

Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis

Bioavailability of fat-soluble vitamins

Denise Machado MOURÃO¹

Nadja Santos de SALES¹

Sandra Bragança COELHO²

Helena Maria PINHEIRO-SANTANA³

RESUMO

O termo biodisponibilidade representa a parte do nutriente ingerido que tem o potencial de suprir as demandas fisiológicas em tecidos alvos; por definição, não corresponde, na maioria das vezes, à quantidade ingerida. Apesar da concordância entre alguns pesquisadores no que se refere ao conceito de biodisponibilidade, vários termos são comumente utilizados em trabalhos científicos como sinônimos desse, em função das peculiaridades dos métodos empregados na sua determinação. Estudos de balanço, relação dose-efeito e uso de isótopos são alguns dos métodos mais comumente utilizados para determinar a biodisponibilidade de vitaminas. Tais metodologias, além de avaliar a biodisponibilidade do nutriente, devem tanto quanto possível procurar elucidar ou levar em consideração os fatores que interferem na sua absorção e utilização. Dentre esses fatores, estão a interação com outros nutrientes ou componentes da dieta e as condições fisiológicas dos organismos submetidos ao estudo. As vitaminas lipossolúveis, devido ao seu metabolismo complexo, diversidade funcional e mecanismo de absorção relacionado a lipoproteínas, apresentam alguns problemas específicos no que se refere à avaliação de sua biodisponibilidade em alimentos ou dietas, necessitando, por ocasião dos ensaios, de um criterioso planejamento e análise de resultados. Dessa forma, ressaltaram-se, nesta revisão, alguns aspectos importantes com relação à biodisponibilidade das vitaminas lipossolúveis, como: diversidade de termos usados, metodologia para avaliação, fatores que interferem na absorção e utilização, entre outros, visto que a avaliação da biodisponibilidade de algumas vitaminas lipossolúveis ainda não possui métodos validados, gerando uma grande variação nos resultados obtidos nas pesquisas realizadas nesta área.

Termos de indexação: absorção, biodisponibilidade, vitaminas lipossolúveis.

ABSTRACT

The term bioavailability represents the part of the nutrient ingested that has the potential to supply the physiological demands of target tissues and, by definition, does not correspond to the amount ingested in the

¹ Doutorandas, Curso de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Viçosa. Av. P.H. Rolfs, s/n, Campus Universitário, 36571-000, Viçosa, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: D.M. MOURÃO. E-mails: <dmourao@rocketmail.com>; <denisemm@vicosa.ufv.br>.

² Mestre em Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG, Brasil.

³ Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG, Brasil.

majority of cases. In spite of the agreement among researchers concerning the concept of bioavailability, several terms are commonly used in scientific papers as synonyms, because of the peculiarities of the methods used in the determination. Energy balance studies, dose-effect studies and isotope studies are some of the methods more commonly used to determine the bioavailability of vitamins. Such methodologies, besides evaluating nutrient bioavailability, should, as much as possible, try to elucidate or take into consideration the factors that interfere in its absorption and utilization. These factors include interactions with other nutrients or diet components, physiological conditions of the organisms submitted to the study etc. The fat-soluble vitamins, due to their complex metabolism, functional diversity and absorption mechanism related to lipoproteins, present some specific problems regarding the evaluation of their bioavailability in foods or diets, and due to this, need careful planning and analysis of the results. This review aims to highlight some of the important aspects regarding the bioavailability of fat-soluble vitamins, such as: diversity of terms used, evaluation methodology and factors that interfere with absorption and use, since there are still no validated methods to evaluate the bioavailability of various fat-soluble vitamins, generating considerable variation in the results obtained in studies in this area.

Indexing terms: absorption, bioavailability, fat-soluble vitamins.

INTRODUÇÃO

O termo biodisponibilidade aplicado a vitaminas em alimentos pode ser definido como a proporção da quantidade de vitamina ingerida que sofre absorção intestinal e é então utilizada pelo corpo¹. A utilização e o transporte da vitamina absorvida nos tecidos inclui absorção celular e conversão para uma forma que realiza alguma função bioquímica. A palavra “disponível” é chave, pois a vitamina também pode ser metabolizada dentro da célula e ficar indisponível para excreção subsequente, ou simplesmente pode ser armazenada para uso futuro².

Ressalta-se ainda que, quando uma certa quantidade de vitamina é absorvida e entra na circulação, alguns tecidos podem não a utilizar por já terem atingido o estágio de saturação. Nesse caso, uma certa proporção da vitamina circulante seria excretada e, aparentemente, estaria indisponível se a excreção urinária ou o acúmulo no tecido fosse o critério utilizado para avaliar biodisponibilidade². Assim, a definição de biodisponibilidade de um nutriente leva em consideração o caráter operacional dentro do contexto do método usado para sua determinação³. Em virtude disso, as várias terminologias utilizadas nesta área de pesquisa, bem como particularidades da fisiologia de cada vitamina, precisam ser revistas.

