

13 Elementos-traço

Leiko Asakura • Luciana Yuki Tomita

INTRODUÇÃO

O termo "elementos-traço" tem sido utilizado em nutrição humana para os minerais com recomendações nutricionais (estabelecidas, estimadas ou sugeridas) abaixo de 1 mg/dia. São pelo menos 18 oligoelementos: alumínio, arsênico, boro, bromo, cádmio, cromo, germânio, chumbo, lítio, molibdênio, níquel, rubídio, silício, estanho, vanádio, iodo, selênio e flúor. Para muitos desses nutrientes, não há descrição das funções bioquímicas específicas e sua essencialidade baseia-se em provas circunstanciais. Neste capítulo, destacam-se o iodo, o selênio e o flúor por sua relevância em saúde pública, mas são descritos também alguns outros minerais com informações consistentes de potencial interesse em nutrição humana no Brasil.

IODO

O iodo foi descoberto em 1811, quando Bernard Courtois queimou algas marinhas e observou a saída de vapores violeta e a for-

mação de cristais pretos. O químico francês Joseph Louis Gay-Lussac deu à substância o nome de iodo, palavra de origem grega que significa "violeta".¹

Características químicas

O iodo é um mineral abundante na natureza, pois está presente no solo e no mar, na forma de íons iodeto (I^-), sendo oxidado pela luz solar para a forma de iodo elementar (I_2), que é volátil. Pela chuva, parte do iodo retorna para o solo (Figura 13.1). No entanto, em regiões montanhosas distantes do mar e em locais que sofrem inundações frequentes, o solo pode ter deficiência desse mineral.

Em meio úmido e quente, o iodeto facilmente se oxida a iodo, enquanto o iodato é mais estável.

Metabolismo

O iodo nos alimentos encontra-se principalmente na forma inorgânica e reduzido a io-

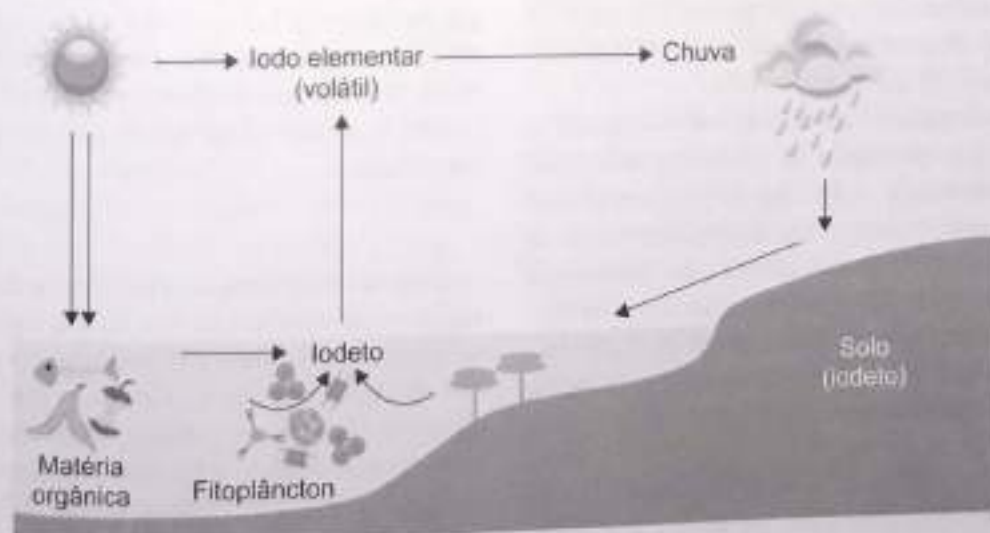


Figura 13.1 Ciclo do iodo na natureza.

deto (I^-), rapidamente absorvido pelo estômago e pela parte superior do intestino delgado. O iodato (IO_3^-) e as formas ligadas a compostos orgânicos precisam ser reduzidos a iodeto para absorção, que é, então, distribuído no sistema circulatório na forma livre.²

O iodeto circulante é captado em quantidades suficientes e de forma ativa pela glândula tireoide, onde se oxida a iodo formando o complexo iodotirosina ao se ligar ao aminoácido tirosina da proteína tireoglobulina. Estima-se que a tireoide capta cerca de 60 $\mu\text{g}/\text{dia}$, e o restante do iodo circulante é excretado pelos rins.²

Todas as ações biológicas do iodeto são atribuídas aos hormônios da tireoide. O hormônio estimulante da tireoide (TSH, do inglês *thyroid stimulating hormone*), secretado pela hipófise, regula a captação de iodo e provoca a hidrólise da tireoglobulina e a consequente liberação de dímeros de iodotirosina, que se ligam, originando a tri-iodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4). O hormônio liberador do TSH (TRH, em inglês *TSH releasing hormone*) é secretado pelo hipotálamo e é necessário para a síntese adequada do TSH (Figura 13.2). Na deficiência de TRH, a atividade de TSH está reduzida.

Os hormônios T_3 e T_4 são pouco solúveis em água e circulam ligados à globulina, à pré-albumina e à albumina. A concentração do T_4 é maior, mas o T_3 é o mais ativo dos dois hormônios. A síntese de T_3 e T_4 é regulada por um mecanismo de *feedback* negativo: a hipófise libera TSH em resposta às baixas concentrações de T_3 e T_4 (Figura 13.3). Quando não há disponibilidade de iodo, a concentração de TSH permanece alta.¹

A biodisponibilidade do iodo inorgânico, ou seja, a quantidade de iodo captada pela glândula tireoide, é de 10 a 15%, e o restante é eliminado pelos rins. Aparentemente, a presença de outros nutrientes não influencia a absorção do iodeto. No entanto, há substâncias presentes em alguns alimentos – chamadas *bociogênicas* – que reduzem a utilização do iodo pela tireoide. Ainda que a deficiência de iodo da dieta em si seja causa necessária e suficiente para o desenvolvimento do bócio (hipertrofia da tireoide em decorrência da falta de iodo), esses fatores antinutricionais

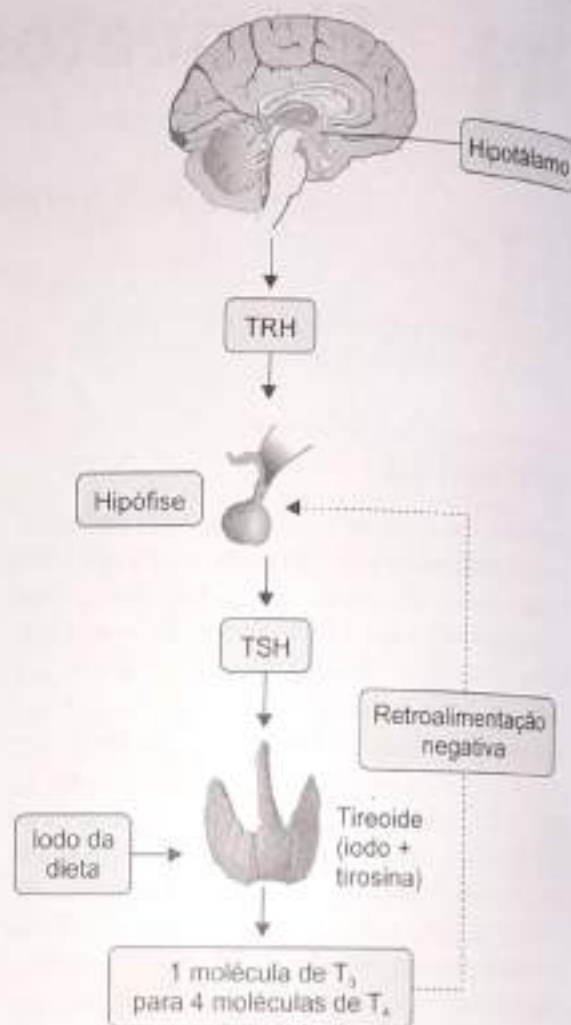


Figura 13.2 Regulação do metabolismo de iodo em seres humanos. O iodo presente nos alimentos é rapidamente absorvido pelo estômago e pelo intestino delgado na forma de iodeto; a glândula tireoide capta o iodeto de forma ativa e sintetiza os hormônios tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4). A síntese desses hormônios é regulada pelo TSH e pelo TRH. A regulação da síntese de T_3 e T_4 se dá por um mecanismo de retroalimentação negativa: a hipófise libera TSH em resposta às baixas concentrações de T_3 e T_4 , estimulando a tireoide a captar iodeto para síntese desses hormônios.

acentuam os efeitos da deficiência de iodo. O fator mais conhecido é o tioglicosídeo linamarina – presente na mandioca –, que pode ser destruído pelo cozimento prolongado. Outros alimentos podem também conter substâncias *bociogênicas*, como repolho, couve-de-bruxelas, pêssego, couve-flor, soja e milho. Já a deficiência de selênio impede a conversão de T_4 a T_3 .²

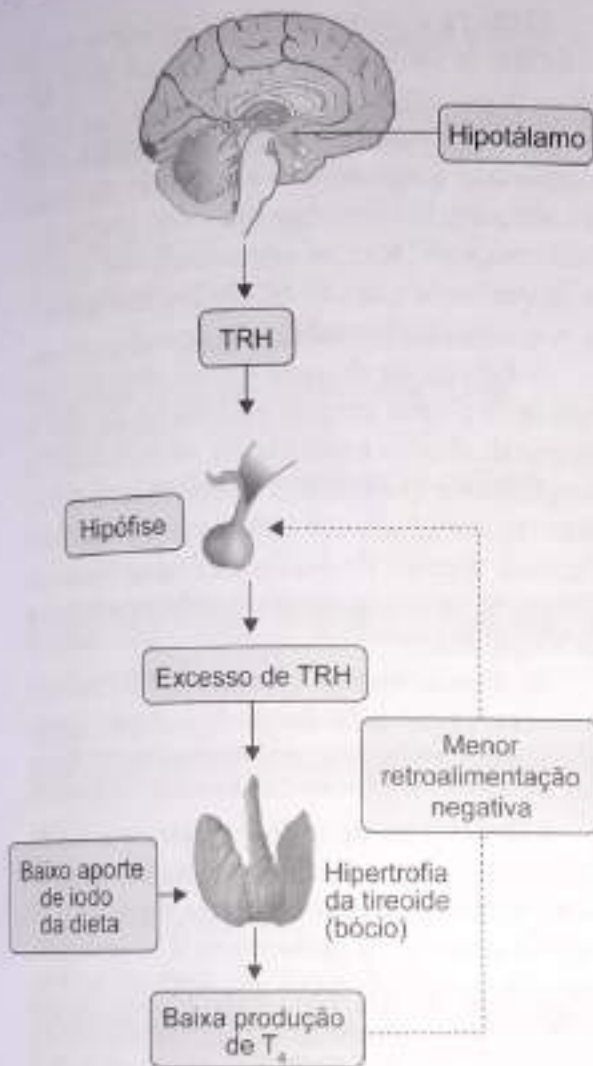


Figura 13.3 Na deficiência de iodo da dieta, a síntese de T_4 diminui. Em resposta à baixa concentração de T_4 , a hipófise continua liberando TSH, que se acumula. Com o estímulo constante do TSH, ocorre hipertrofia da tireoide, que não consegue produzir seus hormônios pela falta de iodo.

Funções

As ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos podem ser categorizadas como: crescimento e desenvolvimento; e controle de processos metabólicos no corpo. Os hormônios tireoidianos desempenham um papel importante no crescimento e no desenvolvimento cerebral e do sistema nervoso central em seres humanos a partir da 15^a semana de gestação até os 3 anos de idade. Se houver deficiência de iodo nesse período e isso resultar em deficiência de hormônio tireoidiano, a consequência é um desarranjo no desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso central. Essas perturbações são irreversíveis; a forma mais

séria é o cretinismo. O outro papel fisiológico dos hormônios tireoidianos consiste em controlar vários processos metabólicos no corpo, os quais incluem metabolismo de carboidratos, gorduras, proteínas, vitaminas e minerais. Por exemplo, o hormônio tireoidiano aumenta a produção de energia e a lipólise, além de regular a neoglicogênese e a glicólise.

