

# 10

# Ferro, Zinco e Cobre

Lalucha Mazzucchetti • Marly Augusto Cardoso

## FERRO

### Histórico

A anemia era conhecida clinicamente no século 17 como clorose. Em 1832, o médico francês Pierre Blaud publicou um trabalho relatando seu sucesso no tratamento da clorose, uma condição observada na época em mulheres jovens com fraqueza e palidez. Nesse estudo, Blaud avaliou 30 pacientes com “descoloração sanguínea” que responderam a uma dose de até 12 comprimidos por dia de sulfato ferroso somado a carbonato de potássio (320:320 mg/comprimido). Atualmente, sabe-se que essa combinação é pouco absorvida em virtude da formação de um precipitado insolúvel de carbonato ferroso. O tratamento prescrito por Blaud obteve sucesso graças à quantidade excessiva de ferro. Isso suscitou inúmeros estudos clínicos e experimentais posteriores sobre a importância do ferro no tratamento da clorose, descrita como anemia ferropriva somente no fim do século 19. A partir de 1880, análises de ferro foram sistematicamente realizadas em vários alimentos, fezes, urina e diferentes órgãos. No início do século 20, vários pesquisadores acreditavam que a hemoglobina (Hb), por ser uma molécula grande e complexa, não teria o ferro inorgânico como precursor. Por várias gerações, alimentos vegetais (p. ex., espinafre) e a gema do ovo foram recomendados como boas fontes de ferro da dieta. Somente a partir de 1930, estudos isotópicos de balanço de ferro comprovaram que o ferro desses alimentos é relativamente insolúvel no intestino delgado e

pouco absorvido pelo ser humano. A utilização do ferro inorgânico na síntese de Hb foi comprovada em 1932, e, desde então, o sulfato ferroso constitui o tratamento oral de escolha na deficiência de ferro.<sup>1</sup>

### Características químicas

O elemento ferro (Fe) existe na natureza em duas formas estáveis e reversíveis: ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e ferro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Essa característica química básica explica a essencialidade e a toxicidade do Fe. Como esses dois estados diferem somente na mudança de um simples elétron, o ferro é muito utilizado em reações de transferência de elétrons. A transferência de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial ocorre por meio da oxidação e da redução do Fe contido nos citocromos. Muitas oxidases, peroxidases, deidrogenases e moléculas ligadas ao oxigênio (como a Hb e a mioglobina) dependem da presença de Fe em seu sítio ativo. Entretanto, o Fe pode também ser prejudicial aos tecidos por catalisar a conversão de peróxidos de hidrogênio em radicais livres, que atacam as membranas celulares, as proteínas e o DNA.

A Figura 10.1 apresenta a estrutura química do grupo heme com o Fe no centro do anel porfirínico.

### Metabolismo

#### Absorção

O grau de absorção de Fe pode variar consideravelmente, dependendo da abundância das reservas corporais de Fe, da forma e da quantidade de Fe nos alimentos e da combinação

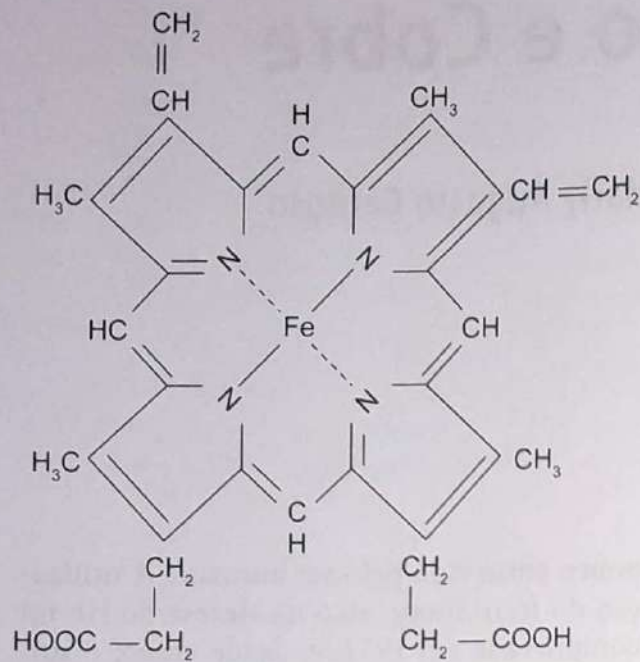


Figura 10.1 Estrutura química do grupo heme com o ferro no centro do anel porfirínico, encontrado na hemoglobina, na mioglobina, nos citocromos, nas peroxidases e no citocromo oxidase.

dos alimentos da dieta. A maior diferença no balanço de Fe entre crianças e adultos reside no grau de sua dependência do Fe da dieta. No homem adulto, aproximadamente 95% do Fe necessário para a produção de hemácias é reciclado da degradação de hemácias senescentes e somente 5% provém da dieta. Contudo, estima-se que crianças de 1 ano de idade, por sua velocidade de crescimento, utilizam menos de 70% do Fe das hemácias senescentes, e cerca de 30% de suas necessidades de Fe

devem ser fornecidas pela dieta. A maior parte do ferro inorgânico está presente na forma Fe<sup>3+</sup> em alimentos de origem vegetal. O ferro da dieta na forma heme é proveniente da quebra da Hb e da mioglobina presentes em alimentos de origem animal, sobretudo as carnes (principalmente carne vermelha).

Inúmeras evidências indicam que a absorção de Fe ferroso ocorre preferencialmente em relação ao Fe férrico. O ambiente intraluminal favorece a disponibilidade de Fe ferroso, uma vez que, em pH acima de 2, Fe férrico sofre hidrólise, precipitando-se. Apenas o Fe solúvel, em moléculas de heme ou ligado a quelatos de baixo peso molecular, pode ser absorvido. A absorção se dá principalmente no duodeno e no jejuno proximal. A Figura 10.2 apresenta os carreadores envolvidos nesse processo de absorção de Fe iônico, Fe heme e lactoferrina (presente no leite materno) pela membrana da borda em escova.

Estudos clássicos demonstram que o Fe ligado à Hb e o Fe iônico são absorvidos por vias distintas, uma vez que fatores como acidez e agentes quelantes não afetam a absorção intestinal do Fe heme. O grupo heme é liberado da Hb durante a digestão intraluminal, e, após captação do grupo heme pela mucosa intestinal, o Fe heme é liberado do anel porfirínico pela enzima heme-oxigenase (Figura 10.3).

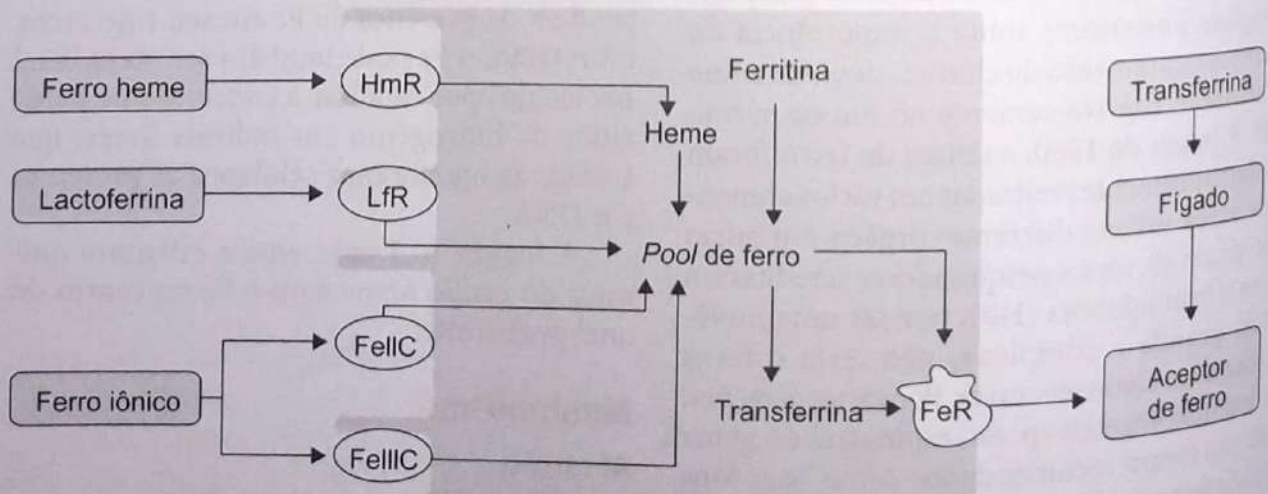


Figura 10.2 Mecanismos para absorção do ferro. HmR: receptor de ferro heme; LfR: receptor para lactoferrina; FeIIc: carreador da membrana da microvilosidade intestinal para Fe<sup>2+</sup>; FeIIIC: carreador da membrana para Fe<sup>3+</sup>; FeR: carreador da membrana basolateral.