A biodisponibilidade de um nutriente não deve ser confundida com o conteúdo de vitamina

presente no alimento. Por exemplo, um alimento processado pode ter perdas de parte do conteúdo de vitaminas termolábeis de acordo com suas características de estabilidade: contudo, a biodisponibilidade da quantidade restante pode ou não ser alterada. Assim, a estabilidade do nutriente e a biodisponibilidade são claramente distintas².

Outros termos encontrados na literatura que podem causar confusão são biopotência, bioconversão e bioeficácia. O termo biopotência está diretamente relacionado à magnitude da influência de uma vitamina nos processos biológicos ou, simplesmente, à atividade biológica da vitamina, testada por meio de bioensaios². A bioconversão é a quantidade de um nutriente já absorvido que é convertida em sua forma ativa no corpo; é o caso da transformação dos carotenóides provitamínicos A em retinol⁴. Já a bioeficácia, resultado tanto da biodisponibilidade quanto da bioconversão, se refere à eficiência com que um nutriente ingerido no alimento é absorvido e convertido na sua forma ativa^{3,4}.

Muitos fatores influenciam a absorção das vitaminas de um alimento particular ou de uma refeição, dentre eles estão os relacionados à própria fisiologia do indivíduo, assim como fatores relacionados ao alimento. A má absorção pode acontecer na presença de distúrbios gastrointestinais ou outras doenças específicas. O estado nutricional prévio do indivíduo também pode

influenciar a biodisponibilidade de uma vitamina em particular, podendo aquele estar relacionado a uma regulação adaptativa no metabolismo dessa vitamina².

Os fatores relacionados ao alimento, a forma química e o estado físico no qual as vitaminas se encontram na matriz do alimento afetam diretamente sua absorção. Essas propriedades podem ser influenciadas pelos efeitos do processamento ou preparação do alimento com possíveis conseqüências na absorção de seus nutrientes. Todavia, de modo geral, as vitaminas que se encontram ligadas à matriz do alimento apresentam uma eficiência de digestão e absorção mais baixa¹. Também alguns componentes da própria refeição podem retardar ou aumentar a absorção da vitamina; sendo assim, a composição da dieta é um fator importante. Do mesmo modo, outras substâncias ingeridas, como álcool e drogas, podem interferir nos mecanismos fisiológicos de absorção. Portanto, como a biodisponibilidade pode ser influenciada por um grande número de parâmetros, a quantidade de vitamina realmente disponível pode variar consideravelmente².

MÉTODOS UTILIZADOS PARA ESTIMAR A BIODISPONIBILIDADE

Para a determinação da biodisponibilidade absoluta ou verdadeira, é necessária a quantificação, que pode ser obtida por meio de um ensaio microbiológico ou físico-químico, do total de vitamina presente no alimento ou dieta. A biodisponibilidade é calculada como sendo a razão entre a concentração da vitamina disponível endogenamente, determinada por ensaios biológicos, sobre a concentração total da vitamina no alimento. Extrair completamente toda a vitamina, inclusive as formas ligadas à matriz do alimento, é, na prática, um procedimento extremamente difícil, tornando-se um fator limitante na determinação da biodisponibilidade de nutrientes em alimentos⁵. Dessa forma, prefere-se trabalhar com o conceito de biodisponibilidade relativa, que

é definido como a razão entre a fração absorvida de um mesmo nutriente presente em dois tratamentos, um teste e um padrão⁶.

Várias técnicas têm sido empregadas na determinação da biodisponibilidade de nutrientes, sendo as mais empregadas nos ensaios de biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis os estudos de balanço, a relação dose-efeito e o uso de isótopos.

Nos estudos de balanço, é oferecida, aos voluntários, uma quantidade conhecida do nutriente teste na dieta e pela diferença entre a quantidade ingerida do nutriente e a excretada nas fezes, verifica-se a absorção aparente. Tal método tem várias limitações, sendo a mais proeminente a falta de informações concernentes à utilização do nutriente no corpo, além de não corrigir as possíveis perdas endógenas². Uma variação desse método usa a técnica do balanço de massa com a qual é possível examinar a retenção pelo corpo como um todo de materiais não metabolizados ou metabolizados e excretados pelas fezes em uma forma padrão conhecida. Entretanto, devido ao metabolismo extensivo de algumas vitaminas, a técnica apresenta uma aplicabilidade limitada.

Um grande enfoque tem sido dado aos estudos sobre biodisponibilidade que correlacionam a dose de um dado nutriente com seu efeito em determinada resposta fisiológica. O critério de resposta empregado deve ser refletido diretamente na utilização do nutriente, ou seja, pela medida direta de sua concentração no plasma ou tecidos ou, ainda, por qualquer medida de sua funcionalidade no organismo, como, por exemplo, atividade enzimática². Todavia, essa técnica apresenta alguns inconvenientes, como, por exemplo, a necessidade de utilização de uma grande quantidade do nutriente para obter uma resposta reprodutível no plasma sanguíneo³. Para algumas vitaminas, essa técnica apresenta outras falhas devidas ao metabolismo extensivo dos compostos ingeridos e à presença de muitos vitâmeros, ou seja, compostos diferentes que possuem a atividade biológica da vitamina.