O corpo humano contém de 15 a 20 mg de iodo, dos quais 70 a 80% estão na tireoide, fazendo parte da estrutura química dos hormônios tireoidianos T_3 e T_4 , que têm as seguintes funções:³

- Aceleram as reações celulares em todos os órgãos e tecidos, resultando em aumento do metabolismo basal, aumento do consumo de oxigênio e produção de calor
- Atuam no desenvolvimento normal do cérebro e na proliferação dos neurônios, na formação das sinapses e na mielinização
- Convertem o caroteno para a forma ativa da vitamina A
- Estimulam o crescimento e o desenvolvimento celular
- Estimulam a síntese proteica.

Gestação e desenvolvimento fetal

Durante a gestação, o volume da tireoide aumenta em 10% e a produção de T_3 e T_4 pode aumentar em 50%. O desenvolvimento cerebral e neurológico do feto, que se inicia por volta da 2^a semana de gestação, depende dos hormônios tireoidianos maternos, pois a tireoide do feto começa a se desenvolver por volta da 12^a semana e a produzir os hormônios somente a partir da 20^a semana; a partir da 16^a semana, a concentração de receptores cerebrais dos hormônios tireoidianos aumenta consideravelmente e o feto depende do iodo da alimentação materna, que atravessa a placenta de forma ativa, para a síntese dos hormônios.

Há estudos que mostram grupos de gestantes deficientes em iodo, principalmente em países como Paquistão, Nigéria, Etiópia, Bélgica, República Checa, Dinamarca, França, Espanha, Inglaterra e Brasil. E, mesmo que a gestante não apresente bócio ou hipotireoidismo, se tiver concentrações sanguíneas de TSH normal com T_4 baixo, o desenvolvimento

cerebral fetal pode ser afetado na fase intrauterina, podendo ocorrer danos neurológicos permanentes e irreversíveis.^{4,5} Em condições de deficiência grave, a suplementação oral de 150 µg/dia de iodo logo no início da gestação pode prevenir a ocorrência de cretinismo, prematuridade e mortalidade neonatal.⁵

A glândula mamária armazena iodo durante a gestação; sua concentração no colostro varia de 200 a 400 µg/l, e, no leite humano maduro, a média é de 146 µg/l, em mulheres com alimentação considerada adequada em termos da quantidade de iodo.⁶

Deficiência

A deficiência de iodo é prevalente nas regiões montanhosas, como Sudeste Asiático, América do Sul e África Central, e em lugares que sofrem inundações constantes, como Índia e China. Segundo dados do Conselho Internacional para Controle dos Distúrbios da Deficiência de Iodo, de 2011, estima-se que aproximadamente 29% da população mundial e 30% das crianças em idade escolar não consumam iodo em quantidade adequada.⁷

O bócio endêmico, o cretinismo, o retardo mental, a diminuição da taxa de fertilidade, o aumento das taxas de mortalidade perinatal e infantil e o hipotireoidismo fazem parte do grupo das doenças por deficiência de iodo (DDI).²

A tireoide consegue armazenar quantidades suficientes de iodo por várias semanas. Contudo, em casos de deficiência crônica, a quantidade na glândula pode reduzir-se a < 200 µg.

A deficiência alimentar de iodo provoca uma diminuição da concentração de T₃ e T₄ e um aumento compensatório do TSH que estimula o crescimento e a multiplicação das células da tireoide para aumentar a captação do iodo, resultando no bócio (hipertrofia da tireoide). As áreas mais afetadas pela ocorrência de bócio no mundo são as regiões do Himalaia e dos Andes.⁸

O bócio compreende a manifestação clássica da deficiência de iodo, embora outras ocorram, com diferentes sintomas, abrangendo todas as faixas etárias, particularmente nos períodos de rápido crescimento.

Embora a causa primária do bócio seja a deficiência de iodo, as substâncias bociogênicas (tiocianato) aumentam a suscetibilidade para o desenvolvimento do bócio, pois bloqueiam a absorção e a captação do iodo. As substâncias bociogênicas são inativadas pela cocção.² Deve-se considerar esse aspecto importante quando há concomitantemente um consumo insuficiente de iodo.

A deficiência de iodo é mais séria no feto, pois leva a uma grande incidência de morte neonatal, aborto espontâneo, anormalidades congênitas e cretinismo. O cretinismo é endêmico, atingindo até 10% da população em algumas regiões da Índia, da Indonésia e da China, onde o consumo de iodo está abaixo de 25 µg/dia.²

As manifestações clínicas mais comuns decorrentes da deficiência de iodo ao longo do ciclo de vida são apresentadas no Quadro 13.1.

A deficiência de iodo é a principal causa de retardo mental evitável no mundo e, aliada ao hipotireoidismo materno durante o 1º e o 2º trimestres da gestação, está relacionada com danos neurológicos irreversíveis no feto – cretinismo, um defeito congênito do desenvolvimento físico e mental –, razão pela qual tem sido preconizada suplementação de iodo para as gestantes logo no início da gestação.

No Brasil, segundo alguns estudos, a prevalência de deficiência de iodo (avaliada pela excreção urinária de iodo) em gestantes é superior a 50%, e em lactentes e crianças pré-escolares é de 34%.^{3,9}

Toxicidade

Em 1920, muitas pessoas que utilizaram por via parenteral um antibiótico contendo iodo desenvolveram cegueira; há alguns relatos de toxicidade em seres humanos por ingestão de doses acima de 10 mg/kg de peso, resultando em danos à retina com degeneração das células fotorreceptoras e cegueira.¹⁰

Indivíduos com deficiência prévia de iodo, particularmente idosos com nódulos na tireoide, são mais sensíveis à suplementação de iodo e podem desenvolver hipertireoidismo.⁵

O consumo crônico do sal iodado mostra riscos desprezíveis de toxicidade, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o

Quadro 13.1 Principais manifestações clínicas da deficiência de iodo.

Fetos
Aborto
Prematuridade
Anormalidades congênitas
Aumento da mortalidade perinatal e infantil
Cretinismo neurológico (deficiência mental, surdo-mutismo, estrabismo)
Cretinismo mixedematoso (nanismo, deficiência mental)
Defeitos psicomotores
Recém-nascidos
Bócio neonatal
Hipotireoidismo neonatal
Crianças e adolescentes
Bócio
Hipotireoidismo juvenil
Função mental diminuída
Retardo no desenvolvimento físico
Adultos
Bócio
Hipotireoidismo
Função mental diminuída
Hipertireoidismo induzido pelo iodo

iodeto e o iodato de potássio seguros para veiculação do iodo.⁸

O consumo excessivo de iodo em adultos saudáveis em áreas repletas do mineral é difícil de definir. Muitas pessoas são regularmente expostas a enormes quantidades de iodo – na faixa de 10 a 200 mg/dia – sem efeitos adversos aparentes. Fontes comuns são medicamentos (p. ex., a amiodarona contém 75 mg de iodo por cápsula de 200 mg), alimentos (principalmente produtos lácteos), algas (consumidas em grandes quantidades no Japão) e corantes contendo iodo (para procedimentos radiológicos). Ocasionalmente, cada um desses exemplos pode ter efeitos significativos na tireoide, mas geralmente são tolerados sem dificuldade. Essa tolerância a

grandes doses de iodo em adultos saudáveis e repletos de iodo é o motivo pelo qual a OMS afirmou em 1994 que “ingestões diárias de iodo de até 1g, ou seja, 1.000 mg, parecem ser totalmente seguras”.¹¹ Essa declaração não inclui recém-nascidos e lactentes. Além disso, deve-se considerar que o excesso de iodo pode induzir hipotireoidismo em pacientes com tireoidite e hipertireoidismo em casos de incremento súbito e excessivo da oferta de iodo em pacientes com nódulos tireoidianos autônomos.¹¹ O excesso de iodo pode também desencadear autoimunidade tireoidiana em animais e indivíduos geneticamente suscetíveis e aumentar o risco para câncer de tireoide papilar-folicular. Em conclusão, a OMS considera que os benefícios de corrigir a deficiência de iodo superam em muito os riscos de sua suplementação. No Brasil, um estudo realizado em 2008 verificou que 92% das crianças de 8 a 10 anos de idade apresentavam excreção urinária de iodo acima de 200 µg/l, refletindo um consumo acima do recomendado.¹²

Avaliação nutricional

O estado nutricional do iodo pode ser avaliado analisando a excreção urinária do iodo e a concentração plasmática de TSH, T₃ e T₄.¹³

Para avaliação populacional, o mais indicado consiste na análise da excreção urinária (Tabelas 13.1 e 13.2), pois cerca de 90% do iodo alimentar é excretado na urina e reflete o consumo do mineral de alguns dias anteriores.¹⁴

Recomendações nutricionais

Em 2001, o Comitê para Alimentação e Nutrição do Institute of Medicine dos EUA fez novas recomendações para a ingestão de iodo em crianças, gestantes e nutrízes. A ingestão adequada foi estimada com base na concentração média de iodo no leite materno (146 µg/l), multiplicada pela média de produção diária de leite (780 ml), totalizando 114 µg/dia de iodo. Além disso, foram incluídas as recomendações para recém-nascidos a termo (15 µg/kg/dia) e pré-termo (30 µg/kg/dia) (Tabela 13.3).

Em 2007, o Comitê de Consulta Técnica da OMS propôs aumentar a recomendação

Tabela 13.1 Critérios de classificação do estado nutricional para iodo, segundo os níveis de excreção urinária.

Classificação do estado nutricional	Concentração mediana da excreção urinária ($\mu\text{g}/\ell$)	Ingestão de iodo correspondente ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
Deficiência grave	< 20	< 30
Deficiência moderada	20 a 49	30 a 74
Deficiência leve	50 a 99	75 a 149
Adequado	100 a 199	150 a 299
Acima do recomendado	200 a 299	300 a 449
Possível excesso	≥ 300	> 449

Fonte: WHO (2007).¹³**Tabela 13.2** Critérios de classificação do estado nutricional para iodo em gestantes, nutrizas e crianças, segundo níveis de excreção urinária.

Grupo	Classificação do estado nutricional	Concentração mediana da excreção urinária de iodo ($\mu\text{g}/\ell$)
Gestante	Insuficiente	< 150
	Adequado	150 a 249
	Acima do recomendado	250 a 499
	Excessivo	≥ 500
Nutriz	Insuficiente	< 100
	Adequado	≥ 100
Criança (< 2 anos)	Insuficiente	< 100
	Adequado	≥ 100

Fonte: WHO (2007).¹³

de ingestão de iodo para 250 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para as gestantes (Tabela 13.4).¹³

O Conselho Internacional para Controle dos Distúrbios da Deficiência de Iodo com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a OMS recomendam, para a população em geral, valores muito próximos às recomendações norte-americanas (Tabela 13.4).

Fontes alimentares

A principal fonte na alimentação humana é o sal iodado. O sal grosso não é iodado e o do mar é pobre em iodo, pois o mineral se evapora durante o processo de secagem da água do mar para a extração do sal. Frutos do mar, no entanto, são boas fontes, pois os

oceanos contêm grandes quantidades de iodo, os peixes de água salgada têm de 300 a 3.000 μg de iodo/kg, enquanto os de água doce têm apenas de 20 a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

A quantidade de iodo em outros alimentos varia de acordo com a concentração no solo: os vegetais que crescem em uma região deficiente de iodo e os animais que se alimentam desses vegetais terão baixa concentração do mineral.

Vegetais verde-escuros plantados em regiões de solo pobre têm 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e em regiões de solo adequado, 10 mg/kg.

Em regiões de solo pobre, a concentração de iodo na água pode ser menor que 2 $\mu\text{g}/\ell$ e em regiões adequadas chega a 9 $\mu\text{g}/\ell$.

Tabela 13.3 Ingestão diária recomendada (RDA) para iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$).

Idade	OMS (2001)	DRI (2001)	Limite máximo de ingestão
0 a 6 meses	90	110*	150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$
7 a 12 meses	90	110*	140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$
1 a 3 anos	-	90	200
4 a 8 anos	-	90	300
9 a 13 anos	-	120	600
14 a 18 anos	-	150	900
> 19 anos	-	150	1.100
Gestante	200	220	900 (< 18 anos) 1.100 (\geq 18 anos)
Nutriz	200	290	900 (< 18 anos) 1.100 (\geq 18 anos)

* Ingestão adequada.

Tabela 13.4 Ingestão diária recomendada (RDA) para iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$).