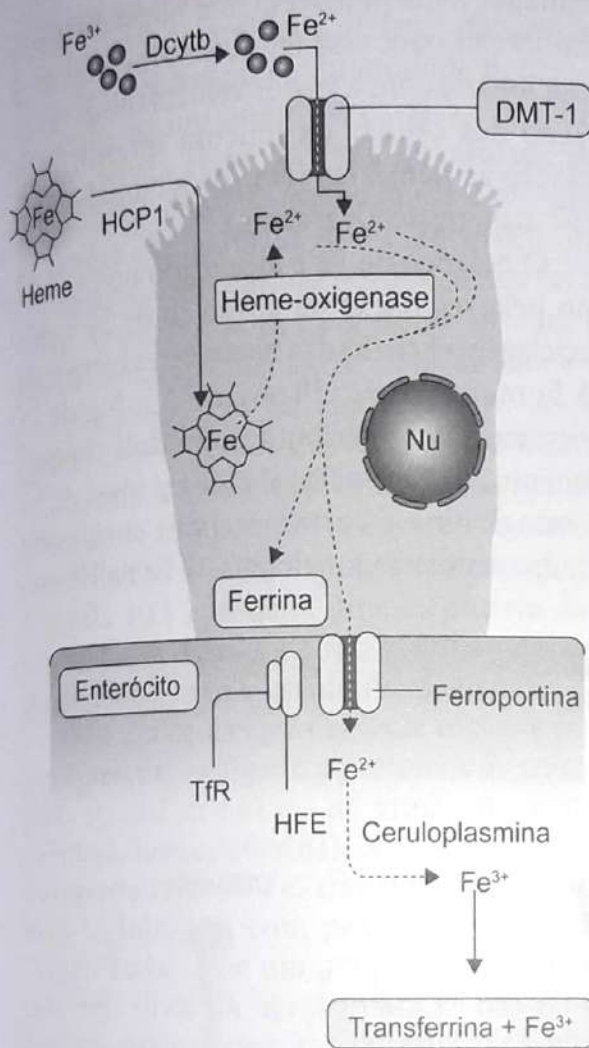


Figura 10.3 Esquema para mecanismo de absorção intestinal do ferro e seu transporte do interior do enterócito para o plasma. Para absorção do ferro iônico, o ferro férrico ( $Fe^{3+}$ ) precisa ser convertido para ferro ferroso ( $Fe^{2+}$ ), ação mediada pela redutase citocromo *b* duodenal (Dcytb), para, então, ser transportado para o interior do enterócito pela proteína transportadora de metal divalente (DMT-1). Já a internalização do ferro heme ocorre pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1). No citosol, o ferro iônico ( $Fe^{2+}$ ) liga-se à mobilferrina, sendo então transferido para a paraferitina – proteína transportadora de ferro no citoplasma. O ferro na forma heme captado pelo enterócito deve ser liberado da protoporfirina pela heme oxigenase antes de se ligar à paraferitina para constituir o mesmo *pool* de ferro não heme, podendo ser armazenado como ferritina ou ser liberado do enterócito para o sangue. A ferroportina transporta o  $Fe^{2+}$  para o plasma que, após oxidação pela ceruloplasmina para  $Fe^{3+}$ , será captado pela transferrina e então transportado para todos os tecidos. Adaptada de Girotto (2008).<sup>2</sup>

A absorção do *pool* comum de Fe não é determinada somente pelo tipo de Fe ingerido, mas também pelos fatores estimuladores da absorção, que mantêm o Fe em uma forma reduzida solúvel, e pelos inibidores, que se ligam ao Fe formando um complexo insolúvel, impedindo sua captação pelas células intestinais da borda em escova. Como o Fe heme permanece protegido dentro do complexo porfirínico antes de sua captação pela mucosa, ele não interage com fatores da dieta, e, por isso, sua absorção não é afetada pela composição da refeição.

Em uma dieta com cerca de 10 mg de ferro, somente 1 a 2 mg serão absorvidos na forma inorgânica ou na forma heme. Em condições normais, a quantidade de ferro absorvida é regulada pela necessidade do organismo. Em situações de deficiência ou maior necessidade (p. ex., na gravidez ou durante o crescimento), há maior taxa de absorção do ferro. A regulação da absorção de Fe envolve comunicação entre o estado das reservas de Fe corporal e a atividade eritropoética.<sup>3</sup> Aceitando-se que há excreção mínima de Fe, os níveis de Fe corporais podem ser regulados pela absorção intestinal. Sob condições fisiológicas apropriadas, há um bloqueio da absorção de Fe pelas proteínas transportadoras de Fe da mucosa intestinal.

### Distribuição e armazenamento

Homens adultos têm cerca de 35 a 45 mg de Fe por kg de peso corpóreo. Mulheres em idade fértil apresentam reservas orgânicas menores de Fe em razão das perdas sanguíneas habituais com a menstruação. Mais de 60% do teor de Fe no organismo humano é incorporado à Hb durante o desenvolvimento de precursores eritroides até a formação dos eritrócitos maduros. A captação do ferro do eritrócito é altamente dependente de endocitose mediada por receptores da transferrina.<sup>4</sup> O restante do Fe corpóreo é encontrado nos hepatócitos e macrófagos do sistema reticuloendotelial (SRE), que servem de reservatório de Fe. Os macrófagos do SRE ingerem eritrócitos senescentes e degradam a Hb para liberação do Fe, incorporando-o à transferrina para ser reutilizado. Esse processo é indis-

pensável para o balanço normal de Fe em seres humanos (Figura 10.4).

A concentração de Hb fornece uma boa referência da gravidade da deficiência de Fe tanto em animais quanto em seres humanos. Em ratos, alguns compostos que apresentam Fe, como o citocromo *c* e a mioglobina do músculo esquelético, tornam-se depletados em grau semelhante à Hb não somente na anemia por deficiência de ferro (ADF) grave, mas também quando a anemia é mais leve. Com relação à sequência do desenvolvimento da deficiência de Fe nos tecidos, a concentração de citocromo *c* da mucosa intestinal é

reduzida mais precocemente que a de Hb. A explicação para esse fato está provavelmente relacionada com a maior velocidade de renovação das células da mucosa intestinal em relação às hemácias (em seres humanos, 2 e 120 dias, respectivamente).<sup>5</sup>

O balanço de Fe é alcançado no organismo pela regulação da absorção de Fe e pela reciclagem eficiente das suas reservas corporais. O homem adulto dispõe de 3 a 5 g de Fe corporal total distribuídos em dois compartimentos: o Fe funcional e de estoque. A Hb, a mioglobina e certas enzimas constituem compartimentos funcionais. O Fe da Hb cor-

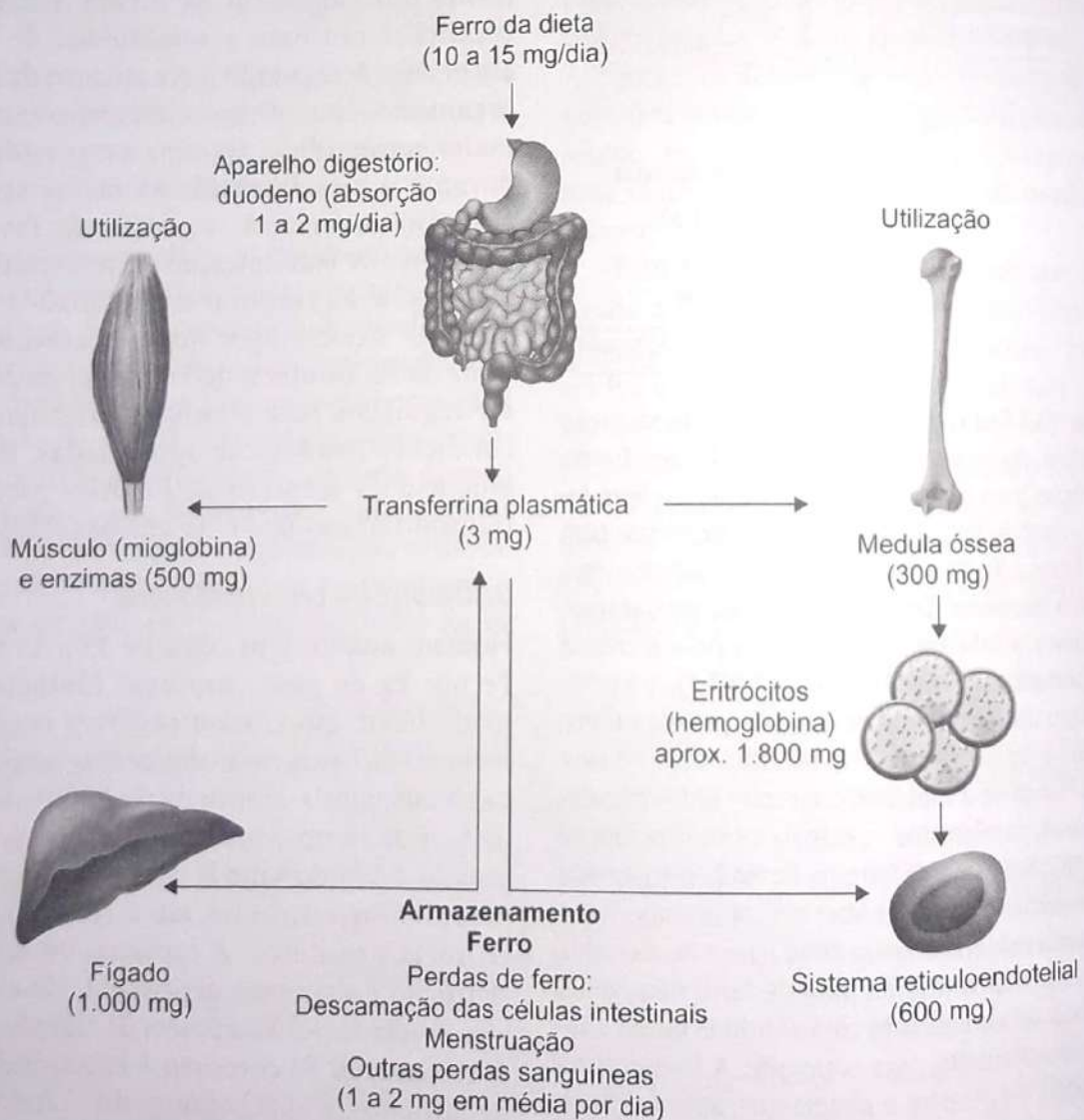


Figura 10.4 Distribuição do ferro em adultos. Em condições de equilíbrio, 1 a 2 mg de ferro são absorvidos e excretados diariamente. O ferro da dieta é absorvido pelos enterócitos no duodeno. Na circulação, o ferro é transportado ligado à transferrina. A maior parte do ferro corpóreo é incorporada à hemoglobina. Cerca de 10 a 15% é encontrado nas fibras musculares (mioglobina) e em outros tecidos (enzimas e citocromos). O ferro é armazenado no sistema reticuloendotelial no fígado, principalmente no baço e na medula óssea.

responde a 1,5 a 3 g. O Fe de estoque varia de 0,3 a 1,5 g.<sup>6</sup> A quantidade de ferro absorvido equivale teoricamente à quantidade perdida, chegando, em um adulto saudável, a 1 mg/dia. Na deficiência grave de Fe, a quantidade de Fe absorvido da dieta aumenta até 4 mg/dia. As perdas obrigatórias de Fe decorrem da descamação epitelial, de perdas urinárias e fecais. As perdas de Fe da secreção de suor e bile são muito pequenas. A menstruação e a gravidez produzem um desequilíbrio desse sistema com depleção das reservas de Fe em mulheres em idade reprodutiva. Cerca de 20 mg de Fe são perdidos a cada ciclo menstrual e de 500 a 1.000 mg em cada gravidez.<sup>7</sup> A Tabela 10.1 apresenta uma estimativa das necessidades diárias de ferro absorvido segundo idade, sexo e estado fisiológico.<sup>8</sup>

