competência imunológica otimizada podem proteger o atleta de patógenos nocivos, antígenos alimentares e inalados. Portanto, a dieta adequada durante o treinamento e a competição é um fator significativo na proteção contra os sintomas gastrintestinais, induzidos pelo exercício, que podem comprometer a competência imunológica e o desempenho físico.[7,78]

Tendo em vista que o intestino não é um órgão atlético, no sentido de que se adapta ao aumento do estresse fisiológico induzido pelo exercício, especialistas sugerem treinamento adequado e dieta equilibrada. O treinamento ajustado ao atleta e à modalidade praticada é importante para uma diminuição menos dramática do fluxo sanguíneo GI em intensidades de exercício submáximo, e a dieta equilibrada pode prevenir sintomas gastrintestinais.[19]

FONTES DE ENERGIA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

A contribuição dos substratos energéticos para a síntese de adenosina trifosfato (ATP) no músculo esquelético depende da intensidade e duração do esforço físico. Em exercícios muito intensos e de curta duração (30 segundos), a creatina-fosfato e o ATP são as principais fontes de energia. Com a continuidade do esforço físico intenso (corrida com duração acima de 2 minutos, p. ex.), o glicogênio muscular passa a ser o metabólito energético mais importante.[60]

Em exercícios de moderada a baixa intensidade e de longa duração, o músculo esquelético utiliza a oxidação aeróbia dos ácidos graxos como principal fonte de ATP. Nessas condições, o músculo, além de utilizar o glicogênio intramuscular, capta grandes quantidades de glicose da corrente sanguínea, como consequência da própria contração muscular.[60]

Quando a demanda de glicose está elevada, ocorre um aumento na síntese hepática desse substrato, para garantir o fornecimento ao organismo. Sendo assim, a oferta de glicose ao organismo é um fator limitante do desempenho e da resistência do atleta ao esforço exercido.[60]

RECOMENDAÇÕES DE ENERGIA

As recomendações de ingestão energética para indivíduos sedentários ou que praticam atividade física de forma moderada são insuficientes para atletas, cujo gasto energético pode ser quatro vezes maior que o de um indivíduo sedentário ou moderadamente ativo. Uma das maneiras de determinar o gasto energético de um atleta é por meio do consumo de oxigênio em litros/minuto. Sabe-se que cada litro de oxigênio consumido

equivale a um gasto de aproximadamente 5 kcal e, por meio de um teste espirométrico (análise de gases expirados), pode-se conhecer o volume de oxigênio consumido (VO_2) no repouso.[93]

Além disso, com o auxílio de um ergômetro (bicicleta ou esteira), pode-se medir esse consumo durante o exercício físico. A relação entre CO_2 expirado/O_2 consumido resulta em valores que variam entre 0,7 e 1,0, sendo que para cada valor existe um correspondente exato das calorias gastas por litro de oxigênio e, ainda, o substrato energético oxidado predominantemente. Quanto mais próximo de 0,7, maior a contribuição dos lipídios na geração de energia e quanto mais próximo de 1,0, maior a participação dos carboidratos. Essa relação é chamada de quociente respiratório e o seu conhecimento torna a determinação do gasto energético, assim como do substrato utilizado, mais fidedigna.[93]

Existem outras maneiras de mensurar o gasto energético de um indivíduo, geralmente baseadas em fórmulas predefinidas, porém, como partem de uma estimativa, podem apresentar resultados menos confiáveis. Para sedentários ou indivíduos moderadamente ativos, o erro acumulado pela estimativa pode não afetar significativamente o delineamento alimentar a ser traçado, permitindo que o indivíduo atinja as metas desejadas, mesmo sem uma maior precisão de cálculos. Para atletas, entretanto, essa precisão é relevante, levando em conta as diferentes modalidades esportivas e as necessidades específicas de cada uma delas. Quanto mais próxima das necessidades reais for a prescrição da dieta, maiores serão as chances de um melhor desempenho atlético.

Na impossibilidade de executar os testes mais acurados, as necessidades energéticas devem ser estimadas, sendo que a melhor forma para a estimativa é baseada no consumo de oxigênio. Para tal cálculo, utiliza-se o equivalente metabólico (MET), que equivale a um consumo de 3,5 mL de oxigênio/kg de peso corporal/minuto. O gasto energético avaliado em METs constitui o número de vezes pelo qual o metabolismo de repouso foi multiplicado durante uma atividade. Exemplificando, se um indivíduo pedala a 4 METs, entende-se que o seu gasto de energia é quatro vezes superior ao que ocorre em repouso.[29] No Quadro 55.1 é apresentado o valor em METs de diversos exercícios.

A ingestão energética pode ser baseada nas DRIs, que estipulam a ingestão de calorias por kg de peso de acordo com a idade, por exemplo: 19 a 24 anos = 40 kcal/kg de peso/dia ou 25 a 50 anos = 37 kcal/kg de peso/dia, somadas ao gasto de cada sessão de atividade física avaliado em METs. Exemplificando, um indivíduo com 20 anos e 70 kg, que pratica polo (10 METs), durante 30 minutos, teria a necessidade energética de:

QUADRO 55.1 Valor em METs dependendo do tipo de exercício físico[1]

Esporte	METs
Basquete	6,0
Futsal	7,0
Handebol	8,0
Vôlei	4,0
Natação	7,0
Polo	10,0
Hidroginástica	4,0
Ginástica	4,0
Ballet e Jazz	4,8
Tênis	7,0

QUADRO 55.1 Valor em METs dependendo do tipo de exercício físico[1]

Esporte	METs
Ciclismo	8,0
Remo	7,0
Esqui	7,0
Musculação	3,0
Yoga	2,5
Alongamento	2,5



40 kcal x 70 kg = 2.800 kcal
+
10 METs x 3,5 mL de O_2 = 35 mL de O_2
35 mL de O_2 x 70 kg x 30 min = 73.500 mL de O_2/kg/min

1 litro de O_2 → 5 kcal

73,5 L de O_2/kg/min x 5 kcal = 367,5 kcal

Logo, 2.800 kcal + 367,5 kcal = 3.167,5 kcal/dia

RECOMENDAÇÕES DE MACRONUTRIENTES

Carboidratos

Os carboidratos são importantes macronutrientes para o fornecimento de energia ao organismo. Tendo em vista que a prática de exercícios físicos exaustivos aumenta o gasto energético de forma drástica, fica clara a importância do consumo adequado de carboidratos para atletas.[20]

No período que antecede o treinamento, sugere-se o consumo de carboidratos de baixo a moderado índice glicêmico, visto que carboidratos de alto índice glicêmico são rapidamente absorvidos e, portanto, não mantêm a glicemia adequada por períodos prolongados. Recomenda-se a ingestão de uma refeição que contemple de 1 a 4 g de carboidratos por kg de peso no intervalo de 1 a 4 horas antes da sessão de treino. Quanto maior o intervalo antes do exercício, maior deve ser o consumo de carboidratos, ou seja, caso a refeição seja realizada 4 horas antes do treino, ela deve conter, aproximadamente, 4 g de carboidratos por kg de peso, e assim sucessivamente, logo, 3 g/kg de peso para 3 horas antes, 2 g/kg de peso para 2 horas antes e 1 g/kg de peso para 1 hora antes.[23,51]

Para exercícios físicos com duração superior a uma hora, recomenda-se a suplementação com carboidratos durante a atividade, na quantidade de 30 a 60 g/hora em exercícios com duração de até 2 horas e 30 minutos e 90 g/hora em exercícios com duração superior a 2 horas e 30 minutos. A forma como os carboidratos são oferecidos para o consumo – líquida ou sólida – parece não interferir no seu efeito ergogênico. Vale salientar que a suplementação deve ser recomendada apenas por profissionais capacitados, como o nutricionista, levando em consideração diversos fatores, como os objetivos e a tolerância do atleta.[20,23,51,64,89,105]

Após o treino, ou seja, no período de recuperação, é recomendada a ingestão de carboidratos de alto índice glicêmico que induzam a síntese de glicogênio de forma rápida.[20,51] Sugere-se a ingestão de 1,0 a 1,2 g de carboidratos/kg de peso/hora durante as primeiras 4 a 6 horas após o exercício a fim de favorecer a reposição dos estoques de glicogênio e a recuperação do atleta.[51]

Concernente às recomendações de ingestão diária, o Consenso de 2009 da Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte recomenda que a ingestão de carboidratos esteja entre 5 e 8 g/kg de peso/dia. Porém, para atletas engajados em atividades de longa duração ou treinos intensos (acima de 70% do consumo máximo de oxigênio), é recomendado o consumo de 10 g/kg de peso/dia.[58]

Os órgãos internacionais American College of Sports Medicine, Academy of Nutrition and Dietetics e Dietitians of Canada sugerem diversas recomendações de consumo de carboidrato, que variam de acordo com a duração e a intensidade da sessão de treino, sendo a ingestão mínima de 3 g/kg de peso/dia e a ingestão máxima de 12 g/kg de peso/dia (Quadro 55.2).[88]

Além dessas recomendações, esses órgãos ainda propuseram diversas estratégias de ingestão de carboidratos que poderiam melhorar o desempenho físico do atleta (Quadro 55.3).

Sugere-se, ainda, que atletas de *endurance* que estão treinando intensamente reduzam o consumo de lipídios para menos de 25% do valor energético total (VET) da dieta para atingir a recomendação de carboidratos, que passaria a constituir de 60 a 70% do VET.[20,51,58]

Dessa forma, considerando as recomendações das instituições supramencionadas, o valor mínimo de ingestão de carboidratos deveria ser de 3 g/kg de peso/dia, enquanto a ingestão máxima deveria ser de 12 g/kg de peso/dia. É válido ressaltar, entretanto, que a ingestão de carboidratos pode ser aumentada em determinadas situações, como na realização de exercícios físicos em temperaturas muito baixas, comuns em esportes de inverno.[76]

Proteínas

O consumo adequado de proteínas para atletas é de suma importância para favorecer o anabolismo proteico tecidual, bem como a hipertrofia muscular – especialmente relevante para atletas engajados em exercícios de força.[107]

QUADRO 55.2 Resumo das recomendações diárias de ingestão de carboidratos para atletas[88]

Intensidade do exercício	Tipo de exercício e duração	Recomendações diárias
Leve	Exercícios de intensidade baixa ou atividades baseadas em habilidades	3 a 5 g/kg de peso
Moderada	Programa de exercícios de intensidade moderada (até 1 hora por dia)	5 a 7 g/kg de peso
Alta	Programas de *endurance* (1 a 3 horas/dia, moderada-alta intensidade)	6 a 10 g/kg de peso
Muito alta	Exercícios de "extremo comprometimento" (> 4 a 5 horas/dia, moderada-alta intensidade)	8 a 12 g/kg de peso

QUADRO 55.3 Estratégias de ingestão de carboidratos para o aprimoramento do desempenho físico[88]

Situação	Estratégia

Preparação para eventos com duração inferior a 90 minutos	7 a 12 g/kg de peso no período de 24 horas antes do evento
Preparação para eventos de exercício contínuo/intermitente com duração superior a 90 minutos	10 a 12 g/kg de peso no período de 36 a 48 horas antes do evento
Recuperação entre duas sessões de exercício com intervalo inferior a 8 horas	1 a 1,2 g/kg de peso/hora nas primeiras 4 horas e em seguida retomar as recomendações diárias
Período que antecede exercícios com duração superior a 60 minutos	1 a 4 g/kg de peso a serem consumidos no intervalo proporcional de 1 a 4 horas antes do exercício

A recomendação de ingestão diária de proteínas para atletas, tanto de *endurance* quanto de força, é superior à de indivíduos sedentários ou moderadamente ativos (de 0,8 a 1,0 g/kg de peso). Para atletas de *endurance*, sugere-se a ingestão diária de 1,2 a 1,4 g de proteína por kg de peso, enquanto para atletas engajados em exercícios de força, a recomendação de ingestão diária é ainda maior: 1,7 a 1,8 g de proteína por kg de peso.[82,107] Em situações específicas, como em períodos de restrição calórica, a recomendação de ingestão proteica pode ser superior (2,3 a 3,1 g de proteína/kg de peso/dia), com o intuito de manter a massa magra corporal.[63] No entanto, é válido salientar que a ingestão de quantidades excessivas de proteína não promove efeitos adicionais na síntese de proteínas totais corporais e, dessa forma, não deve ser encorajada.[82,107]

Além da quantidade, a qualidade da proteína também deve ser levada em consideração. Proteínas de alto valor biológico, ou seja, que contemplam todos os aminoácidos indispensáveis em quantidades adequadas, seriam as mais apropriadas para serem consumidas ao longo do dia (~0,3 g/kg de peso a cada 3 a 5 horas).[23,63] Quando não for possível consumi-las, a ingestão de alimentos que se complementem, no que concerne ao seu teor de aminoácidos, é uma estratégia interessante. Como exemplo, cita-se o consumo concomitante de cereais (usualmente ricos em metionina, mas pobres em lisina) e leguminosas (ricas em lisina, porém deficientes em metionina), como o tradicional arroz com feijão.[34]

Estudos indicam, ainda, que proteínas com alto teor de leucina (aminoácido com potencial de induzir a síntese proteica) e de rápida digestão, como as proteínas do soro do leite (*whey protein*), são mais efetivas em induzir o anabolismo proteico e promover hipertrofia muscular, quando associadas ao exercício físico.[6,37,72,83] O consumo dessas proteínas imediatamente após a sessão de exercício (cerca de 20 a 40 g ou 0,3 g/kg de peso) parece ser uma estratégia importante para favorecer a síntese proteica muscular e a recuperação no período pós-treino.[6,11,63,77,84,85,87,88,118] Salienta-se que, após o exercício, a ingestão de carboidratos e de proteínas deve ser adequada, visto que, no consumo insuficiente de carboidratos, as proteínas serão desviadas ao fornecimento de energia, não cumprindo com a sua função anabólica.[23,63,107]

Lipídios

A recomendação de ingestão de lipídios para atletas, de acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte, é a mesma sugerida para indivíduos sedentários, isto é, 1 g de lipídio por kg de peso por dia, representando, aproximadamente, 30% do VET, sendo 10% (ou menos) de ácidos graxos saturados, 10% de poli-insaturados e 10% de monoinsaturados.[58]