Idade (anos)	Quantidade ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
0 a 6	90
7 a 12	120
> 12	150
Gestante	250
Nutriz	250

Fonte: WHO (2007).¹⁵

A concentração de iodo no leite de vaca e nos ovos depende da quantidade de iodeto na alimentação dos animais.

Medidas para a correção da deficiência de iodo

Existem diversos meios para a correção da deficiência de iodo. O sal é o meio preferido para veicular iodo e o que apresenta melhores resultados.

Iodação do sal de cozinha

O sal, um componente alimentar largamente consumido, é o principal meio de veiculação do iodo; o sal iodado é utilizado desde 1920, apresenta baixo custo e alto

benefício, principalmente para as populações de países em desenvolvimento. Mais de 120 países adotam a iodização do sal como medida compulsória para profilaxia de deficiência de iodo. A adição do iodo no local da produção do sal garante que o mineral chegue à população, quer seja pelo consumo do próprio sal, quer por sua adição em produtos industrializados.

Apesar da grande vantagem, existem dificuldades em distribuir o produto em regiões isoladas e em armazenar o sal sob condições que impeçam a degradação do iodo.

No Brasil, em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu que o sal refinado deveria conter de 20 a 60 mg de iodo/kg. Em 2013, uma nova resolução (RDC 23/2013) estabeleceu que a faixa de iodo no sal deve ser de 15 a 45 mg/kg e que os produtos alimentícios industrializados podem utilizar sal sem adição de iodo como ingrediente, desde que comprovada a interferência do iodo nas características organolépticas do produto.¹⁶

No Brasil, estima-se um consumo de sal iodado em cerca de 95% dos domicílios. O iodo é importado do Japão e do Chile e utilizado para a produção de KIO_3 (iodato de potássio), que é adicionado ao sal. As empresas beneficiadoras de sal do país estão loca-

lizadas nos estados do Paraná, do Rio de Janeiro, do Rio Grande do Norte, do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina. Cerca de 87% da produção se dá no estado do Rio Grande do Norte.

Segundo estimativas de aquisição de alimentos da Pesquisa de Orçamentos Domésticos (POF), de 2008-2009, a população brasileira consome em média 12 g de sal por dia; com a adição de cerca de 30 mg de iodo por kg de sal, o consumo de iodo por meio do sal refinado seria de aproximadamente 360 µg/dia, superior aos 150 µg recomendados pela OMS.¹⁷

Nos EUA, o sal iodado contém 100 ppm (100 µg/g). Portanto, o consumo de 2 g de sal cobre a quantidade recomendada de consumo diário de iodo, ou seja, 150 µg. Todo o sal comercializado no Canadá é iodado, enquanto, nos EUA, apenas metade é iodada.

Injeção de óleo iodado

A injeção intramuscular de óleo vegetal contendo 480 mg de iodo/ml tem efeito por até 3 anos. Trata-se do método mais usado para populações que habitam regiões montanhosas e de difícil acesso.

Algumas desvantagens são a necessidade de uma equipe de saúde para fazer a administração da injeção e a não uniformidade da quantidade de iodo liberada após a aplicação.⁹

Óleo iodado por via oral

Usado como alternativa à injeção, tem efeito por até 1 ano.⁹

Água iodada

Igualmente ao sal, é largamente consumida e de fácil difusão. O iodo pode ser adicionado no reservatório ou até mesmo no local do consumo final. O iodo apresenta efeitos antibacterianos, o que é proveitoso nas regiões onde coexistem deficiência de iodo e águas poluídas.¹¹

Iodeto de potássio

Pode ser incorporado em preparações vitamínicas, principalmente naquelas usadas durante a gestação e a lactação.¹¹

SELÊNIO

Histórico

O selênio (Se) foi descoberto por um químico sueco chamado Jons Jacob Berzelius em 1818, que nomeou esse micronutriente como selênio, em homenagem à deusa grega da Lua. Em 1957, Schwarz e Foltz identificaram o Se como um micronutriente essencial para a saúde dos animais e dos seres humanos, pois uma pequena quantidade dele protegia contra necrose do fígado, do músculo e das veias com deficiência de vitamina E.^{18,19} Essa descoberta foi uma surpresa, uma vez que durante muitos anos acreditou-se que as formas inorgânicas do Se (selenato ou selenito) presentes no solo de algumas regiões eram tóxicas para o gado criado nas pastagens desses locais.²⁰

O papel de antioxidante surgiu quando o Se foi associado à vitamina E. Em 1970, descobriu-se que o Se é importante para as enzimas glutathione peroxidase e como antioxidante presente nas selenoproteínas P e W, iodotironina deiodinase (ID) e tireorredoxina redutase.

Características químicas

O Se é um micronutriente essencial para o organismo humano passível de obter pela alimentação, cuja concentração nos alimentos dependerá do solo.^{2,3}

O Se pode ser adquirido sob as formas selenometionina (proveniente de vegetais, cereais, trigo); selenocisteína (oriunda de carnes bovina, de ave e de peixe); e a forma inorgânica proveniente de suplementos (selenito - SeO_3^{2-} - e selenato - SeO_4^{2-}).^{18,21}

A selenocisteína é um análogo do aminoácido cisteína, cujo enxofre é substituído pelo Se nos vegetais (Figura 13.4).²⁰ As selenometioninas são incorporadas como metionina e as selenocisteínas estão presentes nas selenoproteínas como glutathione peroxidase, ID e selenoproteína P e W (Figura 13.5).

Metabolismo

A absorção de Se sob a forma de selenometionina é intacta.

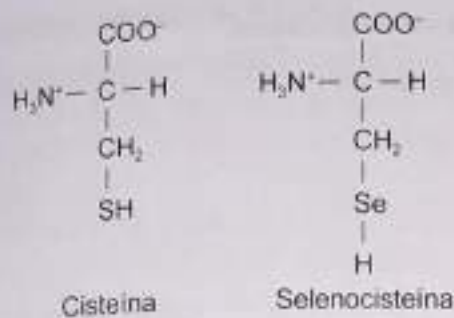


Figura 13.4 Cisteína e selenocisteína.

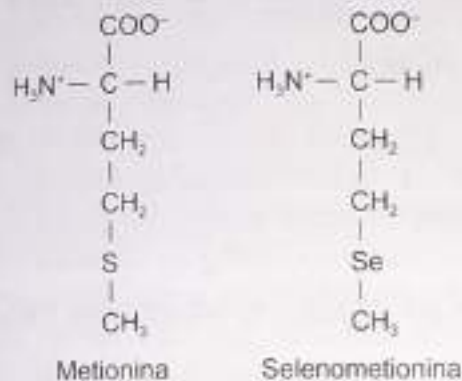


Figura 13.5 Metionina e selenometionina.

Todas as formas de Se (selenito, selenato, selenometionina e selenocisteína) são altamente biodisponíveis. Vários estudos apontam taxa de biodisponibilidade para selenometionina entre 85 e 100% em cereais, trigo e vegetais, e de selenocisteína de 19 a 50% em peixes, 10 a 15% para laticínios e carnes e 7% para leites bovinos.²²

Entre os peixes, o atum é o mais rico em Se, mas sua absorção poderá ser prejudicada (menor que 10%) pela alta concentração de mercúrio, podendo formar complexo entre o Se e o mineral.²¹ Apesar de a absorção de Se ser reduzida, o consumidor estará protegido dos efeitos da toxicidade do mercúrio.

A selenometionina proveniente da alimentação ou do catabolismo proteico é absorvida pelo mesmo mecanismo da metionina e metabolizada a selenocisteína pela transulfuração. A selenocisteína proveniente da selenometionina, e a selenocisteína oriunda da alimentação são convertidas em selenídeo (H_2Se ou HSe^-) pela enzima betaliase. Os Se inorgânicos são reduzidos pela glutatona a selenídeos preferencialmente nas células intestinais e nos eritrócitos.

A forma de Se na via metabólica é o selenídeo.

Esse selenídeo é metabolizado a selenofosfato pela enzima selenofosfato sintase, e o selenofosfato é a forma utilizada para a síntese de selenoproteínas e RNAt do selênio. Os selenídeos são as formas de regulação de Se no organismo, pois quando há grande concentração de selenofosfato e não existe mais a síntese de selenoproteínas, os selenídeos sofrerão metilação para serem excretados pela urina e pela respiração. Suas formas de excreção são metilselenol (CH_3SeH), dimetil selenídeo ($(\text{CH}_3)_2\text{Se}$) com odor de alho exalado pela respiração, e ion trimetil selenídeo ($(\text{CH}_3)_3\text{Se}^+$). Assim, a homeostase é garantida pela excreção (Figura 13.6).

Os órgãos de reserva de Se são músculo, fígado, sangue e rim, que, somados, contêm 61% do Se estimado no organismo. Se considerar o esqueleto, a concentração aumenta para 91,5%.²¹

Em estudos internacionais, os valores de Se circulante variam de acordo com o país estudado, como se observa a seguir:

- A média da concentração de Se em adultos saudáveis em diferentes partes do mundo varia de 40 a 190 $\mu\text{g}/\ell$.²³ Isso ocorre porque a concentração de Se encontrado nos alimentos dependerá da sua oferta no solo. Os países com as menores concentrações de Se são Finlândia, Nova Zelândia e China. Entre os dois últimos, a concentração plasmática variou respectivamente de 0,79 a 0,88 $\mu\text{mol}/\ell$ (62 a 69 $\mu\text{g}/\ell$) e 0,14 a 0,19 $\mu\text{mol}/\ell$ (11 a 16 $\mu\text{g}/\ell$).²⁴
- No terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), as concentrações séricas médias de Se em adultos (19 a 30 anos) nos EUA foram 1,61 $\mu\text{mol}/\ell$ e 1,57 $\mu\text{mol}/\ell$ (127 $\mu\text{g}/\ell$ e 124 $\mu\text{g}/\ell$) para homens e mulheres, respectivamente
- Na Europa, a concentração desse mineral no soro ou no plasma de adultos variou de 1,09 $\mu\text{mol}/\ell$ (86 $\mu\text{g}/\ell$) na Suécia, na França e na Itália a 0,55 $\mu\text{mol}/\ell$ (43 $\mu\text{g}/\ell$) na Sérvia.²¹

Funções

Em suas diferentes formas, o Se é um componente das selenoproteínas. Algumas têm

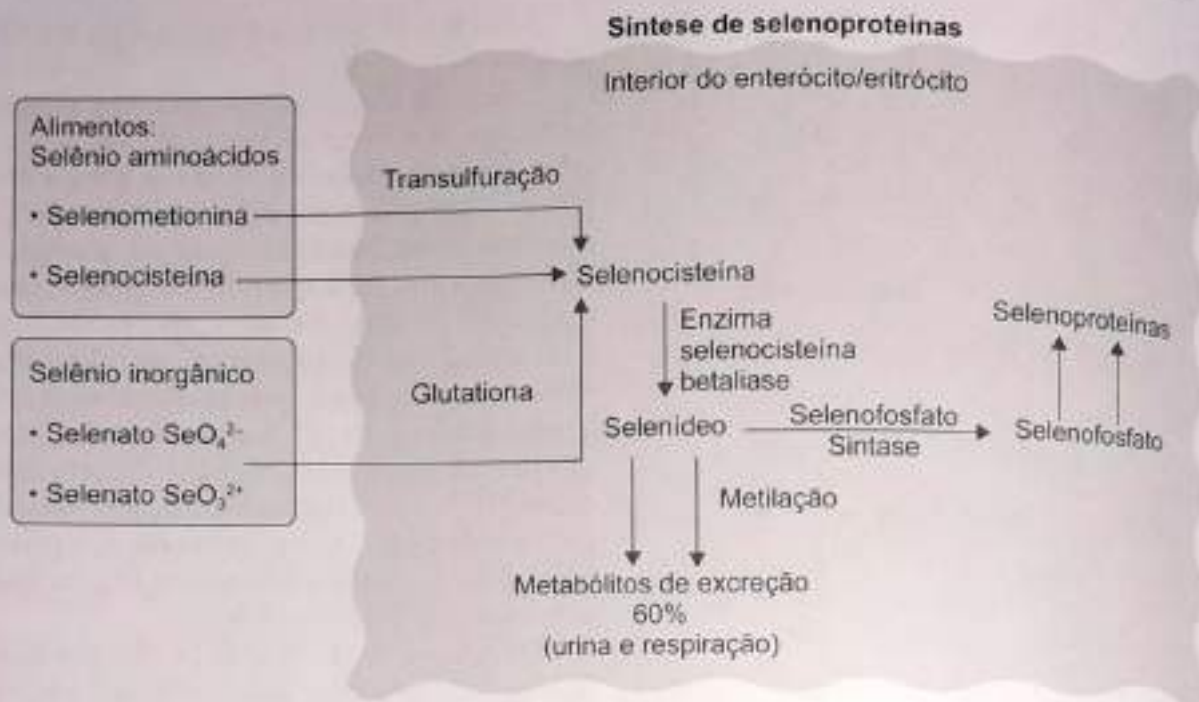


Figura 13.6 Síntese das selenoproteínas a partir da selenometionina (SeMet), da selenocisteína (SeCy) e do selênio inorgânico (selenato e selenito).

funções enzimáticas importantes incorporadas na forma de selenocisteína ao sítio ativo e outras atuam como antioxidante, função imunológica e reprodutora.