O Fe iônico é extremamente tóxico e por isso apresenta-se ligado a proteínas de transporte (transferrina) ou de armazenamento (ferritina, hemossiderina). A maior proteína transportadora de Fe, transferrina, é uma beta-1-globulina com peso molecular de 79.500. Trata-se de um polipeptídeo simples com dois sítios de ligação para Fe férrico e, por isso, pode apresentar-se como uma molécula diférrica, monoférrica ou como apotransferrina sem Fe. O maior sítio de síntese é o fígado, mas pequenas quantidades são sintetizadas por vários tecidos extra-hepáticos,

incluindo cérebro, coração, baço, rim, músculo, testículos, glândula mamária e timo.<sup>4</sup>

Aproximadamente um terço da transferrina plasmática está saturada com Fe férrico. Sabe-se que a liberação do Fe intracelular envolve endocitose do complexo receptor de transferrina-transferrina com fusão lisossomal contribuindo com pH ácido para a liberação do Fe da transferrina. Na superfície da membrana mitocondrial, o Fe é catalisado pela enzima ferroquelatase e incorporado ao anel porfirínico para formar o grupo heme.<sup>6</sup>

O armazenamento do Fe como ferritina ou hemossiderina fornece uma fonte prontamente disponível de Fe para as células reticuloendoteliais da medula óssea, do baço e do fígado, principalmente. Uma quantidade significativa de Fe é também encontrada nos hepatócitos e nas células do músculo esquelético. A ferritina sérica (FS) é uma proteína esférica, apoferritina, com peso molecular de 450.000. O Fe é depositado na ferritina como hidróxido de fosfato férrico insolúvel. A hemossiderina é formada por degradação parcial da ferritina ligada ao Fe, consistindo em óxido férrico com alguns grupos de peptídios e fosfatos. O Fe da hemossiderina é mais lentamente mobilizado que o da ferritina e é considerado uma forma não reativa de armazenamento do Fe. Acredita-se que a formação de hemossiderina é vantajosa biologicamente,

**Tabela 10.1** Necessidades de ferro absorvido conforme sexo, idade e estado fisiológico.

Idade e sexo	µg/kg/dia	mg/dia
4 a 12 meses	120	0,96
13 a 24 meses	56	0,61
2 a 5 anos	44	0,70
6 a 11 anos	40	1,17
12 a 16 anos (meninas)	40	2,02
12 a 16 anos (meninos)	34	1,82
Homens	18	1,14
Mulheres em idade fértil	43	2,38
Gestantes e lactantes*	24	1,31
Mulheres pós-menopausa	18	0,96

\*A necessidade de ferro em gestantes dependerá das reservas de ferro e do período gestacional. Estima-se que cerca de 1.000 mg de ferro absorvido sejam necessários durante toda a gravidez.

Fonte: De Maeyer et al. (1989)<sup>7</sup>

pois diminui a liberação indesejada de Fe "livre", envolvido em reações de radicais livres em tecidos ricos em Fe.

## Métodos de avaliação da deficiência de Fe

A deficiência de Fe aparece gradualmente. Os vários indicadores das reservas do elemento refletem alterações dos compartimentos de Fe do organismo e são afetados por diferentes níveis de deficiência. Parâmetros hematológicos e bioquímicos podem ser utilizados isoladamente ou associados no diagnóstico do estado nutricional de ferro em indivíduos ou populações. No entanto, quando utilizados de forma isolada, nenhum deles é suficientemente sensível ou específico.<sup>9</sup>

### Avaliação das reservas de Fe

Para finalidades clínicas, as reservas de Fe podem ser avaliadas qualitativamente pelo exame histológico do teor de hemossiderina de esfregaços de medula óssea. Os esfregaços são examinados antes e depois da coloração com ferrocianeto de potássio. Os resultados são geralmente classificados como níveis de Fe ausentes, reduzidos, normais ou aumentados.<sup>10</sup>

Técnicas isotópicas podem também ser utilizadas. Uma quantidade-traço de Fe<sup>55</sup> é introduzida no plasma para marcar a Hb de hemácias circulantes. Durante a fagocitose dessas células pelo SRE, o Fe marcado mistura-se com o Fe dos tecidos, diminuindo a atividade específica do Fe da Hb. Após completa mistura, é possível calcular o Fe tecidual total miscível.<sup>9</sup>

Todos esses métodos têm sido superados em estudos populacionais pela medida da FS e pela dosagem de receptor solúvel de transferrina sérica (RsT). A medida de RsT, baseada no mesmo princípio imunoenzimático utilizado na determinação da FS, não sofre alterações importantes quando de processos inflamatórios ou na doença hepática e tem sido indicada como índice confiável de avaliação da deficiência de Fe tecidual.<sup>11</sup> Valores de RsT podem variar entre 5 e 8 mg/l em indivíduos normais, todavia esses resultados dependem da padronização dos testes comerciais disponíveis para sua interpretação.<sup>12</sup>

## Avaliação do fornecimento de Fe para medula óssea

A concentração de Fe sérico refere-se ao Fe no plasma ligado à transferrina, a qual é frequentemente avaliada pela sua capacidade de se ligar ao Fe – capacidade total de ligação com Fe (CTLF). Geralmente, os parâmetros de transporte de Fe não se alteram até que as reservas de Fe sejam completamente esgotadas. A CTLF pode sofrer aumento com a depleção de Fe, mas é menos sensível que as alterações de FS.<sup>10</sup>

A protoporfirina é o complexo que se combina com Fe para formar Hb. A falta de Fe para o desenvolvimento das hemácias reduz a síntese de heme e resulta na acumulação de protoporfirina IX nas hemácias circulantes. A protoporfirina eritrocitária livre (PEL) aumenta após várias semanas de eritropoese deficiente em Fe.

### Indicadores de anemia

O estágio avançado da deficiência de Fe está associado à diminuição significativa da concentração de Hb no sangue. Geralmente, somente quando o nível de Hb (ou hematócrito) diminui abaixo dos pontos de corte preestabelecidos segundo sexo, idade ou estado fisiológico (gravidez), pode-se considerar um indivíduo anêmico. Há evidências de que, em média, a concentração de Hb entre indivíduos negros seja aproximadamente 0,5 g/dl menor em todas as faixas etárias, exceto talvez no período perinatal. O hábito de fumar constitui outra variável de confusão na distribuição dos valores de Hb, sugerindo-se na prática clínica um aumento de 0,4 g/dl nos pontos de corte para classificação de Hb para fumantes. Além das adaptações necessárias para avaliar a concentração de Hb entre indivíduos que fumam com regularidade e que residem em diferentes níveis de altitude, a Organização Mundial da Saúde (OMS) refere a necessidade de ajustes para diferentes grupos étnicos, mas poucos foram avaliados até o momento.<sup>8</sup> Na Tabela 10.2, são apresentados os valores de Hb indicativos de anemia preconizados pela OMS.<sup>8</sup>

Características morfológicas das hemácias fornecem informações da gravidade da anemia. Os índices hematimétricos mais utilizados

**Tabela 10.2** Valores de hemoglobina sanguínea (g/l) para diagnosticar anemia no nível do mar.

Grupo segundo sexo e idade	Ausência de anemia	Anemia*		
		Leve**	Moderada	Grave
Crianças de 6 a 59 meses	≥ 110	100 a 109	70 a 99	< 70
Crianças de 5 a 11 anos	≥ 115	110 a 114	80 a 109	< 80
Crianças de 12 a 14 anos	≥ 120	110 a 119	80 a 109	< 80
Mulheres (acima de 15 anos)	≥ 120	110 a 119	80 a 109	< 80
Gestantes	≥ 110	100 a 109	70 a 99	< 70
Homens (acima de 15 anos)	≥ 130	110 a 129	80 a 109	< 80

\* Anemia em g/l.

\*\* O termo "leve" é um equívoco: a deficiência de ferro já está avançada quando a anemia é detectada, tendo consequências mesmo quando a anemia não é clinicamente detectável.

Adaptada de FAO/WHO (1992); WHO/UNICEF/UNU (2001)<sup>8</sup>; WHO (2017).<sup>13</sup>

são volume corpuscular médio (VCM = concentração de Hb/hematócrito) e hemoglobina corpuscular média (HCM = concentração de Hb/número de hemácias). Em adultos, valores de VCM menores que 85 fl e HCM menores que 27 pg indicam deficiência de hemácias microcíticas-hipocrômicas. A medida da distribuição do tamanho das hemácias, utilizada para detectar diferentes graus de anisocitose, tem sido considerada um sensível indicador no diagnóstico diferencial de anemias microcíticas.<sup>11</sup>

A Hb é um composto de Fe essencial, e um aumento em sua concentração após ensaio terapêutico com Fe pode ser considerado evidência de deficiência de Fe. Um aumento de Hb acima de 1 g/dl em resposta ao tratamento oral ou parenteral com Fe é às vezes considerado significativo, mas um aumento acima de 2 g/dl é muito mais confiável.<sup>7</sup>

#### *Escolha de indicadores para avaliação das reservas orgânicas de Fe em uma população*

A utilização dos indicadores depende da participação da população, do custo e da complexidade dos testes. Certas técnicas, como biópsia de medula óssea ou fígado, flebotomia e estudos isotópicos, são obviamente impraticáveis em inquéritos populacionais pelos procedimentos traumáticos ou invasivos. Os ensaios terapêuticos com Fe são viáveis, mas difíceis na prática em estudos populacionais, especialmente por longos períodos.

As principais qualidades dos indicadores de deficiência de Fe podem ser estabelecidas a partir da sensibilidade, da especificidade e da variabilidade dos testes (analítica e biológica). A sensibilidade de um indicador de deficiência de Fe pode ser definida como probabilidade de um indivíduo deficiente em Fe ser identificado como tal por esse indicador. A Hb e/ou sinais clínicos de anemia correspondem a um estágio mais avançado da deficiência e podem ser considerados, do ponto de vista do diagnóstico da deficiência de Fe, de baixa sensibilidade. Esses testes são menos sensíveis que os indicadores de fornecimento do Fe para a medula óssea (Fe sérico, CTLF e PEL). Esses últimos são, por sua vez, menos sensíveis que os indicadores de tamanho das reservas de Fe (como FS). Por isso, a FS tem sido indicada como teste mais sensível para avaliar as reservas de Fe de uma população.