A suplementação com lipídios de cadeia média e longa para atletas, embora seja razoavelmente comum na prática clínica, não é encorajada pela Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte, em decorrência da escassez de evidências científicas que suportem essa prática.[58] Por outro lado, a restrição do consumo de lipídios também não é recomendada, pois tem implicações na absorção de vitaminas lipossolúveis e na ingestão de ácidos graxos importantes, como ácidos graxos da série ômega 3, prejudicando a saúde do atleta e, consequentemente, o seu desempenho físico.[88]Desse modo, não se recomenda que a

ingestão de lipídios esteja abaixo de 20% do VET, mesmo em programas de restrição calórica.[23,97] Embora poucas evidências indiquem a necessidade da suplementação lipídica, atletas vegetarianos e veganos podem necessitar de suplementação com ômega 3, pois a biodisponibilidade desse ácido graxo em vegetais é inferior quando em comparação a alimentos de origem animal, comumente restritos nessas dietas.[97]

RECOMENDAÇÕES DE MICRONUTRIENTES

Vitaminas

A relação entre vitaminas e desempenho em atividades físicas tem sido estudada há décadas, sem, contudo, haver um consenso sobre a necessidade ou não do uso de suplementos. Apesar da falta de consenso, o que se observa é uma ingestão excessiva de suplementos vitamínicos por um grande número de atletas e praticantes de atividade física. Esse fato é preocupante, uma vez que pode ocorrer toxicidade por ingestão excessiva. Segundo os órgãos internacionais American College of Sports Science, American Dietetic Association e Dietitians of Canada, geralmente esses suplementos não são necessários, desde que o atleta tenha uma dieta variada e adequada em energia para o seu peso corporal. Entretanto, a suplementação com multivitamínicos ou com vitaminas específicas pode ser apropriada por razões médicas ou nutricionais – se o atleta restringir alimentos ou grupos de alimentos, se o atleta estiver se recuperando de lesões ou processos patológicos ou, ainda, se o atleta apresentar deficiência de alguma vitamina específica.[94]

O frequente e, por vezes, abusivo uso de suplementos por praticantes de atividade física e atletas costuma ser embasado em algumas hipóteses, como a participação desses nutrientes no metabolismo energético, a atividade antioxidante, a relação com a imunocompetência, a prevenção de lesões musculares ou, ainda, um possível efeito ergogênico. Vale ressaltar que essas hipóteses são, em sua grande maioria, atribuídas às vitaminas C, E e as do complexo B.[94] Entretanto, nem sempre essas hipóteses têm embasamento científico como, por exemplo, a relação entre suplementação com vitamina C e infecções do trato respiratório superior (ITRS). Embora o senso comum indique essa vitamina para prevenção de gripe, as evidências científicas apontam somente que a suplementação com vitamina C reduz a duração dos sintomas em indivíduos bem nutridos.[21] Algumas divergências são apontadas quando há comprometimento do sistema imune, indicando efeitos benéficos da suplementação com essa vitamina, para essa população, na prevenção e tratamento de doenças respiratórias.[9,113]

Embora a ingestão excessiva de vitaminas seja bastante comum em indivíduos engajados em exercícios físicos, essa condição nem sempre é real. Diversas evidências indicam ingestão dietética insuficiente de vitaminas por atletas, especialmente quando jovens. Recentemente, Raizel et al. (2017)[90] observaram que jogadores profissionais de futebol, com idades entre 18 e 25 anos, ingeriam quantidades insuficientes – abaixo do recomendado pela DRIs – de diversas vitaminas, como as vitaminas A e D. É importante destacar que os atletas deste estudo estavam se preparando para competições próximas e, nesse caso, a inadequação dietética de vitaminas poderia interferir tanto no desempenho físico quanto na saúde desses indivíduos. Ressaltamos, também, a importância do profissional nutricionista no âmbito esportivo a fim de adequar o plano dietético.

Por fim, tendo em vista a ausência de recomendações específicas de vitaminas para atletas, as sociedades esportivas sugerem a utilização das recomendações já existentes para indivíduos saudáveis (DRIs – RDA). Atenção especial deve ser dispensada às vitaminas antioxidantes, como A, C e E, bem como às vitaminas do complexo B, caso a dieta seja rica em carboidratos. A utilização de suplementos alimentares será necessária apenas quando a dieta não for capaz de suprir as necessidades nutricionais do atleta ou em casos específicos, como em deficiências nutricionais.[94] Para atletas vegetarianos e veganos, a suplementação com as vitaminas B2, B12 e D pode ser necessária.[23,97]

Minerais

O exercício físico afeta a homeostase orgânica de diversos minerais, dentre eles zinco, ferro, magnésio, cobre e cálcio. Com a prática de exercícios exaustivos, há um aumento da excreção urinária, fecal e dérmica de zinco. Os atletas que consomem dietas hipocalóricas, deficientes em proteínas e ricas em fitatos, são os

mais propensos a apresentar deficiência desse mineral. Os principais efeitos deletérios decorrentes da deficiência de zinco são a redução da densidade mineral óssea e os prejuízos à imunocompetência e à atividade antioxidante.[2]

A deficiência de ferro também é comum no esporte, principalmente em atletas do sexo feminino, em virtude das perdas de ferro durante o ciclo menstrual, além das perdas desse micronutriente decorrente do exercício físico, como as que ocorrem com o aumento da taxa de sudorese. Atletas vegetarianos e veganos também são considerados grupo de risco para a deficiência de ferro pela ausência do consumo de carnes vermelhas. Dessa forma, a nutrição de mulheres, em especial mulheres vegetarianas e veganas, exige atenção quanto à adequação de ferro.[2]

A deficiência de magnésio tem sido vinculada ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis, com destaque para diabetes tipo 2, síndrome metabólica e hipertensão arterial sistêmica, embora não se saiba se esse fenômeno é causa ou consequência dessas doenças.[38,79,100,116] Além disso, a deficiência de magnésio impacta em diversos prejuízos à *performance* física, pois esse micronutriente é de extrema importância para a produção de energia tanto indiretamente, por participar do complexo magnésio-adenosina trifosfato (Mg-ATP), quanto diretamente, por atuar como um cofator enzimático. Logo, é observado que a deficiência de magnésio prejudica a contração muscular e, por consequência, o desempenho físico.[2] Apesar da importância desse micronutriente, evidências indicam inadequação no consumo de magnésio, especialmente por jovens atletas.[90]

Tal como o magnésio, o cobre participa como cofator enzimático no metabolismo energético. Portanto, baixas concentrações desse mineral promovem redução na síntese de ATP e, consequentemente, no desenvolvimento de fadiga precoce. Além disso, o cobre é um dos componentes da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD), importante para a prevenção de estresse oxidativo decorrente do exercício físico intenso.[2,31] Interessantemente, a concentração sérica e urinária de cobre aumenta imediatamente após o exercício físico, retornando aos valores basais em poucas horas após o treino.[2]

O cálcio possui papel importante na manutenção da saúde óssea e regulação da contração muscular. Embora seja necessário que os atletas mantenham o consumo adequado desse mineral para prevenir o comprometimento da saúde e do desempenho, sabe-se que o exercício físico, especialmente o de força, está associado ao aumento da massa e da força óssea, bem como ao menor risco de fraturas.[2]

De forma similar às vitaminas, não existem recomendações específicas de minerais para atletas, logo, deve-se utilizar as DRIs (RDA) para indivíduos saudáveis. Os minerais supramencionados são os mais afetados pela prática de exercícios físicos e, portanto, atenção especial deve ser direcionada à ingestão adequada desses nutrientes. A suplementação alimentar só será essencial quando a dieta não suprir as necessidades nutricionais do indivíduo ou em casos específicos, como em deficiências nutricionais. Para atletas vegetarianos e veganos, a suplementação com ferro, cálcio e zinco pode ser necessária.[23,97]

ESTRATÉGIAS DE HIDRATAÇÃO

A hidratação adequada de atletas é vital para a manutenção da saúde e do desempenho físico, visto que a desidratação pode ocasionar diversos agravos, como cefaleia e convulsões, podendo levar, até mesmo, ao óbito do indivíduo. Enquanto indivíduos sedentários perdem cerca de 2 a 4 L de água por dia, atletas podem perder mais de 10 L de água diariamente, evidenciando a importância da hidratação apropriada para esses indivíduos.[50]

No intuito de garantir a hidratação do atleta durante o exercício, o indivíduo deve iniciar a atividade física no estado euhidratado. Para tanto, recomenda-se a ingestão de água ou bebidas esportivas, na quantidade de 5 a 10 mL/kg de peso corporal, no período de 2 a 4 horas antes do exercício. O consumo de valores muito superiores a estes, com o intuito de promover hiperidratação, não resulta em benefícios adicionais, podendo, até mesmo, prejudicar o desempenho físico por estimular a eliminação de líquidos durante o exercício.[50]

Para adequar a ingestão de fluidos durante o exercício físico, é necessário calcular a taxa de sudorese do atleta, que é expressa em mililitros por hora de exercício físico. O cálculo é realizado por meio da diferença entre o peso do atleta antes e após o exercício, na qual deve ser adicionado o volume de líquido ingerido e descontado o volume de líquido excretado (diurese). O resultado, em mililitros, deve ser dividido pelo

número de horas em que o exercício foi realizado, gerando, então, a taxa de sudorese do atleta.[50] A fórmula é apresentada a seguir:

[(Peso antes – peso após) + vol. de líquido ingerido – vol. de urina]/horas de exercício

Além da quantidade de líquidos, deve-se atentar para a qualidade dos mesmos ofertados nesse período. O consumo excessivo de água durante o exercício físico exaustivo e prolongado aumenta o volume sanguíneo, promovendo uma diluição plasmática e aumentando a diurese, o que poderia provocar um quadro de hiponatremia (redução de sódio no sangue). Dessa forma, para atletas, é recomendada a ingestão de bebidas esportivas, contendo carboidratos e eletrólitos, como sódio. Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte, a temperatura dos líquidos ingeridos durante o exercício físico deve estar entre 15 e 22 ºC.[58] É sugerido que aqueles com sabores leves são mais bem aceitos do que a água durante o exercício físico, sendo que o sabor, a acidez e a intensidade do gosto na boca influenciam a palatabilidade e podem estimular ou não o consumo dos mesmos. Salienta-se que, normalmente, é recomendada a ingestão de 500 a 1.000 mL de líquidos por hora de atividade.[50,58]

A inclusão de diferentes carboidratos, como glicose e frutose, em uma mesma fórmula, pode apresentar resultados interessantes. A absorção intestinal desses carboidratos ocorre de forma distinta, o que permite uma maior eficiência na absorção de substratos energéticos. Além disso, a combinação de carboidratos favorece a maior absorção de sódio e água, evitando a desidratação do atleta. É importante mencionar que, em condições ambientais quentes, a oferta de bebidas com baixa concentração de carboidratos (4 a 6%) é mais adequada para evitar o retardo do esvaziamento gástrico e a ocorrência de distúrbios gastrintestinais.[20,23,50,105]

No período pós-treino, a ingestão adequada de líquidos é de suma importância, visto que os atletas nem sempre ingerem quantidades suficientes de líquidos durante o exercício, logo, finalizam o exercício com algum grau de *deficit* hídrico. Recomenda-se a ingestão de, pelo menos, 450 a 675 mL de líquidos (de preferência, bebidas reidratantes) para cada 0,5 kg de peso perdido durante o exercício. Quando for possível, isto é, caso haja tolerância por parte do atleta, deve-se ofertar uma quantidade de líquido equivalente a 125 a 150% do peso corporal perdido durante a sessão de treino ou competição. O consumo de alimentos contendo sódio e ricos em carboidratos no período pós-treino auxiliarão na compensação das perdas hídricas durante o exercício.[50]

SUPLEMENTOS ALIMENTARES

Creatina

A creatina (ácido alfa-metil-guanidinoacético) é uma amina de ocorrência natural em células eucarióticas,[54,114] sendo encontrada apenas em alimentos de origem animal, como carnes vermelhas e laticínios (Tabela 55.1).[39,69] A síntese endógena de creatina ocorre, especialmente, no fígado, nos rins e no pâncreas, por meio dos aminoácidos arginina, metionina e glicina.[54,114]

No organismo humano, a creatina está presente nas formas livre e fosforilada (fosforilcreatina), nas quantidades de 60 a 70% (livre) e 30 a 40% (fosforilada), sendo que 90% do total de creatina está armazenado no tecido muscular esquelético.[54,114] Estima-se que um homem de 70 kg apresente, aproximadamente, 120 a 130 mmol de creatina para cada kg de peso seco, embora esse valor varie de acordo com o conteúdo de massa muscular do indivíduo.[55]

Diariamente, cerca de 2 g de creatina são convertidos espontaneamente à creatinina e excretados na urina. Nesse cenário, é necessário que a síntese endógena seja de 2 g ou mais para manter as concentrações corporais de creatina.[18,103] Em mulheres e em indivíduos idosos a síntese endógena é menor, quando comparada a de homens mais jovens saudáveis, sendo importante que o consumo dietético mantenha os valores orgânicos de creatina.[17]

TABELA 55.1 Quantidade de creatina em alguns alimentos[57]

Quantidade de creatina em alguns alimentos[57]

Alimento	Porção	Quantidade de creatina (g)
Arenque	225 g	2,0-4,0
Salmão	225 g	1,5-2,5
Bacalhau	225 g	0,7
Linguado	225 g	0,5
Atum	225 g	0,9
Carne bovina	225 g	1,5-2,5
Carne suína	225 g	1,5-2,5
Leite	250 mL	0,05

O principal papel biológico atribuído à creatina é o de ressintetizar a molécula de ATP por meio da doação de fosfato da fosforilcreatina para a adenosina difosfato (ADP), processo denominado sistema creatina fosfato (Figura 55.1). Esse sistema é crucial para tecidos com elevada demanda energética, como o músculo esquelético e o cérebro, e em atividades de alta intensidade e curta duração.[48] Desse modo, diversas evidências científicas indicam melhora da *performance* anaeróbia (aumento do pico de torque muscular, da potência de pico e da potência média no cicloergômetro, entre outros) com a suplementação de creatina.[4,8,30,44,52]

