

Metabolismo de Vitaminas e Oligoelementos

Heitor Pons Leite

O termo micronutrientes designa duas classes de componentes necessários ao organismo e que estão presentes em quantidades diminutas nas dietas: as vitaminas e os oligoelementos. As vitaminas são nutrientes essenciais que devem ser providos pela dieta, por não serem sintetizadas ou terem taxa de síntese inadequada (por exemplo, síntese de niacina a partir do triptofano). Contudo, há exceções, como a vitamina D, que tem síntese endógena por ativação da luz solar. As vitaminas hidrossolúveis, o ácido ascórbico e as vitaminas do complexo B são armazenados em pequena quantidade e requerem ingestão freqüente para a manutenção dos estoques corporais.

Os oligoelementos são nutrientes inorgânicos, o ferro, o zinco, o cobre, o manganês, o selênio, o molibdênio, o cobalto, o cromo e o iodo considerados essenciais. O boro, o silício, o vanádio, o níquel e o arsênico podem ser essenciais para os animais, inclusive para o homem, porém as quantidades necessárias são tão pequenas em relação à quantidade presente no meio ambiente e na dieta que as manifestações de deficiência são altamente improváveis.

Até há pouco tempo, os micronutrientes recebiam pouca atenção no contexto da nutrição. Segundo Shenkin, isso poderia ser justificado por dois motivos:

1. Como a sua quantidade no organismo é de difícil mensuração, há pouco conhecimento sobre as necessidades, especialmente na doença.
2. Os efeitos da carência de micronutrientes são pequenos em comparação com os efeitos

da carência de macronutrientes, que são mais óbvios.

No entanto, tem havido consciência crescente em relação aos efeitos das doenças sobre as necessidades de micronutrientes e sobre o papel destes na prevenção daquelas.

FUNÇÕES DOS MICRONUTRIENTES

Os micronutrientes têm duas funções principais:

1. Desempenham papel chave no metabolismo intermediário como co-fatores ou como parte integral de enzimas. A atividade enzimática nessas duas situações pode ser modulada pela disponibilidade do micronutriente. Como na doença o metabolismo está aumentado, as necessidades do micronutriente também aumentam.

2. Integram o sistema de eliminação de radicais livres de oxigênio. Na doença, o metabolismo oxidativo está aumentado em função da resposta metabólica e o maior dano ocorre nos ácidos graxos poliinsaturados das membranas celulares e nucleares. Os eliminadores de radicais livres de oxigênio protegem os tecidos da lesão oxidativa. Um exemplo são o cobre e o zinco sob a forma da dismutase do superóxido. O selênio, sob a forma de glutathione peroxidase, remove os hidroperóxidos; as vitaminas A, E e o betacaroteno reagem diretamente com os radicais livres.

As principais funções e sintomas de deficiência dos oligoelementos e das vitaminas são mostrados nas Tabelas 15.1 e 15.2.

Tabela 15.1
Funções, Efeitos da Deficiência e Fontes Principais de Oligoelementos

	<i>Função Bioquímica</i>	<i>Sintomas de Deficiência</i>	<i>Fontes Principais</i>
Zinco	Síntese protéica Enzimas Diferenciação de tecidos	Retardo de crescimento Alopecia, rash cutâneo Deficiência imunológica	Carne vermelha
Ferro	Transporte de O ₂ e de elétrons	Anemia	Carne, peixe
Cobre	Síntese de colágeno e de elastina Antioxidante	Arritmia cardíaca Anemia, neutropenia	Vegetais verdes Peixe, fígado
Selênio	Antioxidante Função imunológica	Miocardiopatia, miopatia Alterações ungueais, macrocitose ↑ risco de neoplasia	Cereais, peixe, carne
Manganês	Antioxidante	Alterações lipídicas Anemia	Chá, cereais Vegetais verdes
Cromo	Metabolismo de carboidratos	Intolerância à glicose, perda de peso Neuropatia periférica	Levedura, carne, grãos
Molibdênio	Metabolismo de aminoácidos e de purinas	Intolerância aos aminoácidos sulfurados	Carne, vegetais
Iodo	Metabolismo energético	Hipotireoidismo	Leite, peixe, frutos do mar
Flúor	Mineralização de ossos e dentes	Cáries dentárias	Chá, água potável enriquecida

EFITOS DA INGESTÃO INSUFICIENTE DE MICRONUTRIENTES

O quadro clínico de deficiência pode demorar meses ou anos para se instalar e é comum que os pacientes passem por estágios de gravidade crescente até ocorrer a instalação franca do quadro clínico (Fig. 15.1). A condição referida como deficiência subclínica pode ocorrer em pessoas saudáveis com ingestão abaixo da recomendada ou naquelas que, mesmo com ingestão adequada, tenham necessidades aumentadas em função de doença. A deficiência subclínica pode estar associada às disfunções de eliminação de radicais livres de oxigênio e de reparação tecidual. Isso leva o organismo a ter um maior risco de adquirir doença, como um processo infeccioso, ou um retardo de cicatrização, por exemplo. Contudo, se o aumento da oferta de micronutrientes pode reduzir a incidência da doença ainda não está provado, sendo mesmo difícil avaliar qual é a oferta ótima e adequada às necessidades específicas de cada paciente. Os efeitos da vitamina C na infecção e da vitamina A no câncer de pulmão ainda não foram esclarecidos e ainda não foi provado se o aumento da oferta de vitamina A reduz a incidência de pneumonia e de broncodisplasia pulmonar em recém-nascidos, embora haja re-

latos da associação entre processo infeccioso pulmonar e deficiência dessa vitamina. Infecções como o sarampo aumentam a demanda por vitamina A, cuja suplementação melhorou o prognóstico em crianças desnutridas na África; estudo de metanálise demonstrou que a suplementação também é benéfica em doenças infecciosas. Um exemplo de deficiência aguda