#### *Interpretação das medidas de reservas orgânicas de Fe*

A forma mais comum de definir prevalência de deficiência de Fe consiste no uso de critérios para classificação de determinada medida de reservas de Fe. Quando utilizado como critério único, Hb define a ADF; saturação de transferrina ou PEL definem eritropoese deficiente em Fe; e FS define depleção dos estoques de Fe.<sup>10</sup> Uma das limitações do uso isolado de Hb relaciona-se com a sobreposição

de valores entre indivíduos “normais” e anêmicos. Essa limitação da determinação de Hb foi primeiro reconhecida por Garby *et al.*<sup>12</sup>, que classificaram como anêmicas as mulheres que apresentassem aumento significativo de Hb após a administração oral de Fe. Eles observaram que, com um simples critério, 20% das mulheres “normais” eram incorretamente classificadas como anêmicas de acordo com seu hematócrito inicial, enquanto um número igual de mulheres anêmicas tinha sido incorretamente classificado como “normais”.

A maior vantagem da Hb é o seu uso na avaliação da resposta a programas de intervenção com Fe em uma população com prevalência relativamente alta de anemia.<sup>8</sup> A medida de Hb é utilizada extensamente com esse propósito, uma vez que o principal objetivo de muitos programas de intervenção consiste em reduzir a prevalência de anemia.

Estimativas de reserva corporal de ferro pela FS são influenciadas pela ocorrência de inflamação ou infecção. Concentrações plasmáticas de proteínas de resposta da fase aguda, como proteína C reativa e alfa-1-glicoproteína ácida (AGP), podem auxiliar a interpretação da FS quando há infecção.<sup>14</sup> A Tabela 10.3 apresenta os pontos de corte para indicadores de reservas orgânicas de ferro

para concentração de FS, proteína C reativa e AGP.

### Causas e consequências da deficiência de Fe

A deficiência de ferro é um estado no qual há redução da quantidade total de ferro corporal até a exaustão das suas reservas e o fornecimento de ferro é insuficiente para atingir as necessidades de diferentes tecidos, incluindo aquelas para formação de Hb dos eritrócitos. A ADF é conceitualmente uma parte da deficiência de ferro e refere-se à condição de fornecimento insuficiente de ferro à medula óssea, com consequente redução da concentração sanguínea de Hb.<sup>8</sup>

O estado anêmico pode apresentar origens diversas, como hereditária (hemoglobinopatias, enzimopatias), síndromes hemolíticas ou de origem nutricional etc. A OMS definiu anemia nutricional como um “estado em que a concentração de Hb sanguínea é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência”.<sup>8</sup> As anemias nutricionais compreendem as carências de nutrientes como ferro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> e cobre (com função eritropoética), vitaminas C e E (relacionadas com estados hemorrágicos) e vitamina A (relacionada com

**Tabela 10.3** Avaliação das reservas orgânicas de ferro segundo concentração de ferritina sérica, proteína C reativa e alfa-1-glicoproteína ácida.

Reservas de ferro	Faixa etária	Concentração de ferritina sérica (µg/l)	Concentração de proteína C reativa sérica (mg/l)	Concentração de AGP sérica (g/l)
Depletadas	Menores de 5 anos	< 12	-	-
	Maiores de 5 anos	< 15	-	-
Depleção na presença de infecção ou inflamação	Menores de 5 anos	< 30	> 5	> 1
	Maiores de 5 anos	< 30	> 5	> 1
Risco de sobrecarga	Maiores de 5 anos	> 200 homens > 150 mulheres	-	-

AGP: alfa-1-glicoproteína ácida.

Fonte: WHO (1994)<sup>15</sup>; Thurnham *et al.* (2010).<sup>16</sup>



a diferenciação celular das hemácias e a mobilização de ferro do SRE).

Mais de 2 bilhões de pessoas no mundo são deficientes em ferro, com uma prevalência total estimada de 40% da população mundial.<sup>8</sup>

Entre as populações de risco para a anemia ferropriva, as crianças em idade pré-escolar constituem um grupo altamente vulnerável à deficiência de ferro, o que suscita grande preocupação em saúde pública pelos prejuízos que acarreta no desenvolvimento dessas crianças. Os sintomas comuns da deficiência de ferro nesse grupo incluem comprometimento do desenvolvimento mental, dificuldades no crescimento e no desenvolvimento físico, menor capacidade para atividades físicas e aumento na frequência de morbidades, entre outros.<sup>8</sup>

Na infância, a deficiência de ferro é mais prevalente em crianças de 6 a 12 meses de idade, quando há aumento da ordem de 50 a 70% das necessidades de ferro para prover o crescimento de tecidos. No 1º ano de vida, a necessidade de ferro a ser absorvido é comparável à estimada para um homem adulto, sugerindo um risco de deficiência maior, dado que a ingestão de ferro tende a ser proporcional à ingestão de energia, que, por sua vez, é proporcional ao tamanho corporal.<sup>17</sup>

Outros determinantes da deficiência de ferro e da anemia ferropriva na população infantil são a duração da amamentação e a dieta de desmame inadequadas. O leite materno contém ferro com biodisponibilidade excepcionalmente alta. Ainda assim, durante os primeiros meses de vida, o leite materno não provê quantidade de ferro suficiente para atingir as demandas de eritropoese rápida, quando se mobilizam as reservas orgânicas do bebê para atingir suas necessidades, sendo necessária a introdução de alimentos que atendam às demandas de ferro a partir dos 6 meses de vida. A transição da amamentação exclusiva para os alimentos da família representa um período no qual as crianças estão muito vulneráveis, pois nessa fase o bebê necessita de alimentos complementares apropriados com alta densidade energética e de nutrientes de alta biodisponibilidade.<sup>18</sup> Além disso, a curta duração da amamentação exclu-

siva, com oferta precoce de alimentos pobres em ferro, aumenta o risco de deficiência de ferro na infância. A introdução precoce do leite de vaca, por exemplo, tem sido apontada como fator de risco para a deficiência de ferro, pois, além de seu baixo conteúdo em ferro, pode causar sangramento gastrointestinal.<sup>8</sup>

As infestações parasitárias podem desempenhar também importante papel na etiologia da anemia ferropriva em áreas tropicais. Outras infecções, crônicas ou recorrentes, podem interferir na ingestão ou utilização do ferro. Essas infecções incluem a diarreia crônica e a malária.<sup>17</sup> Estudos realizados na Amazônia Ocidental brasileira nos últimos 10 anos sugerem a malária e a deficiência de ferro alimentar como as principais causas subjacentes à maior parte dos casos de anemia, de elevada prevalência em várias faixas etárias.<sup>19</sup> A malária ocasiona ruptura dos eritrócitos parasitados, lise autoimune dos eritrócitos parasitados e normais, hiperfunção reticuloendotelial e comprometimento da eritropoese, podendo a infecção malárica agravar uma deficiência de ferro preexistente.<sup>15</sup>

Na gestação, a deficiência de ferro está associada a efeitos adversos múltiplos para a mãe e para o bebê, incluindo risco para hemorragias e mortalidade materna e infantil perinatal. A OMS estima que mulheres em idade fértil apresentam algum grau de deficiência de ferro e que mais da metade das gestantes nos países em desenvolvimento sofrem de anemia. Uma redução de 30% da capacidade de trabalho tem sido observada em homens e mulheres com deficiência de ferro. Implicações econômicas da deficiência de ferro e as várias estratégias de intervenção para seu controle e prevenção sugerem que a fortificação de alimentos e a suplementação dirigida a grupos-alvo são particularmente efetivas.<sup>8</sup>

Distúrbios de absorção de Fe raramente causam deficiência de Fe, exceto em pacientes com gastrectomia parcial ou síndromes de má absorção. Aproximadamente 50% dos pacientes parcialmente gastrectomizados desenvolvem anemia ferropriva; entretanto, esses indivíduos respondem ao tratamento oral com sais de Fe.<sup>6</sup> Perdas sanguíneas de várias fontes são causas frequentes de deficiência de Fe. A menstruação é a mais provável em mulheres

de 15 a 45 anos. A causa da ADF no homem adulto e na mulher após a menopausa relaciona-se com perdas sanguíneas gastrintestinais crônicas por lesões ulcerativas secundárias a úlcera péptica, ingestão de ácido acetilsalicílico, infecções parasitárias, processos inflamatórios e neoplasias. Perdas respiratórias e do trato geniturinário são muito pouco frequentes.<sup>6,8</sup> Sabe-se que a anemia associada a corredores fundistas resulta de perdas sanguíneas, provavelmente relacionadas com isquemia gastrintestinal e rompimento de hemácias por ação mecânica da contração muscular.

O tratamento com Fe medicamentoso deve ser utilizado em todos os pacientes com diagnóstico clínico-laboratorial de anemia, uma vez que as modificações da dieta por si sós não podem corrigir a anemia ferropriva. O tratamento de escolha é a administração oral de Fe. A administração parenteral deve ser indicada em pacientes com intolerância ao Fe oral. A dose de tratamento depende da gravidade da anemia. A correção ocorre geralmente em 4 a 6 meses, em razão, principalmente, da diminuição da absorção de Fe após aumento da concentração sanguínea de Hb.<sup>8</sup>

Estimativa da OMS para prevalência de anemia em crianças com idade entre 6 e 59 meses para o ano de 2011 foi de 42,6% [intervalo de confiança (IC) 95%: 37,7 a 47,4%].<sup>20</sup> No Brasil, em 2006, a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) estimou a prevalência de anemia de 21% em crianças menores de 5 anos.<sup>21</sup> Em locais com estimativas de prevalência de anemia superior a 40%, programas de saúde pública com a suplementação diária de ferro ou fortificação caseira de alimentos com micronutrientes em pó são recomendados pela OMS. Os grupos populacionais alvos para essas estratégias são crianças de 6 a 23 meses, pré-escolares (24 a 59 meses) e escolares (5 a 12 anos), adolescentes e mulheres em idade fértil. Gestantes devem receber a suplementação com ferro de acordo com a rotina do cuidado pré-natal.