A suplementação com creatina é comum no âmbito esportivo e, em algumas modalidades, pode chegar a ser utilizada por cerca de 75% dos atletas.[92] Desde 1992, é sabido que a suplementação com creatina (5 g) aumenta as concentrações musculares de creatina e fosforilcreatina, sendo que o pico de creatina plasmática ocorre cerca de 1 hora após a administração. É também conhecido que a ingestão de várias doses desse nutriente ao longo do dia (20 g fracionadas em quatro vezes), durante cinco dias, é capaz de elevar de maneira significativa o conteúdo intramuscular das formas livre e fosforilada de creatina. Interessantemente, os indivíduos mais responsivos à suplementação são aqueles com baixas concentrações basais dessa amina, sendo que o oposto ocorre com indivíduos com valores musculares mais elevados de creatina pré-suplementação.[55]

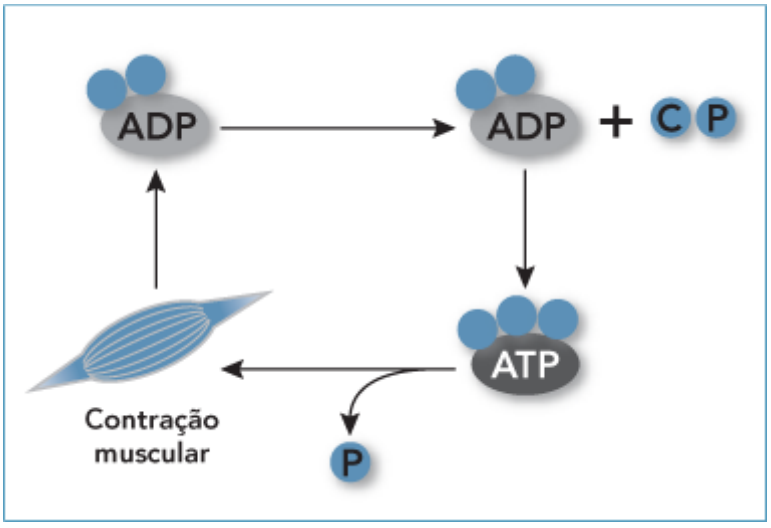


FIGURA 55.1 Sistema creatina fosfato.
ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; C: creatina; P: fosfato.

Com base nesses resultados, sugeriu-se que existe um limite máximo da concentração de creatina muscular, correspondendo a, aproximadamente, 160 mmol/kg de músculo seco, que foi denominado de "ponto de saturação". Nesse cenário, indivíduos que iniciam a suplementação já com valores elevados de creatina muscular podem ser pouco responsivos à intervenção, o que explicaria os dados controversos apresentados na literatura. Esses indivíduos são chamados de *non responders* e, normalmente, apresentam elevado consumo dietético de creatina.[104]

Com base nessas informações, surgiram protocolos de suplementação com o objetivo de aumentar rapidamente o conteúdo intramuscular de creatina (fase de carregamento/*loading*) e evitar que as concentrações alcançadas sejam reduzidas (fase de manutenção). A fase de carregamento envolve a ingestão de altas doses de creatina – 20 g a 30 g por dia ou 300 mg/kg de peso corporal/dia – e, geralmente, dura de cinco a sete dias, enquanto a fase de manutenção, que se inicia logo após o *loading*, normalmente tem duração de três meses e consiste na ingestão de doses de cerca de 5 g por dia ou 0,06 g/kg de peso corporal/dia.[73]

É válido ressaltar que existem outras formas de suplementação que excluem o período de carregamento, sendo o resultado bastante semelhante ao protocolo apresentado, apesar do tempo para alcançar o pico de creatina muscular ser mais longo. Embora a maior parte dos protocolos compreenda a suplementação por até três meses, a duração da intervenção dependerá, também, das necessidades e objetivos do atleta.[53] No Quadro 55.4, são apresentadas informações importantes referentes à suplementação com creatina para atletas.

QUADRO 55.4 Evidências sobre a suplementação com creatina

Visão geral	A carga/*loading* de creatina pode melhorar agudamente o desempenho em esportes que envolvem exercícios repetidos de alta intensidade, bem como os resultados crônicos de programas de treinamento baseados nessas características (resistidos ou intervalados), proporcionando aumento da massa e da força muscular.
Mecanismo	A suplementação com creatina aumenta as reservas musculares de fosforilcreatina e a taxa de ressíntese de ATP, aumentando assim a capacidade física no exercício de alta intensidade e curta duração.
Protocolo de uso	Fase de *loading*: ~ 20 g/dia (dividida em quatro doses diárias iguais), durante 5 a 7 dias. Fase de manutenção: 3 a 5 g/dia (dose única) durante o período de suplementação. Observação: o consumo concomitante com uma fonte mista de proteína/carboidrato pode aumentar a captação muscular de creatina via estimulação pela insulina.
Impacto no desempenho	Aumento da força isométrica máxima e no desempenho agudo de sessões únicas e repetidas de exercícios de alta intensidade (< 150 segundos de duração); efeitos mais pronunciados durante eventos com duração < 30 segundos. Adaptações ao treinamento crônico incluem ganhos de massa magra e melhorias na força muscular.

QUADRO 55.4 Evidências sobre a suplementação com creatina	
Possíveis efeitos indesejáveis	Não são observados efeitos negativos à saúde de indivíduos saudáveis com o uso em longo prazo (até 4 anos) quando são seguidos protocolos de carga apropriados. Entretanto, alguns efeitos colaterais já foram relatados, como distúrbios gastrintestinais e cãibras. Um potencial aumento de 1 a 2 kg na massa corporal após o *loading* de creatina (principalmente como resultado da retenção hídrica) pode ser prejudicial para o desempenho de resistência ou em eventos nos quais a massa corporal deve ser movida contra a gravidade (salto em altura, salto com vara) ou quando os atletas devem atingir um peso corporal específico.

Beta-alanina

A beta-alanina é um aminoácido não proteinogênico considerado como dispensável, visto que é sintetizado endogenamente no fígado. Logo, esse aminoácido é encontrado na dieta apenas em alimentos de origem animal, como carnes e aves.[109] No fígado, a beta-alanina é produzida a partir da uracila e timina, sendo o produto final da degradação dessas substâncias.[56]

Os estudos envolvendo beta-alanina são recentes, sendo que o primeiro ensaio clínico com humanos com essa substância foi publicado em 2006. Nos últimos anos, a beta-alanina se tornou um dos ingredientes mais estudados e utilizados na nutrição esportiva, tanto em fórmulas pré-treinamento quanto em suplementos diários e para recuperação muscular.[22,41,99,109]

Embora evidências científicas indiquem melhora da *performance* física após a suplementação com esse aminoácido, a beta-alanina *per si* apresenta propriedades ergogênicas limitadas.[109] Interessantemente, a beta-alanina é precursora de carnosina, um dipeptídeo com diversas funções biológicas, entre elas a capacidade de tamponar prótons intracelulares, atenuando a acidose muscular e, por consequência, o desenvolvimento de fadiga.[22,41,99,109]

O acúmulo de íons H^+ (prótons) decorrentes da dissociação de ácidos carboxílicos, como o ácido láctico, que ocorre naturalmente durante as reações glicolíticas, é considerado como uma das principais causas de fadiga em exercícios de alta intensidade e curta duração (em que há predomínio dos sistemas energéticos creatina-fosfato e glicolítico).[35,47,61] Nesse cenário, estratégias capazes de atenuar a acidose celular, com destaque para a suplementação com beta-alanina, teriam potencial ergogênico.[35,109]

É recomendada a administração de beta-alanina para indivíduos engajados em atividades com duração de 60 a 240 segundos, como no exercício resistido. Em atividades com duração inferior a 60 segundos, a suplementação com esse aminoácido não é recomendada, tendo em vista que a acidose muscular não é um fator limitante nesses tipos de exercício. Salienta-se que, embora a beta-alanina seja comumente administrada em exercícios com caráter anaeróbio, há evidências sugerindo efeito ergogênico dessa intervenção também em atividades aeróbias.[109] Entretanto, os estudos referentes ao uso de beta-alanina para atletas de *endurance* são controversos, tendo em vista que há possibilidade de redução da capacidade aeróbia após intervenção com esse aminoácido.[65]

Evidências demonstram que doses de 4 a 6 g/dia de beta-alanina, durante quatro semanas, elevam as concentrações de carnosina em 64% no músculo esquelético, comparados aos valores basais,[56] sendo que com dez semanas de suplementação esse aumento ultrapassa 80%.[59] Vale ressaltar que há uma intensa variabilidade individual, que distingue os indivíduos entre os que respondem muito (*high responders*) e os que respondem pouco (*low responders*) à suplementação com beta-alanina, podendo promover variação de 15 a 55% no aumento de carnosina muscular durante 5 a 6 semanas de intervenção.[3] Possivelmente, o valor basal de carnosina muscular e a composição das fibras musculares contribuem para a variabilidade entre indivíduos.[109]

Considerando que alimentos de origem animal são fontes de beta-alanina, é compreensível que indivíduos onívoros apresentem maior conteúdo de carnosina muscular quando comparados com

vegetarianos e, nesse contexto, que o aumento de carnosina seja superior no músculo esquelético de vegetarianos e veganos, comparados a onívoros, após a suplementação com beta-alanina.[109]

Adicionalmente, as concentrações musculares de carnosina tendem a ser superiores em homens do que em mulheres[71] e a declinar com o envelhecimento, especialmente em decorrência da redução do consumo de fontes de beta-alanina nesse grupo populacional.[43,62]Quanto ao nível de atividade física, evidências indicam que, treinados ou sedentários, indivíduos suplementados com beta-alanina respondem de forma similar, no que se refere à melhora de desempenho.[41] Independente das características individuais, os estudos demonstram que a suplementação com beta-alanina aumenta as concentrações musculares de carnosina, seja em maior ou menor proporção, exercendo, portanto, um efeito ergogênico em exercícios de alta intensidade e curta duração.[109]

Glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante do organismo humano, entretanto, é considerada como um aminoácido condicionalmente indispensável. Em determinadas situações, como na sepse, a síntese endógena de glutamina não é capaz de suprir a demanda orgânica.[36]

Exercícios físicos prolongados e exaustivos reduzem a concentração plasmática e tecidual de glutamina.[24,91,96] No entanto, essa diminuição não atinge valores críticos (glutaminemia < 400 µmol/L), logo, é possível que essa redução não comprometa a funcionalidade do sistema imune, bem como não aumente o risco de infecções do trato respiratório superior (ITRS). Desse modo, a suplementação com glutamina para atletas que buscam imunomodulação e redução da incidência de ITRS não apresenta suporte científico suficiente para sustentar tal prática.[110]

Entretanto, a glutamina apresenta diversas outras funções biológicas, além do seu papel imunomodulador, que poderiam ser de interesse na Nutrição Esportiva, como: (i) potencial glicogênico, tendo influência significativa nos processos de geração de energia (ciclo de Krebs e gliconeogênese),[5,32,36] (ii) estímulo à síntese de glicogênio por meio da ativação da enzima glicogênio sintase,[16,111](iii) transporte de amônia interórgãos, evitando o acúmulo deste metabólito tóxico,[5,32] (iv) atenuação da lesão muscular,[91] (v) papel antioxidante indireto via aumento da síntese de glutationa,[67] entre outras funções. Com base nessas atribuições, a suplementação com glutamina tem sido estudada nos mais diversos contextos, como no retardo do desenvolvimento de fadiga.[32] Ressalta-se, porém, que as comprovações científicas são, ainda, inconclusivas, não dando suporte para suplementação com glutamina para atletas.

Aminoácidos de cadeia ramificada (ACR)

Os ACR (Figura 55.2) são nutrientes indispensáveis, visto que o seu consumo dietético diário é essencial. Nas proteínas de alto valor biológico, esses aminoácidos normalmente representam 50% do conteúdo de aminoácidos indispensáveis. Nesse contexto, esses aminoácidos raramente estão em quantidades limitantes na dieta.[95,98]

De forma contrária à maioria dos aminoácidos, os ACR são oxidados primariamente no músculo esquelético, sendo a taxa de oxidação da leucina superior à dos aminoácidos isoleucina e valina.[108]O sistema enzimático que catalisa a transaminação desses aminoácidos – aminotransferase de ACR (ATACR) predomina no tecido muscular, enquanto o complexo enzimático desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR) está em maior concentração no tecido hepático e catalisa a descarboxilação oxidativa dos cetoácidos de cadeia ramificada (produtos da ação enzimática da ATACR).[95]

A suplementação com ACR no exercício físico fundamenta-se no potencial anabólico desses aminoácidos, em especial a leucina, por meio da ativação de vias específicas associadas à síntese proteica, tal como a via da mTOR (*mammalian target of rapamycin* – proteína-alvo da rapamicina em mamíferos).[95,98,108] Adicionalmente, os ACR podem ser convertidos endogenamente em outros aminoácidos, como a glutamina e a alanina. Nesse cenário, indiretamente, os ACR apresentam ação imunomoduladora e antioxidante.[95,108]

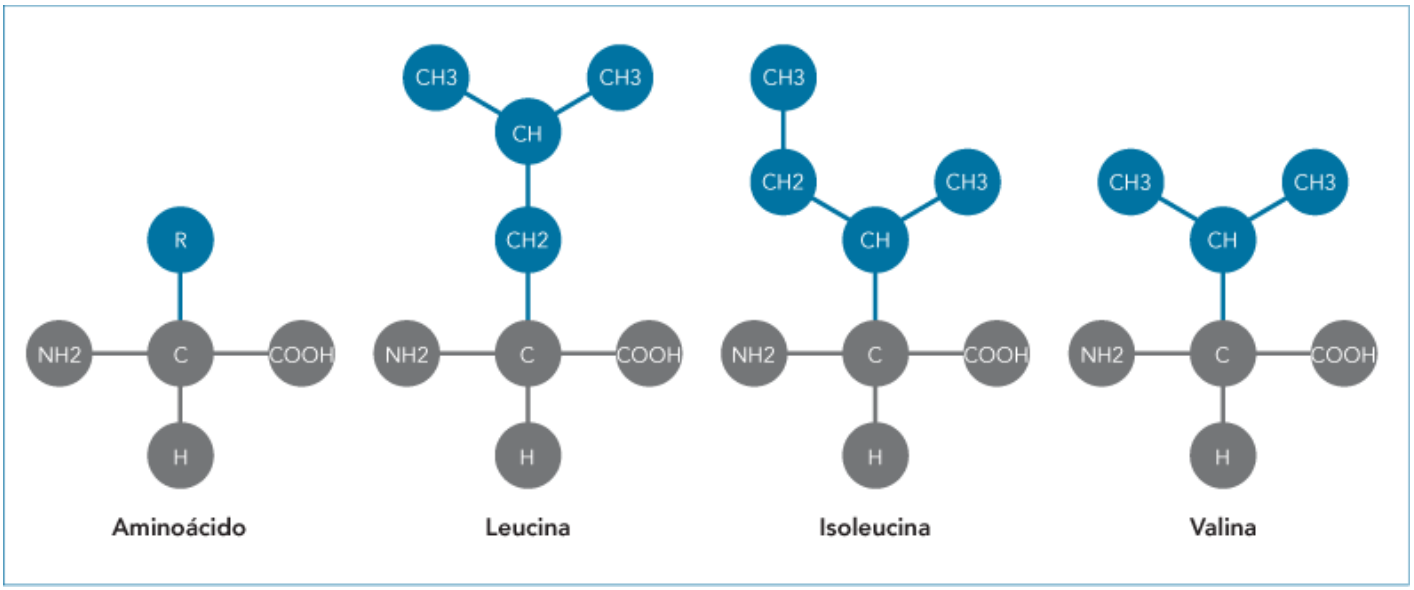


FIGURA 55.2 Comparação entre a estrutura de um aminoácido convencional e a estrutura de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) – leucina, isoleucina e valina.