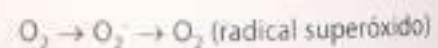
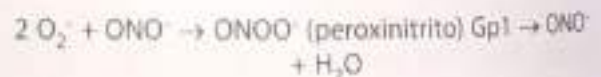
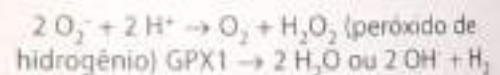
Até o momento, já foram identificadas 35 selenoproteínas, mas pouco se sabe sobre a função da maioria delas no organismo humano. Entre as selenoproteínas que protegem contra o dano oxidativo, estão as glutathionas peroxidases e as formas de selenoproteínas presentes no plasma, no músculo, na próstata e na placenta, além da enzima tireorredoxina redutase. Outras são importantes enzimas da função da tireoide, as ID.²⁵

Glutathiona peroxidase 1 (GPX1)

Essa proteína protege contra dano oxidativo em eritrócitos. Mais de 50% do Se do organismo está sob essa forma. A GPX1 e a vitamina E destroem o peróxido de hidrogênio e os hidroperóxidos a formas mais estáveis, como água e álcool.²⁶ Nessa reação, a GPX1 é a enzima catalisadora e a glutathiona o doador de elétrons.²⁶

Os hidroperóxidos podem ser formados durante a queima de oxigênio na respiração ou pelos neutrófilos após defender o organismo contra os microrganismos externos.²⁷

Já que a vitamina E e o Se têm a mesma função antioxidante, indivíduos que consomem quantidades adequadas de Se apresentam menor necessidade de vitamina E.



Reação com oxigênio reativo e peroxinitrito pela catálise da glutathiona peroxidase 1 (GPX1).

Glutathiona peroxidase 2 (GPX2) ou GPX gastrointestinal

Essa selenoproteína é encontrada no trato gastrointestinal e protege o intestino contra peróxidos de origem ambiental absorvidos pela alimentação.

Glutathiona peroxidase 3 (GPX3)

Glutathiona peroxidase extracelular, presente em 19% das selenoproteínas do plasma. Trata-se da forma de Se secretada pelo rim e pelo leite materno para a nutrição do bebê.

Glutathione peroxidase 4 (GPX4)

GPX lipofílica que destrói peróxidos presentes ao longo das membranas celulares, é importante para o sistema imunológico e a reprodução.

Estudos mostram que a GPX4 é a única que protege contra peroxidação lipídica, além da vitamina E na membrana lipoproteica. Evita que as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) circulantes em excesso no sangue sejam atacadas pelos radicais livres provenientes da respiração. Conforme a lipoproteína circulante é atacada, ela forma LDL oxidada e passa a ser reconhecida como elemento estranho ao organismo e será destruída. Como a LDL oxidada se infiltra facilmente nas paredes das artérias, os monócitos se infiltrarão dentro dos vasos sanguíneos para destruí-las, e, quando isso ocorre em grande quantidade, poderá causar uma reação inflamatória: os monócitos se transformarão em macrófagos, que podem encher-se de colesterol LDL oxidado e acabar se rompendo. Ao longo dos anos, essa parede da artéria com muita gordura e inflamada formará as placas de aterosclerose. Com o tempo, as finas paredes da artéria não resistirão e poderão romper-se, e essa massa estranha eventualmente se coagulará quando entrar em contato com o sangue e ocasionará uma trombose. O vaso obstruído pela trombose poderá promover um infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico (AVE).¹⁸

A GPX4 está relacionada com o controle da resposta imunológica com a vitamina E. A GPX4 atua na supressão da lipo-oxigenase, necessária para a biossíntese do ácido araquidônico (associado ao processo inflamatório), e a vitamina E regula a biossíntese do leucotrieno (relacionado com mediadores anti-inflamatórios).¹⁸ Além de estar presente nas membranas celulares, a GPX4 foi encontrada em grande quantidade nos espermatozoides e nos testículos. Uma provável infertilidade pode decorrer da falta de Se para a espermatogênese.

A deficiência de Se esteve associada também a aborto idiopático no 1º trimestre de gestação.²¹

Função do Se na tireoide

Para a ativação do metabolismo do hormônio da tireoide, são necessárias três selenoenzimas, as ID.

A ID tipo I retira iodo das moléculas de hormônio tireoidiano, transformando o pró-hormônio tireoidiano T_4 em T_3 , ativando, dessa maneira, o hormônio tireoidiano e levando T_3 aos tecidos periféricos. A IDI é encontrada no fígado, nos rins e no tecido tireoidiano. Em caso de deficiência de Se, a enzima IDI é pouco sintetizada, mas, como a T_4 está elevada no plasma, evita o hipotireoidismo.

A ID tipo II é encontrada no encéfalo, na hipófise, na placenta e nos ácidos graxos pardos, regula a T_3 intracelular e controla a secreção de TSH. Com a produção desse hormônio prejudicada, a resposta dos neutrófilos contra os agentes externos também é prejudicada pela inadequação no desenvolvimento e na função das células do timo.²⁷

A selenoproteína tipo III inativa a T_3 e degrada o hormônio tireoidiano.

Em casos de deficiência conjunta de Se e iodo, o hipotireoidismo pode ser exacerbado, causando uma forma mais grave, o cretinismo mixedematoso, encontrado na República Democrática do Congo, país com deficiência de ambos os micronutrientes.²¹

Já a enzima tireorredutase pode influenciar no metabolismo de eicosanóides e modular o processo inflamatório por meio da relação entre os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3/6. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 são substratos para lipo-oxigenase (aumentam os leucotrienos, uma substância anti-inflamatória), e os poli-insaturados ômega 6 são substratos para o caminho da ciclo-oxigenase (elevam as prostaglandinas e o tromboxano, que aumentam o processo inflamatório). Em caso de deficiência de Se, a formação de substâncias pró-inflamatórias é favorecida, aumentando o risco para doenças inflamatórias como asma, artrite reumatoide, pancreatite, doenças cardiovasculares e câncer.²¹

Selenoproteína P

As principais selenoproteínas do plasma são selenoproteínas P e GPX3. A primeira corresponde a cerca de 80% no plasma e protege as

células endoteliais contra danos oxidativos.²⁸ É secretada pelo fígado, observando-se baixas concentrações plasmáticas em pacientes com doenças hepáticas.²¹

Selenoproteína W

Trata-se da selenoproteína encontrada nos músculos que contém selenocisteína com atividade antioxidante. Em carneiros com calcificação do músculo esquelético, conhecida como doença branca do músculo, a suplementação de Se eliminou a doença. Em seres humanos, ainda não está clara a sua função, mas, em doenças como a distrofia muscular, a suplementação foi eficaz.¹⁸

Selênio e infecção

O Se é muito importante para os portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Nesses pacientes, a quantidade de Se circulante é baixa, pois o vírus ataca preferencialmente os linfócitos T com receptores CD4. Como há um *turnover* intenso, há necessidade de Se para a proliferação de linfócitos e a produção adequada de CD4 (marcador utilizado para avaliar o estado imunológico do portador de HIV).²¹

Nos indivíduos com hepatite viral do tipo B ou C, a deficiência de Se poderá auxiliar na progressão ao câncer de fígado pelo aumento do estresse oxidativo e a virulência. Em situação de infecção por vírus da hepatite B ou C, sarampo e *influenza*, os vírus competem e sequestram Se para a produção de suas próprias selenoproteínas, prejudicando a resposta imunológica do hospedeiro.²¹

Para o câncer em geral, os resultados de estudos epidemiológicos ainda são controversos. Provavelmente, uma concentração adequada de Se no organismo poderá aumentar a função imune, pois os linfócitos T destruirão as toxinas e as células mutantes, inibindo a proliferação e o aumento da apoptose.²³

Toxicidade

A toxicidade por Se é rara, mas pode ocorrer intoxicação ocupacional (trabalhadores que derretem cobre), inalação de aerossóis contendo Se e consumo acidental oral de Se inorgânico.¹⁹

Os sintomas da toxicidade por Se são hipotensão, estresse respiratório, disfunção gastrointestinal e neurológica, síndrome respiratória aguda, infarto do miocárdio e falência renal.

A ingestão contínua e elevada de Se pode levar a lesões cutâneas, hepatomegalia, dor nas extremidades das mãos e dos pés, coceira intensa, náuseas, fraqueza, diarreia, queda de cabelo e unhas e manchas nos dentes.

Avaliação nutricional

A concentração de Se pode ser analisada no sangue ou na urina, mas essas amostras biológicas não são interessantes, pois apresentam problemas analíticos e complexidade na coleta do material.²³

Análises em cabelos e unhas foram utilizadas em estudos, mas alguns tipos de xampus norte-americanos apresentam Se na sua composição, podendo alterar os resultados.⁶

Já a concentração de Se no plasma como selenoproteína P é um bom marcador nutricional, uma vez que responde rapidamente à suplementação com Se e pode ser avaliada por radioimunoensaio.²³

Deficiências

Duas doenças estão associadas à deficiência de Se – a de Keshan e de Kashin-Bek.

A doença de Keshan acomete inicialmente crianças e mulheres na idade fértil. Ela foi observada na área rural da China, em uma região com baixíssimas concentrações de Se no solo. Nos chineses, as características da deficiência são insuficiência cardíaca aguda ou crônica, aumento do tamanho do coração, arritmia, anormalidades nos exames cardiográficos e radiológicos. A deficiência de Se em ratos provocou uma lesão cardíaca causada por um vírus inócuo para animais saudáveis, o coxsackievirus. Os pesquisadores concluíram que na deficiência de Se esse vírus sofre mutação e torna-se mais virulento.

Na China, em 1940, essa doença foi associada a 80% das causas de morte e, atualmente, caiu para menos de 30% graças aos cuidados médicos e após a suplementação de Na_2SeO_3 ou adição de Se no sal de mesa.¹⁹

A doença de Kashin-Bek causa osteoartrópata, afetando a cartilagem da epífise e articular, caracterizando o aumento nas juntas, principalmente nos dedos de mãos, pés e extremidades. Não se sabe se a deficiência de Se é causa de Kashin-Bek, mas provavelmente contribui para a ocorrência da doença.¹⁹

Pessoas com baixa ingestão de proteína podem ter ingestão de Se diminuída. Crianças recém-nascidas com baixo nível de Se no sangue apresentam risco maior de morbidade respiratória quando comparadas àquelas com concentrações normais e baixo peso ao nascer.¹⁹

Na República Democrática do Congo, há uma deficiência de Se e iodo, causando o cretinismo mixedematoso, caracterizado pelo aumento da tireoide e pela redução da inteligência. Nesse país, o restabelecimento apenas do nível de Se no sangue agravou a doença, porque, com a presença do Se, a enzima ID transformou T_4 em T_3 , utilizando o iodo, aumentando ainda mais a deficiência desse nutriente. Portanto, nessas regiões, ambos deverão ser suplementados.

Portadores de hepatopatias apresentam deficiência de Se em decorrência da baixa ingestão, principalmente entre os alcoolistas, que substituem alimentos por álcool; pacientes com síndrome do intestino curto (causada por ressecções extensas do intestino delgado em decorrência de câncer, trombose, traumas, ressecção múltipla por enterite regional, cirurgias para obesidade mórbida em que retiraram parte desse intestino e fistula) por ressecção e absorção de Se prejudicada; pacientes com doença de Crohn consequente à redução da ingestão oral por dieta rigorosa, perdas gastrintestinais, aumento do metabolismo, má absorção e desnutrição e fenilcetonúricos por restrição de farinha de trigo, aveia, cevada e centeio, limitando a oferta de alimentos contendo Se.