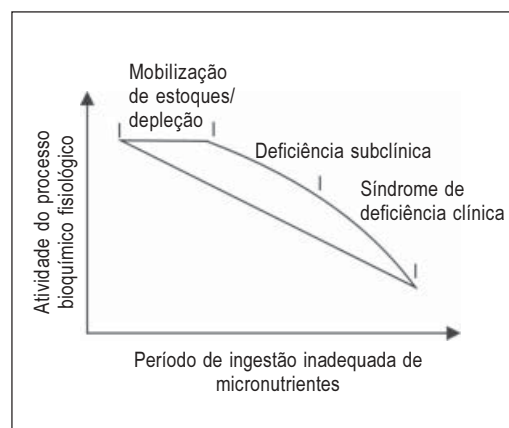


Fig. 15.1 — Relação entre período de ingestão inadequada de micronutrientes e atividade dos processos bioquímicos e fisiológicos. (Shenkin A. *Micronutrients*. In: *Enteral and tube feeding*. Rombeau JL, Rollandelli RH, eds. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 96-111, 1997.)

Tabela 15.2
Funções, Efeitos da Deficiência e Principais Fontes de Vitaminas

	<i>Função Bioquímica</i>	<i>Sintomas de Deficiência</i>	<i>Fontes Principais</i>
Vitamina A	Acuidade visual Crescimento e diferenciação de tecidos Antioxidante (como betacaroteno)	Xerofalmia Cegueira noturna	Vegetais (cenoura) Óleo de peixe
Vitamina D	Absorção de cálcio Diferenciação de macrófagos	Raquitismo Deficiência imunológica	Óleos vegetais e de peixe Síntese pela pele
Vitamina E	Antioxidante	Anemia hemolítica Neuropatia central ou periférica Miopatia ↑ risco de aterosclerose e algumas neoplasias	Óleos vegetais
Vitamina K	Coagulação	Distúrbios hemorrágicos Calcificação óssea	Vegetais verdes Fígado, Flora intestinal
B ₁ (tiamina)	Metabolismo de carboidratos e gorduras	Beribéri, miocardiopatia, neuropatia Deficiência imunológica	Grãos de cereais Leveduras
B ₂ (riboflavina)	Metabolismo oxidativo	Lesões em lábios, língua e pele Possível deficiência imunológica	Fígado, leite, ovos Vegetais
B ₆ (piridoxina)	Metabolismo de aminoácidos	Anemia Lesões de lábios e língua Síndrome do túnel do carpo	Fígado Cereais integrais
Niacina	Síntese de NAD/NADP	Pelagra, <i>rash</i> , adinamia, diarreia	Carne, peixe, cereais, leveduras Triptofano
B ₁₂	Metabolismo do DNA	Anemia megaloblástica, desmielinização de neurônios	Produtos de origem animal, leite
Folato	Metabolismo de purina e pirimidinas	Anemia megaloblástica Retardo de crescimento Pancitopenia Metaplasia de brônquio e cólon Defeitos do tubo neural no feto	Fígado Vegetais verdes
Biotina	Lipogênese e gliconeogênese	Dermatite esfoliativa, alopecia	Maior parte dos alimentos Bactérias intestinais
Vitamina C	Síntese de colágeno Antioxidante Absorção de ferro	Escorbuto Retardo na cicatrização de feridas	Frutas cítricas

que pode ocorrer em pacientes gravemente doentes é o da tiamina, que pode cursar com acido-se metabólica e alterações neurológicas e cardíacas graves. Nesses pacientes, quando o *status* foi plotado em relação ao prognóstico, observou-se que os pacientes que evoluíram para óbito tinham maior incidência de níveis baixos de tiamina e de riboflavina, mesmo estando dentro dos limites normais de referência. Ressalte-se que nenhum dos pacientes estudados apresentava sinais clínicos de deficiência dessas vitaminas.

São fatores que aumentam as necessidades de micronutrientes: desnutrição prévia, drogas, doenças agudas e crônicas, cirurgia, trauma e anabolismo.

EFEITO DA DOENÇA SOBRE AS NECESSIDADES DE MICRONUTRIENTES

Doenças crônicas que cursam com anorexia e diminuição da ingestão alimentar como cardiopatias congênitas podem levar à deficiência de vitaminas e oligoelementos. A má absorção de vitaminas acompanha as doenças hepatobiliar e pancreática, diarreia prolongada ou crônica, síndrome do intestino curto. A antibioticoterapia prolongada, alterando a flora bacteriana intestinal, diminui a síntese e a disponibilidade das vitaminas K e biotina. O aumento das necessidades teciduais que ocorre em situa-

ções de hipermetabolismo pode causar deficiência de micronutrientes a despeito da ingestão adequada. O hipermetabolismo associado ao trauma e à infecção aumenta a utilização de micronutrientes como co-fatores nos processos metabólicos e na eliminação de radicais livres de oxigênio. Pacientes hipermetabólicos que recebem uma elevada proporção de carboidratos como fonte energética têm maior probabilidade de desenvolverem deficiência de tiamina.