O uso de isótopos radioativos e estáveis tem sido largamente empregado nos estudos de metabolismo de nutrientes em humanos e animais. O método, que consiste em utilizar alimentos contendo isótopos marcados intrinsecamente ou extrinsecamente, permite que haja o monitoramento do nutriente ou de seus metabólitos por todo o corpo durante o processo de digestão, absorção e utilização do nutriente. A determinação pode ser feita diretamente no sangue, tecidos, urina e fezes. Concomitantemente, pode-se obter informações sobre sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção¹. Assim, esse método é considerado o mais completo pela variedade de informações que possibilita. Van Lieshout et al.⁷ discutiram bem a técnica em uma revisão para o β -caroteno. Todavia, o uso de isótopos radioativos tem sido substituído pelo uso de isótopos estáveis, que são mais seguros e de maior abundância natural.

Tratando-se de vitaminas lipossolúveis, a avaliação da biodisponibilidade apresenta alguns problemas específicos. As vitaminas lipossolúveis são moléculas relativamente apolares e dependem de solubilização micelar para sua absorção a partir do ambiente aquoso do lúmen intestinal. A absorção, portanto, é dependente de todos os componentes lipídicos envolvidos na formação da micela e, ainda, do estímulo das funções pancreáticas e biliares promovidas pela ingestão do alimento. Todavia, dependendo da composição da dieta, certos lipídios (e outros ingredientes) podem interferir negativamente na absorção da vitamina. Em função dessa complexidade de fatores, torna-se difícil o desenvolvimento de recomendações de ampla aceitação para uma formulação oral padrão a ser utilizada na determinação da biodisponibilidade relativa de vitaminas lipossolúveis³.

BIODISPONIBILIDADE DA VITAMINA A

Apenas 10% dos 600 carotenóides conhecidos apresentam atividade provitamínica A, sendo

que, dentre eles, o β -caroteno é o que tem maior representatividade nessa função. Assim, as provitaminas A são encontradas em muitos alimentos de origem vegetal. Já em produtos de origem animal, a vitamina A encontra-se, principalmente, na forma de retinol esterificado, ou seja, vitamina A pré-formada².

A biodisponibilidade de vitamina A em alimentos e formulações alimentícias varia de acordo com diversos fatores, alguns deles ainda questionáveis. Com relação, especificamente, aos carotenóides, ressaltam-se as espécies presentes, o tipo de ligação molecular, a quantidade de carotenóides consumida na refeição, a matriz na qual o carotenóide está incorporado, e fatores de absorção e bioconversão, entre outros⁴.

Os trabalhos relacionados à biodisponibilidade de vitamina A pré-formada e provitamina A indicam uma eficiência de absorção de cerca de 70% a 90% para a primeira⁸ comparada com 20% a 50% das provitaminas⁸ após a ingestão de alimentos ricos nesses compostos. Uma possível explicação para a baixa biodisponibilidade dos carotenóides em relação à vitamina A seria, provavelmente, o fato de esses sofrerem uma absorção passiva, além de sua lenta taxa de conversão em vitamina A, no intestino⁸. Outra explicação advém do tipo de ligação desses compostos à matriz do alimento⁴.

Existem vários fatores que podem afetar a biodisponibilidade de vitamina A, entre eles estão a quantidade de vitamina A ingerida, a influência de outros nutrientes ou componentes do alimento na sua absorção, como vitamina E, proteínas, gordura, sexo e idade dos indivíduos sob estudo⁹⁻¹¹.

A eficiência da absorção da vitamina A continua alta, mesmo quando a quantidade de vitamina ingerida está acima das necessidades fisiológicas⁹. Já a presença da vitamina E, ingerida conjuntamente com a vitamina A, aumenta a absorção dessa última, sendo que seu efeito antioxidante protetor nos lipídios carreadores da vitamina A pode ser uma das explicações desse fenômeno¹⁰. A presença de proteínas e gorduras

é essencial na formação de micelas, sendo as proteínas agentes ativos de superfície, tanto no lúmen intestinal quanto na superfície das células epiteliais, e a gordura veículo de transporte de vitamina A e estimulador do fluxo biliar. Portanto, a absorção de retinol é apreciavelmente reduzida com a ausência ou redução de proteínas e gorduras na dieta^{11,12}. Em indivíduos idosos, a concentração de éster de retinil plasmático pós-prandial é maior em relação aos indivíduos jovens, devido à diminuição do *clearance* dos remanentes de quilomícrons naqueles indivíduos¹², o que indica uma redução da biodisponibilidade dessa vitamina com a idade quando do uso desse marcador biológico.

No caso específico da baixa biodisponibilidade dos carotenóides em vegetais de folha verde-escura, atribuiu-se esse fato à íntima inserção e complexação destes às proteínas nos cloroplastos e em outras estruturas celulares¹³. Castenmiller & West⁴, testando frutas amareladas, verificaram uma biodisponibilidade de β -caroteno quatro vezes maior em relação aos vegetais folhosos verde-escuros, uma vez que, nessas frutas, os carotenóides encontram-se, preferencialmente, em corpúsculos oleosos, nos cromoplastos, facilitando, assim, sua extração durante os processos digestivos.