Necessidades nutricionais

A primeira recomendação para Se foi estabelecida em 1989 com base em um estudo de pesquisadores chineses, país que apresentou áreas endêmicas da doença de Keshan.

Ao mesmo tempo, os EUA e a Europa iniciaram estudos de suplementação em pessoas com consumo usual de Se entre 11 e 100 μg Se/dia e verificaram que a oferta de 80 a 100 μg Se/dia seria mais apropriada para atividade enzimática dependente de Se. No entanto, sugeriram que a quantidade adequada seria para alcançar dois terços da atividade das GPX.²³

Em 1996, a FAO/OMS e a Agência Internacional Atômica definiram limites inferiores para garantir a saúde entre 21 e 40 μg Se/dia.²³ A Tabela 13.5 apresenta a ingestão diária recomendada (RDA) para iodo (μg /dia).¹¹

A referência de consumo diário permitido para a população norte-americana e canadense é de 55 μg Se/dia para adultos homens e mulheres, 60 μg Se/dia para gestantes e 70 μg Se/dia para lactantes, cuja estimativa alcançaria a atividade da GPX máxima no sangue e no plasma.²³

Tabela 13.5 Ingestão diária recomendada (RDA) para selênio (μg /dia) nos ciclos de vida.

Grupos	Quantidade (μg /dia)
0 a 6 meses	6
7 a 12 meses	10
1 a 3 anos	17
4 a 6 anos	22
7 a 9 anos	21
10 a 18 anos: meninas adolescentes	26
10 a 18 anos: meninos adolescentes	32
19 a 65 anos: mulheres	26
19 a 65 anos: homens	34
Idosos: mulheres	25
Idosos: homens	33
Gestantes	
1º e 2º trimestres	28
3º trimestre	30
Nutriz: até 6 meses	35
Nutriz: 7 a 12 meses	42

Fonte: WHO (2005).¹¹

Fontes alimentares

O alimento mais rico em Se é a castanha do Brasil (também conhecida como castanha-do-pará), cujo consumo de 2 unidades oferece 30 µg, atingindo 54% da recomendação diária estabelecida para um adulto norte-americano. Os outros alimentos ricos em Se são peixes, fígado e carnes em geral, enquan-

to cereais, pães, legumes e verduras são pobres nesse mineral. A Tabela 13.6 apresenta a quantidade de Se em alguns alimentos brasileiros.^{29,30}

O cardápio brasileiro básico composto no café da manhã de 1 pão francês e 190 ml de leite integral e no almoço e no jantar de 1 escumadeira de arroz, 1 concha de feijão, 2 colheres de sopa de farinha de mandioca,

Tabela 13.6 Quantidade de selênio (µg/g) em alguns alimentos brasileiros.

Alimento	Quantidade média de consumo	Se (quantidade consumida; µg/g)	Se (µg/g)
Castanha-do-pará	2 unidades médias (12 g)	30	2,5
Carnes, peixes e ovos			
Atum enlatado	½ lata (99 g)	52	0,5
Fígado de frango cru	100 g	44	0,4
Filé de merluza cru	120 g	34	0,3
Sardinha enlatada	2 unidades (66 g)	30,4	0,5
Peito de frango cru	180 g	16	0,09
Carne suína	1 unidade (165 g)	12,5	0,08
Ovo inteiro	1 unidade (60 g)	9	0,2
Fígado bovino cru	100 g	7,3	0,07
Carnes, contrafilé frito	100 g	7,3	0,07
Linguiça defumada	1 gomo (60 g)	5,4	0,06
Filé mignon cru	100 g	5,2	0,05
Sobrecoxa de frango crua	65 g	4,16	0,06
Coxa de frango crua	40 g	4,8	0,12
Leites e derivados			
Leite desnatado	200 ml	5,2	0,03
iogurte	200 ml	3,4	0,02
Queijo minas frescal	1 fatia (30 g)	3	0,1
Leite integral	200 ml	1,9	0,04
Cereais, farinhas, panificações, leguminosas			
Pão francês	1 unidade (50 g)	3,6	0,07
Macarrão cozido	95 g (1 prato de sobremesa)	2,2	0,02
Feijão cozido	1 concha (110 g)	1,9	0,02
Arroz cozido	1 escumadeira (77,5 g)	1,3	0,02
Bolacha <i>cream craker</i>	3 unidades (21 g)	1,3	0,06
Farinha de mandioca	2 colheres de sopa (25 g)	0,13	0,005

(continua)

Tabela 13.6 (Continuação) Quantidade de selênio ($\mu\text{g/g}$) em alguns alimentos brasileiros.

Alimento	Quantidade média de consumo	Se (quantidade consumida; $\mu\text{g/g}$)	Se ($\mu\text{g/g}$)
Hortaliças, raízes, tubérculos			
Couve (folhas)	3 colheres de sopa cheias (60 g)	1,9	0,03
Couve-flor	2 ramos (120 g)	0,7	0,06
Brócolis	2 ramos (120 g)	0,6	0,05
Batata-doce	1 unidade (70 g)	0,6	0,09
Batata-inglesa	1 unidade (70 g)	0,2	0,03
Cenoura	2 colheres de sopa (25 g)	0,2	0,06
Tomate	1 unidade pequena (50 g)	0,1	0,02
Alface	3 folhas (30 g)	0,06	0,02
Frutas			
Goiaba vermelha	1 unidade (170 g)	0,7	0,04
Laranja	1 unidade (180 g)	0,5	0,03
Melancia	1 fatia (90 g)	0,5	0,06
Maracujá-vermelho	1 unidade (45 g)	0,4	0,08
Abacate	1 xícara de chá (130 g)	0,3	0,02
Caqui	1 unidade (110 g)	0,2	0,02

Fonte: Cazzolino (1997).³¹

1 bife de contrafilé, 3 folhas de alface, 1 unidade pequena de tomate e 1 laranja oferece 27,8 μg de Se (51% da recomendação estabelecida para um adulto norte-americano).

Um estudo nacional avaliou o consumo diário médio de Se em diferentes grupos etários e locais de residência. O maior consumo se deu entre crianças da cidade de Macapá (AP) (107 $\mu\text{g}/\text{dia} \pm 10,7$) seguido de adultos de Manaus (AM) (98 $\mu\text{g}/\text{dia}$, não constando o valor do desvio padrão) graças ao consumo de castanhas do Brasil. A classe alta de Santa Catarina ingeriu em média 114,5 $\mu\text{g}/\text{dia}$, enquanto a de menor renda consumiu 55,3 $\mu\text{g}/\text{dia}$. As concentrações médias diárias mais baixas de consumo foram de crianças de Belém (PA) (28,4 $\mu\text{g}/\text{dia} \pm 16,0$), idosos institucionalizados de São Paulo (28,4 $\mu\text{g}/\text{dia} \pm 7,5$) e crianças da cidade de São Paulo (26,3 $\mu\text{g}/\text{dia} \pm 8,3$).^{22,31} A refeição de 1 dia oferecida no restaurante universitário da Universidade de São Paulo ofereceu 36 $\mu\text{g}/\text{dia}$.

A oferta de peixe ou duas castanhas-do-pará na dieta básica do adulto brasileiro é suficiente para atingir a recomendação estabelecida para a população norte-americana e canadense.

MANGANÉS

O manganês (Mn) é um metal reconhecido desde o Império Romano, significando, em grego, "magia".

A toxicidade por Mn foi descoberta em 1837, quando trabalhadores expostos a ele apresentaram distúrbios neurológicos. Em 1913, descobriu-se que era constituinte de tecidos de animais. Em 1931, Kemmerer *et al.* descobriram que a deficiência de Mn poderia prejudicar o crescimento e o desenvolvimento em ratos.

A forma oxidativa do Mn^{+2} em solução está presente em complexos metal-enzimas e em metaloenzimas; o Mn^{+3} é encontrado em enzima superóxido dismutase, que se liga

à transferrina e provavelmente interage com o Fe^{3+} .

A absorção de Mn proveniente da dieta é de aproximadamente 5%. O mecanismo de absorção não está esclarecido, mas sabe-se que ocorre no intestino delgado tanto por transporte ativo quanto por difusão. Sua absorção é rápida, dose-dependente e se dá no intestino delgado. É excretada pela secreção biliar, pancreática e intestinal para a luz intestinal. O Mn^{2+} pode ser oxidado a Mn^{3+} no duodeno.

O Mn entra no sangue portal e rapidamente é retirado pelo fígado. Uma parte do Mn^{3+} é ligada à proteína de transporte plasmática transferrina e captada pelos tecidos extra-hepáticos.

No interior das células, o Mn encontra-se principalmente nas mitocôndrias. Os órgãos ricos em Mn são fígado, rim e pâncreas.

É excretado pelas fezes, diferentemente dos outros minerais, eliminados pela urina.

O Mn^{2+} é necessário para a ativação das enzimas oxidoredutase, liase, ligase, hidrolase, quinase, descarboxilase, transferase para carregar grupo fosfato de ADP para ATP e compõe metaloenzimas de arginina (hidrolisando a arginina para formar ureia), piruvato carboxilase, manganês superóxido e dismutase.

A deficiência de Mn prejudica o crescimento, causa anormalidade esquelética (osteoporose), distúrbio ou depleção das funções reprodutivas, ataxia dos recém-nascidos, defeitos no metabolismo de carboidrato (diabetes) e lipídio, epilepsia, aterosclerose e dificuldade de cicatrização.

Em situação de deficiência de Mn, o magnésio poderá ativar as enzimas Mn-dependentes, exceto a glicosiltransferase e a xilosiltransferase, importantes para a síntese de proteoglicanos durante a formação óssea.

A deficiência em seres humanos é rara. Uma criança sob nutrição parenteral total por período prolongado apresentou desmineralização óssea e diminuição na velocidade de crescimento, mas corrigidas após a suplementação de Mn.

A toxicidade tem sintomas inespecíficos e demora a aparecer (de vários meses até anos). O primeiro relato de toxicidade foi de

trabalhadores em minas que sofreram danos neurológicos e mentais por inalação crônica causando esquizofrenia e doença de Parkinson. Os sintomas da toxicidade são inapetência, reprodução prejudicada, anemia, ataxia, distúrbio da libido, tremor e modo de andar anormal, acarretado pelo dano no sistema neurológico. Os pacientes com encefalopatia hepática e problemas neurológicos apresentaram Mn no cérebro.

Os alimentos ricos em Mn são cereais não refinados, nozes, folhas e chás. Os alimentos pobres são cereais refinados, carnes e laticínios.

Pesquisadores brasileiros avaliaram a concentração de Mn em água e encontraram valor aceitável (0,05 mg/l) estabelecido pela legislação brasileira na água do rio Formoso, no município de Rio Formoso, zona da mata sul do estado de Pernambuco, entre 1999 e 2000, e em 11 fontes de água mineral (< 0,01 mg/l) da região da Grande São Paulo.^{32,33} Apenas uma das 12 fontes apresentou concentração maior (0,14 mg/l).³³ Segundo os autores, esse valor não acarreta prejuízos à saúde do consumidor, mas causa alteração organoléptica. Moraes avaliou a concentração de Mn em fígado de boi e ovino em várias regiões brasileiras para verificar se há deficiência de Mn nos animais para abate. Ele encontrou valores aceitáveis para os teores de Mn (6 a 12 ppm) em todas as regiões brasileiras, exceto para os estados do Espírito Santo e do Ceará.³⁴

A Tabela 13.7 apresenta a quantidade de Mn em alguns alimentos brasileiros.³⁵

MOLIBDÊNIO

Em 1953, confirmou-se a essencialidade do molibdênio (Mo) por ser cofator da xantina oxidase.

O Mo é um metal de transição, podendo mudar de estado de oxidação, atuando como agente que transfere ou recebe elétrons em reação de oxidorredução.

A forma oxidada Mo^{6+} é encontrada em molibdoenzimas e pode ser reduzida a Mo^{5+} . Esse mineral está presente no local ativo das enzimas na forma de pequenos cofatores não proteicos encontrados no fígado. Há também o íon molibato (MoO_4^{2-}), principal forma na urina e no sangue.

Tabela 13.7 Quantidade de manganês (mg/g) em alguns alimentos brasileiros.