Evidências científicas indicam que a ingestão de suplementos com proteínas intactas, como *whey protein* e caseína, é mais eficiente em induzir a síntese proteica do que a ingestão de aminoácidos isolados, como os ACR. Logo, se o intuito for promover a síntese proteica muscular, o mais interessante é a suplementação com proteínas que contemplem quantidades significativas de ACR, e não a suplementação com ACR isolados.[63]

Os ACR são, também, frequentemente administrados com o intuito de atenuar o desenvolvimento de fadiga central. A hipótese da fadiga central determina que alterações na síntese de neurotransmissores, como aumento na síntese de serotonina e redução na síntese de dopamina, culminam em um estado de cansaço, sono e letargia, prejudicando a *performance* física. Os mecanismos que poderiam desencadear o aumento da síntese de serotonina são: (i) o aumento plasmático do seu precursor, o triptofano livre (não associado à albumina), (ii) a redução plasmática de aminoácidos neutros, como os ACR, que competem com o triptofano para adentrar o sistema nervoso central (SNC) e (iii) o aumento de ácidos graxos livres no plasma que competem com o triptofano pela ligação com a albumina, aumentando o conteúdo plasmático de triptofano livre.[11,13-15,26,27,33,45,46,75,101,102,112,117]

Durante o exercício físico exaustivo há aumento da captação muscular de ACR, reduzindo a concentração plasmática desses aminoácidos. Além disso, há aumento de ácidos graxos livres no plasma em decorrência do processo de lipólise. Ambas as situações repercutem em aumento da concentração de triptofano livre no plasma e da síntese de serotonina.[11,75,80] Embora a hipótese da fadiga central seja mais estudada em exercícios de *endurance*, evidências indicam aumento da razão plasmática triptofano livre/ACR e da concentração cerebral de serotonina também em exercícios de alta intensidade e curta duração.[25,28,32]

O objetivo da suplementação com ACR seria de aumentar a concentração plasmática desses aminoácidos, atenuando a síntese de serotonina, entretanto diversos estudos falharam em apresentar efeitos positivos dessa intervenção. Adicionalmente, a administração de ACR aumenta a síntese de amônia, um metabólito tóxico vinculado ao desenvolvimento de fadiga.[11,25,66,70,106,112,115] Finalmente, é válido salientar que a hipótese da fadiga central não é completamente elucidada na literatura e diversos estudos não comprovam que o aumento da síntese de serotonina seja crucial para a redução do desempenho físico.[32,74,81,86,106,112]

Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é uma purina lipossolúvel que pertence à família metilxantina, sendo conhecida como um alcaloide natural encontrado em sementes, nozes e folhas de mais de 63 espécies de plantas. As suas fontes dietéticas, como chás, café, chocolate e bebidas esportivas, normalmente fornecem de 30 a 100 mg de cafeína por porção.[42,49] Essa purina é rapidamente absorvida no intestino após a sua ingestão

oral, sendo que as ações da cafeína se iniciam após 15 a 45 minutos da sua ingestão, e o pico plasmático dessa substância ocorre dentro de 1 hora posteriormente à sua administração.[68]

A cafeína, quando suplementada em doses baixas e moderadas (~ 3 a 6 mg por kg de peso corporal), apresenta efeito ergogênico para atletas bem treinados. Esse efeito é superior ao apresentado após consumo de café. A suplementação com essa substância é indicada para atletas de esportes de *endurance*, com duração superior a 5 minutos, como ciclismo, corrida e natação. Pode, também, ser indicada para atletas de esportes de equipe e exercícios intermitentes, como futebol e rugby, mas não para exercícios resistidos.[49] É válido salientar que a cafeína aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica, além de apresentar diversos efeitos metabólicos, hormonais e psicológicos, como aumento da vigilância, podendo causar insônia e cefaleia.[49]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As necessidades nutricionais de atletas são diferentes das necessidades de indivíduos sedentários ou pouco ativos e, desse modo, o acompanhamento nutricional deve ser diferenciado para esse grupo populacional. Além disso, a conduta nutricional também é influenciada pela modalidade esportiva, duração, frequência e intensidade do exercício, bem como por peculiaridades do atleta. Logo, o nutricionista – profissional capacitado para a elaboração de dietas – deve estar atento a todas essas variáveis no momento da elaboração do plano alimentar, no intuito de promover/manter a saúde e favorecer a melhora de *performance*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ainsworth B, Haskell W, Whitt M, Irwin M, Swartz A, Strath S, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sport Exerc. 2000;32(9):498-504.
2. Amorim A, Tirapegui J. Minerais na atividade física: cálcio, magnésio, ferro, zinco e cobre. In: Nutrição, Metabolismo e Suplementação na Atividade Física. São Paulo: Atheneu; 2012.
3. Baguet A, Reyngoudt H, Pottier A, Everaert I, Callens S, Achten E, et al. Carnosine loading and washout in human skeletal muscles. J Appl Physiol [Internet]. 2009;106(3):837-42. Disponível em: http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/japplphysiol.91357.2008. Acesso em: 18 nov. 2019.
4. Barnett C, Hinds M, Jenkins D. Effects of oral creatine supplementation on multiple sprint cycle performance. Aust J Sci Med Sport. 1996;28(1):35-9.
5. Bassini-Cameron A, Monteiro A, Gomes A, Werneck-de-Castro J, Cameron L. Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. Br J Sport Med [Internet]. 2008;42(4):260-6. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984189. Acesso em: 18 nov. 2019.
6. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, A C-J, Morley J, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE study group. JAMDA. 2013;14:542-59.
7. Berg A, Müller H, Rathmann S, Deibert P. The gastrointestinal system – an essential target organ of the athlete's health and physical performance. Exerc Immunol Rev. 1999;5:78-95.
8. Birch R, Noble D, Greenhaff P. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1994;69(3):268-76.
9. Bivona J, Patel S, Vajdy M. Induction of cellular and molecular Immunomodulatory pathways by vitamin E and vitamin C. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(12):1539-51.
10. Blomstrand E. Amino acids and central fatigue. Amino Acids. 2001;20(1):25-34.
11. Borack MS, Reidy PT, Husaini SH, Markofski MM, Deer RR, Richison AB, et al. Soy-Dairy Protein Blend or Whey Protein Isolate Ingestion Induces Similar Postexercise Muscle Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 Signaling and Protein Synthesis Responses in Older Men. J Nutr [Internet]. 2016;146(12):2468-75. Disponível em: http://jn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/jn.116.231159. Acesso em: 18 nov. 2019.
12. Blomstrand E, Celsing F, Newsholme EA. Changes in plasma concentrations of aromatic and branched - chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. Acta Physiol Scand. 1988;133:115-21.
13. Blomstrand E, Hassmén P, Ek S, Ekblom B, Newsholme EA. Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceveid exertion during exercise. Acta Physiol Scand. 1997;159:41-9.
14. Blomstrand E, Møller K, Secher N, Nybo L. Effect of carbohydrate ingestion on brain exchange of amino acids during sustained exercise in human subjects. Acta Physiol Scand. 2005;185(3):203-9.
15. Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme EA. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. Acta Physiol Scand. 1989;136:473-81.
16. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, Patel A, Simeoni M, Rennie MJ, et al. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. J Appl Physiol [Internet]. 1999;86(6):1770-7. Disponível

em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368336. Acesso em: 18 nov. 2019.
17. Brosnan J, Brosnan M. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. Annu Rev Nutr. 2007;27:241-61.
18. Brosnan M, Brosnan J. Renal Arginine Metabolism. J Nutr. 2004;134:2791-5S.
19. Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. Sport Med. 1993;15(4):242-57.
20. Burke LM, Hawley JA, Wong SHS, Jeukendrup AE. Carbohydrates for training and competition. J Sports Sci. 2011;29(SUPPL. 1).
21. Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017;9(11).
22. Caruso J, Charles J, Unruh K, Giebel R, Learmonth L, Potter W. Ergogenic effects of β-alanine and carnosine: Proposed future research to quantify their efficacy. Nutrients. 2012;4(7):585-601.
23. Casazza GA, Tovar AP, Richardson CE, Cortez AN, Davis BA. Energy Availability, Macronutrient Intake , and Nutritional Supplementation for Improving Exercise Performance in Endurance Athletes. Curr Sports Med Rep. 2018;17(6):215-23.
24. Castell L, Poortmans J, Leclercq R, Brasseur M, Duchateau J, Newsholme E. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. Eur J Appl Physiol. 1997;75:47-53.
25. Chang CK, Chien KMC, Chang JH, Huang MH, Liang YC, Liu TH. Branched-chain amino acids and arginine improve performance in two consecutive days of simulated handball games in male and female athletes: A randomized trial. PLoS One. 2015;10(3):1-13.
26. Chaouloff F, Kennett GA, Serrurrier B, Merino D, Curzon G. Amino Acid Analysis Demonstrates that Increased Plasma Free Tryptophan Causes the Increase of Brain Tryptophan During Exercise in the Rat. J Neurochem. 1986;46(5):1647-50.
27. Chaouloff F, Laude D, Guezennec Y, Elghozi JL. Motor Activity Increases Tryptophan, 5-Hydroxyindoleacetic Acid, and Homovanillic Acid in Ventricular Cerebrospinal Fluid of the Conscious Rat. J Neurochem. 1986;46(4):1313-6.
28. Chen I-F, Wu H-J, Chen C-Y, Chou K-M, Chang C-K. Branched-chain amino acids, arginine, citrulline alleviate central fatigue after 3 simulated matches in taekwondo athletes: a randomized controlled trial. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 2016;13(1):28. Disponível em: http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-016-0140-0. Acesso em: 18 nov. 2019.
29. Coelho-Ravagnani C de F, Melo FCL, Ravagnani FCP, Burini FHP, Burini RC. Estimativa do equivalente metabólico (MET) de um protocolo de exercícios físicos baseada na calorimetria indireta. Rev Bras Med do Esporte [Internet]. 2013;19(2):134-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922013000200013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 18 nov. 2019.
30. Cooke W, Grandjean P, Barnes W. Effect of oral creatine supplementation on power output and fatigue during bicycle ergometry. J Appl Physiol. 1995;78(2):670-3.
31. Coqueiro A, Godois A, Raizel R, Tirapegui J. Creatina como antioxidante em estados metabólicos envolvendo estresse oxidativo. Rev Bras Prescrição e Fisiol do Exerc. 2017;11(64).
32. Coqueiro A, Raizel R, Bonvini A, Hypólito T, Godois A, Pereira J, et al. Effects of Glutamine and Alanine Supplementation on Central Fatigue Markers in Rats Submitted to Resistance Training. Nutrients. 2018;10(2).
33. Cordeiro LMS, Guimarães JB, Wanner SP, La Guardia RB, Miranda RM, Marubayashi U, et al. Inhibition of tryptophan hydroxylase abolishes fatigue induced by central tryptophan in exercising rats. Scand J Med Sci Sport. 2014;24(1):80-8.
34. Cozzolino S, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição, nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri: Manole; 2013.
35. Culbertson JY, Kreider RB, Greenwood M, Cooke M. Effects of Beta-alanine on muscle carnosine and exercise performance: A review of the current literature. Nutrients. 2010;2(1):75-98.
36. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. J Cell Physiol. 2005;204(2):392-401.
37. Dangin M, Guillet C, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Bouteloup-Demange C, Reiffers-Magnani K, et al. The Rate of Protein Digestion affects Protein Gain Differently during Aging in Humans. J Physiol [Internet]. 2003;549(2):635-44. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2002.036897. Acesso em: 18 nov. 2019.
38. da Rocha Romero AB, da Silva Lima F, Colli C. Mg status in inflammation, insulin resistance, and associated conditions. Nutrire [Internet]. 2017;42(1):6. Disponível em: http://nutrirejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41110-017-0031-4. Acesso em: 18 nov. 2019.
39. Delanghe J, De Slypere J, De Buyzere M. Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. Clin Chem. 1989;35:1802-3.
40. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12:533-8.
41. De Salles Painelli V, Saunders B, Sale C, Harris RC, Solis MY, Roschel H, et al. Influence of training status on high-intensity intermittent performance in response to β-Alanine supplementation. Amino Acids. 2014;46(5):1207-15.
42. Duchan E, Patel N, Feucht C. Energy drinks: a review of use and safety for athletes. Phys Sport Med. 2010;38:171-9.
43. Everaert I, Mooyaart A, Baguet A, Zutinic A, Baelde H, Achten E, et al. Vegetarianism, female gender and increasing age, but not CNDP1 genotype, are associated with reduced muscle carnosine levels in humans. Amino Acids. 2011;40(4):1221-9.
44. Febbraio M, Flanagan T, Snow R, Zhao S, Carey M. Effect of creatine supplementation on intramuscular TCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans. Acta Physiol Scand. 1995;155(4):387-95.