Além do aumento do consumo, a doença pode afetar o metabolismo dos micronutrientes por três modos diferentes:

1. Redução da absorção devido à síndrome de má absorção provocada por doença.
2. Perda de micronutrientes hidrossolúveis (diarréia, sonda, fistula, diálise). No extremo dessa escala está a grande queimadura, com grandes perdas de zinco, cobre, selênio.
3. Liberação intracelular e excreção urinária, especialmente de zinco, secundária ao aumento do *turnover* protéico de tecidos como o musculoesquelético, que ocorre nos estados inflamatórios e na resposta de fase aguda.

Pacientes que precisam de terapia nutricional têm aumento da necessidade de micronutrientes. Pode haver um déficit importante, resultante do aumento de perdas e de reposição inadequada e de uma maior necessidade do que na saúde. A real necessidade de cada paciente não pode ser determinada e, embora as formulações para uso endovenoso possam ser adequadas para a maior parte dos pacientes, alguns podem necessitar de maior quantidade de certos micronutrientes, como o zinco e as vitaminas hidrossolúveis.

CIRURGIA

Complicações cirúrgicas podem desencadear deficiência de micronutrientes. A ressecção do íleo terminal é indicativa de reposição da vitamina B₁₂; fistulas digestivas, ileostomia ou diarréia aumentam a demanda de zinco.

Pacientes em diálise peritoneal e hemodiálise estão em risco teórico de deficiência de vitaminas hidrossolúveis, principalmente ácido fólico e piridoxina, assim como de zinco, ferro e vitamina C. O exsudato das lesões por queimadura leva a perdas importantes de zinco, cobre e selênio; nas grandes queimaduras as necessidades de micronutrientes estão aumentadas, embora não se saiba em que proporção.

ANABOLISMO

A deficiência aguda de micronutrientes pode prejudicar o anabolismo e a cicatrização que se seguem aos estados hipercatabólicos. Exemplos de manifestação dessa deficiência são o exantema da deficiência de zinco e a miopatia secundária à deficiência de selênio. Essa oferta adicional provavelmente será necessária no período de anabolismo que se segue ao estado hipercatabólico. Na fase de síntese protéica para novos tecidos, como na recuperação de queimaduras extensas, há maior risco de se desenvolver estado de deficiência de zinco, cobre e selênio, principalmente.

A DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES E OS RADICAIS LIVRES DE OXIGÊNIO NA PATOGÊNESE DO KWASHIORKOR

Um possível papel dos radicais livres de oxigênio na patogênese do kwashiorkor foi aventado por Golden em 1985. Segundo sua teoria, as características clínicas do kwashiorkor seriam causadas pelo excesso de radicais livres de oxigênio liberados pelo estresse infeccioso. Esses radicais, que são produtos da resposta inflamatória, dão origem aos peróxidos, particularmente nas membranas celulares, promovendo lesão tecidual e endotelial com conseqüente edema. Em uma situação metabólica e nutricional normal, considerando-se que o fluxo dos radicais livres não é muito intenso, eles são neutralizados e eliminados pelos sistemas de proteção antioxidantes, integrados por micronutrientes como zinco, selênio, vitaminas A, C e E. Em uma criança desnutrida com processo infeccioso haveria desequilíbrio entre o excesso de radicais livres de oxigênio e a insuficiente proteção pelo sistema de eliminação, configurando-se uma situação em que a deficiência de micronutrientes seria incapaz de controlar os danos ocasionados pela resposta inflamatória. Há redução significativa desses micronutrientes e dos sistemas superóxido dismutase e glutatión peroxidase no kwashiorkor em relação ao marasmo. A lesão celular ocasionada por produtos tóxicos e dos radicais livres de oxigênio levaria a edema, esteatose hepática, alterações pigmentares, diarréia, deficiência imunológica e alterações mentais, típicas do kwashiorkor. Se essa hipótese for correta, abre-se uma nova perspectiva terapêutica na prevenção e no tratamento dessa forma de desnutrição.

DROGAS

Várias drogas, como anticoagulantes, salicilatos, alguns antibióticos de largo espectro e doses elevadas de vitamina E, podem causar deficiência de vitamina K. Metotrexato, trimetoprima, pirimetamina e hidantoinatos interferem com o metabolismo do folato, podendo causar anemia megaloblástica.

QUANTIDADES RECOMENDADAS

As necessidades de micronutrientes têm sido periodicamente reavaliadas visando-se a uma nutrição ótima. As recomendações da RDA (*Recommended Dietary Allowances*) são fixadas em níveis suficientes para satisfazer às necessidades de pessoas saudáveis, por sexo e faixa etária (Tabelas 15.3 e 15.4).