Alimento	Quantidade média de consumo	Mn (quantidade consumida; mg/g)	Mn (mg/g)
Cereal matinal	Porção individual (30 g)	222,0	7,4
Aveia	30 g (2 colheres de sopa)	168,9	5,63
Pinha	10 g	87,8	8,78
Farinha de trigo integral	2 colheres de sopa (20 g)	76,0	3,80
Pão francês	50 g	0,25	0,5
Nabo cru	2 colheres de sopa (45 g)	1,9	4,4
Abacaxi	1 fatia média (75 g)	1,2	0,016
Couve-manteiga crua	2 folhas médias (40 g)	0,4	1,0
Fígado grelhado ou picanha com gordura grelhada	1 bife médio (100 g)	0,2	0,002

Fonte: Lima et al (2004).²⁵

O Mo presente em alimentos e complexos solúveis é absorvido nessa forma. A absorção ocorre rapidamente no estômago e no intestino delgado por difusão e transporte ativo. Em casos de baixa concentração de Mo, parece ocorrer a absorção ativa e por transportador.

Após a absorção, há uma rápida excreção pelo rim na forma de molibdato, que aumenta proporcionalmente à oferta de Mo pela alimentação, mantendo a homeostase.

O transporte é feito pelos eritrócitos e liga-se à alfa-2-macroglobulina, e a reserva ocorre no fígado e no rim.

A função do Mo é atuar como cofator enzimático. As molibdoenzimas catalisam a hidroxilação de aldeído oxidase, que oxida e detoxifica várias pirimidinas, purinas e pteridinas; a enzima xantina oxidase/desidrogenase, que catalisa a transformação de hipoxantina (produto da deaminação da adenina) em xantina e de xantina a ácido úrico; e a enzima sulfito oxidase, que catalisa a transformação de sulfito em sulfato. Também estão relacionadas com a estabilidade da capacidade ligadora de esteroides dos receptores de esteroides.

A deficiência de Mo em seres humanos ocorre em indivíduos sob nutrição parenteral total que desenvolveram intolerância a aminoá-

cidos e em pacientes com gota quando alimentados com dietas contendo pouca quantidade de Mo ($0,7 \times 10^{-3}$ mg molibdênio/g da dieta). Os sintomas de deficiência desse elemento são baixo ganho de peso, baixo consumo de alimentos e reprodução prejudicada.

A toxicidade é rara graças à homeostase.

Os alimentos ricos em Mo são leite e seus derivados, leguminosas, fígado, rim e cereais. Os alimentos mais pobres são vegetais folhosos, frutas, açúcar, óleos, gorduras e peixes.

CROMO

O cromo é um elemento essencial como cofator para a utilização adequada da glicose sanguínea. Em estudos com ratos, o uso de cromo potencializou a ação da insulina, restaurando a tolerância à glicose. O cromo é considerado um elemento-ultra-traço, pois o organismo necessita apenas de alguns microgramas por dia. Ele é importante, pois os indivíduos sob nutrição parenteral total por tempo prolongado com baixa concentração de cromo apresentaram tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum alterada e glicosúria, cujo quadro foi revertido com a suplementação de cromo e sem necessidade de insulina exógena.²⁶

A forma bioquímica do cromo está presente em vários estados de valência, mas a

forma mais estável, comumente encontrada nos alimentos e mais facilmente complexada a ligantes, é o Cr^{+3} . O Cr^{6+} , encontrado como cromato ou bicromato, está presente em alguns alimentos e água e deverá ser convertido em Cr^{3+} pela acidez gástrica. O Cr^{6+} , por ser altamente oxidante, é prejudicial à saúde.

O cromo, por ser um elemento de transição, tem a capacidade de formar hidratos, produzindo hidróxidos de acordo com o aumento do pH no trato digestório. Os hidróxidos podem precipitar ou formar materiais globulares, diminuindo a solubilidade.

A absorção do cromo aumenta em contato com o ascorbato e quando há albumina ou transferrina. A absorção é dose-dependente, com controle homeostático de absorção.

O cromo é transportado principalmente pela transferrina e depositado no osso rapidamente. No baço, no fígado e no rim, também há deposição, mas em menor proporção.

A excreção é fecal, como ocorre com o manganês e o níquel, com recuperação de 98% do cromo dietético. Em situação de estresse, a excreção aumenta, como observado em pacientes que sofreram traumatismo e em corredores de longa distância, provavelmente pela depleção e desnutrição.

Até o momento, nenhum indicador confiável para dosagem de cromo foi determinado.

O benefício do cromo está associado à melhoria na glicemia de jejum e na tolerância à glicose, melhoria na eficiência da insulina e provável diminuição da sua concentração circulante no sangue, além da melhoria na ligação entre insulina e seu receptor, diminuição do colesterol total e aumento do HDL-colesterol. A teoria proposta por Mertz de "fator de tolerância à glicose" conteria o cromo ligado ao ácido nicotínico e aos aminoácidos glicina, cisteína e ácido glutâmico, aumentando a tolerância à glicose e sendo um elemento com baixo peso molecular e dializável. Em um estudo oferecendo 190 μg de cromo na forma de cloreto de cromo a indivíduos com glicemia de jejum alterada entre 100 e 190 $\text{mg}/100\text{ mL}$, verificou-se diminuição significativa da glicemia após 4 semanas de suplementação.

Atualmente, o cromo é muito divulgado em academias de esporte, pois o cromo pi-

colinato foi associado ao ganho de massa muscular. No entanto, esse resultado ainda é muito controverso.³⁶

Durante a gestação, a concentração de cromo no cabelo é baixa, um reflexo da gestação e do aleitamento materno. A normalização da sua concentração poderá demorar mais de 4 anos. Estudos sobre a concentração de cromo no feto mostraram níveis elevados, cerca de 2,5 vezes superiores aos da mãe, sugerindo que o cromo da mãe é passado para o feto durante a gestação. A concentração de cromo no leite materno varia de 3 a 8 nmol/ℓ .

A toxicidade por cromo é rara, mas os efeitos adversos em seres humanos incluem problemas renais após ingestão de altas doses de Cr^{+3} . Não há nível máximo tolerável definido pelo Conselho de Alimentação e Nutrição do Institute of Medicine dos EUA. Os alimentos ricos em cromo incluem miúdos, carnes industrializadas (cuja acidez e o aço inoxidável captam o cromo), grãos integrais e nozes. Os alimentos mais pobres são os cereais refinados.

No estudo de Rio Formoso, três (11%) amostras estavam acima dos valores aceitáveis pelos padrões oficiais (0,05 mg/ℓ). A valência do cromo é influenciada pela acidez da água. No pH neutro, o Cr^{3+} é convertido em $\text{Cr}(\text{OH})_3$, insolúvel, mas, com $\text{pH} > 7,0$ pode haver precipitação do $\text{Cr}(\text{OH})_6$, que é tóxico e cancerígeno.³² Portanto, o controle frequente da qualidade da água é importante para a população ribeirinha e animais da região.

BORO

A descoberta da importância nutricional do boro (B) é recente. Em 1870, foi utilizado como conservante de alimento, por meio do bórax (borato de sódio) e do ácido bórico, que durante 50 anos foram ótimos conservantes por manter a palatabilidade em peixes, carne, creme e manteiga. Em 1950, banuiu-se o uso de boro na alimentação, pois pessoas ingerindo 500 mg desse elemento por dia durante 50 dias apresentaram sintomas de distúrbios no apetite e na digestão.

Descobertas recentes mostraram que o boro tem importância nutricional, com função bioquímica sutil e auxílio no bom funcionamento de outros nutrientes ou hormônios.

Além disso, sua função bioquímica ainda está em estágios especulativos, necessitando de maiores investigações.

O ácido bórico $B(OH)_3$ e o $B(OH)_4$ são encontrados diluídos no sangue, com distribuição de 98,4% e 1,6%, respectivamente, em pH ideal de 7,4 e quando o pK_a^* do ácido bórico for de 9,2.

O boro complexa-se com açúcar, polissacarídeo, adenosina 5-fosfato, piridoxina, riboflavina, ácido deidroascórbico e piridina.

O boro, o borato de sódio e o ácido bórico dos alimentos são absorvidos rapidamente e em alta proporção – aproximadamente 90% do boro ingerido –, sendo excretado principalmente pela urina. A concentração nos tecidos e órgãos varia de 4,6 a 5,5 nmol/g de peso seco, com maiores concentrações nas unhas, nos dentes e no osso.

O boro ingerido é convertido em $B(OH)_3$ e transportado após a hidrólise.

A hipótese de inter-relação do boro com vários nutrientes é de que $B(OH)_3$ e $B(OH)_4$ atuam como reguladores do metabolismo com compostos que apresentam o grupo hidroxila na posição cis e que tenham papel na estabilidade de membranas celulares, influenciando a resposta às várias ações hormonais e a informação entre membranas de movimento de cátions e ânions.

Assim, todos os hormônios que atuam nas membranas celulares têm ação prejudicada na deficiência de boro, como osteocalcina (ocorre em baixa ingestão de magnésio), calcitonina (baixa ingestão de cobre), 17 beta-estradiol, 25-hidroxicolecalciferol e tri-iodotironina.

Além disso, boro em quantidades fisiológicas pode reduzir o risco para doenças inflamatórias, eliminando os patógenos e evitando o efeito autoimune.

Para animais adultos, a deficiência de boro poderá prejudicar o metabolismo ou a utilização de macronutrientes (cálcio, magnésio); substratos energéticos (glicose e triacilglicerol); substância contendo nitrogênio [aminoácidos e proteínas; espécies oxidativas reativas (ROS)] e hormônios (insulina, estrógeno, calcitonina) e vitamina D. Na deficiência de

vitamina D, o boro influencia na formação óssea.

A deficiência de boro em seres humanos causa diminuição na atividade cerebral, levando a baixo desempenho nas tarefas motoras, destreza, atenção e memória curta.

A intoxicação aguda por boro é rara, mas pode causar náuseas, vômito, diarreia, dermatite e letargia. A toxicidade crônica promove inapetência, náuseas, perda de peso, diminuição da atividade sexual, volume seminal e menor contagem de espermatozoides.

Os alimentos ricos em boro são frutas não cítricas, nozes, vegetais folhosos e crucíferos, legumes e leguminosas secas, vinho, cidra e cerveja. Os alimentos pobres são carne, peixe e laticínios.

FLÚOR

O interesse inicial do flúor (F) foi na forma iônica, fluoreto (F^-), identificado em 1930 como responsável pelo escurecimento do esmalte dos dentes (fluorose). Em locais com alta prevalência de fluorose, detectou-se também baixa prevalência de cáries, iniciando, assim, uma associação entre o consumo de flúor e a redução no aparecimento de cáries. A fluoretação da água para combate da cárie dentária como medida de saúde pública foi adotada a partir de 1945.

Com pequenas quantidades de flúor na água de consumo, pode-se diminuir a prevalência de cárie dental:

- Na fase pré-eruptiva dos dentes, o flúor altera provavelmente a estrutura cristalina do dente, tornando o esmalte mais resistente aos ácidos
- Após a erupção do dente, o flúor reduz a solubilidade do esmalte, tornando-o mais resistente aos ácidos, favorecendo a remineralização e interferindo na formação da placa bacteriana.

O flúor existe na forma de fluoreto ou em combinação com o hidrogênio para formar o ácido fluorídrico (HF). Nos fluidos corporais, aproximadamente 99% do flúor encontra-se

* $pK_a = -\log K_a$, em que K_a é a constante de acidez ou a constante de ionização ácida.

em tecidos mineralizados (ossos e dentes) na forma de fluorapatita (resultante da incorporação do F^- na hidroxiapatita). A fluorapatita torna os cristais de hidroxiapatita maiores, mais duros e mais resistentes contra os ataques por ácidos.

A forma fisiológica para a absorção pelo estômago, a distribuição entre fluidos intra e extracelulares e a excreção pela urina ocorre pela difusão do HF .

De 75 a 90% do flúor é absorvido no trato digestório de forma rápida (em aproximadamente 30 min após a ingestão), no estômago e no intestino delgado por difusão passiva e inversamente relacionado com o pH, podendo ser prejudicado em uso de antiácidos estomacais (hidróxido de alumínio).

A absorção também pode ser afetada com a ingestão de alimentos sólidos, leite ou fórmulas infantis fortificadas com cálcio ou outros íons bi ou trivalentes que formam compostos insolúveis, podendo diminuir a absorção do flúor em 10 a 25%.