45. Fernstrom JD. 4th Amino Acid Assessment Workshop Branched-Chain Amino Acids and Brain Function. 2005;(10):1539-46.
46. Fernstrom JD. Dietary amino acids and brain function. J Am Diet Assoc [Internet]. 1994;94(1):71-7. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677921. Acesso em: 18 nov. 2019.
47. Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2012;13(1):218. Disponível em: http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-13-218. Acesso em: 18 nov. 2019.
48. Gastin P. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. Sport Med. 2001;31(10):725-41.
49. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 2010;7(1):5. Disponível em: http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-7-5. Acesso em: 18 nov. 2019.
50. Gomes M, Guerra I, Rogero M, Tirapegui J. Hidratação no esporte. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
51. Gomes M, Guerra I, Tirapegui J. Carboidratos e atividade física. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
52. Greenhaff P, Casey A, Short A, Harris R, Soderlund K, Hultman E. Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. Clin Sci. 1993;84(5):565-71.
53. Gualano B. Suplementação de creatina. Barueri: Manole; 2014.
54. Harris R. Creatine in health, medicine and sport: an introduction to a meeting held at Downing College, University of Cambridge, July 2010. Amino Acids. 2011;40:1267-70.
55. Harris R, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. Clin Sci (Lond). 1992;83(3):367-74.
56. Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M, Boobis L, Coakley J, Kim HJ, et al. The absorption of orally supplied β-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. Amino Acids. 2006;30(3 SPEC. ISS.):279-89.
57. Heaton LE, Davis JK, Rawson ES, Nuccio RP, Witard OC, Stein KW, et al. Selected In-Season Nutritional Strategies to Enhance Recovery for Team Sport Athletes: A Practical Overview. Sport Med. 2017;47(11):2201-18.
58. Hernandez AJ, Nahas RM. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: Comprovação de ação ergogênica potenciais riscos para a saúde. Rev Bras Med do Esporte. 2009;15(3 SUPPL.):3-12.
59. Hill CA, Harris RC, Kim HJ, Harris BD, Sale C, Boobis LH, et al. Influence of β-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. Amino Acids. 2007;32(2):225-33.
60. Hirabara SM, Pithon-Curi TC, Curi R. Introdução à fisiologia do exercício. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
61. Hobson RM, Saunders B, Ball G, Harris RC, Sale C. Effects of β-alanine supplementation on exercise performance: A meta-analysis. Amino Acids. 2012;43(1):25-37.
62. Jäger R, Harris R, Purpura M, Francaux M. Comparison of new forms of creatine in raising plasma creatine levels. J Int Soc Sports Nutr. 2007;4(17).
63. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2017;14(20):1-25.
64. Jeukendrup A. A Step Towards Personalized Sports Nutrition: Carbohydrate Intake During Exercise. Sport Med. 2014;44:S25–33.
65. Jordan T, Lukaszuk J, Misic M, Umoren J. Effect of beta-alanine supplementation on the onset of blood lactate accumulation (OBLA) during treadmill running: Pre/post 2 treatment experimental design. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 2010;7(1):20. Disponível em: http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-7-20. Acesso em: 18 nov. 2019.
66. Kim D-H, Kim S-H, Jeong W-S, Lee H-Y. Effect of BCAA intake during endurance exercises on fatigue substances, muscle damage substances, and energy metabolism substances. J Exerc Nutr Biochem [Internet]. 2013;1721(7):169–80. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5717/jenb.2013.17.4.169. Acesso em: 18 nov. 2019.
67. Leite J, Raizel R, Hypólito T, Rosa T, Cruzat V, Tirapegui J. L-glutamine and L-alanine supplementation increase glutamine-glutathione axis and muscle HSP-27 in rats trained using a progressive high-intensity resistance exercise. Appl Physiol Nutr Metab [Internet]. 2016;41(8):842-9. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27447686. Acesso em: 18 nov. 2019.
68. Lisko J, Lee G, Kimbrell J, Rybak M, Valentin-Blasini L, Watson C. Caffeine Concentrations in Coffee, Tea, Chocolate, and Energy Drink Flavored E-liquids. Nicotine Tob Res. 2017;19(4):484-92.
69. Lukaszuk J, Robertson R, Arch J, Moore G, Yaw K, Kelley D, et al. Effect of creatine supplementation and a lacto-ovo-vegetarian diet on muscle creatine concentration. Int J Sport Exerc Metab. 2002;12:336-48.
70. MacLean DA, Graham TE, Saltin B. Stimulation of muscle ammonia production during exercise following branched-chain amino acid supplementation in humans. J Physiol. 1996;493 Pt 3:909-22.
71. Mannion AF, Jakeman PM, Dunnett M, Harris RC, Willan PLT. Carnosine and anserine concentrations in the quadriceps femoris muscle of healthy humans. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1992;64(1):47-50.
72. Mcdonald CK, Ankarfeldt MZ, Capra S, Bauer J, Raymond K, Heitmann BL. Lean body mass change over 6 years is associated with dietary leucine intake in an older Danish population. Br J Nutr. 2016;115(9):1556-62.

73. McKenna M, Morton J, Selig S, Snow R. Creatine supplementation increases muscle total creatine but not maximal intermittent exercise performance. J Appl Physiol. 1999;87(6):2244-52.
74. Meeusen R, Thorré K, Chaouloff F, Sarre S, De Meirleir K, Ebinger G, et al. Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. Brain Res. 1996;740(1-2):245-52.
75. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF. Central fatigue: The serotonin hypothesis and beyond. Sport Med. 2006;36(10):881-909.
76. Meyer NL, Manore MM, Helle C. Nutrition for winter sports. J Sports Sci. 2011;29(SUPPL. 1).
77. Moore DRD, Robinson MJM, Fry JLJ, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. Am J Clin Nutr [Internet]. 2009;89(1):161-8. Available from: http://ajcn.nutrition.org/content/89/1/161.short
78. Moses FM. The Effect of Exercise on the Gastrointestinal Tract. Sport Med. 1990;9(3):159-72.
79. Nakaya Y, Suzuki M, Uehara M, Katsumata S, Suzuki K, Sakai K, et al. Absence of negative feedback on intestinal magnesium absorption on excessive magnesium administration in rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) [Internet]. 2009;55(4):332-7. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763034. Acesso em: 18 nov. 2019.
80. Newsholme EA, Blomstrand E. Branched-Chain Amino Acids and Central Fatigue. J Nutr. 2006;136:274S-276S.
81. Pannier JL, Bouckaert JJ, Lefebvre RA. The antiserotonin agent pizotifen does not increase endurance performance in humans. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1995;72(1):175-8.
82. Panza VP, Coelho MSPH, Di Pietro PF, Assis MAA De, Vasconcelos FDAG De. Consumo alimentar de atletas: reflexões sobre recomendações nutricionais, hábitos alimentares e métodos para avaliação do gasto e consumo energéticos. Rev Nutr. 2007;20(6):681-92.
83. Pennings B, Boirie Y, Senden JMG, Gijsen AP, Kuipers H, Van Loon LJC. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. Am J Clin Nutr. 2011;93(5):997-1005.
84. Phillips SM. A brief review of critical processes in exercise-induced muscular hypertrophy. Sport Med. 2014;44(SUPPL.1):71-7.
85. Phillips SM. Nutrient-rich meat proteins in offsetting age-related muscle loss. Meat Sci [Internet]. 2012;92(3):174-8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.04.027. Acesso em: 18 nov. 2019.
86. Piacentini MF, Meeusen R, Buyse L, de Schutter G, de Meirleir K. No effect of a selective serotonergic/noradrenergic reuptake inhibitor on endurance performance. Eur J Sport Sci. 2002;2(6):37-41.
87. Poortmans JR, Carpentier A, Jr AL. Protein turnover, amino acid requirements and recommendations for athletes and active populations. Brazilian J Med Biol Res. 2012;45:875-90.
88. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. J Acad Nutr Diet. 2016;116:501-28.
89. Potgieter S. Sport nutrition: A review of the latest guidelines for exercise and sport nutrition from the American College of Sport Nutrition, the International Olympic Committee and the International Society for Sports Nutrition. S Afr J Clin Nutr. 2013;26(1):6-16.
90. Raizel R, Godois A da M, Coqueiro AY, Voltarelli FA, Fett CA, Tirapegui J, et al. Pre-season dietary intake of professional soccer players. Nutr Health [Internet]. 2017;(October):026010601773701. Disponível em: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0260106017737014. Acesso em: 18 nov. 2019.
91. Raizel R, Leite JSM, Hypólito TM, Coqueiro AY, Newsholme P, Cruzat VF, et al. Determination of the anti-inflammatory and cytoprotective effects of l-glutamine and l-alanine, or dipeptide, supplementation in rats submitted to resistance exercise. Br J Nutr. 2016;116(3).
92. Rawson E, Clarkson P. Scientifically Debatable: Is Creatine Worth Its Weight? Gatorade Sport Sci Exch. 2004;16(4):1-6.
93. Ribeiro S, Melo C, Urasaki R, Scagliusi F, Tirapegui J. Gasto energético e atividade física. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade Física. São Paulo: Atheneu; 2012.
94. Rogero M, Ribeiro S, Mendes R, Melo C, Tirapegui J. Vitaminas e atividade física. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
95. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. Rev Bras Ciências Farm. 2008;44(4):563-75.
96. Rogero M, Tirapegui J, Pedrosa R, de Castro I, de Oliveira Pires I. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. Nutrition. 2006;22(5):564-71.
97. Rogerson D. Vegan diets: practical advice for athletes and exercisers. J Int Soc Sports Nutr. 2017;14(36):1-15.
98. Rossi L, Turapegui J. Aminoácidos de cadeia ramificada e atividade física. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
99. Saunders B, De Salles Painelli V, De Oliveira LF, Da Eira Silva V, Da Silva RP, Riani L, et al. Twenty-four Weeks of β-Alanine Supplementation on Carnosine Content, Related Genes, and Exercise. Med Sci Sports Exerc. 2017;49(5):896-906.
100. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. Scientifica (Cairo). 2017;2017.
101. Skeie B, Kvetan V, Gil KM, Rothkopf MM, Newsholme EA, Askanazi J. Branch-chain amino acids: their metabolism and clinical utility. Crit Care Med [Internet]. 1990;18(June):549-71.
102. Smriga M, Kameishi M, Tanaka T, Kondoh T, Torii K. Preference for a solution of branched-chain amino acids plus glutamine and arginine correlates with free running activity in rats: Involvement of serotonergic-dependent processes of

lateral hypothalamus. Nutr Neurosci. 2002;5(3):189-99.
103. Snow R, Murphy R. Factors influencing creatine loading into human skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev. 2003;31(3):154-8.
104. Spillane M, Schoch R, Cooke M, Harvey T, Greenwood M, Kreider R, et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. J Int Soc Sports Nutr. 2009;6:1-14.
105. Stellingwerff T, Cox GR. Systematic review: Carbohydrate supplementation on exercise performance or capacity of varying durations. Appl Physiol Nutr Metab. 2014;39:998-1011.
106. Strüder H, Hollmann W, Platen P, Donike M, Gotzmann A, Weber K. Influence of Paroxetine, Branched-Chain Amino Acids and Tyrosine on Neuroendocrine System Responses and Fatigue in Humans. Horm Metab Res [Internet]. 1998;30(04):188-94. Disponível em: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-978864. Acesso em: 18 nov. 2019.
107. Tirapegui J, Rossi L, Rogero M. Proteínas e atividade física. In: Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
108. Torres-leal FL, Vianna D, Fullin G, Teodoro R, Torres-leal FL, Tirapegui J. Protein synthesis regulation by leucine Protein synthesis regulation by leucine. 2010;46(November 2015):2-9.
109. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Stout JR, Hoffman JR, Wilborn CD, Sale C, et al. International society of sports nutrition position stand: Beta-Alanine. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 2015;12(1):30. Disponível em: http://www.jissn.com/content/12/1/30. Acesso em: 18 nov. 2019.
110. Tritto ACC, Amano MT, Cillo ME De, Oliveira VA, Mendes SH, Yoshioka C, et al. Effect of rapid weight loss and glutamine supplementation on immunosuppression of combat athletes : a double-blind , placebo-controlled study. 2018;14(1):83-92.
111. Varnier M, Leese G, Thompson J, Rennie M. Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. Am J Physiol [Internet]. 1995;269(2):E309-15. Disponível em: http://ajpendo.physiology.org/content/269/2/E309.abstract. Acesso em: 18 nov. 2019.
112. Verger P, Aymard P, Cynobert L, Anton G, Luigi R. Effects of administration of branched-chain amino acids vs. glucose during acute exercise in the rat. Physiol Behav. 1994;55(3):523-6.
113. Vissers MCM, Carr AC, Pullar JM, Bozonet SM. The Bioavailability of Vitamin C from Kiwifruit [Internet]. 1st ed. Vol. 68, Advances in Food and Nutrition Research. Elsevier Inc.; 2013. p. 125-47. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-394294-4.00007-9. Acesso em: 18 nov. 2019.
114. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. Amino Acids. 2011;40(5):1271-96.
115. Watson P, Shirreffs SM, Maughan RJ. The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. Eur J Appl Physiol. 2004;93(3):306-14.
116. Weglicki WB. Hypomagnesemia and Inflammation: Clinical and Basic Aspects. Annu Rev Nutr [Internet]. 2012;32(1):55-71. Disponível em: http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-071811-150656. Acesso em: 18 nov. 2019.
117. Weicker H, Struder HK. Influence of exercis on serotonergic neuromeodulation in the brain. J Amin Acids. 2001;20:35-47:35.
118. Yang Y, Breen L, Burd NA, Hector AJ, Churchward-Venne TA, Josse AR, et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. Br J Nutr. 2012;108(10):17808.