Outros fatores que afetam a biodisponibilidade dos compostos provitamínicos A são a forma química dos carotenóides ingeridos numa refeição, o tamanho da partícula do alimento e a presença de gordura e quantidade e tipo de fibras^{4,14}.

Carotenóides cristalinos comerciais, como a forma β -caroteno cristalino, apresentam uma absorção mais eficiente (50%), quando comparados com β -caroteno extraído de cenouras (1%), devido à baixa digestibilidade das células fibrosas das plantas⁸. Stahl et al.¹⁵ observaram que após uma única dose de uma mistura de carotenóides, a forma *trans* encontrada no soro ou na fração quilomícrom foi mais alta do que o isômero *cis*, o que indica uma alta absorção ou transporte preferencial dos isômeros *trans* em relação aos isômeros *cis*.

Rodriguez & Irwin¹⁴ afirmam que a absorção de carotenóides é diretamente proporcional ao tamanho da partícula, o que sugere que o grau de ruptura celular tem implicações na biodisponibilidade de carotenóides.

Há poucos anos, praticamente todos os pesquisadores concordavam que a ingestão de uma quantidade considerável de lipídios, na dieta, era fundamental para promover a absorção eficiente dos carotenóides, uma vez que a gordura dietética é essencial na formação das micelas, etapa necessária à absorção de vitaminas lipossolúveis no trato gastrointestinal. Esse fato foi demonstrado por alguns estudos nos quais o aumento da ingestão de gordura promovia, aparentemente, um aumento na absorção de provitamina A¹³. Contudo, estudos mais recentes têm demonstrado que uma pequena quantidade de lipídios (três a cinco gramas na refeição)¹⁶ já assegura uma absorção eficiente de α e β -caroteno^{16,17}.

A quantidade e tipo de fibra presente no alimento ou em uma refeição pode influenciar significativamente a absorção da pró-vitamina A. Especialmente a pectina cítrica tem demonstrado reduzir a absorção de β -caroteno. A adição de pectina na alimentação demonstrou aumentar a quantidade de ácidos biliares e gordura total excretada nas fezes, indicando que a biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis, em particular da provitamina A, é negativamente afetada pelo consumo de alimentos ricos em pectina^{18,19}.

Dentre os tipos de fibras estudadas por Riedl et al.¹⁸, pectina, goma guar, celulose e farelo de trigo, a fração solúvel foi a que mais reduziu a absorção de β -caroteno após a ingestão das refeições-teste contendo fibra (0,15g/kg de peso corporal) e uma mistura de carotenóides (β -caroteno e luteína: 0,4mg/kg; licopeno: 0,7mg/kg) com creme (27% de lipídios)¹⁸. Contudo, os carotenóides testados e as fibras estavam na forma de suplemento, não correspondendo, muitas vezes, a uma refeição cotidiana.

Uma das hipóteses relacionadas à interferência de fibra dietética no metabolismo

de lipídios refere-se à sua interação com os ácidos biliares, o que parece resultar em uma excreção aumentada desses, reduzindo, assim, a absorção de gordura e substâncias lipossolúveis, como carotenóides e colesterol. O mecanismo proposto está relacionado com os polissacarídeos viscosos, como a pectina, que interferem na formação das micelas que são requeridas para a absorção desses compostos¹⁹.

Em 1986, Erdman et al.²⁰ demonstraram que, entre outros componentes de fibra dietética purificada, a pectina cítrica com um alto conteúdo de metoxil levou a um forte efeito inibidor na deposição hepática de vitamina A. Outros estudos também demonstraram tal interferência em humanos¹⁹, com uma redução maior que 50% de β -caroteno no plasma quando 12g de pectina foram adicionados à refeição.

Contudo, a real interferência da fibra na biodisponibilidade dos carotenóides ainda é questionada. Castenmiller et al.⁴ ressaltam que a complexação do β -caroteno à matriz do vegetal e o tipo de processamento ao qual é submetido esse alimento interferem de forma significativa na biodisponibilidade desse composto.

BIODISPONIBILIDADE DA VITAMINA D

A vitamina D é considerada um micronutriente essencial somente em condições de baixa exposição à luz solar, uma vez que pode ser obtida pela síntese cutânea na presença de luz ultravioleta, quando o composto 7-deidrocolesterol passa a colecalciferol (D_3). Em plantas, esse processo também ocorre pela transformação do ergosterol em ergocalciferol (D_2). Somente um número limitado de alimentos contém essa vitamina em grandes quantidades, sendo que o leite também contém o 25-hidroxicolecalciferol (25-OH D). Esse composto é absorvido mais rapidamente que os outros vitâmeros D, indicando que tenha, possivelmente, um mecanismo de absorção diferenciado. Essa diferenciação tem sido atribuída ao fato de que o 25-OH D parece utilizar,

preferencialmente, o sistema porta e, em menor quantidade, a linfa²¹. Entretanto, outro estudo²² sugere que toda forma de vitamina D é conduzida na linfa após a absorção, porém de maneira diferenciada, sendo a vitamina D transportada pelos quilomicrons e o 25-OH D por uma proteína transportadora de ligação própria, que tem uma acentuada afinidade por esse composto²³. De qualquer forma, sabe-se que o composto 25-OH D é menos dependente de bile e mais bem absorvido que a vitamina D propriamente.