Após a absorção, a concentração plasmática se eleva e há circulação livre no plasma sob forma iônica, sem nenhum transportador. O flúor solúvel, como sódio de flúor encontrado na água, é quase totalmente absorvido, enquanto os provenientes do osso têm taxa de absorção menor que 50%.

Nos jovens e adultos saudáveis, a absorção pelos tecidos calcificados é de 50%, sendo o restante excretado nas fezes. Já em crianças, até 80% é absorvido pelos tecidos calcificados para o desenvolvimento de ossos e dentes.

A remoção do flúor no sangue ocorre pela excreção renal e está diretamente relacionada com o pH da urina, sendo influenciada pela dieta, uso de medicamentos, distúrbios metabólicos e respiratórios e altitudes elevadas.

A concentração de flúor no leite materno, bovino e caprino varia de 0,007 a 0,011 mg/l, pois é minimamente transportado do plasma para o leite. Uma criança que recebe apenas o leite materno, com média de consumo diário de 780 ml, receberá entre 0,005 e 0,009 mg/dia de fluoreto.

O efeito da toxicidade do flúor é a fluorose, que surge a partir de exposição industrial e ingestão excessiva de água fluoretada. A toxicidade aguda pode ocorrer com dose de 0,26 mmol (5 mg)/kg de peso. Os sintomas

de toxicidade aguda são náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal, salivação excessiva, lacrimejamento, distúrbios pulmonares, paralisia, coma e convulsão.

A fluorose óssea pode surgir com o consumo de flúor de pelo menos 10 mg/dia durante 10 anos ou mais, cujos sintomas são dificuldade de locomoção e dor nas articulações na fase inicial da fluorose óssea, seguida de calcificação dos ligamentos.

A recomendação de flúor da FAO/OMS (1998) é de 0,7 mg/1.000 kcal para a família. Já a ingestão adequada para a população norte-americana e canadense é de 0,01 mg/dia para bebês até 6 meses; 0,5 mg/dia entre 6 e 12 meses; 0,7 mg/dia para crianças entre 1 e 3 anos e 1 mg/dia entre 4 e 8 anos; 2 mg/dia para jovens entre 9 e 13 anos de ambos os sexos; 3 mg/dia para adolescentes homens de 14 a 18 anos e para as mulheres de todas as idades; e 4 mg/dia para homens acima de 19 anos de idade. Para as gestantes e nutrízes, a ingestão adequada é mantida em 3 mg/dia.

Os alimentos ricos em flúor são peixes preferencialmente consumidos com osso (sardinha enlatada e manjubas), chá e água fluoretada (Tabela 13.8).

A concentração ótima de flúor na água de consumo deve variar entre 0,7 e 1,2 ppm (partes por milhão, que corresponde a 1 mg de ion fluoreto em 1 kg de solução). A Sabesp utiliza 0,7 ppm de fluoreto na água.

Com o aumento do consumo brasileiro médio *per capita* de água mineral engarrafada, que avançou de 15 l/ano em 1995 para 24 l/ano em 2001, há estudos sobre o teor de flúor em águas minerais nas cidades de Araraquara, em Bauru e na região metropolitana de São Paulo.^{33,37,38} A concentração média foi de 0,25 mg/l. Considerando-se um consumo diário de pelo menos 2 l de água mineral o principal líquido da dieta, isso corresponde a 0,5 mg de flúor, o que não atinge a ingestão adequada para a população norte-americana e canadense.³⁹ No entanto, utilizando-se água de abastecimento público para o preparo de alimentos, não há necessidade de suplementação de flúor.

A OMS (1984) estabeleceu como limite máximo a concentração de 1,5 mg/l para água mineral. Já a legislação brasileira estabeleceu limite máximo de 1 mg/l, observando-se valores acima desse limite em quatro (9,7%)

amostras dos dois estudos anteriormente citados.^{38,39} Além do flúor acima do limite, alguns rótulos não apresentam informações da sua concentração ou não respeitam as concentrações indicadas na identificação do produto, necessitando de um controle maior por parte da empresa e da fiscalização da Vigilância Sanitária.

Outros alimentos que merecem atenção quanto à concentração de flúor são as fórmulas infantis ou os leites fortificados. Estudos nacionais observaram concentração de flúor entre 0,1 e 0,3 mg/l, para fórmulas prontas para o consumo e líquidos concentrados, e 0,69 mg/l para as fórmulas em pó. Para os leites concentrados e em pó, a concentração final de flúor dependerá da água utilizada para a diluição.³⁸ Buzalaf *et al.*⁴⁰ encontraram variação na concentração de flúor entre 0,01 e 0,75 mg/l quando preparados com água deionizada, 0,91 e 1,65 mg/l quando com água de abastecimento e 0,02 a 1,37 mg/l quando com água mineral. A oferta de fórmulas infantis deve ser evitada, considerando-se sempre o leite materno exclusivo até os 6 meses de idade e complementar até os 2 anos de vida. Quando for necessário utilizar fórmula infantil, deve-se atentar aos limites máximos de ingestão em cada faixa etária: no

1º mês de vida, a oferta diária de leite varia de 300 a 840 ml; no 2º e 3º mês, de 780 a 960 ml; do 4º ao 6º mês, de 680 a 900 ml; e do 7º ao 12º mês, de 570 a 620 ml. Dessa maneira, para evitar a fluorose, recomenda-se evitar água fluoretada com concentração próxima de 1 mg/l.⁴¹

Os cereais matinais também foram analisados pelos pesquisadores brasileiros, e a concentração de flúor variou de 0,08 a 0,62 µg/g entre os cereais sem adição de nenhum nutriente. Já os cereais enriquecidos com cálcio apresentaram concentrações variando de 1,26 a 1,86 µg/g, provavelmente pelo processo de enriquecimento de cálcio. Com a interação entre cálcio e fluoreto, a biodisponibilidade de fluoreto será menor. Caso uma criança consuma 1 copo cheio (38 g) de cereal matinal convencional sem adição de cálcio, receberá 0,3 µg se preparado com leite pronto, mas, caso reconstitua o leite em pó com água de abastecimento público, poderá ter uma oferta maior (Tabela 13.8).⁴¹

ARSÊNIO

Pelo fato de ser inodoro e isento de sabor, esse elemento foi utilizado como um potencial veneno, muito empregado em homicídios. Em

Tabela 13.8 Quantidade de flúor (mg/g) em alguns alimentos.

Alimento	Quantidade média de consumo	F (quantidade consumida, mg/g)	F (mg/kg)
Água fluoretada	1 copo (200 ml)	0,18	1,0
Chás	1 copo (200 ml)	0,2	1 a 6 mg/l
Peixes	1 filé médio (120 g)	0,06	0,5
Leites e derivados	1 copo (200 ml)	0,05	0,3
Batata	1 unidade média (80 g)	0,04	0,5
Carnes, peixe, frango	1 unidade média (100 g)	0,02	0,2
Feijão cozido em água fluoretada	1 concha (110 g)	0,02	0,01
Vegetais folhosos	3 folhas (30 g)	0,008	0,3
Frutas	1 unidade média (60 g)	0,004	0,06
Aroz cozido em água fluoretada	1 escumadeira (77,5 g)	0,008	0,0009
Óleos e gorduras	1 colher de sopa (8 g)	0,002	0,3

Fonte: Brandão e Valseck (1998)³⁷; Cardoso *et al.* (1903).⁴¹

1937, a ação farmacológica de vários arsênios (As) foi descoberta, utilizada para tratamento de anorexia, distúrbios nutricionais, sífilis, neuralgia, reumatismo, asma, cólera, malária, tuberculose, diabetes, doenças dermatológicas e muitas anormalidades hematológicas, mas atualmente o tratamento com As foi abandonado. O primeiro relato de deficiência de As foi em 1930, e o seu papel essencial, entre 1975 e 1976.

As formas inorgânicas de arsênio encontradas em material biológico são As^{3+} e As^{5+} . O As orgânico bioquimicamente mais importante é aquele que contém o grupo metil. Os produtos finais de As metilados são arsenocolina, arsenobetaina, ácido dimetilarsênico e ácido metilarsênico. Outros As importantes são aqueles que o substituem por fosfato, mas são instáveis na natureza, sem ser encontrados compostos como glicose-6-arsenato ou adenosina difosfato-arsenato.

A absorção do As inorgânico ocorre no trato gastrointestinal em aproximadamente 90% do arsenato e arsenito inorgânicos em solução aquosa. Já os As inorgânicos ingeridos em alimentos são absorvidos entre 60 e 75%. A forma de As interfere na absorção. Os arsenoaçúcares, forma encontrada em algas, são pouco absorvidos pelo trato digestório.

Após a absorção, o As inorgânico é reduzido a arsenito pela glutatona, transferido ao fígado e metilado pela adenosilmetionina. A metilação do ácido monometilarsênico pelo ácido monometilarsênico-transferase produz ácido dimetilarsênico, principal forma do mineral na urina. Já a arsenobetaina passa para a urina sem transformação. Algumas arsenocolinas aparecem na urina e outras são incorporadas a fosfolípidios de forma semelhante à colina.

A excreção de As é rápida, principalmente na urina (25% de As inorgânico, 20% de ácido monometilarsênico e 55% de ácido dimetilarsênico).

A função do As ainda não foi claramente definida. Estudos recentes associaram esse elemento ao metabolismo da metionina ou dos grupos metil lábeis.

Em situações de privação de As, aumenta a concentração de S-adenosil-homocisteína no fígado e diminui a concentração de S-adenosil-

metionina hepática, diminuindo a relação S-adenosil-homocisteína/S-adenosilmetionina. Sugere-se que o As ativa algumas enzimas por atuar como substituto do grupo fosfato. Pode também regular a expressão gênica na transcrição para a metilação de histonas (grupos de cinco proteínas que se associam ao DNA nos cromossomos) e aumenta a metilação de p53 (proteína supressora de tumor) em células pulmonares. Também aumenta a síntese de DNA em linfócitos humanos não sensibilizados.

A deficiência de As compromete o crescimento, a reprodução e a fertilidade em animais.

A toxicidade depende da forma química em que é ingerido. O arsênio inorgânico As^{3+} é mais tóxico que o As^{5+} . Os As com menor toxicidade são arsenocolina e arsenobetaina. A toxicidade VO é relativamente baixa graças à regulação homeostática desse elemento, sendo considerado atualmente menos tóxico que o Se. No entanto, exposições subagudas e crônicas de As poderão causar dermatites (hiperpigmentação, hiperqueratose, descamação e perda de cabelo), depleção hematopoiética, lesão hepática (icterícia), cirrose portal e ascite, perturbação sensitiva, neurite periférica, anorexia e perda de peso.

Os alimentos-fonte são peixes, grãos e cereais.

Pesquisadores brasileiros avaliaram a concentração de As em pescados de água doce de criadouro proveniente do centro de pesquisa e treinamento de aquicultura de Pirassununga (SP). As polpas foram obtidas de peixes eviscerados e descabeçados submetidos a desossa mecânica. Nesse processo, sangue, tecido nervoso e conectivo tinham sido incorporados à polpa, podendo a concentração de As ter variado em algumas amostras quando comparadas à do filé (Tabela 13.9).⁴² Outros pesquisadores avaliaram o nutriente em peixes marinhos e observaram que a sua concentração foi maior que a do peixe de água doce de viveiro. A Vigilância Sanitária estabelece valor máximo de As para peixes e derivados em 1 mg/kg.⁴² Segundo essa classificação, os peixes marinhos estão acima desse limite tolerável.

A legislação brasileira estabelece valor máximo possível de As em água de 0,05 mg/l.

Tabela 13.9 Quantidade de arsênio ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) em peixes de água doce e salgada.

Alimento	Concentração ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) de As em polpa em 100 g de peixe	Concentração ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) de As em filé (1 filé pequeno = 100 g)
Peixes marinhos e arsênio inorgânico	-	110 a 2.600
Peixes marinhos	-	100 a 2.000
Tilápia*	27,7	3,7
Carpa*	20,9	6,6
Curimatá*	9,2	3
Matrinxã*	2,4	2,7
Bagre*	2,4	4,3
Pacu*	0,8	4,9

* Peixes de água doce.
Fonte: Melo et al. (1999).⁴⁷

Em um estudo conduzido por Nishihara³³, verificou-se que todas as águas minerais estavam de acordo com a legislação.