CAPÍTULO **56**

Nutrientes e dietas vegetarianas

Neuza Maria Miranda dos Santos
Maritsa Carla de Bortoli
Silvia M. Franciscato Cozzolino

INTRODUÇÃO

A alimentação, para além da necessidade de promoção e manutenção da saúde, configura-se como um ato essencialmente político e social. A seleção de alimentos e a busca de nutrientes, em grande parte, está circunscrita a segmentos ligados a profissionais da área de saúde e nutrição. Temas relativos à alimentação, nutrição e saúde encontram-se na ordem do dia, com debates acalorados na imprensa em geral, especializada e nas mídias sociais. Ganha corpo e vulto, atualmente, uma discussão acerca de práticas dietéticas, ditas "não convencionais", espraiando-se na população mais bem informada, intelectualizada, principalmente a universitária. Emergências de ordem ambiental, no mundo inteiro, criam novas disposições para a sua compreensão e para a pesquisa científica voltada para propostas de sistemas alimentares, que vem repercutindo nas posições oficiais de órgãos de saúde e associações dietéticas nacionais e internacionais, com relação à prática do vegetarianismo bem como de suas variações.[9,104]

De acordo com Whorton,[144] o vegetarianismo se desenvolveu sob fortes influências morais e sociais, advindas de seitas e religiões orientais, particularmente, no século XIX, firmando-se no século XX, sendo que, naquele primeiro período, milhares de jovens estudantes universitários migraram do movimento estudantil e da contracultura e foram atraídos para o aprendizado de estilos de vida alternativos e práticas alimentares não convencionais, de natureza exótica, como foi o caso da macrobiótica*, tendo sido denominados "novos vegetarianos", diferenciando-os, assim, dos vegetarianos tradicionais.[18]

Foster e Samman (2015)[41] consideram que há um corpo considerável de relatórios de informações científicas sobre os benefícios à saúde proporcionados pela observância de práticas dietéticas vegetarianas. Diversas posições oficiais das principais associações dietéticas internacionais, como a americana e a canadense,[3,4,29,85,91] concluíram que as dietas vegetarianas "planejadas adequadamente" são saudáveis e podem trazer benefícios na prevenção e no tratamento de doenças. Por outro lado, diversos estudos reconhecem que as dietas à base de plantas contêm menos ácidos graxos saturados e colesterol, e mais folato, fibras e fitoquímicos do que as dietas onívoras.[29,104]

Para fins de sistematização, Rajaram e Sabaté (2008)[109]propuseram a existência de três dimensões atuais para o estudo do vegetarianismo ou dietas baseadas nos vegetais:

1. A primeira e a mais tradicional lida com a adequação nutricional das dietas vegetarianas e o estado de saúde dos adeptos.
2. A segunda dimensão do estudo das dietas vegetarianas é o seu papel na prevenção e no tratamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e câncer.
3. A terceira dimensão está relacionada ao aumento da compreensão e da conscientização da população e da comunidade científica a respeito do meio ambiente, no que tange às consequências da produção de alimentos e às implicações das seleções de alimentos sobre as mudanças climáticas.

A American Dietetic Association[3] definiu a nomenclatura associada ao vegetarianismo, conforme as especificações a seguir, para prevenir imprecisões na literatura:

- Vegetariano: indivíduo que subsiste total ou principalmente da sua dieta baseada em 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 carne.
- Vegetarianismo: prática dietética de vegetarianos; abstenção do consumo de carnes em geral, incluindo 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 nesses grupos reside em algum grau de restrição de alimentos de origem animal e, em menor proporção, 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 por religiões orientais 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 nos quais a adequação de nutrientes pode ser observada e, em cada caso, o estado nutricional do adepto pode ser diferente.

Os riscos e os benefícios de uma dieta ovolactovegetariana, contendo quantidades generosas de produtos lácteos e ovos, diferem bastante dos de uma dieta vegetariana estrita ou vegana, que não contém nenhum produto de origem animal.

Já se encontram bem descritos os diversos tipos de dietas vegetarianas e o perfil de nutrientes,[115] e muitos autores já destacam a importância das dietas vegetarianas no tratamento das DCNTs, apontando para a maior densidade de micronutrientes e fitoquímicos, dentre outros. Esse tema tem despertado grande interesse dos órgãos de saúde, principalmente pelo aumento dos índices de obesidade tanto na população infantil como na adulta. Em geral essas dietas levam à redução do consumo excessivo de calorias e de alimentos com adição de açúcar e gorduras saturadas, associadas ao aumento da ingestão de frutas e legumes.[32,36,138]

Por outro lado, observam-se atualmente publicações que abordam motivações e aspectos psicológicos envolvidos na adoção desses tipos de dietas.[117,118] Rosenfeld[117] destaca que, assim como variam as definições de vegetarianismo, também variam as motivações das pessoas ao adotarem uma dieta vegetariana. Entre as motivações mais comuns está a preocupação com animais, saúde, meio ambiente e religião.[117,118] Muitos vegetarianos relatam rejeição intrínseca à carne por considerarem-na repugnante. Pesquisas recentes, que classificaram os vegetarianos motivados por razões éticas ou de saúde, revelaram diferenças significativas entre esses dois grupos, de forma que os vegetarianos mais motivados eticamente são aqueles mais propensos a adotar esse tipo de dieta abruptamente, com repulsa à carne e ainda evitando uma gama mais ampla de produtos de origem animal.[117]

Muito embora os indivíduos onívoros exibam atitudes mais positivas em relação à carne do que os vegetarianos, tem-se observado em vários países uma redução na ingestão de carne por motivos similares aos mencionados pelos vegetarianos.[118]

Para os vegetarianos, os dois tipos mais comuns de motivação ética, em ordem de prevalência, incluem a preocupação com os animais (ou seja, direitos ou bem-estar dos animais), engajamento nos movimentos de ativismo em prol da libertação animal, e a preocupação com o meio ambiente.[117] Já os adeptos por razões de saúde possuem como motivação de saúde mais comum a promoção do bem-estar e a manutenção do peso.[117] 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 saúde.[123]

Os vegetarianos do tipo vegano apresentam restrições aos adeptos de outras vertentes por considerarem que as suas práticas são superiores e se coadunam melhor com as preocupações filosóficas, éticas e ambientais.

Uma nova denominação de prática vegetariana vem sendo estudada mais recentemente, assim, de acordo com Rosenfeld,[117]enquanto o veganismo constitui uma forma mais restritiva de vegetarianismo, existe uma forma menos restritiva, denominada "flexitarianismo", que vem se tornando o foco da pesquisa psicológica. Assim o "flexitarista" é um indivíduo que limita sua ingestão de carne, mas, ao mesmo tempo, pode incluí-la em sua dieta. As pessoas tendem a adotar uma dieta flexitariana por razões diferentes daquelas que adotariam uma dieta vegetariana estrita ou vegana, por exemplo. Enquanto os vegetarianos, do tipo veganos, são mais fortemente motivados por preocupações éticas em relação aos animais do que os flexitaristas, estes últimos tendem a ser motivados por questões de saúde ou ambientais.[117]

Os padrões alimentares vegetarianos têm apresentado variações. É possível reconhecer pessoas que reduzem substancialmente o consumo de carnes, renunciando a estas pelo menos três dias por semana (semivegetarianos), e aquelas que renunciam à carne apenas um ou dois dias por semana (semivegetarianos *light*). Semivegetarianos e semivegetarianos *light* apresentam razões diferentes para evitar o consumo de carnes, de modo que o aumento nas preferências por gosto e as preocupações com os direitos dos animais corresponderiam a chances maiores de pertencer à categoria semivegetariana mais restritiva.[117]

Em relação aos transtornos alimentares, os vegetarianos não diferem dos onívoros, independente do grau de restrição dietética. A prática do vegetarianismo está associada a atitudes mais saudáveis em relação aos alimentos. Quando comparados aos onívoros, estes são menos neofóbicos e mais abertos a experiências com novos alimentos, sendo que os veganos exibem menos distúrbios alimentares.[117] No entanto, novas evidências sugerem que o comportamento alimentar entre os vegetarianos é desordenado e multifacetado, assim, estes exibem mais comportamentos alimentares ortoréxicos – a fixação e/ou mesmo a obsessão na alimentação saudável – do que os onívoros, mas, de acordo com Barthels et al.,[11] o escore médio de ortorexia entre vegetarianos não excede o ponto de corte do diagnóstico patológico.

Os tipos de vegetarianos são, em geral, descritos pelos padrões específicos quanto ao uso de produtos animais (Quadro 56.1).

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 vantagens apregoadas do vegetarianismo no estilo de vida e na repercussão do estado de saúde de seus adeptos.

Existe atualmente grande oferta e variedade de produtos alimentícios para atender às demandas desse grupo da população. A indústria de alimentos está atenta a esse novo segmento, amplo e lucrativo, e responde com voracidade e intensidade para atender às necessidades desses consumidores. O uso mais frequente de dietas vegetarianas e veganas tem levado a uma maior disponibilidade de produtos especiais para vegetarianos e veganos em supermercados e restaurantes e a uma proliferação de livros, livros de receitas, blogs e sites dedicados a todas as facetas da vida vegetariana e vegana. A percepção pública das dietas vegetarianas e veganas mudou, pois deixou de ser utilizada apenas por uma pequena minoria de pessoas, por razões de saúde ou religiosas, passando a ter maior aceitação como uma escolha alimentar saudável e popular, mas ainda restrita ao segmento de adolescentes e jovens universitários.[87] Sociedades vegetarianas nacionais, além de especialistas da área de nutrição vegetariana (médicos e nutricionistas), contam com um público atento e receptivo para orientação alimentar e nutricional.[33,92,101,127,128,132]

QUADRO 56.1 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 veganos	Vegetais	Todos
	Lactovegetarianos	Vegetais, leite e derivados	Carnes e ovos
	Ovolactovegetarianos	Vegetais, leite e derivados e ovos	Carnes
	Semivegetarianos	Vegetais, leite e derivados e ovos (carnes brancas)	Carnes vermelhas
	Vegetarianos iogues (praticantes de ioga e religiões orientais)	Vegetais, leite e derivados e ovos (ovolactovegetarianos ou lactovegetarianos)	Carnes e/ou ovos
	Hare krishnas (seita hindu)	Vegetais, leite e derivados (lactovegetarianos)	Carne e ovos
Novos vegetarianos	Macrobióticos (filosofia oriental de origem japonesa)	Alimentos integrais, orgânicos, restrição líquida, alimentos orientais (*tamari*, *missô*, *shoyu*, *tofu* e algas marinhas), chás, algumas raízes, tubérculos e bulbos	Carnes, ovos e laticínios
	Frugívoros ou crudívoros	Frutas suculentas, frutas secas, sementes, mel, vegetais crus	Carnes, ovos e laticínios
	Flexitarianos (similar aos semiveganos)	Vegetais, leite e derivados, ovos (carnes brancas)	Carnes vermelhas
	Reducionistas de carne	Vegetais, leite e derivados e ovos (carnes brancas)	Inclui apenas quantidades limitadas de carne
	Pescovegetarianos	Vegetais, leite e derivados, ovos (peixe e frutos do mar são os únicos tipos de carne)	Carnes vermelhas e aves
	Frangovegetarianos	Vegetais, leite e derivados, ovos (as aves de quintal são os únicos tipos de carne)	Carnes vermelhas, peixes e frutos do mar

Fonte: elaborado com base nas referências.[41,104]

Estudos da prevalência desse tipo de prática dietética, em 2000, mostraram que aproximadamente 2,5% da população adulta dos Estados Unidos (4,8 milhões de pessoas) exibiam padrão alimentar vegetariano, ou seja, nunca comeram carne vermelha, peixe ou carne de aves. Pouco menos de 1% dessa amostra era de veganos. 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 vegano.[86]

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 vegetarianismo.[100]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.[123,124] 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 morais.[63]

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 pelo assunto vem se modificando por meio 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 cardiovasculares 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.[7,22,43,46,62,70,72,73,79,95,106,114,125]

Dietas vegetarianas oferecem muitas vantagens, incluindo ingestão mais baixa de gorduras saturadas, colesterol, proteína animal e mais elevadas de carboidratos complexos, fibras, magnésio, boro, folato, antioxidantes, como vitaminas C e E, carotenoides e fitoquímicos. Entretanto, praticantes da dieta vegana podem ter baixa ingestão de vitamina B12, vitamina D, cálcio, ferro, zinco e, ocasionalmente, riboflavina.[86]

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 nutrientes.[21]

A avaliação do estado nutricional de cada indivíduo necessita da estimativa da 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 das carências nutricionais.[12]

O volume de alimentos necessário para suprir as necessidades calóricas e de nutrientes pode ser maior com uma dieta vegetariana que com uma dieta onívora.[110]

HISTÓRICO

Dietas vegetarianas são promovidas e justificadas por seus apologistas, os quais usam argumentos anatomofisiológicos, médicos, políticos, econômicos, experimentais, morais e milenares.[51,82,95]

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.[57,144]

O movimento vegetariano sempre sofreu forte oposição, destacando-se Aristóteles entre os mais antigos opositores (384-322 a.C.). Os estoicos e os epicuristas também eram contrários à ideia.[57,144]

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 pitagoriana, a qual

instruía 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.[57,144]

Com a queda da cultura antiga, o ideal do vegetarianismo desapareceu, exceto em algumas ordens da igreja católica (beneditinos e trapistas).[57]

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 desenvolvidos.[144]

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.[57,144]

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.[57,144] Em 1850, o reverendo William Metcalfe, inspirado pelo rápido crescimento da sociedade vegetariana inglesa, criou a Sociedade Americana Vegetariana em Nova York.[57]

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 pão.[144]

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.[56,57,116] 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 York.[57]

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 cardiovasculares.[111] 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.[57,61,144]

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.[16,40,95,105,129]

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.[14,20,88,120]

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 56.1). 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.:[131] "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".[25]

Proteína

Os vegetarianos em geral obtêm proteínas 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 56.2).