A atividade da vitamina D nos produtos de origem animal é constituída tanto pela própria vitamina D como também pelo 25-OH D. Foram observados os seguintes valores típicos desse metabólito hidroxilado ($\mu\text{g}/100\text{g}$): em músculo bovino de 0,2 a 0,3; no fígado, de 0,3 a 0,5 e, em ovos, 1,0. Verificou-se, no leite pasteurizado², que 75% da vitamina D presente corresponde ao metabólito 25-OH D. Ressalta-se, assim, seu valor biológico na alimentação humana, uma vez que esse metabólito é mais potente e mais prontamente absorvido do que a vitamina D.

Doses orais do vitâmero D_3 são normalmente insuficientes para corrigir a deficiência de vitamina D em pacientes com doenças crônicas de fígado, como a cirrose. Por outro lado, tratamentos orais com 25-OH D têm resultado na reversão de osteomalácia nesses pacientes²⁴.

Tem-se demonstrado que indivíduos obesos têm uma baixa concentração sangüínea de 25-OH D. Embora a explicação para um aumento do risco de deficiência de vitamina D em obesos seja desconhecida, foi postulado que a sua retenção metabólica pode estar aumentada na obesidade, possivelmente promovida pelo aumento da adiposidade²⁵.

Recentemente, demonstrou-se que além de ter baixas concentrações sangüíneas de 25-OH D, os obesos apresentaram uma resposta atenuada à irradiação; 57% a menos na taxa de conversão de 7-deidrocolesterol a D_3 , justificável pelo possível seqüestro da gordura subcutânea²⁵. Contudo, esses resultados foram encontrados em indivíduos obesos de pele branca, o que não foi

verificado naqueles de pele escura²⁶, indicando que, em obesos, a síntese cutânea de vitamina D também pode sofrer influência da cor da pele.

Infelizmente, a literatura é escassa em trabalhos envolvendo biodisponibilidade dessa vitamina. Van den Berg²³, em seu estudo de biodisponibilidade de vitamina D proveniente de fontes naturais, estimou que a biodisponibilidade relativa da vitamina D₂ em carnes, comparada com a de suplementos, foi 60% menor.

O leite ingerido conjuntamente com fontes naturais de vitamina D pode elevar de três a dez vezes sua absorção. Alguns autores explicam esse fato pela presença da lactoalbumina como um fator estimulatório da absorção²⁷.

Em estudo com ratos e humanos observou-se que a absorção do 25-OH D é mais rápida e eficiente do que a vitamina não hidroxilada e também é menos dependente dos sais biliares²⁸.

Ácidos graxos de cadeia longa provenientes do óleo de amendoim facilitaram a absorção de vitamina D presente, quando comparada a doses farmacológicas dessa vitamina²⁹.

Já a ingestão de etanol e a de fibras leva à diminuição da biodisponibilidade de vitamina D, pois promove a perda biliar de 25-OH D³⁰ e a eliminação rápida dos metabólitos do corpo³¹, respectivamente.

BIODISPONIBILIDADE DA VITAMINA E

A vitamina E está representada por uma família de compostos estruturalmente relacionados, sendo que o α -tocoferol e α -tocotrienol apresentam maior atividade biológica. A absorção dessa vitamina também segue o processo do metabolismo lipídico pela dependência da ação dos sais biliares, formação de micelas, e incorporação aos quilomícrons nos enterócitos para posterior transporte na linfa. A eficiência de absorção da vitamina E parece ser maior quando solubilizada em micelas contendo triglicerídios com ácidos graxos de cadeia média, quando comparada aos de cadeia longa².

As principais fontes alimentares de vitamina E são grãos de cereais e seus respectivos óleos, carnes, ovos, peixes, e produtos lácteos; sendo o γ -tocoferol o vitâmero de maior predominância².

Poucos estudos reportaram que a vitamina E teria uma absorção incompleta em humanos saudáveis. Evidências indicam que não há biodiscriminação durante a absorção intestinal entre α -tocoferol e γ -tocoferol ou entre os estereoisômeros de α -tocoferol³², embora isso possa ocorrer durante a recirculação da vitamina E hepática, devido a diferentes afinidades dos vários homólogos de tocoferol e estereoisômeros com a proteína ligante α -tocoferol (α -TBP)³³. Burton³⁴ demonstrou não haver diferença significativa na absorção quando as formas estereoisômeras (RRR-tocoferol - C₂₉H₅₀O₂, mais conhecido como *d*- α -tocoferol) foram administradas conjuntamente com uma refeição no dia, com uma dosagem de 100mg de vitamina E total.

Alguns fatores dietéticos têm sido apontados como redutores da biodisponibilidade da vitamina E. Tem-se estabelecido que, tanto em animais quanto em humanos, um aumento na ingestão de lipídios insaturados, especialmente os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAS), acelera a depleção e aumenta os requerimentos de vitamina E³⁵ devido ao fato de os PUFAS estarem concentrados, preferencialmente, nas membranas celulares, onde eles têm uma capacidade de seqüestrar uma certa quantidade de vitamina E para manter sua estabilidade oxidativa³⁶.