### Toxicidade

O Fe na forma solúvel, tal como o sulfato ferroso utilizado na suplementação medica-

mentosa, pode ser tóxico quando ingerido em grande quantidade. A ingestão acidental em crianças exige intervenção imediata em pronto atendimento médico. Já as quantidades de Fe utilizadas em fórmulas/alimentos infantis são bem toleradas (com base nas recomendações nutricionais). Um dos efeitos adversos de toxicidade crônica de Fe tem sido relacionado com a geração de radicais livres produzidos pela reação de Fenton, que é catalisada pelo Fe iônico livre. Anormalidades genéticas podem estar envolvidas em situações de sobrecarga grave de Fe (hemocromatose).

A Tabela 2 do Apêndice 3 apresenta os valores estabelecidos pelo Institute of Medicine (IOM) para níveis seguros de ingestão de ferro e outros nutrientes, segundo faixa etária e sexo. O consumo de ferro dietético acima desse valor pode trazer riscos adversos à saúde.

### Biodisponibilidade do Fe da dieta

Há dois tipos de Fe da dieta. Cerca de 90% do Fe dos alimentos estão na forma de sais de Fe, denominados Fe não heme. O grau de absorção desse tipo de Fe é altamente variável e depende das reservas de Fe do indivíduo e de outros componentes da dieta. Os outros 10% do Fe da dieta estão na forma de Fe heme provenientes principalmente da Hb e da mioglobina. O Fe heme é bem absorvido, e seu nível de absorção é pouco influenciado pelas reservas orgânicas de Fe ou por outros constituintes da dieta.

Os constituintes da dieta que interferem na biodisponibilidade do Fe não heme do pool de Fe intraluminal podem ser classificados em estimuladores e inibidores da absorção de Fe.

Entre os fatores estimuladores da dieta, estão as carnes e os ácidos orgânicos, como o cítrico, o málico, o tartárico, o láctico e, principalmente, o ácido ascórbico. O efeito da carne como estimulador relaciona-se especificamente com a liberação de cisteína e de peptídios com cisteína durante o processo de digestão, formando quelatos peptídeo-Fe de fácil absorção. O ácido ascórbico converte o Fe férrico em ferroso, tornando-o solúvel no meio alcalino do intestino delgado. Além disso, no pH ácido do estômago, o ácido

ascórbico forma um quelato com cloreto férrico que permanece estável em pH alcalino. A suplementação com ácido ascórbico tem sido sugerida para melhorar a biodisponibilidade de Fe da dieta e aumentar as reservas orgânicas de Fe em mulheres em idade reprodutiva.<sup>8</sup> Métodos de processamento como imersão, fermentação, germinação ou processos mecânicos ou térmicos podem também favorecer a biodisponibilidade do ferro.<sup>21</sup>

Entre os inibidores da absorção, estão os polifenóis, fitatos, fosfatos e oxalatos. Os polifenóis são metabólitos secundários de origem vegetal ricos em grupos hidroxila fenólicos que formam complexos insolúveis com Fe. Polifenóis de alto peso molecular – os taninos – presentes no chá e no café são os maiores inibidores da absorção de Fe dos alimentos. O cálcio, em pequenas quantidades, parece aumentar a absorção de Fe, mas grandes quantidades inibem a absorção. Os fosfatos ligados ou não a proteínas formam complexos insolúveis com Fe e são os principais responsáveis pela baixa biodisponibilidade de Fe de ovos, leite e derivados. Os fitatos, presentes em muitos cereais, inibem a absorção do Fe não heme da dieta por meio da formação de complexo insolúvel de fitato di e tetraférrico.

O leite humano e o leite de vaca contêm cerca de 0,5 a 1 mg de Fe/l, mas com biodisponibilidades diferentes. A absorção do Fe do leite humano (cerca de 50%) é exclusivamente alta, o que compensa sua baixa concentração. Por sua vez, somente cerca de 10% do Fe do leite de vaca é absorvido. Acredita-se que a baixa biodisponibilidade do Fe do leite de vaca esteja relacionada com a alta concentração de cálcio e fosfoproteínas com a baixa concentração de vitamina C em relação à composição química do leite humano.<sup>22</sup>

Dietas ocidentais contêm cerca de 6 mg de Fe/1.000 kcal, estimando-se um consumo diário de 12 a 18 mg de Fe por muitos indivíduos. Em relação às modificações da dieta para melhorar a biodisponibilidade do Fe, a OMS recomenda as seguintes estratégias para aumentar as reservas orgânicas de Fe por meio da dieta:<sup>8</sup>

1. Aumentar o consumo de Fe heme.
2. Aumentar o consumo de vitamina C e outros estimuladores da absorção de Fe nas refeições.
3. Separar o consumo dos inibidores da absorção de Fe (chá, café, alguns cereais, leite e derivados) em 1 a 2 h após as principais refeições ricas em Fe (almoço e jantar).
4. Consumir leite e derivados entre as refeições principais (desjejum e lanche da tarde).

### Recomendações nutricionais

A Tabela 10.4 descreve as recomendações da OMS para ingestão de Fe em razão da biodisponibilidade da dieta.<sup>8</sup> Em geral, as dietas de baixa biodisponibilidade (10%) são compostas à base de cereais com pouco teor de vitamina C; nas dietas de biodisponibilidade intermediária (12%), predominam alimentos vegetais com alguma quantidade de proteínas de origem animal e vitamina C, e as dietas de alta (15%) biodisponibilidade caracterizam-se por predomínio de proteínas de origem animal e alto consumo de frutas frescas (fontes de vitamina C).

A fortificação de alimentos não substitui necessariamente a suplementação com Fe nem as modificações da dieta, mas, se efetiva a longo prazo, pode aumentar as reservas de Fe de uma população. Os programas de fortificação devem identificar uma fonte de Fe biodisponível não reativo e veículos (alimentos) adequados à fortificação. Em alguns casos, a fortificação pode ser dirigida a grupos vulneráveis, por exemplo alimentos de desmame. A fortificação com Fe é tecnicamente mais difícil, uma vez que as formas biodisponíveis de Fe são quimicamente reativas e produzem muitas vezes efeitos indesejáveis quando adicionadas aos alimentos.

No Brasil, a partir de 18 de junho de 2004, as farinhas de trigo e milho utilizadas em alimentos industrializados (massas, pães, salgadinhos e bolachas) passaram a ser enriquecidas com 4,2 mg de Fe para cada 100 g do produto, de acordo com determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

**Tabela 10.4** Recomendações para teor de ferro conforme biodisponibilidade da dieta por grupo etário, sexo e estado fisiológico.

Grupos	Idade (anos)	Necessidade de ferro absorvido (mg/dia) <sup>a</sup>		Ingestão de ferro recomendada (mg/dia) segundo a biodisponibilidade da dieta <sup>b</sup>			
		Mediana	Percentil 95	Alta (15%)	Intermediária (12%)	Baixa (10%)	Muito baixa (5%)
Crianças	0,5 a 1	0,72	0,93	6,2 <sup>c</sup>	7,7 <sup>c</sup>	9,3 <sup>c</sup>	18,6 <sup>c</sup>
	1 a 3	0,46	0,58	3,9	4,8	5,8	11,6
	4 a 6	0,50	0,63	4,2	5,3	6,3	12,6
	7 a 10	0,71	0,89	5,9	7,4	8,9	17,8
Homens	11 a 14	1,17	1,46	9,7	12,2	14,6	29,2
	15 a 17	1,50	1,88	12,5	15,7	18,8	37,6
	Acima de 18	1,05	1,37	9,1	11,4	13,7	27,4
Mulheres	11 a 14*	1,20	1,40	9,3	11,7	14,0	28
	11 a 14	1,68	3,27	21,8	27,7	32,7	65,4
	15 a 17	1,62	3,10	20,7	25,8	31,0	62
	Acima de 18	1,46	2,94	19,6	24,5	29,4	58,8
	Mulheres pós-menopausa	0,87	1,13	7,5	9,4	11,3	22,6
	Nutriz	1,15	1,50	10	12,5	15	30

\*Meninas de 11 a 14 anos antes da menarca.

<sup>a</sup> Necessidades totais para crescimento, perdas basais e, em mulheres, perdas menstruais.

<sup>b</sup> Nível de biodisponibilidade de ferro da dieta em porcentagem de ferro absorvido.

<sup>c</sup> Biodisponibilidade de ferro da dieta varia muito nesse período.

Fonte: WHO (2001, 2017).<sup>8,13</sup>

## ZINCO

### Histórico

Em 1869, Raulin descobriu a essencialidade do zinco para *Aspergillus niger*. Em 1934, Todd, Evehjem e Hart descobriram sua essencialidade para ratos, e mais tarde, em 1955, Tucker e Salmon observaram lesões cutâneas associadas à deficiência de zinco em seres humanos.<sup>23</sup>

### Características químicas

O zinco (Zn) é um íon pequeno (0,065 nm) com carga +2 (Zn<sup>2+</sup>). Ocorre também naturalmente como cinco isótopos estáveis: <sup>64</sup>Zn, <sup>66</sup>Zn, <sup>67</sup>Zn, <sup>68</sup>Zn e <sup>70</sup>Zn. O Zn é um ácido Lewis forte (aceita elétrons). O Cu<sup>2+</sup> e o Fe<sup>3+</sup> são ácidos Lewis mais forte e mais fraco que o Zn<sup>2+</sup>, respectivamente. O Zn<sup>2+</sup> difere de outros

metais de transição, pois não participa de reações redox. O Zn desempenha importantes papéis estruturais e mais de 95% do Zn do organismo humano é encontrado no meio intracelular.

### Absorção, transporte, armazenamento e excreção

O Zn é absorvido no intestino delgado (jejuno, principalmente) por meio de transporte ativo (dependente de transportador saturável em condições de alta concentração) e passivo (não se altera em situações de baixa ingestão e sua eficiência é proporcional à concentração do lúmen intestinal). O Zn da dieta (exógeno) e o proveniente de secreção intestinal (endógeno) formam complexos com aminoácidos (cisteína e histidina, principalmente), fosfatos e ácido cítrico. No interior do enterócito, o

Zn liga-se à metalotioneína citoplasmática (proteína rica em cisteína), que pode também se ligar ao cobre e a outros cátions divalentes. A síntese de metalotioneína é regulada pelo conteúdo de Zn da dieta e também por hormônios esteroides. Outra proteína transportadora de Zn presente na mucosa intestinal com sete resíduos de cisteína é a proteína intestinal rica em cisteína ou metalotioneína intestinal (CRIP), que se liga ao Zn na função de carreador intracelular, aumentando a velocidade de absorção.