NIQUEL

Desde 1975, o níquel (Ni) foi considerado elemento essencial para animais de reinos inferiores (bactéria, alga, fungo, levedura, plantas superiores e invertebrados).

Existe Ni mono e trivalente. Assim como os outros metais de transição, o Ni^{2+} pode formar complexos, quelar ou ligar-se a muitas substâncias, principalmente aminoácidos (histidina e cisteína), proteína (especialmente albumina) e macroglobulinas chamadas niqueloplasmina.

O Ni^{3+} é essencial para enzimas de hidrogenação, dessulfurização e reação de metilação na maioria dos microrganismos anaeróbicos. O Ni também é componente estrutural de enzimas.

O Ni é ingerido com água, com taxa de absorção entre 20 e 25%. Outras bebidas, como leite, café, chá, suco de laranja e ácido ascórbico, diminuem sua absorção. A absorção aumenta em casos de deficiência de ferro e condições fisiológicas especiais, como gestação e lactação.

O transporte do Ni pelo trato gastrointestinal ainda é pouco conhecido, provavelmente sem transportador. A absorção é rápida e pode ser passiva, por difusão ou ativa. Ao entrar na circulação sanguínea, é transporta-

do principalmente ligado à albumina, mas também, em menor proporção, pela L-histidina e alfa-2-macroglobulina.

Os principais órgãos de reserva do Ni são tireoide e glândulas adrenais, com concentrações variando entre 2,25 e 2,40 μmol (132 a 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seco).

Assim como o Mn e o Cr, o Ni é excretado principalmente pelas fezes, em uma proporção de 10 a 100 vezes superior à excreção urinária. Há também a excreção pelo suor (1,19 μmol ou 70 μg) e na bile (24 a 85 μmol ou 2 a 5 $\mu\text{g}/\text{dia}$).

Sua função consiste em ativar inúmeras enzimas em estudos *in vitro*, sendo um cofator de metaloenzimas. As enzimas que contêm Ni são urease, hidrogenase, metilcoenzima M redutase e monóxido de carbono desidrogenase.

Os sinais de deficiência de Ni não foram descritos em seres humanos.

A toxicidade por Ni é improvável graças à regulação homeostática. Um dos sinais pode ser a irritação gastrointestinal pela excreção de sais de Ni.

Os alimentos-fonte são chocolate, nozes e leguminosas.

SILÍCIO

Até 1972, esse elemento foi considerado não essencial, exceto para grupos de organismos inferiores.

O silício (Si) na bioquímica é semelhante ao carboidrato, fazendo ligações Si-Si, Si-hidrogênio, Si-oxigênio, Si-nitrogênio e Si-carbono. Apesar dessas semelhanças das moléculas de Si com outros elementos orgânicos, ele pode ter propriedade diferente por ser mais eletronegativo que o carbono.

Em componentes biológicos, o Si pode ser encontrado como silanolato e éster de ácido silícico. Ligações $R_1-O-Si-O-R_2$ ou $R_1-O-Si-O-Si-R_2$ podem compreender a estrutura de mucopolissacarídeos ou colágenos.

A absorção é de 1% em dose alta e única de aluminossilicato, porém mais de 70% em metilsilanetriol salicilato, utilizado para tratamento de isquemias e osteoporose.

O Si não é ligado a nenhuma proteína para ser transportado no plasma, podendo existir em forma de $Si(OH)_4$. Os tecidos conectivos (aorta, traqueia, pulmão, ossos, pele) são aqueles com maior concentração de Si. No osso, é encontrado em áreas de crescimento ativo ou na camada osteoide em osteoblastos. A excreção é urinária.

As principais funções do Si são a formação de cartilagem e a cicatrização de feridas. Em situações de depleção de Si, podem ocorrer diminuição da concentração de glicosaminoglicanos e formação de colágeno, mas a concentração mineral óssea não é afetada. O Si também está envolvido com o fósforo na calcificação óssea.

Muitos estudos de deficiência de Si e suas consequências foram descritos em animais, mas nada conclusivo em seres humanos. A toxicidade por Si VO não foi descrita nem como magnésio trissilicato, utilizado há muito tempo como antiácido.

Os alimentos fonte de Si são grãos integrais e cerveja. São encontrados em aditivos alimentares para controlar a aeração de bolos, diminuindo-a.

VANÁDIO

O vanádio (V) é considerado um elemento essencial pelas inúmeras funções bioquímicas, fisiológicas e ações farmacológicas de estudos *in vitro*.

A estrutura química do vanádio é complexa, pelos seis estados de oxidação que podem formar polímeros. Os tetravalente e

pentavalente são as formas mais importantes. O cátion tetravalente de vanádio, o VO_2^{2+} , pode competir com íons divalentes Ca^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Cr^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} e Se^{2+} . Assim, o VO_2^{2+} pode formar complexos com proteínas, especialmente associados a Fe^{2+} , como transferrina e hemoglobina, que estabilizam o íon vanádio contra oxidação. O pentavalente, chamado vanadato ($H_2VO_4^{+}$ ou VO_3^{3-}), forma complexo, sendo análogo ao estado de transição do fosfato. O vanadato é facilmente reduzido por ascorbato e glutatona.

As formas peróxido podem ter ação semelhante à da insulina e papel de haloperoxidase. O vanadato pode interagir com O- formado na NADPH oxidase para gerar radicais peróxido-vanádil (V-OO). Este pode remover H do NADPH e formar V-OOH.

A absorção de vanádio é menor que 5%. No estômago, é transformado a VO_2^{2+} e passa pelo duodeno.

Se o vanadato estiver no sangue, é rapidamente convertido a cátion vanádil, forma mais comum em eritrócitos. O cátion vanádil complexa-se com transferrina e ferritina no plasma e em fluidos corporais. O vanádio é rapidamente removido do plasma e mantido em rim, fígado, testículo, osso e baço. A excreção ocorre principalmente na urina, seguida da bile.

A ação farmacológica resulta de sua semelhança com as propriedades da insulina, proliferação e diferenciação celular, fosforilação e desfosforilação celulares, efeito inibitório na motilidade dos espermatozoides, cílios e cromossomos, efeito no transporte de glicose e íons pelas membranas celulares, interferência no movimento do cálcio ionizado e processo de oxidoredução. Inibe também a ATPase, a fosfatase e a enzima fosforiltransferase.

Os sinais de deficiência de vanádio em estudos em animais são questionáveis, porém os mais aceitos são elevada taxa de aborto e redução na produção de leite materno. Em seres humanos, não há relatos de deficiência.

A toxicidade é grave. A intoxicação aguda produz envenenamento neurotóxico, hemorrágico e endoteliotóxico, nefrototoxicidade, hepatotoxicidade, provável leucocitotoxicidade e hematotoxicidade em altas e variadas

doses. Os mais aceitos sinais de toxicidade são comprometimento do crescimento, aumento do volume dos órgãos, diarreia, inapetência e morte.

Os alimentos-fonte de vanádio são mariscos, cogumelos, salsa e pimenta-preta. E os mais pobres são bebidas, óleos e gorduras, frutas frescas e vegetais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Semba RD, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev*. 2001;59:269-78.
2. Hurrell RF. Bioavailability of iodine. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(Suppl 1):9S-12S.
3. Mioto VCB, Monteiro ACCNG, de Camargo RYA, Borel AR, Catarino RM, Kobayashi S, et al. High prevalence of iodine deficiency in pregnant women living in adequate iodine area. *Endocr Connect*. 2018;7:762-7.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315-89.
5. Bell MA, Ross AP, Goodman G. Assessing infant cognitive development after prenatal iodine supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(Suppl):928S-934S.
6. Dror DK, Allen LH. Iodine in human milk: a systematic review. *Adv Nutr*. 2018;9:347S-357S.
7. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr*. 2012;142:744-50.
8. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(Suppl 2):404S-416S.
9. Macedo MS, Teixeira RA, Bonomo E, Silva CAM, Silva ME, Sakurai E, et al. Deficiência de iodo e fatores associados em lactentes e pré-escolares de um município do semiárido de Minas Gerais, Brasil, 2008. *Cad Saúde Pública*. 2012;28:346-56.
10. Bürgi H, Schaffner Th, Seiler JP. The toxicology of iodate: a review of the literature. *Thyroid*. 2001;11:449-56.
11. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2. ed. Geneva; 2005.
12. Alves MLD, Duarte GC, Navarro AM, Tomimori EK. Avaliação ultrassonográfica da tireoide, determinação da iodúria e concentração de iodo em sal de cozinha utilizado por escolares de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:813-8.
13. Arthur JR. Functional indicators of iodine and selenium status. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:507-12.
14. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr*. 2003;133(Suppl.):948S-955S.
15. World Health Organization. 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. *Public Health Nutr*. 2007;10:1606-11.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N. 23, de 24 de abril de 2013. Dispõe sobre o teor de iodo no sal destinado ao consumo humano e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 31 dez 2013; Seção 1:64.
17. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. *Rev Saúde Pública*. 2013;47:571-8.
18. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*. 2001;4:593-9.
19. Combs Jr GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr*. 2001;85:517-47.
20. Lehniger AL, Nelson DL, Cox MM. Aminoácidos e peptídeos. In: Lehniger AL. *Princípio de bioquímica*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 79-98.
21. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356:233-41.
22. Maihara VA, Gonzaga IB, Silva VL, Favaro DIT, Vasconcellos MBA, Cozzolino SMF. Daily dietary selenium intake of selected Brazilian population groups. *J Radioanal Nucl Chem*. 2004;259:465-8.
23. Nève J. New approaches to assess selenium status and requirement. *Nutrition Rev*. 2000;58:363-9.
24. Alissa EM, Bahijtyi SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit*. 2003;9:9-18.
25. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr*. 2003;164S-1648S.
26. Klotz LO, Kroncke KD, Buchczk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress. *J Nutr*. 2003;1148S-1451S.

27. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr.* 2003;133:1457S-1459S.
28. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr.* 2003;133:1517S-1520S.
29. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentração de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev Panam Salud Pública.* 2002;11:172-7.
30. Nepa-Unicamp. Tabela de composição de alimentos [monografia online]. Nepa-Unicamp, Campinas: Nepa-Unicamp; 2004.
31. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de minerais. *R Nutr.* 1997;10:87-98.
32. Lima SB, de Paiva SC, Gazineu MHP, Rego RCP, Salgueiro AA. Investigação de metais na água do rio Formoso, PE, Brasil. *Hig Aliment.* 2004;18:93-8.
33. Nishihara L, Alabura J, Maio FD. Características físico-químicas das águas de fontes minerais da região da grande São Paulo. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 1998;57:19-25.
34. Moraes SS. Avaliação das concentrações de zinco, manganês e ferro no fígado de bovinos e ovinos de várias regiões do Brasil. *Pesqui Vet Bras.* 1998;18:107-10.
35. Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003;38:232-42.
36. Kreider RB. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise. *Sports Med.* 1999;27:97-110.
37. Brandão IOG, Valseck Junior A. Análise da concentração de flúor em águas minerais na região de Araraquara, Brasil. *Rev Panam Salud Pública.* 1998;4:238-42.
38. Ramires I, Grec HC, Cattani L, Moura PG, Lauris JRP, Buzalaf MAR. Avaliação da concentração de flúor e do consumo de água mineral. *Rev Saúde Pública.* 1904;38:459-65.
39. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 1902;102:1621-30.
40. Buzalaf MAR, Levy FM, Rodrigues MH, Bastos JR. The effect of domestic water filters on the water fluoride content and fluoride level of the public water supply in Bauru, Brazil. *J Dent Children.* 2003;70:226-30.
41. Cardoso VES, Olympio KPK, Granjeiro JM. Fluoride content of several breakfast cereals and snacks found in Brazil. *J Appl Oral Sci.* 1903;11:306-10.
42. Melo LFC, Morgano MA, Mantovani DMB. Avaliação do teor de arsênio total em pescados de água doce. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 1999;58:81-6.

BIBLIOGRAFIA

- Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proc Nutr Soc.* 2018;29:1-12.
- Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington (DC): National Academy Press; 2000. p. 284-324.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes - DRI - for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
- World Health Organization, United Nations Children's Fund & Disorders ICI/CoID. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva: WHO Press; 2007.