Um alto consumo de vitamina A³⁷, farelo de trigo³⁸ e pectina³⁹ também têm sido apontados como redutores da biodisponibilidade da vitamina E. Contudo, a interferência da fibra ainda é questionada, pois a quantidade normalmente utilizada nos trabalhos é muito superior à sua ingestão diária na alimentação humana.

A concentração sanguínea de vitaminas antioxidantes, em especial a vitamina E, parece estar diminuída nos tecidos arteriais de fumantes,

devido, provavelmente, ao aumento dos requerimentos teciduais nesses indivíduos, provavelmente ocasionado pelo elevado estresse oxidativo⁴⁰.

BIODISPONIBILIDADE DA VITAMINA K

Vitamina K é o nome genérico de um número de compostos altamente relacionados entre si que atuam como co-fatores da enzima γ -glutamylcarboxilase (Gla). A filoquinona (K_1) é encontrada naturalmente em vegetais, estando em maior quantidade nos folhosos. Já a menaquinona (K_2) é sintetizada por bactérias no trato intestinal de humanos e animais. A menadiona (K_3) é um composto sintético que pode ser convertido a K_2 no intestino².

Um dos primeiros estudos sobre o metabolismo da vitamina K em humanos demonstrou que cerca de 20% de uma dose oral de filoquinona marcada, filoquinona[³H], foram excretados nas fezes, sugerindo uma absorção de 80%⁴¹. A eficiência de absorção da K_1 pode ser muito variada, sendo menos eficiente em folhas verdes, nas quais a vitamina está intimamente ligada às membranas dos tilacóides nos cloroplastos, e sendo mais eficiente nos alimentos processados, como no caso dos óleos, margarina e produtos lácteos. Tanto as cadeias longas de menaquinonas quanto as curtas foram facilmente absorvidas por ratos após ingestão oral⁴¹, e, portanto, os vitâmeros K_2 , presentes na fração lipídica dos alimentos processados, foram, provavelmente, incorporados às micelas e absorvidos da mesma forma que K_1 .

Dôres et al.⁴² relataram, em sua revisão, que a eficiência de absorção da vitamina K foi mensurada em 40% a 80%, dependendo do veículo no qual a vitamina é administrada, e que a fração excretada não depende da dose administrada.

O efeito de diferentes fontes de alimentos na absorção da vitamina K foi avaliado pela concentração dessa vitamina no sangue de voluntários. Cinco indivíduos foram submetidos a três diferentes fontes dessa vitamina na alimentação diária, com uma dose oral de 1mg de K_1 ,

na forma farmacológica (Konakion®) ou como 227g de espinafre cozido, mais 25g de manteiga; ou ainda, somente como 227g de espinafre cozido, sem manteiga. Os resultados desse estudo mostraram que a filoquinona sintética foi prontamente absorvida. Já o vitâmero K_1 presente no alimento, tanto com adição de manteiga quanto sem, teve uma taxa de absorção mais lenta, cerca de 1,5 vez menor, possivelmente por fatores relacionados à digestão da vitamina, como também por sua íntima ligação com as membranas celulares do vegetal, mesmo depois de cozido. A presença de gordura contribuiu para uma maior taxa de absorção da vitamina K nesse experimento, possivelmente pelo estímulo à secreção biliar e formação de micelas. Assim, esses resultados sugeriram que menos de 10% de filoquinona dos vegetais verdes são absorvidos⁴³. Já Booth et al.⁴⁴, em seu estudo avaliando indivíduos jovens e idosos recebendo dietas suplementadas com vitamina K por meio de óleo fortificado com filoquinona e com brócolis, não encontraram diferença na biodisponibilidade relativa entre as duas fontes da vitamina. Também não foi encontrada diferença entre a biodisponibilidade dos brócolis cozidos e a dos brócolis crus, quando adicionados de gordura⁴⁴.

Existe uma vasta discussão com relação ao aproveitamento da menaquinona, produzida pelas bactérias intestinais. Os estudos iniciais baseavam-se nas observações clínicas de pacientes que recebiam uma alimentação com quantidades muito baixas ou nulas de vitamina K, e só desenvolviam episódios de sangramento quando altas doses de antibióticos eram administradas⁴⁵. Posteriormente, um estudo demonstrou que ratos alimentados com uma dieta deficiente em vitamina K apresentavam sinais de deficiência dessa vitamina, apesar de a quantidade de menaquinona encontrada no cólon estar aumentada, quando comparada ao grupo com dieta normal⁴⁶. A importância da vitamina K, na alimentação, foi posteriormente confirmada em outros estudos⁴¹⁻⁴³; a maioria dos trabalhos não confirmou que a menaquinona, sintetizada pela microflora intestinal, é diretamente absorvida no cólon.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica claro que diferentes vitâmeros podem apresentar biodisponibilidade diferenciada nas mesmas condições de pesquisa; ou ainda, o mesmo vitâmero pode ter uma taxa de aproveitamento diferente quando em fontes alimentares diversas, devido à grande interferência da ligação da vitamina com a matriz do alimento, especialmente para o β -caroteno e a vitamina K.