Entre os inibidores da absorção de Zn da dieta, estão taninos, fitatos, fibras, fosfatos (fosfoproteínas do leite de vaca e ovo), polifenóis (taninos), ferro, cobre, cálcio e selênio (esses minerais competem pelo mesmo sítio de absorção). A OMS<sup>24</sup> estimou a biodisponibilidade do Zn em dietas habituais variando de 10 a 50%, conforme a relação molar entre fitato e Zn na dieta. Os facilitadores da absorção são proteínas (leite humano) e aminoácidos (histidina, glutatona), atividade de fitase e ácidos orgânicos (ácido picolínico presente no leite humano e na bile).

A homeostase do Zn depende da quantidade ingerida e das necessidades individuais. O organismo humano contém 2 a 3 g de Zn, distribuídos pelo músculo esquelético (57%) e o osso (29%). A maior parte do Zn está ligada a metaloenzimas (anidrase carbônica, fosfatase alcalina e carboxipeptidase). Em situações de maior necessidade de Zn, um mecanismo eficiente de adaptação aumenta a biodisponibilidade do Zn exógeno e conserva o endógeno. Na gestação e na lactação, por exemplo, observa-se aumento da eficiência de absorção por meio do aumento do número de sítios receptores.<sup>25</sup>

O Zn, após absorção, é transportado ligado à albumina (predominantemente) via circulação portal para o fígado para ser redistribuído aos diversos tecidos. No sangue, o Zn é encontrado nos eritrócitos (80%) e nos leucócitos. As principais vias de excreção são fezes, urina, descamação da pele, cabelo, sêmen e menstruação. As perdas fecais (aproximadamente 1 mg/dia) decorrem da descamação do epitélio da mucosa intestinal e de secreções do tubo digestório (principalmente pancreática). Parece que o Zn disponível na forma de

reserva corpórea é escasso, e por essa razão a deficiência do mineral pode ocorrer rapidamente em situações de ingestão deficiente.

As Figuras 10.5 e 10.6 ilustram o metabolismo e o mecanismo de absorção do Zn em seres humanos.

## Função

Diversas enzimas e proteínas contendo Zn participam do metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos. Nas enzimas, o Zn pode ter função catalítica ou estrutural. O Zn está envolvido na estabilização de membranas estruturais e na proteção celular, prevenindo a peroxidação lipídica. O papel fisiológico do Zn como antioxidante tem sido demonstrado por dois mecanismos: proteção de grupos sulfidrilas contra oxidação, como ocorre com a enzima delta-ácido aminolevulínico desidratase; inibição da produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição, como o ferro e o cobre. O Zn é indispensável para a atividade de enzimas envolvidas diretamente na síntese de DNA e RNA, como a RNA polimerase.<sup>23</sup>

O papel do Zn no crescimento e no desenvolvimento/integridade do sistema imune é bem conhecido. O Zn atua em uma variedade de funções celulares, incluindo transdução, transcrição e replicação. Influencia o sistema imune por afetar tanto a imunidade adquirida quanto a específica, o desenvolvimento de linfócitos T-citotóxicos, a hipersensibilidade retardada, a proliferação de linfócitos T, a produção de interleucina-2 e a morte programada de células de origem mieloide e linfoide.<sup>23,26</sup>

O Zn é também importante na síntese, na liberação e na ligação de vários hormônios, incluindo insulina, testosterona, corticosterona e hormônio de crescimento etc. A deficiência de Zn pode explicar o retardo de crescimento, o hipogonadismo masculino e a redução da espermatogênese e da esteroidogênese.

## Deficiência e toxicidade

A deficiência de Zn manifesta-se por retardo de crescimento, perda de apetite, lesões de pele, retardo na maturação sexual e resposta imunológica alterada. A causa da deficiência pode

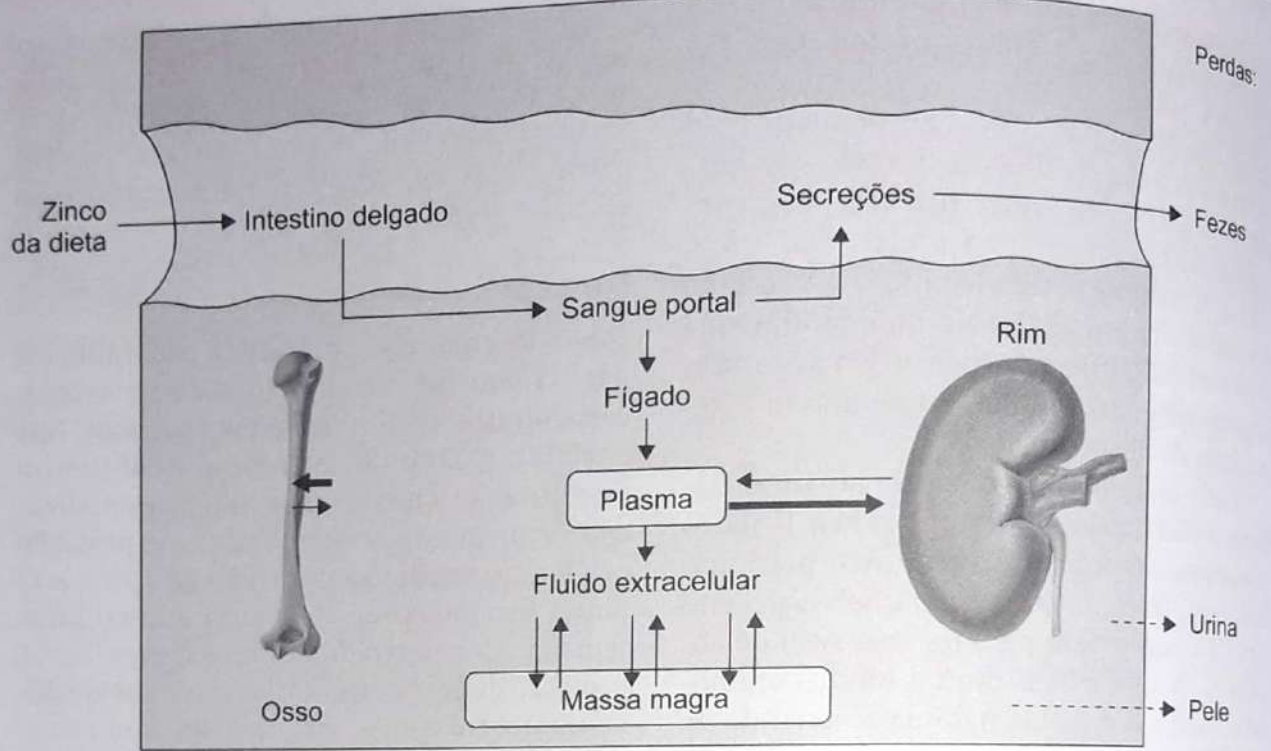


Figura 10.5 Metabolismo do zinco em seres humanos.

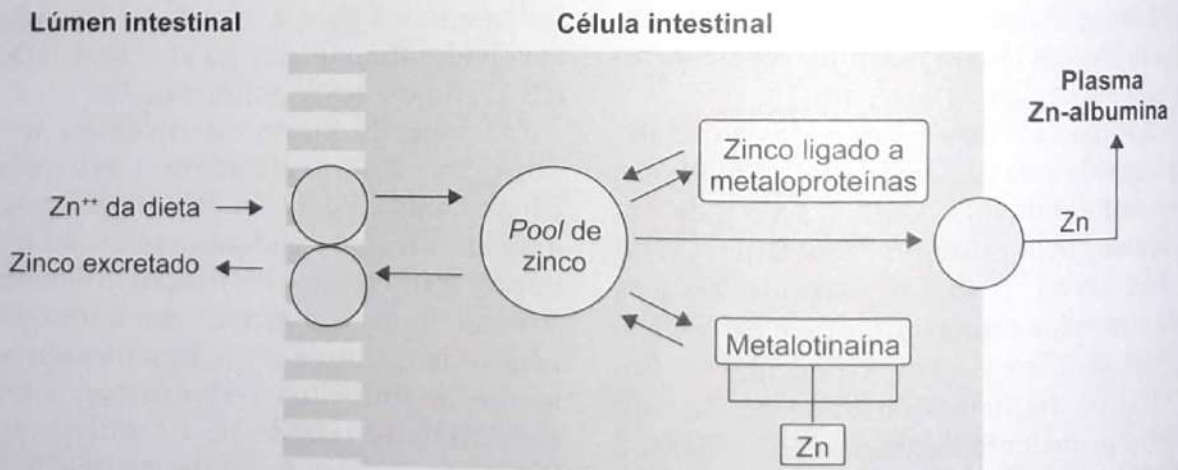


Figura 10.6 Modelo para absorção de zinco (Zn).

estar associada à baixa ingestão e/ou biodisponibilidade do Zn da dieta, ao aumento das necessidades ou a ambos. Sua ocorrência é mais provável em situações de aumento das necessidades, como na infância, adolescência e gestação, podendo estar associada ao déficit calórico-proteico da dieta ou à prática de dietas vegetarianas restritas.

O Zn tem sido considerado um micronutriente relativamente atóxico quando se utilizam suplementos dietéticos em quantidades moderadas. O desequilíbrio nutricional e as interações causadas pelo suplemento isolado de Zn

podem produzir uma toxicidade que não seria observada com dietas balanceadas com elevada biodisponibilidade de Zn. A administração de 150 mg de Zn/dia pode induzir deficiência de cobre. É provável que a metalotioneína intestinal induzida pela grande quantidade de Zn sequestre o cobre de maneira preferencial, com sua perda nas fezes decorrente da descação dos enterócitos. Os sintomas de toxicidade de Zn incluem anemia (induzida pela deficiência de cobre), vômitos, diarreia, depleção da função imune e lesão renal.<sup>27</sup>

De acordo com a OMS (2005), o limite máximo seguro para consumo de zinco em um homem adulto é de 45 mg/dia. Esse valor extrapolado para outras faixas etárias mostra que, em crianças, o valor máximo de consumo seria de 23 a 28 mg/dia. Os valores de limite superior máximo tolerável (UL) estabelecidos pelo IOM estão apresentados no Apêndice 3 deste livro.