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 digestibilidade.[59]

De acordo com Harper e Yoshimura,[59] 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.

QUADRO 56.2 Fatores que influenciam na biodisponibilidade das proteínas das dietas vegetarianas[1,75,89,90]

Fator dietético	Alimentos implicados	Efeitos na biodisponibilidade
Fibra (hemicelulose, celulose e lignina)	Sementes, farelos, cereais integrais, hortaliças	Aumento da excreção fecal de nitrogênio
Ácido fítico	Sementes, farelos, cereais integrais, leguminosas	Formação de complexo fitato-proteína, inibição de enzimas digestivas
Taninos (polifenólicos)	Chás, chocolates, café, casca de cereais e leguminosas, condimentos, pão, biscoitos, granola	Aumento da 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

QUADRO 56.2 Fatores que influenciam na biodisponibilidade das proteínas das dietas vegetarianas[1,75,89,90]

Fator dietético	Alimentos implicados	Efeitos na biodisponibilidade
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)

Fonte: elaborado com base nas referências.

Diferentes métodos para avaliação da qualidade de uma proteína e a comparação de fontes animais e vegetais podem ser vistos no Quadro 56.3. 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.

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.[8,139]

QUADRO 56.3 Comparação da qualidade proteica de alimentos de origem animal e vegetal[141]

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	–

QUADRO 56.3 Comparação da qualidade proteica de alimentos de origem animal e vegetal[141]

Alimentos	Escore químico	VB	NPU
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.

Fonte: elaborado com base nas referências.

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 refeição.[146]

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 de 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.[93,94] Profissionais da área de saúde precisam estar conscientes de que as necessidades de proteínas de vegetarianos são mais elevadas que as dos não vegetarianos.[3,86]Portanto, na prática clínica, as recomendações devem partir de conceitos que melhorem a qualidade desse 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 aminoácidos.[26]

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 dos indivíduos relativo ao zinco.[76]

Solomons[130] 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.[31,58,90]

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 56.4). Essa substância não é destruída no processamento normal das proteínas (cozimento) nem alterada durante sua passagem pelo trato gastrintestinal.[130]

QUADRO 56.4 Conteúdo de fitato em alimentos selecionados[49]

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

QUADRO 56.4 Conteúdo de fitato em alimentos selecionados[49]

Alimentos	Porção (g)	Fitato (g/porção)
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

Fonte: elaborado com base nas referências.

O cálcio excessivo na dieta, na presença de fitato, produz efeitos adversos sobre a absorção do zinco. Tal fato ocorre com frequência nas dietas ovolactovegetarianas.[76,107]

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 onívoras.[76]

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 fitatos.[6]

Erdman Jr. et al.[35] 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.

Segundo Erdman Jr. et al.,[35] 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.
    - 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.[10,49,69,80]

Necessidades de zinco para vegetarianos cujas dietas são ricas em fitato podem exceder a necessidade dietética recomendada (RDA).[137]

A restrição da ingestão de fontes alimentares ricas em zinco, associada à diminuição na eficiência absortiva do mineral pela presença de grandes quantidades de ácido fítico e fibras, é uma das preocupações que envolvem a dieta vegetariana.[66] Conforme alguns estudos internacionais, a ingestão do mineral por vegetarianos variou de 5,8 mg/dia[9] a 17,7 mg/dia para mulheres e de 8,1 a 12,3 mg/dia para homens.[83,84]

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 de 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 µg/dL (homens, de 71 µg/dL; mulheres, de 62,5 µg/dL), e nos eritrócitos de 37,3 µg/gHb (homens, de 37,1 µg/gHb; mulheres, de 37,6 µg/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 eritrocitário.[15]

No estudo desenvolvido por Santos e Cozzolino,[124] 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 concentrações mais baixas de zinco na fração sobrenadante salivar (24,9 ± 12,9 mg/L) quando comparados aos NVEG (34,1 ± 18,3 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.[45]

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 vegetariana.[65]

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.[13,24,38,54,96]

Os principais fatores que influenciam a absorção de ferro da dieta são:[44]

- 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 predizer a adequação dietética do ferro conhecendo seus teores em alimentos isolados,[96] mas sim avaliando sua biodisponibilidade contida na dieta (Quadro 56.5).

Estudos realizados com vegetarianos identificaram poucos indivíduos deficientes em ferro; com base nisso 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.[23,27]

Segundo Christoffel,[23] vegetarianos deveriam estar cientes da necessidade de aumentar a ingestão de alimentos ricos em ferro, já que podem estar em risco de deficiência nesse mineral.

Estudo realizado por Brune et al.,[19] 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 McEndree,[77] 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 Prabhavathi,[97] a deficiência em ferro é amplamente prevalente na Índia, país com padrão alimentar que varia de lacto a ovolactovegetariano, a despeito de ingestão satisfatória (média de ingestão de 30 mg/dia).

Estudo realizado por D'Souza et al.,[30] 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 das concentrações de ferritina no soro (indicador de reservas de ferro), provavelmente pela absorção reduzida do ferro.

QUADRO 56.5 Fatores que influenciam a absorção do ferro não hemínico[27]

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

QUADRO 56.5 Fatores que influenciam a absorção do ferro não hemínico[27]
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
Fonte: elaborado com base nas referências.

Gillooly et al.[50] 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 marcado com radioisótopos. 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 Cozzolino[123] 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.[19] e Huang et al.[64]

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 cálcio.[42]

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.[103,142]

O ácido oxálico, presente em alimentos vegetais folhosos verde-escuros e em outros alimentos (Quadro 56.6), interfere na absorção do cálcio, que, ao se tornar insolúvel, é facilmente excretado.[37]

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 absorção.[120]Fatores que aumentam a absorção de cálcio incluem ingestão adequada de vitamina D e de proteína.[86]

QUADRO 56.6 Teor de ácido oxálico nos alimentos (mg/100 g)[37]

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

Fonte: elaborado com base nas referências.

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 baixa.[93]

Uma boa prática culinária que pode promover em parte a eliminação do ácido oxálico contido nos alimentos é a fervura dos vegetais ricos nessa 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 cálcio.[37]

A biodisponibilidade de cálcio em dietas vegetarianas foi avaliada em ratos por meio da captação do ^{45}Ca no fêmur em estudo conduzido por Nickel et al.[102] 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 glutationa peroxidase (GPx) e, atualmente, como parte importante das iodotironinas deiodinases.[135,136] 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 câncer.[112]

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.[67,111] 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, Bortoli[17] 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, de 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/L.[2] 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/L.[104]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 decorrente da presença de vitaminas antioxidantes, como vitamina E, vitamina C, betacaroteno 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, betacaroteno e flavonoides previnem essa oxidação.[125]Rauma e Mykkänen[111] demonstraram que os vegetarianos exibem concentrações de antioxidantes teciduais mais elevados quando comparados aos onívoros, avaliados pelo estado nutricional relativo às vitaminas antioxidantes no plasma ou soro (vitamina C, vitamina E, betacaroteno) desses indivíduos. De acordo com esses autores, a adequação de vitaminas antioxidantes é explicada 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 Mykkänen,[111]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 isolada 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 betacaroteno.[125]

Riscos e benefícios de dietas vegetarianas

A análise do Quadro 56.7 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 alfa-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 valores considerados ótimos.[145]

QUADRO 56.7 Riscos e benefícios de dietas vegetarianas em diferentes ciclos de vida

QUADRO 56.7 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	São raros: excesso de peso, fumo, álcool e abuso de drogas
Vegana	Deficiência em energia, Fe, ácido fólico, vitamina D, Ca, Zn, vitamina B12; 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) É rara: obesidade
Vegana	Deficiência em energia, Fe, ácido fólico, vitamina D, Ca, Zn, vitamina B12; e qualidade e quantidade de proteína	
Infância		
Vegetariana	Deficiência em Fe e vitamina D, se suplementos não forem ministrados	Obesidade é um problema raro em vegetarianos ou veganos
Vegana	Volume da dieta é elevado; deficiência em energia, proteína, Fe, vitamina D, Ca, Zn e vitamina B12	
Adolescência		
Vegetariana	Deficiência em Fe Deficiência em energia (especialmente na puberdade), Fe, vitamina D, Ca, vitaminas B2 e B12 e baixa qualidade de proteína	São raros: obesidade, abuso de álcool e fumo
Vegana		
Jovens, adultos e meia-idade		
Vegetariana	Raros	Ingestão de Ca satisfatória São raros: obesidade, abuso de álcool, hiperlipidemia, fumo e hipertensão
Vegana	Magreza excessiva, deficiência em Fe, vitamina D, Ca, Zn e vitamina B12	
Idosos		
Vegetariana	Volume da dieta pode ser excessivo, ingestão de vitamina D pode ser baixa	Idem ao anterior

QUADRO 56.7 Riscos e benefícios de dietas vegetarianas em diferentes ciclos de vida

Ciclo de vida/tipo de dieta vegetariana	Riscos	Benefícios
Vegana	Magreza excessiva, deficiência em Fe, vitamina D, Ca, Zn e vitamina B12	

Fonte: elaborado com base nas referências.

O Quadro 56.7 ilustra de forma resumida os possíveis riscos e benefícios advindos da prática dietética vegetariana em diferentes ciclos de vida.

Recomendações para a otimização da biodisponibilidade de nutrientes em dietas vegetarianas:[50,65,66,72,122]

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 veganas, 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 diabetes.[28] Esses alimentos são, frequentemente, boas fontes de cálcio, ferro e zinco.[65,122] Estes, entretanto, exibem pobre biodisponibilidade nos vegetais.[62] 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.[48,65,67]

Vegetarianos necessitam, portanto, de planejamento adequado e seleção apropriada dos alimentos que deverão constituir sua dieta habitual.[48,65,67,71,122]

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-los.[98] Portanto, o papel dos nutricionistas não é o 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 saúde.[34] 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 valores adequados de carboidratos, fibras, minerais e vitaminas antioxidantes e fitoquímicos.[81] 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 adequada.[52] Entre esses guias, estão os modelos de pirâmides alimentares modificados para vegetarianos, como as propostas por Haddad et al.[53] e por Venti e Johnston.[139]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta PB. Bioavailability of essential aminoacids and nitrogen in vegan diets. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, 1988;48(3):868S-74S.
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. 1996;10:223-8.
3. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets technical support paper. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1980;88:352-5.
4. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1997;97(11):1317-21.
5. Anderson JW, Gustafson NJ. Hypocholesterolemic effects of oat and bean products. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1988;48(3):749S-53S.
6. Antony U, Chanra TS. Antinutrient reduction and enhancement in protein, starch and mineral availability in fermented flour of finger millet. J. Agri. Food Chem., Washington. 1998; 46:2578-82.
7. Appleby PN, et al. The Oxford vegetarian study: an overview. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1999;70(3):525S-31S.
8. Atukorale DP. Vegetarians and the proteins. Daily News, 2001. Disponível em: http://www.origin.dailynews.lk/2001/08/10/fea04.html. Acesso em: 9 mar. 2004.
9. Auestad N, Fulgoni VL. What current literature tells us about sustainable diets: emerging research linking dietary patterns, environmental sustainability, and economics. Adv Nutr. 2015;6(1):19-36.
10. Ball M J., Ackland ML. Zinc intake and status in Australian vegetarians. Br. J. Nutr., Londres. 2000;83(1):27-33.
11. Barthels F, Meyer F, Pietrowsky R. Orthorexic and restrained eating behaviour in vegans, vegetarians, and individuals on a diet. Eat. Weight Disord. 2018;23:159-66.
12. Battistini N., et al. Food intake in university students: impact on nutritional status. Nutr. Res., Nova York. 1992;12:223-33.
13. Baynes RD, Bothwell TH. Iron deficiency. Annu. Rev. Nutr., Palo Alto. 1990;10:133-48.
14. Beilin LJ, et al. Vegetarian diet and blood pressure levels: incidental or causal association? Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1988;48(3):806S-10S.
15. Beilin LJ. Vegetarian and other complex diets, fats, fiber, and hypertension. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1130S-5S.
16. Berkel J, De Ward F. Mortality pattern and life expectancy of Seventh-day Adventists in the Netherlands. Int. J. Epidemiol., Londres. 1983;12:455-9.
17. Bortoli MC. Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de ovolactovegetarianos, pacientes de ioga, na cidade de São Paulo. São Paulo, 105 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2005.
18. Brown PT, Bergan JG. The dietary status of "new" vegetarians. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1975;67(5):455-9.
19. Brune M, et al. Iron absorption: no intestinal adaptation to a high-phytate diet. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1989;49:542-5.
20. Burr ML, Butland BK. Health and disease in British vegetarians. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1988;48(3):830S-2S.
21. Calkins BM. Consumption of fiber in vegetarians and non vegetarians. In: Spiller GA (Ed.). CRC handbook of dietary fiber in human nutrition. Boca Raton: CRC Press, 1986. p. 407-14.
22. Campbell TC, Chen J. Diet and chronic degenerative diseases: perspectives from China. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1153S-61S.
23. Christoffel KA. Pediatric perspective on vegetarian nutrition. Clin. Pediatr., Filadélfia. 1981;20:632-43.
24. Cook JD, et al. Iron deficiency and the measurement of iron status. Nutr. Res. Rev., Norwich. 1992;5:189-202.
25. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de minerais. R. Nutr. PUCCAMP, Campinas. 1997;10(2):87-98.
26. Cozzolino S M F, et al. Grupo dos feijões e oleaginosas. In: Philippi ST. Pirâmide dos alimentos, fundamentos básicos da nutrição. Barueri: Manole, 2008. p. 211-39.
27. Craig WJ. Iron status of vegetarians. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1233S-7S.
28. Craig WJ. Phytochemicals: guardians of our health. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1997;97(10):199S-204S.
29. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2009;109(7):1266-1282.
30. D'Souza SW, et al. Iron deficiency in ethnic minorities: associations with dietary fibre and phytate. Early Hum. Diet., Amsterdã. 1987;15:103-11.
31. Davies NT. Antinutrient factors affecting mineral utilization. Proc. Nutr. Soc., Cambridge. 1979;38:121-8.