As provitaminas A parecem ter um menor aproveitamento biológico que a vitamina A pré-formada, especialmente em folhas verde-escuras. Existe uma considerável diferença na taxa de absorção das formas sintéticas e naturais das vitaminas, sendo pronunciadamente reduzida nos vegetais. Entretanto, o processamento adequado parece favorecer a liberação das formas ligadas, minimizando tais diferenças.

A interferência da fibra na biodisponibilidade das vitaminas lipossolúveis ainda é questionada, uma vez que as quantidades testadas e a fonte de fibra, na maioria dos trabalhos, não correspondem à quantidade real utilizada na alimentação humana.

A cor da pele e a composição corporal parecem interferir na síntese e metabolismo da vitamina D.

O estilo de vida, especialmente com relação aos hábitos alimentares, consumo de álcool, fumo, estresse, resultando em altos níveis de radicais livres no organismo, tem sido apontado como um dos fatores que mais interferem na biodisponibilidade das vitaminas, principalmente as antioxidantes.

Apesar de muitos trabalhos ainda não serem conclusivos, pode-se verificar que vários fatores podem influenciar a biodisponibilidade das vitaminas lipossolúveis, e que muitos pontos ainda precisam ser esclarecidos. Ressalta-se, ainda, a importância de que a metodologia empregada nos trabalhos científicos, principalmente no que diz respeito à forma e quantidade em que o alimento (vitamina) vai ser testado, reflita as condições reais de uso desse na alimentação humana. Além

disso, estudos de biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis por meio de ensaios biológicos com modelos humanos apresentam dificuldades metodológicas, como heterogeneidade inerente aos indivíduos, gerando uma grande variabilidade interindividual observada em muitos experimentos de biodisponibilidade. Além disso, devido aos efeitos colaterais causados pelo uso de radioisótopos, o estudo em humanos é antiético.

O metabolismo complexo e a diversidade funcional de algumas vitaminas lipossolúveis são alguns dos fatores que dificultam a avaliação de sua biodisponibilidade, considerando-se que: compostos homólogos ou vitâmeros podem manter a mesma função da vitamina porém com um grau variável de atividade; um único composto pode manter várias funções da mesma vitamina; e as concentrações da mesma forma de vitamina e de seus metabólitos ativos podem diferir de tecido para tecido devido a uma homeostase específica. Dessa forma, a avaliação da biodisponibilidade de algumas vitaminas lipossolúveis ainda não possui métodos validados, gerando uma grande variação nos resultados obtidos nas pesquisas, que utilizam diferentes métodos e/ou marcadores biológicos.

REFERÊNCIAS

1. Jackson MJ. Assessment of the bioavailability of micronutrients. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51(1):S1-2.
2. Ball G. Bioavailability and analysis of vitamins in foods. London: Chapman & Hall; 1998.
3. Jackson MJ. The assessment of bioavailability of micronutrients: Introduction. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51(1):S1-5.
4. Castenmiller JJ, West CE. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annu Rev Nutr.* 1998; 18:19-38.
5. Castenmiller JJM, West CE, Linssen JPH, van het Hof KH, Vorage AGJ. The food matrix of spinach is a limiting factor in determining the bioavailability of β -carotene and to a lesser extent of lutein in humans. *J Nutr.* 1999; 129(2):349-55.
6. Acuff RV, Thedford SS, Hidioglou NN, Papas AM, Odom TA Jr. Relative bioavailability of RRR- and all-rac- α -tocopheryl acetate in humans: studies using deuterated compounds. *Am J Clin Nutr.* 60(3):397-402.