### Avaliação nutricional

A avaliação do estado nutricional do Zn é difícil dada sua localização predominantemente intracelular. Normalmente, o Zn plasmático mantém-se entre 12 e 18  $\mu\text{mol}/\ell$ . Esse tipo vem sendo considerado um péssimo indicador do estado nutricional do mineral. O nível de Zn nos eritrócitos não reflete mudanças recentes no Zn orgânico e vem sendo utilizado como parâmetro para avaliação de deficiência grave.

### Necessidades e recomendações nutricionais

A OMS recomenda 6 mg e 10 mg de Zn por 1.000 kcal para dietas com alta (20%) e baixa (10%) biodisponibilidade, respectivamente. Retardo de crescimento, sobretudo em meninos, pode ser prevenido com suplementos de Zn. Apesar da baixa concentração de Zn no leite materno humano, sua biodisponibilidade é excelente, o que não ocorre com o leite de vaca. As proteínas de origem animal (com exceção do leite de vaca) são excelentes fontes de Zn biodisponível, reforçando a recomendação mínima de 10 a 25% de proteínas de origem animal da dieta.<sup>28</sup>

Carnes vermelhas magras, grãos integrais e leguminosas apresentam em média alto teor de zinco (25 a 50 mg/kg); cereais com baixo grau de processamento, arroz polido e carne de frango, porco e bovina (com elevada quantidade de gordura) tem teor moderado (10 a 25 mg/kg); peixes, raízes, tubérculos, vegetais folhosos verdes e frutas conteúdo regular (< 10 mg/kg); e óleos e gorduras saturadas, açúcar e álcool teor muito baixo.

As Tabelas 10.5 e 10.6 apresentam as recomendações da OMS para ingestão individual de zinco, segundo diferentes padrões de

biodisponibilidade do mineral, faixa etária, sexo e estado fisiológico.

## COBRE

### Histórico

A essencialidade do cobre foi inicialmente reconhecida em 1928 em experimento com ratos, observando-se seu papel importante com o ferro na prevenção da anemia.<sup>29</sup> Com base em vários estudos da década de 1930, considerou-se estabelecida a essencialidade do cobre na nutrição humana. Em seres humanos, a importância fisiológica do cobre relaciona-se com as funções metabólicas de enzimas dependentes desse elemento (cuproenzimas).

### Características químicas

O cobre é um metal de transição amplamente distribuído na natureza. A água de superfície dos oceanos contém aproximadamente 1 parte por milhão, com concentrações maiores à medida que aumenta a profundidade. As concentrações em água doce são menores e variáveis (de 0,1 a 1 ng/g). Em solução, o cobre encontra-se quase exclusivamente no estado de valências +2 (predominantemente) e +1. Em meio aquoso e pH neutro (como se observa na maioria das células e organismos), os íons cobre formam hidróxidos que se precipitam, exceto quando estão ligados a moléculas orgânicas.

O cobre participa facilmente de reações redox para liberar e aceitar elétrons, especialmente para a transferência direta de elétrons para o oxigênio molecular. Por essa razão, muitas reações de transferência de elétrons e de oxirredução são catalisadas em sistemas orgânicos por enzimas que contêm cobre.<sup>29</sup>

### Absorção, transporte, armazenamento e excreção

O cobre é absorvido no estômago e no intestino delgado, sendo o duodeno o maior sítio de absorção. A absorção ocorre por transporte ativo, saturável e importante para níveis baixos de ingestão de cobre; em condições de altos níveis de ingestão, a absorção acontece também por difusão passiva. Os mecanismos de regulação da absorção na mucosa

intestinal são modulados por ligantes específicos, de natureza aminoacídica, e pela metalotioneína. Estima-se a taxa de absorção de cobre de 15 a 97%, sendo regulada pela necessidade do organismo e dependente dos níveis de metalotioneína nas células da mucosa intestinal.<sup>24</sup>

O cobre da dieta não é efetivo indutor da síntese de metalotioneína intestinal. Já o aumento da concentração de zinco no lúmen intestinal induz sua síntese, produzindo aumento da captação de cobre e tornando-o

indisponível para transferência serosal. Fatores endógenos e alguns componentes da dieta influenciam a captação de cobre para sua absorção. Proteínas (100 a 150 g/dia), aminoácidos, citrato e fosfatos aumentam sua biodisponibilidade; a fibra da dieta, fitatos, ácido ascórbico, frutose, tiomolibdato e zinco comprometem sua biodisponibilidade por processos de complexação que impedem a absorção do cobre e também por mecanismos antagônicos, como no caso da interação zinco-cobre. O ácido ascórbico e a frutose são

**Tabela 10.5** Recomendações para ingestão individual média de zinco ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  peso corpóreo/dia) conforme biodisponibilidade do zinco dietético.

Grupo etário	Biodisponibilidade elevada <sup>a</sup>	Biodisponibilidade moderada <sup>b</sup>	Biodisponibilidade baixa <sup>c</sup>
<b>Bebês e crianças</b>			
Meninas, 0 a 3 meses	175 <sup>d</sup>	457 <sup>e</sup>	1.067 <sup>f</sup>
Meninos, 0 a 3 meses	200 <sup>d</sup>	514 <sup>e</sup>	1.200 <sup>f</sup>
3 a 6 meses	79 <sup>d</sup>	204 <sup>e</sup>	477 <sup>f</sup>
6 a 12 meses	66 <sup>d</sup> ,186	311	621
1 a 3 anos	138	230	459
3 a 6 anos	114	190	380
6 a 10 anos	90	149	299
<b>Adolescentes</b>			
Meninas, 10 a 12 anos	68	113	227
Meninos, 10 a 12 anos	80	133	267
Meninas, 12 a 15 anos	64	107	215
Meninos, 12 a 15 anos	76	126	253
Meninas, 15 a 18 anos	56	93	187
Meninos, 15 a 18 anos	61	102	205
<b>Adultos</b>			
Mulheres, 18 a 60 anos ou mais	36	59	119
Homens, 18 a 60 anos ou mais	43	72	144

<sup>a</sup> Biodisponibilidade de zinco de 50%.

<sup>b</sup> Biodisponibilidade de zinco de 30%.

<sup>c</sup> Biodisponibilidade de zinco de 15%.

<sup>d</sup> Aplicável para crianças exclusivamente alimentadas com leite materno, no qual a biodisponibilidade de zinco é estimada em 80% e as perdas endógenas infantis em 20 mg/kg (0,31 mmol/kg). Valor suficiente para suprir as necessidades basais sem formação de estoque.

<sup>e</sup> Aplicável para crianças parcialmente alimentadas com leite materno ou alimentadas com fórmula infantil de leite de vaca adaptada em proteínas ou leite com baixo teor de fitato. Valor suficiente para suprir as necessidades basais sem formação de estoque.

<sup>f</sup> Aplicável a crianças que recebem fórmulas infantis à base de proteína vegetal, ricas em fitatos, com ou sem cereais integrais. Valor suficiente para suprir as necessidades basais sem formação de estoque.

Fonte: WHO (2005).<sup>28</sup>



**Tabela 10.6** Recomendações para ingestão de zinco (mg/dia) para cobrir reservas corporais conforme biodisponibilidade do zinco dietético.<sup>a</sup>

Grupo etário	Peso corporal estimado (kg)	Biodisponibilidade elevada	Biodisponibilidade moderada	Biodisponibilidade baixa
<b>Bebês e crianças</b>				
0 a 6 meses	6	1,1 <sup>b</sup>	2,8 <sup>c</sup>	6,6 <sup>d</sup>
7 a 12 meses	9	0,8 <sup>b</sup> , 2,5 <sup>e</sup>	4,1	8,4
1 a 3 anos	12	2,4	4,1	8,3
4 a 6 anos	17	2,9	4,8	9,6
7 a 9 anos	25	3,3	5,6	11,2
<b>Adolescentes</b>				
Meninas, 10 a 18 anos	47	4,3	7,2	14,4
Meninos, 10 a 18 anos	49	5,1	8,6	17,1
<b>Adultos</b>				
Mulheres, 19 a 65 anos	55	3	4,9	9,8
Homens, 19 a 65 anos	65	4,2	7	14
Mulheres, 65 anos ou mais	55	3	4,9	9,8
Homens, 65 anos ou mais	65	4,2	7	14
<b>Gestantes</b>				
Primeiro trimestre	-	3,4	5,5	11
Segundo trimestre	-	4,2	7	14
Terceiro trimestre	-	6	10	20,2
<b>Lactantes</b>				
0 a 3 meses	-	5,8	9,5	19
3 a 6 meses	-	5,3	8,8	17,5
6 a 12 meses	-	4,3	7,2	14,4

<sup>a</sup> A variação interindividual de necessidades de zinco foi considerada 25%.

<sup>b</sup> Bebês exclusivamente alimentados com leite materno. A biodisponibilidade do zinco do leite humano foi estimada em 80%, coeficiente de variação de 12,5%.

<sup>c</sup> Bebês alimentados com fórmulas. Aplica-se a lactentes alimentados com fórmulas e a lactentes parcialmente alimentados com leite materno ou alimentados com suplementos de baixo teor de fitato e outros leites líquidos; coeficiente de variação estimado em 12,5%.

<sup>d</sup> Bebês alimentados com fórmula. Aplicável a bebês alimentados com uma fórmula à base de proteína vegetal rica em fitatos, com ou sem cereais integrais; coeficiente de variação estimado em 12,5%.

<sup>e</sup> Não aplicável a bebês em aleitamento materno exclusivo.