32. Dodd JL. Nutrição na idade adulta. In: Mahan LK, Raymond JL (Org.). Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 352-66.
33. Dolinsky M. Nutrição de vegetarianos. São Paulo: Editora Payá, 2017.
34. Dwyer JT. Health aspects of vegetarian diets. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1988;48:712-38.
35. Erdman Jr. W, et al. Zinc bioavailability from processed soybeans products. In: Inglett GE (Ed.). Nutritional bioavailability of zinc. Washington: American Chemical Society, 1983. p. 173-83.
36. Farmer B, et al. A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2011;111(6):819-27.
37. Ferrando R. From analysis to reality: bioavailability in nutrition and toxicology – a misunderstood concept. Wld. Rev. Nutr. Diet., Nova York. 1987;3:28-68.
38. Finch CA, Cook JD. Iron deficiency. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1984;39:471-7.
39. Fleury S, et al. Exposure to contaminants and nutritional intakes in a French vegetarian population. Food Chem. Toxicol., Amsterdam. 2017;109(Part 1):218-29.
40. Fonnebo V. The healthy Seventh-day Adventist lifestyle: what is the Norwegian experience? Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1124S-9S.
41. Foster M, Samman S. Vegetarian diets across the lifecycle. Adv. Food Nutr. Res., Amsterdam. 2015;74:93-131.
42. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. Am. Clin. Nutr., Bethesda. 1999;70(3):532S-8S.
43. Fraser GE. Diet and coronary heart disease: beyond dietary fats and low-density lipoprotein cholesterol. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1117S-23S.
44. Freeland-Graves JH, et al. Alterations in zinc absorption and salivary sediment zinc after a lacto-ovo-vegetarian diet. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1980;23:1757-66.
45. Freeland-Graves JH, et al. Zinc status of vegetarians. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1980;77:655-61.
46. Frentzel-Beyme R, Chang-Claude J. Vegetarians diets and colon cancer: the German experience. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1143S-52S.
47. Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1223S-32S.
48. Gibson RS, et al. Dietary strategies to improve the iron and zinc nutriture of young women following a vegetarian diet. Plant Foods Hum. Nutr., Londres. 1997;51(1):1-16.
49. Gibson R S. Principles of nutritional assessment. Nova York: Oxford University Press, 1990. p. 542-8.
50. Gillooly M, et al. Factors affecting the absorption of iron cereals. Br. J. Nutr., Londres. 1984;51:37-46.
51. Gussow JD. Ecology and vegetarian considerations: does environmental responsibility demand the elimination of livestock? Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1110S-6S.
52. Haddad EH. Development of a vegetarian food guide. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59:1248S-54S.
53. Haddad EH, et al. Vegetarian food guide pyramid: a conceptual framework. Am. Clin. Nutr., Bethesda. 1999;70(suppl.):615S-9S.
54. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. Annu. Rev. Nutr., Palo Alto. 1981;1:123-47.
55. Hands ES. Nutrient in foods. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 1999. p. 68-75.
56. 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, 1992. p. 2-19.
57. Hardinge MG, Crooks H. Non-flesh dietaries II. Scientific literature. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1963;43:550-8.
58. Harland BF, Oberleas D. Phytate in foods. Wld. Rev. Nutr. Diet., Nova York; 1987;52:235-59.
59. Harper AE, Yoshimura NN. Protein quality, amino acids balance, utilization, and evaluation of diets containing amino acids as therapeutic agents. Nutrition, Nova York. 1993;9(5):460-9.
60. Hazell T. Minerals in foods: dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability. Wld. Rev. Nutr. Diet. 1985;46:1-123.
61. Hindhege M. The effect of food restriction during war on mortality in Copenhagen. JAMA – J. Am. Med. Assoc., Chicago. 1920;74:381-2.
62. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):544S-51S.
63. Huang YC, et al. Nutrient intakes and iron status of healthy young vegetarians and nonvegetarians. Nutr. Res., Nova York. 1999;19(5):663-74.
64. Huang YC, et al. Nutrient intakes and iron status of vegetarians. Nutrition, Nova York. 2000;16(2):147-8.
65. Hunt JR. Biovailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):633S-9S.
66. Hunt JR, et al. Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovovegetarian and omnivorous diets for 8 wk. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1998;67:421-30.
67. Hunt JR. Mineral bioavailability from vegetarian diets. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(suppl.):633S-39S.
68. Hunt JR. Moving toward a plant-based diet: are iron and zinc at risk? Nutr. Rev., Nova York. 2002;60(5):127-34.
69. Janelle KC, Barr SI. Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1995;95(2): 180-9.

70. Jenkins DJA, et al. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003(3):610S-6S.
71. 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. Acesso em: 24 set. 2003.
72. Kerstetter JE, et al. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):584S-92S.
73. Key TJA, et al. Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from EPIC-Oxford. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):533S-8S.
74. Key TJA, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1999;70(3):516S-24S.
75. Kies C. Bioavailability: a factor in protein quality. J. Agric. Food. Chem., Washington. 1981;29:435-40.
76. Kies C, et al. Zinc bioavailability from vegetarian diets: influence of dietary fiber ascorbic acid and past dietary practices. In: Inglett GE (Ed.). Nutritional bioavailability of zinc. Washington: American Chemical Society, 1983. p. 115-26.
77. Kies C, Mcendree L. Vegetarianism and the bioavailability of iron. In: Inglett GE (Ed.). Nutritional bioavailability of iron. Washington: American Chemical Society, 1982. p. 183-98.
78. Kratzer FW, Vohra P. Chelates in nutrition. Boca Raton: CRC Press, 1986. p. 49-114.
79. Lampe JW. Spicing up a vegetarian diet: chemopreventive effects of phytochemicals. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):579S-83S.
80. 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. 1996;63(3):348-53.
81. Leitzmann C. Vegetarian diets: what are the advantages? Forum Nutr. 2005;57:147-56.
82. Lewis S. An opinion on the global impact of meat consumption. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5): 1055S-102S.
83. Li D, et al. Selected micronutrient intake and status in men with differing meat intakes, vegetarians and vegans. Asia Pac. J. Clin. Nutr., Melbourne. 2000;9:18-23.
84. Lightowler HJ, Davies GJ. Non-starch polyssaccharide intake in vegans and the relationship with energy distribution and mineral intakes. J. Hum. Nutr. Diet, Oxford. 2000;13:443-50.
85. Mangels AR, et al. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2003;103(6):748-65.
86. Mangels AR, Messina V, Melina V. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2003;103(6):748-65.
87. Mangels R. Vegetarian diets trends in acceptance and perception. What do the dietary guidelines suggest? In: Craig WJ (Ed.). Vegetarian nutrition and wellness. Boca Raton: Taylor & Francis, 2018. p. 1-9.
88. Margetts BM, et al. Vegetarian diet in mild hypertension: effects of fat and fiber. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1988;48(3):801S-5S.
89. Martínez Domínguez B, et al. Ácido fítico: aspectos nutricionales e implicaciones analíticas. Arch. Latinoam. Nutr., Caracas. 2002;53(3):219-31.
90. Martínez-Valverde I, et al. Significado nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. Arch. Latinoam. Nutr., Caracas. 2000;50(1):5-18.
91. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. J. Acad. Nutr. Diet., Chicago. 2016;116(12):1970-80.
92. Menezes S. Confesso que comi: minha jornada rumo a uma alimentação vegetariana. São Paulo: Editora Europa, 2015.
93. Messina V, Mangels AR. Considerations in planning vegan diets: children. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2001;101(6):661-9.
94. Messina V, Mangels AR. Considerations in planning vegan diets: infants. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2001;101(6):670-7.
95. Mills P K, et al. Cancer incidence among California Seventh-day Adventists, 1976-1982. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1136S-42S.
96. Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1988;88:786-90.
97. Narasinga Rao BS, Prabhavathi T. Tannin content of foods commonly consumed in India and its influence on ionisable iron. J. Sci. Food Agric., Londres. 1982; 33:89-96.
98. 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. Acesso em: 10 set. 2005.
99. National Academies Press. Categories: Food & Nutrition. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, m olybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington: National Academy Press, 2002. Disponível em: http://www.nap.edu/category.html?id=fn. Acesso em: 10 set. 2005.
100. 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. Acesso em 24 set. 2003.
101. Navarro JCA. Vegetarianismo e ciência – um ponto de vista médico sobre a alimentação sem carne. São Paulo: Editorial Alaúde, 2010.

102. Nickel KP, et al. Calcium bioavailability of vegetarian diets in rats: potential application in a bioregenerative life-support system. J. Food Sci., Chicago. 1997;62(3):619-21.
103. Nnakwe N, et al. Calcium and phosphorus utilization from wheat bran by lacto-ovo-vegetarians and omnivores. Nutr. Rep. Int., Los Altos. 1989;39:897-906.
104. Ortuño J, et al. Importancia nutricional del selênio. Arch. Latinoam. Nutr., Caracas. 1997;47:6-13.
105. Phillips RL. Role of lifestyle and dietary habits in risk of cancer among Seventh-day adventists. Cancer Res., Baltimore. 1975;35:3513-22.
106. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):570S-8S.
107. Rajalakshmi R, Ramakrishnan CV. Dietary and nutrient allowance for Indians. Plant Foods Hum. Nutr., Londres. 1969;1:163-92.
108. Rajaram S. The effect of vegetarian diet, plant foods, and phytochemicals on hemostasis and thrombosis. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):552S-8S.
109. Rajaram S, Sabaté J. Preface. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2009;89(suppl.):1541S-2S.
110. Raper NR, Hill MM. Vegetarian diets. Nutr. Rev., Nova York. 1974;32(suppl.):29-33.
111. Rauma AL, Mykkänen H. Antioxidant status in vegetarians versus omnivores. Nutrition, Nova York. 2000;16:111-9.
112. Raymann MP. The importance of selenium to human health. Lancet., Londres. 2000;356:233-41.
113. Reddy NR, et al. Phytates in legumes and cereals. Adv. Food Res., Nova York. 1982;28:1-92.
114. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):559S-69S.
115. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabaté J, Fraser G. E. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. J. Acad. Nutr. Diet., Chicago. 2013;113(12):1610-19.
116. Roe DA. History of promotion of vegetable cereal diets. J. Nutr., Filadélfia. 1986;116:1355-63.
117. Rosenfeld DL. The psychology of vegetarianism: recent advances and future directions. Appetite, Amsterdam. 2018;131(1):125-38.
118. Ruby MB. Vegetarianism. A blossoming field of study. Appetite, Amsterdam. 2012:58:141-50.
119. Sabaté J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 2003;78(3):502S-7S.
120. Sacks FM, Kass EH. Low blood pressure in vegetarians: effects of specific foods and nutrients. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1988;48(3):795S-800S.
121. Sánchez KY. Guía para la alimentación macrobiótica con alimentos orgánicos. Tuxtla Gutiérrez, 2018. (Trabalho de conclusão de curso). Facultad de Ciencias de la Nutrición y Alimentos, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, México.
122. Sanders TAB. The nutritional adequacy of plant-based diets. Proc. Nutr. Soc., Cambridge. 1999;58(2):265-9.
123. Santos NMM. Avaliação do estado de nutrição em ferro de estudantes universitários vegetarianos do Instituto Adventista de Ensino em São Paulo-SP. São Paulo, 1996, 137 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
124. Santos NMM, Cozzolino SMF. 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, 1994. p. 164.
125. Segasothy M, Philips P A. Vegetarian diet: panacea for modern lifestyle diseases? Q. J. Med. 1999;92:531-44.
126. Silva AIDR. Alimentação macrobiótica. Porto, 2008. (Trabalho de conclusão de curso). Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Portugal.
127. Slywitch E. Alimentação sem carne – um guia prático – o primeiro livro brasileiro que ensina como montar sua dieta vegetariana. São Paulo: Editorial Alaúde, 2010.
128. Slywitch E. Virei vegetariano. E agora? São Paulo: Editorial Alaúde, 2010.
129. Snowdon DA. 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. 1988;48(3):739S-48S.
130. Solomons NW. Factors affecting the bioavailability of zinc. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 1982;80:115-20.
131. Southgate DAT, et al. Nutrient availability: chemical and biological aspects. Norwich, AFRC Institute of Food Research, Special Publication n. 72, 1989, 404 p.
132. Souza ECG, Conceição LL, Duarte MSL. Alimentação vegetariana: atualidades na abordagem nutricional. Rio de Janeiro: Rubio, 2017.
133. Strom A, Jansen RA. Mortality from circulatory diseases in Norway, 1940-1945. Lancet, Londres. 1951;260:126.
134. Tapiero H, et al. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. Biomed. Pharmacother., Paris. 2003;57:134-44.
135. Thomassen Y, et al. Trace elements analysis in biological specimens. Amsterdã: Elsevier, 1994.
136. Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. Toxicol. Lett. Amsterdã. 2003;137(1/2):103-10.
137. 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. 2001;101(3):294-300.
138. Van Horn L. Achieving nutrient density: a vegetarian approach. J. Am. Diet. Assoc., Chicago. 2011;111(6):799.

139. Venti CA, Johnston CS. Modified food guide pyramid for lactovegetarians and vegans. J. Nutr., Filadélfia. 2002;132(5):1050-4.
140. Versieck J, Cornelis R. Trace elements in human plasma and serum. Boca Raton: CRC Press, 1989.
141. Wardlaw GM, Insel PM. Perspectives in nutrition. St. Louis: Times Mirror Mosby College Publishing, 1990. 320 p.
142. Weaver C, et al. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1999;70(3):543S-8S.
143. Weaver CM, Plawecki KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1238S-41S.
144. Whorton JC. Historical development of vegetarianism. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1994;59(5):1103S-9S.
145. Willett WC. Convergence of philosophy and science: the Third International Congress on Vegetarian Nutrition. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1999;70(3):434S-8S.
146. Young VR, Pellett PL. Protein intake and requirements with reference to diet and health. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda. 1987;45(5):1323-43.

[*] Macrobiótica: termo que deriva do grego *macros*, que significa grande ou longo, e *bios*, que significa vida. A macrobiótica é descrita não só como uma dieta, mas como um estilo de vida que inclui uma alimentação simples e equilibrada que promove a saúde e a longevidade.[120,125]