Como não há informações suficientes sobre as necessidades de alguns micronutrientes, as recomendações são fornecidas em limites máximo e mínimo de ingestão (Tabela 15.5). Os limites superiores de ingestão de oligoelementos não devem ser excedidos, pelo risco de se atingir níveis tóxicos.

As recomendações são fixadas em níveis altos, pois as necessidades exatas de cada indivíduo da população não são conhecidas. Quando

o limite superior da recomendação é satisfeito pela dieta, é improvável que a deficiência venha a ocorrer. Por outro lado, o risco de deficiência aumenta se essas recomendações não forem obedecidas.

A ingestão de micronutrientes em quantidades que excedem a RDA baseia-se na crença de que tais suplementos são benéficos à saúde. Na realidade, não está provado que a suplementação medicamentosa de vitaminas e de oligoelementos substitui uma alimentação adequada e um modo de vida saudável. A suplementação de micronutrientes tem indicação em situações de deficiência provável, o que pode ocorrer nos casos de ingestão inadequada, má absorção intestinal, aumento de perdas teciduais ou erros inatos do metabolismo.

TOXICIDADE DOS MICRONUTRIENTES

As vitaminas hidrossolúveis são consideradas relativamente não tóxicas, por serem excretadas quando administradas em excesso. Doses muito elevadas de vitamina C podem causar náuseas, vômitos e diarreia, formação de cálculos de oxalato de cálcio nos rins e induzir à dependência.

Tabela 15.3
Oferta de Vitaminas por Via Oral segundo a RDA^a

Classe	Idade (anos)	Lipossolúveis						Hidrossolúveis				
		A (µg RE) ^b	D (µg) ^c	E (mg α TE) ^d	K µg	C mg	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Niacina (mg NE) ^e	B6 (mg)	Folato (mg)	B12 (mg)
	0-0,5	375	7,5	3	5	30	0,3	0,4	5	0,3	25	0,3
	0,5-1	375	10	4	10	35	0,4	0,5	6	0,6	35	0,5
	1-3	400	6	10	15	40	0,7	0,8	9	1,0	5	0,7
	4-6	500	10	7	20	45	0,9	1,1	12	1,1	75	1,0
	7-10	700	10	7	30	45	1,0	1,2	13	1,4	100	1,4
	11-14	1.000	10	10	45	50	1,3	1,5	17	1,7	150	2,0
masc.	15-18	1.000	10	10	65	60	1,5	1,8	20	2,0	200	2,0
	11-14	800	10	8	45	50	1,1	1,3	15	1,4	150	2,0
fem.	15-18	800	10	8	55	60	1,1	1,3	15	1,5	180	2,0

a: *Recommended Dietary Allowances*

b: Retinol equivalente, 1 retinol equivalente = 1 mg retinol ou 6 mg de betacaroteno

c: Como colecalciferol, 10 mg colecalciferol = 400 UI de vitamina D

d: Alfa-tocoferol equivalente, 1 mg de alfa-tocoferol = 1 α-TE

e: 1 NE (Niacina equivalente) = 1 mg de niacina ou 60 mg de triptofano da dieta

Tabela 15.4
Oferta de Oligoelementos por Via Oral segundo a RDA

Sexo	Idade (anos)	Ferro (mg)	Zinco (mg)	Iodo (μg)	Selênio (μg)
	0-0,5	6	5	40	10
	0,5-1	10	5	50	15
	1-3	10	10	70	20
	4-6	10	10	90	20
	7-10	10	10	120	30
masc.	11-14	12	15	150	40
	15-18	12	15	150	50
fem.	11-14	15	12	150	45
	15-18	15	12	150	50

Por formarem estoques maiores, as vitaminas lipossolúveis têm risco potencial de toxicidade se ingeridas em excesso. Efeitos tóxicos de vitamina A podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal em uso de nutrição parenteral. O excesso de vitamina D tem sido associado à hipercalcemia e à doença metabólica óssea em pacientes que recebem nutrição parenteral por longo prazo. A vitamina K₁, como fitomenadiona e menaquinona, não é tóxica; seu análogo sintético, a vitamina K₃ (menadiona) e o derivado solúvel, o difosfato sódico de menadiol, podem causar anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e kernicterus em recém-nascidos e piorar a função hepática na insuficiência hepática grave. Seu uso em soluções de nutrição parenteral, além de trazer problemas de incompatibilidade, não é seguro. Reações graves de hipersensibilidade, inclusive morte, têm sido relatadas após a administração endovenosa com a preparação AquaMEPHYTON (filoquinona), indicada para uso intramuscular ou

subcutâneo. Caso seja indicada, já existe no Brasil uma preparação de fitomenadiona isenta de propilenoglicol e óleo de rícino polietoxilado, compatível para uso endovenoso, intramuscular e oral.

O excesso de manganês pode causar distúrbios neurológicos, bem como o alumínio, que, a exemplo dos demais oligoelementos, é um contaminante das soluções para uso endovenoso, em especial das soluções de gluconato de cálcio.