Fonte: WHO (2005).<sup>28</sup>

compostos redutores e podem converter o cobre em seu estado cuproso, de menor absorção.<sup>30,31</sup>

Após a absorção, o cobre é transportado para o fígado, ligado à albumina, à transcupreína e a ligantes de baixo peso molecular, representados principalmente pela histidina, a glutamina, a treonina e a cistina. A maior parte é captada pelo fígado e quase todo o cobre é incorporado à ceruloplasmina e a várias metaloenzimas. A regulação homeostática se faz pelo fígado e pela regulação entre a absorção e a excreção no trato digestório. A metalotioneína hepática participa ativamente dos processos reguladores da homeostase de cobre e zinco. A principal via de excreção é a eliminação pelas fezes, decorrente principalmente da excreção pela bile (0,5 a 1,3 mg/dia), pelo cobre da dieta não absorvido, pela descamação intestinal e pelas secreções pancreáticas e intestinais. A secreção intestinal e da mucosa é de 10 a 15 µg/dia, as perdas pelo suor são de 0,3 mg/dia e pela urina, de 30 a 60 µg/dia (Figura 10.7).<sup>32</sup>

## Função

A Tabela 10.7 relaciona algumas enzimas que contêm cobre e suas principais funções. Al-

gumas dessas enzimas são fundamentais para a vida. As ações do cobre no organismo associam-se ao papel das cuproenzimas como agentes catalisadores de várias reações. O cobre é indispensável, com o ferro, para a eritropoese normal.<sup>10</sup>

## Deficiência e toxicidade

A principal consequência da deficiência de cobre consiste na anemia que decorre da deficiência de várias enzimas dependentes de cobre necessárias ao metabolismo normal do ferro. Deficiência grave pode provocar cardiopatia, transtornos neurológicos e do sistema nervoso central, com alterações ósseas mais pronunciadas em crianças que em adultos, pela deficiência de colágeno ósseo, que é dependente de cobre.<sup>3</sup>

Em seres humanos, o envenenamento por cobre tem sido considerado raro, decorrente de contaminação de alimentos ou bebidas (por acondicionamento em recipientes contendo cobre) ou mesmo por ingestão acidental ou deliberada. Os efeitos atribuídos à toxicidade do cobre incluem salivação, dor epigástrica, náuseas, vômitos, diarreia e anemia hemolítica.<sup>31</sup>

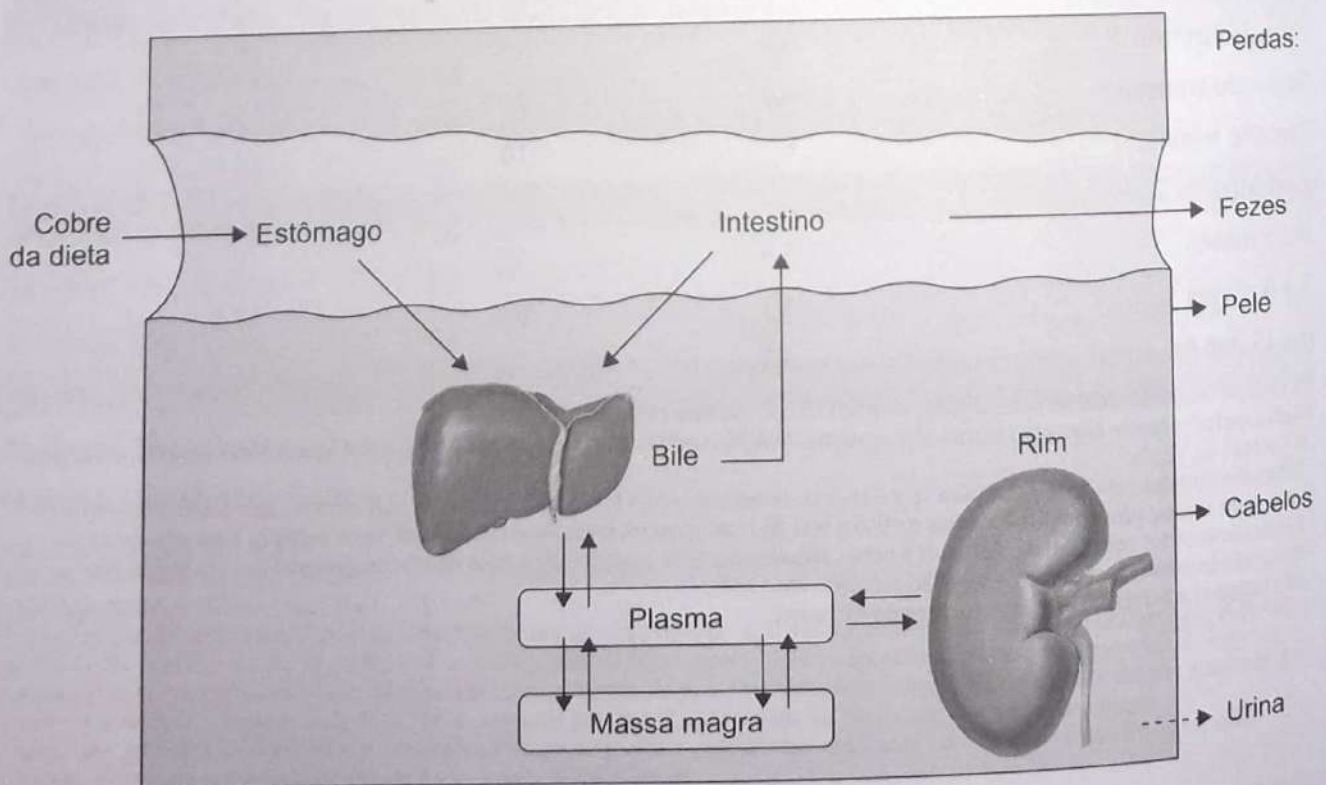


Figura 10.7 Metabolismo do cobre em seres humanos.

**Tabela 10.7** Enzimas que contêm cobre de interesse na nutrição humana.

Enzima/proteína	Função
Citocromo c oxidase	Componente da cadeia de transporte de elétrons para fosforilação oxidativa; redução de O <sub>2</sub>
Cu/Zn superóxido dismutase	Proteção frente aos radicais livres de oxigênio
Ferroxidase I (ceruloplasmina) e ferroxidase II	Remove radicais livres e participa da mobilização do ferro de depósito; oxidação de Fe <sup>2+</sup> para Fe <sup>3+</sup>
Dopa-beta-hidroxiase	Atua no sistema adrenérgico, no cérebro, nas terminações nervosas e na medula adrenal
Tirosinase	Essencial nos processos de pigmentação; formação de melanina
Amina oxidase	Desaminação oxidativa

O limite superior seguro de ingestão de cobre estabelecido pelo IOM é apresentado na Tabela 2 do Apêndice 3.

### Avaliação nutricional

As concentrações séricas de cobre e de ceruloplasmina são úteis na avaliação do estado nutricional de cobre. No entanto, quando de infecção/inflamação, há elevação de seus valores usuais, mascarando uma provável deficiência. Por isso, esses indicadores são pouco sensíveis em situações de deficiência marginal ou leve, quando se recomendam a determinação da superóxido-dismutase eritrocitária e a atividade da enzima citocromo c.<sup>31</sup>

### Necessidades e recomendações nutricionais

Os níveis de ingestão de 2 a 3 mg de cobre têm sido considerados inócuos e adequados para os adultos, com ingestões menores para bebês de 6 meses a 1 ano (0,7 a 1) e crianças de 1 a 6 anos de idade (1 a 2).<sup>27</sup> Quase todo o cobre da dieta provém mais dos alimentos sólidos que dos líquidos. As fontes alimentares são muito variáveis, encontrando-se de 0,3 µg/g em verduras a 37 µg/g em nozes e mariscos, 3 a 8 µg/g em cereais e leguminosas e 2 a 3 µg/g em pescados.<sup>29</sup>

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dallman PR. Progress in the prevention of iron deficiency in infants. *Acta Paediatr Scand.* 1990;365:28-37.

2. Girotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30:390-7.
3. Cook JD. Adaptation in iron metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:301-8.
4. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *New Engl J Med.* 1999;341:1986-95.
5. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:13-40.
6. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am.* 1992;76:549-66.
7. De Maeyer EM, Dallman PR, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. Geneva: World Health Organization; 1989.
8. WHO. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2001.
9. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev Saúde Pública.* 2000;34:421-6.
10. Fidanza F. Nutritional status assessment: a manual for population studies. New York: Chapman & Hall; 1991. p. 355-90.
11. Cook J. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Practice Res Clin Haematol.* 2005;18:319-32.
12. Garby L, Irnell L, Werner I. Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community. III. Estimation of prevalence based on response to iron supplementation. *Acta Med Scand.* 1969;185:113-7.
13. WHO. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health

- Organization; 2017. 83 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/9789241513067-eng.pdf?sequence=1>.
14. Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública*. 2000;34:62-72.
  15. Cardoso MA, Ferreira MU, Camargo LMA, Szarfarc SC. Anaemia, iron deficiency and malaria in a rural community in Brazilian Amazon. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48:326-32.
  16. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:546-55.
  17. Gillespie S, Kevany J, Mason J. Controlling iron deficiency. Geneva: United Nations/Administrative Committee on Coordinations/Subcommittee on Nutrition; 1991.
  18. Davidsson L. Approaches to improve iron bioavailability from complementary foods. *J Nutr*. 2003;133:1560S-1562S.
  19. Cardoso MA, Ferreira MU, Camargo LMA, Szarfarc SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). *Rev Saúde Pública*. 1992;26:161-6.
  20. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global\\_prevalence\\_anaemia\\_2011/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/).
  21. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p. 249-663.
  22. Gillespie S. Major issues in the control of iron deficiency. New York: The Micronutrient Initiative/United Nations Children's Fund; 1998.
  23. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. *Revista de Nutrição*. 2004;17:79-87.
  24. Organização Mundial da Saúde. Elementos-traço na nutrição e saúde humanas. São Paulo: Roca; 1998.
  25. King JC, Keen CL. Zinc. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 223-39.
  26. Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(Suppl 3):S20-S23.
  27. Cousins RJ. Zinc. In: OPAS. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 7. ed. Washington: OPAS/OMS; 1997. p. 312-27.
  28. WHO. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2. ed. Geneva: World Health Organization; 2005. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42716>.
  29. Linder MC. Cobre. In: OPAS. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 7. ed. Washington: OPAS/OMS; 1997. p. 328-41.
  30. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Alterações metabólicas e funcionais do cobre em diabetes mellitus. *Rev Nutrição*. 1999;12:213-24.
  31. Rosado GP, Rosado LEFPL. Minerais. In: Neto FT. *Nutrição clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 58-9.
  32. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 241-52.