7. van Lieshout M, West CE, van Breemen RB. Isotopic tracer techniques for studying the bioavailability and bioefficacy of dietary carotenoids, particularly β -carotene, in humans: a review. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1):12-28.
8. Erdman JW, Poor CL, Dietz JM. Factors affecting the bioavailability of vitamin A, carotenoids, and vitamin E. *Food Technol.* 1988; 41(10):214-16.
9. Blomhoff R, Green MH, Green JB. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport, and storage. *Physiol Rev.* 1991; 71(4):951-90.
10. Kusin JA, Reddy V, Sivakumar B. Vitamin E supplements and the absorption of massive dose of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* 1974; 27(8):774-6.
11. Napoli JL, Beck CD. Alpha-tocopherol and phylloquinone as non-competitive inhibitors of retinyl ester hydrolysis. *Biochem J.* 1984; 223(1):267-70.
12. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington (DC); National Academy Press; 1989. p.78-114.
13. Jeppesen J, Chen Y, Zhou M, Wang T, Reaven G. Effect of variations in oral fat and carbohydrate load on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62(6):1201-5.
14. Rodriguez MS, Irwin MI. A conspectus of research on vitamin A requirements of men. *J Nutr.* 1972; 102(7):909-68.
15. Stahl W, Schwars W, von Laar J, Sies H. All-trans β -carotene preferentially accumulates in human chylomicrons and very low density lipoproteins compared with the 9-cis geometrical isomer. *J Nutr.* 1995; 125(8):2128-33.
16. Roodenburg AJ, Leenen R, van het Hof KH, Weststrate JA, Tijburg LB. Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of α -carotene, β -carotene, and vitamin E in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5):1187-93.
17. van het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JGAJ. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr.* 2000; 130(3):503-6.
18. Riedl J, Linseisen J, Hoffmann J, Wolfram G. Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women. *J Nutr.* 1999; 129(12):2170-6.
19. Rock C, Swendseid M. Plasma β -carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(1):96-9.
20. Erdman JW, Jr., Fahey GC, Jr., White CB. Effects of purified dietary fiber sources on β -carotene utilization by the chick. *J Nutr.* 1986; 116(12):2415-23.
21. Stamp TCB. Intestinal absorption of 25-hydroxycholecalciferol. *Lancet.* 1974; 2 (7873):121-3.
22. Dueland SP, Helgerud JL, Drevon CA. Absorption, distribution, and transport of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in the rat. *Am J Physiol.* 1983; 245:E463-7.
23. van den Berg H. Bioavailability of vitamin D. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51(1):S76-9.
24. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology.* 1980; 78(3):512-7.
25. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(3):690-3.
26. Epstein S, Bell NH, Shary J, Shaw S, Greene A, Oexmann MJ. Evidence that obesity does not influence the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Bone Miner Res.* 1986; 1(2):181-4.
27. Holmes RP, Kummerow FA. The relationship of adequate and excessive intake of vitamin D to health and disease. *J Am. Coll Nutr.* 1983, 2(2):173-99.
28. Sitrin MD, Bengoa JM. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1987; 46(6):1011-5.
29. Holmberg I, Aksnes L, Berlin T, Lindback B, Zemgals J, Lindeke B. Absorption of a pharmacological dose of vitamin D₃ from two different lipid vehicles in man: comparison of peanut oil and a medium chain triglyceride. *Biopharm Drug Dispos.* 1990; 11(9):807-15.
30. Gascon-Barré M, Joly JG. The biliary excretion of [³H]-25-hydroxyvitamin D₃ following chronic ethanol administration in the rat. *Life Sci.* 1981; 28(3):279-86.
31. Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D₃ in subjects receiving a high-fiber diet. *Br J Nutr.* 1983; 49(2):213-6.
32. Traber MG, Cohn W, Muller DPR. Absorption, transport and delivery to tissues. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin E in health and disease.* New York: Marcel Dekker; 1992. p.35-51.
33. Sato Y, Hagiwara K, Arai H, Inoue K. Purification and characterization of the μ -tocopherol transfer protein from rat liver. *FEBS Lett.* 1991; 228(1-2):41-5.
34. Burton GW, Ingold KU, Foster DO, Cheng SC, Webb A, Hughes L, Luszyk E. Comparison of free α -tocopherol and α -tocopherol acetate as sources of vitamin E in rats and human. *Lipids.* 1988; 23(9):834-40.
35. Fukui E, Kurohara H, Kageyu A, Kurosaki Y, Nakayama T, Kimura T. Enhancing effect of

- medium-chain triglycerides on intestinal absorption of d- α -tocopherol acetate from lecithin-dispersed preparations in the rat. *J Pharmacobiodyn.* 1989; 12(2):80-6.
36. BjØneboe A, BjØneboe GEA, Drevon CA. Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J Nutr.* 1990; 120(3):233-42.
37. Bieri JG, Tolliver TJ. Reversal by bile acid on the inhibition of α -tocopherol absorption by retinoic acid. *J Nutr.* 1982; 112(2):401-3.
38. Kahlon TSC, Hoefler FI, Betschart JL. Bioavailability of vitamins A and E as influenced by wheat bran and bran particle size. *Cereal Chem.* 1986; 63:490-3.
39. Schaus EE, de Lumen BO, Chow Flea. Bioavailability of vitamin E in rats fed graded levels of pectin. *J Nutr.* 1985; 115(2):263-70.
40. van den Berg H, van der Gaag M, Hendriks H. Influence of lifestyle on vitamin bioavailability. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002; 72(1):53-9.
41. Groenen-van Dooren MM, Rondén JE, Soute BA, Vermeer C. Bioavailability of phylloquinone and menaquinones after oral and colorectal administration in vitamin K-deficient rats. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50(6):797-801.
42. Dôres SMC, Paiva ASR, Campana AO. Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Rev Nutr.* 2001; 14(3):207-18.
43. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr.* 1996; 76(2):223-9.
44. Booth SL, O'Brien Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(3):368-77.
45. Allison PM, Mummah-Schendel LL, Kindberg CGe. Effects of a vitamin K-deficient diet and antibiotics in human volunteers. *J Lab Clin Med.* 1987; 110(2):180-8.
46. Uchida KK, T. Relationships between dietary and intestinal vitamin K, clotting factor levels, plasma vitamin K, and urinary Gla. In: Suttie JW, editor. *Current advances in Vitamin K Research.* New York: Elsevier; 1988. p.477-92.

Recebido para publicação em 27 de março de 2003 e aceito em 16 de setembro de 2004.