DIFERENÇAS ENTRE AS NECESSIDADES POR VIA PARENTERAL E ENTERAL

A biodisponibilidade dos micronutrientes é muito variável, sofrendo influências da natureza da dieta, das taxas de anabolismo/catabolismo, da deficiência prévia e de fatores endócrinos locais ou sistêmicos e citocinas. Por exemplo: se o ferro for ingerido sob a forma heme ou

Tabela 15.5
Oferta de Vitaminas e de Oligoelementos segundo a RDA

	Idade (anos)	Vitaminas		Oligoelementos				
		Biotina (μg)	Ácido pantotênico (mg)	Cobre (mg)	Manganês (mg)	Flúor (mg)	Cromo (μg)	Molibdênio (μg)
Lactentes	0-0,5	20	2	0,4-0,6	0,3-0,6	0,1-0,5	10-40	15-30
	0,5-1	15	3	0,6-0,7	0,6-1,0	0,2-1,0	20-60	20-40
Crianças	1-3	20	3	0,7-1,0	1,0-1,5	0,5-1,5	20-80	25-50
	4-6	25	1-4	1,0-1,5	1,5-2,0	1,0-2,5	30-120	30-75
	7-10	30	4-5	2,0-3,0	2,0-3,0	1,5-2,5	50-200	50-150
	≥ 11	30-100	4-7	2,0-5,0	2,0-5,0	1,5-2,5	50-200	75-250

não-heme, se há outros fatores presentes na dieta (fitatos) ou oligoelementos que podem competir pela absorção. Alguns oligoelementos competem entre si por mecanismos de absorção semelhantes: ferro e zinco competem diretamente pela absorção, assim a suplementação com ferro diminui a absorção de zinco. Do mesmo modo, uma ingestão elevada de zinco pode levar à redução da absorção de cobre.

Assim, é difícil determinar as necessidades por via parenteral a partir das necessidades por via digestiva. Além disso, a efetividade da oferta parenteral é afetada pela ligação de oligoelementos com aminoácidos (a cisteína aumenta as perdas urinárias de zinco), pela interação com ânions na infusão, provocando precipitação, e pela exposição à luz.

A variação da biodisponibilidade explica parcialmente a dificuldade de estabelecer recomendações para pessoas saudáveis. O problema torna-se ainda maior na doença e para as vitaminas hidrossolúveis, que têm uma larga margem entre a efetividade e a toxicidade. No entanto, para os oligoelementos e para as vitaminas lipossolúveis essa margem é relativamente estreita. A absorção por via oral é variável em função da biodisponibilidade, que depende do estado químico do micronutriente, da composição da dieta, de fatores intraluminais e da mucosa intestinal e de fatores sistêmicos que afetam a utilização, como o anabolismo. Se a suplementação oral de um micronutriente for necessária, pode ser feita longe das refeições ou junto com uma mistura de micronutrientes. As fórmulas lácteas modificadas para lactentes e as dietas enterais industrializadas geralmente têm em sua composição quantidades adequadas dos micronu-

trientes mais importantes, desde que sejam ofertadas em volume aproximado de 1 litro. Como crianças desnutridas recebem volumes inferiores a esse, recomenda-se fazer a suplementação na forma medicamentosa em dose equivalente à RDA para a faixa etária.

Recomenda-se a oferta de solução balanceada de micronutrientes para se evitar tanto a deficiência quanto a toxicidade. Algumas doenças podem requerer a supressão ou o ajuste da dose, como o cobre e o manganês na icterícia colestática; na insuficiência renal pode ser necessário reduzir a oferta de selênio, cromo e molibdênio. As Tabelas 15.6 e 15.7 mostram, respectivamente, as recomendações de oligoelementos e de vitaminas por via parenteral.

MONITORAÇÃO DOS MICRONUTRIENTES

Os micronutrientes estão presentes no sangue e são estocados em *pools* teciduais. O teste bioquímico mais frequentemente utilizado é a medida do micronutriente no plasma ou no soro. Pode dar uma idéia razoável do *status* (nível sérico de vitamina B₁₂) e refletir ingestão recente (folato ou selênio) ou excesso (manganês, cromo); porém, a dosagem sérica é limitada por diversos fatores:

1. Distribuição nos compartimentos corpóreos. Como o espaço intravascular representa 5 a 8% da água corpórea total, a concentração de micronutrientes no espaço intracelular não é conhecida. Isso é particularmente aplicado para aqueles que tem estoques grandes (vitamina A no fígado) ou quando há diferenças marcantes entre os conteúdos nos diferentes tecidos (oligoelementos).

Tabela 15.6
Quantidades Diárias Recomendadas de Oligoelementos por Via Parenteral

Oligoelementos	RN Pré-termo/ Termo*	Crianças < 5 Anos*	Crianças > 5 Anos e Adolescentes
Zinco	400/300 (µg/kg)	100 (µg/kg)	2 a 5 mg
Cobre	20	20	200 a 500 mg
Selênio	2 a 3	2 a 3**	30 a 40 mg
Cromo	0,20	0,14 a 0,2	5 a 15 mg
Manganês	1	2 a 10	50 a 150 mg
Molibdênio	0,25	0,25	5 mg
Iodo	1	1	—

*Em µg/kg/dia; **Máximo = 40 µg/kg. Fonte: ASPEN, 1997 e Greene et al. J Clin Nutr 48:1324-1342, 1988.

Tabela 15.7
Oferta Diária Recomendada de Vitaminas por Via Parenteral

<i>Vitamina</i>	<i>Crianças e RN a Termo (dose total)</i>	<i>RN Pré-termo (dose por kg/peso)</i>
A (UI)	2.300	1.640
E (mg)	7	2,8
K (mg)	200	80
D (UI)	400	160
C (mg)	80	25
Tiamina (mg)	1,2	0,35
Riboflavina (mg)	1,4	0,15
Piridoxina (mg)	1,0	0,18
Niacina (mg)	17	6,8
Pantotenato (mg)	5	2,0
Biotina (µg/g)	20	6,0
Folato (µg)	140	56
B12 (µg)	1,0	0,3

Fonte: Greene et al. J Clin Nutr 48:1324-1342, 1988.

2. Reação inflamatória. A concentração sérica pode mudar rapidamente na redistribuição dos metais nos líquidos corpóreos que ocorre na resposta de fase aguda (captação de zinco e ferro no fígado e liberação do cobre). Essas alterações na concentração plasmática não refletem as alterações que ocorrem no compartimento intracelular na maior parte dos tecidos.

3. Alterações nas proteínas ligadoras. A redução na albumina sérica levará à redução do zinco; a redução na proteína ligadora do retinol levará à redução do retinol, embora seus níveis hepáticos possam estar adequados. Por outro lado, quando não há inflamação, torna-se possível a interpretação das concentrações séricas. Em pacientes relativamente estáveis, pode ser possível a interpretação das concentrações plasmáticas de micronutrientes como zinco, cobre e ferro. Nesses casos, concentrações plasmáticas baixas podem apontar para um estado de deficiência. A monitoração da reação inflamatória com a proteína C reativa pode ser útil na interpretação e na validação dos níveis plasmáticos desses micronutrientes.

A dosagem de alguns micronutrientes nas hemácias ou nos leucócitos pode refletir o conteúdo corpóreo; são exemplos a transcetolase do eritrócito para a vitamina B₁, a transaminase do eritrócito para a vitamina B₆, o folato no eritrócito, a vitamina C e o zinco eritrocitários.

SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES NO ESTRESSE METABÓLICO

ZINCO E COBRE

Estados hipercatabólicos aumentam as perdas urinárias de zinco e cobre por períodos que podem variar de 2 semanas a 2 meses. Extrapolações feitas a partir das medidas de perdas cutâneas de zinco em pacientes adultos grandes queimados sugerem que em crianças com queimaduras extensas essas perdas são de aproximadamente 0,8 mg para cada 1% de área afetada. Considerando-se que 15 a 20% dos estoques de zinco estão na pele, a combinação das perdas urinárias e epidérmicas pode causar deficiência aguda de zinco, que é agravada nos pacientes já desnutridos previamente. Como o teor de zinco das fórmulas enterais não cobre as necessidades, para pacientes com queimaduras graves recomenda-se ofertar quantidade equivalente a duas vezes a RDA.

A suplementação extra de zinco pode ser útil nos pacientes desnutridos ou com retardo na cicatrização, porém há evidência suficiente para justificar o aumento da oferta em pacientes que supostamente não tenham insuficiência de zinco. Além disso, quando as reservas corporais são adequadas, a biodisponibilidade do

zinco ofertado em excesso é baixa, ocorrendo também aumento de sua excreção urinária.

A suplementação moderada de zinco tem sido considerada benéfica em infecções entéricas e respiratórias. No entanto, a administração excessiva por períodos prolongados tem sido associada ao prejuízo da função imunológica e à piora do prognóstico em pacientes imunocomprometidos. A oferta excessiva de zinco induz à deficiência de cobre e de ferro e causa, entre outros efeitos, sintomas dispépticos, alterações no metabolismo das lipoproteínas, diminuição da depuração da glicose e redução da fagocitose pelos monócitos.

Havendo pouca informação sobre os benefícios da suplementação de cobre em pacientes hipercatabólicos, a oferta limita-se a satisfazer as recomendações habituais.

SELÊNIO

Os níveis séricos e os índices funcionais de selênio, como a concentração intra-eritrocitária e a atividade de glutathion peroxidase da hemácia, estão diminuídos nos estados hipercatabólicos, fazendo supor que o estresse oxidativo possa aumentar o consumo e causar a deficiência desse oligoelemento. A suplementação com doses adicionais mostrou ser benéfica em adultos politraumatizados e em grandes queimados.

Na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), a ativação de vias metabólicas, como a da ciclooxigenase e a da lipoxigenase, libera radicais livres de oxigênio cuja ação pode destruir não apenas microrganismos invasores, mas também as células do hospedeiro, causando o agravamento do processo inflamatório. Um dos principais mecanismos de eliminação desses radicais livres é o sistema glutathion peroxidase selênio-dependente (GSH-Px), que tem efeito protetor contra a lesão da membrana celular causada pela peroxidação lipídica. A concentração de selênio e a atividade da GSH-Px em soro de pacientes hipercatabólicos são baixas. A reposição de selênio pode melhorar a fagocitose, a atividade das células *natural killer*, a proliferação das células T e a síntese de imunoglobulinas. Pacientes adultos com SRIS suplementados com doses maiores de selênio normalizaram os níveis de glutathion peroxidase, tiveram menor incidência de insuficiência renal e tendência a menor mortalidade que o grupo não suplementado.

Para prevenir a deficiência de selênio em crianças, sugere-se a dose diária de 2 microgramas por quilo de peso corpóreo.

FERRO

A despeito da hipoferremia induzida por citocinas e da anemia, não é recomendável suplementar ferro durante as infecções. A deficiência de ferro não é acompanhada da diminuição dos estoques corpóreos e a suplementação pode aumentar a gravidade da infecção e do processo oxidativo. O tratamento da anemia deve ser feito após a remissão da resposta inflamatória.

VITAMINA A

O estresse metabólico reduz a síntese hepática de vitamina A e os níveis séricos da proteína ligada ao retinol, porém os estoques costumam ser suficientes. Não se aconselha a suplementação extra, oferecendo-se apenas as quantidades habitualmente recomendadas.

VITAMINA C

Os processos inflamatórios aumentam a utilização da vitamina C, que, além de ter efeito antioxidante, é utilizada na síntese de sais biliares, catecolaminas, carnitina e no metabolismo oxidativo. Participa da formação de colágeno, efeito protetor contra a lesão do endotélio capilar que se segue à lesão por queimadura. Seus níveis séricos estão, portanto, diminuídos durante a resposta de fase aguda, mesmo na vigência de uso das quantidades habitualmente recomendadas, o que faz pensar em um virtual benefício de ofertas maiores. Para atender ao aumento da utilização e evitar os riscos do efeito pró-oxidante, recomenda-se suplementar a vitamina C em doses duas a três vezes a preconizada pelo RDA. Devido à sua associação com a formação de oxalatos, na insuficiência renal a vitamina não deve ser fornecida em quantidades superiores às habituais.

VITAMINA E

Uma condição que pode aumentar a necessidade de vitamina E é a síndrome do desconforto respiratório agudo. Sua ação antioxidante minimizaria a lesão celular causada pelos efeitos do metabolismo oxidativo. A proteção da integridade funcional do endotélio pulmonar é particularmente importante nos estados de desnutrição e de hipercatabolismo, situações em que sua utilização está aumentada. Como não há consenso quanto às doses a serem ofertadas, em situações críticas permanece a recomendação habitual, em conjunto com as demais vitaminas lipossolúveis.

CARNITINA

A carnitina atua no transporte dos ácidos graxos de cadeia longa através da membrana mitocondrial para oxidação e produção de energia. Pode ser obtida pela dieta ou por síntese endógena. A fonte da dieta torna-se crucial em recém-nascidos prematuros, em pacientes em hemodiálise, em estresse metabólico e em diferentes tipos de acidúria. Pode ser condicionalmente essencial em neonatos prematuros que estejam recebendo nutrição parenteral. O uso em longo prazo de ácido valpróico diminui os níveis de carnitina, que deve ser suplementada nessa terapia anticonvulsivante. A oferta por via parenteral é de 2-10 mg/kg/dia; a necessidade por via enteral não foi estabelecida.

VITAMINA K

Atuando como coenzima na síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, bem como das proteínas C, S, M e Z, a vitamina K é encontrada nas plantas verdes como vitamina K₁ (filoquinona ou fitonadiona) e vitamina K₂ (menaquinona), sintetizada por animais e bactérias. As necessidades de vitamina K são satisfeitas pela alimentação e síntese por bactérias intestinais. São causas de deficiência: obstrução biliar, síndrome de má absorção, doença hepática, jejum e antibioticoterapia prolongada. A necessidade na dieta é de 1 mcg/kg/dia; na nutrição parenteral, depende da doença de base e da função hepática. O quadro de deficiência pode ser confirmado pela reversão dos sintomas — alteração do tempo de protrombina e sangramento — após a administração de 5 mg de vitamina K.

VITAMINAS DO COMPLEXO B

A deficiência dessas vitaminas afeta o metabolismo intermediário, diminuindo a oxidação dos lipídios e da glicose. As necessidades dependem do conteúdo protéico-energético das dietas, bem como da taxa de utilização de energia. Como são armazenadas em pequena escala, para se evitar a deficiência devem ser ofertadas diariamente. Em pacientes gravemente doentes, quando o *status* de tiamina foi plotado em relação ao prognóstico, observou-se que os pacientes que evoluíram para óbito tinham maior incidência de níveis baixos de tiamina e de riboflavina, mesmo estando dentro dos limites normais de referência. Ressalte-se que nenhum dos pacientes estudados apre-

sentava sinais clínicos de deficiência dessas vitaminas.

A exemplo dos demais micronutrientes, embora as necessidades estejam aumentadas durante o estresse, não há consenso sobre quantidades suplementares, sugerindo-se administrar as habitualmente recomendadas.

Uma possível exceção pode ser feita no caso da tiamina, cuja deficiência é precipitada durante a realimentação de pacientes graves e desnutridos, principalmente quando recebem dietas com alto teor de carboidratos. A deficiência de tiamina, que afeta a função cardíaca, foi descrita por Seligman e cols. em pacientes cardiopatas que estavam recebendo diuréticos como furosemida, e a suplementação melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca em estudo feito por Shimon e cols. Portanto, a suplementação farmacológica dessa vitamina deve ser considerada em pacientes desnutridos e nos cardiopatas em uso de diuréticos.

CONCLUSÕES

Por serem parte essencial da dieta, os micronutrientes devem integrar todas as formulações de nutrição enteral ou parenteral para crianças hospitalizadas, particularmente as desnutridas. Desnutrição prévia, drogas, doenças agudas e crônicas, cirurgia, trauma e anabolismo aumentam as necessidades. As recomendações habituais são baseadas nas necessidades de crianças estáveis, não se levando em conta o estresse metabólico. Ainda não foi comprovado se a suplementação medicamentosa de alguns micronutrientes em quantidades maiores que as recomendadas — particularmente aqueles de efeito antioxidante — apresenta vantagem clínica sobre a quantidade que é provida por uma alimentação balanceada.

A avaliação do teor corpóreo de micronutrientes é difícil, principalmente no paciente gravemente doente. As recomendações por via oral são feitas para pessoas sadias, havendo o risco de desenvolvimento de deficiência em caso de doença. As fórmulas lácteas e as dietas enterais contêm micronutrientes, porém a adequação da oferta às necessidades do paciente depende do volume de dieta oferecido. Portanto, é prudente observar a composição de todas as formulações para nutrição enteral, especialmente em pacientes que estejam recebendo suporte nutricional artificial por longos períodos. Da mesma forma, os micronutrientes devem ser

monitorados periodicamente nos pacientes em casos de nutrição parenteral administrada em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 27:1807-1813, 1999.
2. Clark SF. The biochemistry of antioxidants revisited. *Nutr Clin Pract* 17:5-17, 2002.
3. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survivors and nonsurvivors. *Crit Care Med* 24:1179-1183, 1996.
4. Cruickshank AM, Telfer ABM, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med* 14:384-387, 1988.
5. Gasziou PP, Mackerras DEM. Vitamin A supplementation in infectious diseases; a meta-analysis. *BMJ* 306:366-370, 1989.
6. Giovanini M, Agostini C, Salari PC. Is carnitine essential in children? *Int J Med Res* 19:88-102, 1991.
7. Golden MHN, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of Kwashiorkor. *Proc Nutr Soc* 1987; 46:53-68, 1987.
8. Goode HF, Cowley HC, Walker BE et al. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 23:646-651, 1995.
9. Goode HF, Webster NR. Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit Care Med* 21:1770-1775, 1993.
10. Greene HL, Hambidge K, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: Report of the Subcommittee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 48:1324-42, 1988.
11. Haglund U, Gerdin B. Oxygen-free radicals (OFR) and circulatory shock. *Circ Shock* 35:405-411, 1991.
12. Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med* 18:442-446, 1990.
13. Marcus R, Coulston AM. The vitamins. In: Goodman & Gilman's. *The pharmacological basics of therapeutics*. 9th ed, 1996.
14. Hardan J, Alfred Godman Gilman, Lee E Linbird (eds.). New York: McGraw-Hill. 1905p, 1996.
15. National Advisory group on standards and practice guidelines for parenteral nutrition. Safe practices for parenteral nutrition feeding formulations. Approved by ASPEN Board of Directors January 17, 1997. *JPEN* 22:49-66, 1998.
16. Ogilvie AC, Groneveld ABJ, Straub JP et al. Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intensive Care Med* 17:40-44, 1991.
17. Peretz A. Selenium in inflammation and immunity. In: Neve J, Favier A (eds.). *Selenium in Medicine and Biology*. New York: Walter de Gruyter, pp. 235-246, 1988.
18. Prabha PS, Das UN, Ramesh G et al. Free-radical generation, lipid peroxidation, and essential fatty acids in patients with septicemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 42:61-65, 1991.
19. Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 48:1324-42, 1988.
20. Prelack K, Sheridan RL. Micronutrient supplementation in the critically ill patient: strategies for clinical practice. *J Trauma* 51:601-620, 2001.
21. Shenkin A, Alwood MC. Trace elements and Vitamins in Adult Nutrition. In: Rombeau JL, Rollandelli RH (eds.). *Parenteral Nutrition*. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 60-79, 2000.
22. Shenkin A. Micronutrients. In: Rombeau JL, Rollandelli RH (eds.). *Enteral and tube feeding*. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 96-111, 1997.
23. Shenkin SD, Cruickshank AM, Shenkin A. A subclinical riboflavin deficiency is associated with outcome of seriously ill patients. *Clin Nutr* 8:269-271, 1989.
24. Thomas JP, Maiorino M, Ursini F et al. Protective action of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase against membrane-damaging lipid peroxidation. In situ reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides. *J Biol Chem* 265:454-461, 1990.
25. Sando K, Hoki M, Nezu R et al. Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 16:54-58, 1992.
26. Seligmann H, Halkin H, Raushfleish S et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long term furosemide therapy: A pilot study. *Am J Med* 91:151-155, 1991.
27. Shimon I, Almog S, Vered Z et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 98:485-490, 1995.
28. Urban T, Jarstrand C. Selenium effects on human neutrophilic granulocyte function in vitro. *Immunopharmacology* 12:167-172, 1986.
29. Xu H, Mei W, Dong Z et al. Study of oxidative metabolic function and chemotaxis of neutrophils from patients with cancer influenced by selenium. *Yeast Biol Trace Elem Res* 25:201-209, 1990.

