

Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil*

Effects of supplementation with iron on the bioavailability of zinc in the regional diet of northeastern Brazil

Lúcia F. C. Pedrosa**, Sílvia M. F. Cozzolino***

PEDROSA, L. F. C. & COZZOLINO, S. M. F. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 27: 266-70, 1993. Foram investigados os efeitos da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco de uma dieta "regional" do Nordeste (DRNE), em ratos albinos Wistar, consumindo rações à base da referida dieta (DRNE) e rações controle. As rações DRNE, continham 16 mg de Zn/kg e níveis de 35 mg, 70 mg e 140mg Fe/kg. As rações controle foram elaboradas segundo o "Committee on Laboratory Animal Diets", contendo níveis de proteína, ferro e zinco ajustados aos das rações experimentais DRNE. Os parâmetros utilizados para medir a biodisponibilidade do zinco foram: Índice de Absorção Aparente do Zn e nível total de Zn nos fêmures. Os resultados obtidos demonstraram que a suplementação com ferro diminuiu a biodisponibilidade do Zn, e os efeitos dessa interferência foram influenciados pela qualidade da dieta e pelas proporções Fe:Zn. Tal fato deve ser considerado nas práticas que envolvem fortificação de alimentos e/ou suplementos medicamentosos, comuns nas populações com carências nutricionais.

Descritores: Zinco, farmacocinética. Ferro, efeitos adversos. Suplementação alimentar. Disponibilidade biológica.

Introdução

A importância dos elementos traço na nutrição humana tem sido ressaltada nos últimos anos⁸. Os estudos de biodisponibilidade, que visam a medir em que proporção estes elementos serão absorvidos e metabolizados, preconizam metodologias que levam em consideração os fatores extrínsecos da dieta e intrínsecos do organismo, que podem afetar a absorção e utilização desses elementos^{4,19,20}. A interação biológica existente

entre os minerais quimicamente similares, constitui um desses fatores²⁶.

A interação competitiva entre ferro e zinco tem sido demonstrada em experimentos com animais e humanos, podendo ocorrer com excesso de ferro interferindo no zinco como também em sentido contrário^{9,22,27}. Apesar da interação ferro-zinco ser fundamentada na similaridade química entre esses minerais, o mecanismo deste processo ainda é questionável²⁶.

As anemias nutricionais têm sido combatidas por meio de medidas preventivas e curativas, baseadas na administração de sais de ferro como suplemento medicamentoso e/ou fortificação de alimentos com ferro. Tal fato tem induzido o uso crônico de ferro inorgânico em algumas populações, muitas vezes sem levar em consideração os demais micronutrientes, o que poderia afetar o estado nutricional desses indivíduos em relação ao zinco^{11,15,25,29}.

A proporção ferro-zinco, normalmente encontrada nos alimentos naturais, varia de 0,5 a 2,0, possivelmente não exercendo influência no processo competitivo, com exceção dos alimentos fortificados²⁶. Os agravantes neste aspecto são as formulações de medicamentos antianêmicos comercializados no Brasil, onde constata-se níveis de ferro consideravelmente altos, excedendo as recomendações deste elemento para humanos^{6,24}.

* Pesquisa subvencionada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Processo nº 300635/80. Extraído da Dissertação de Mestrado, sob o mesmo título, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 1989.

** Departamento de Saúde Coletiva e Nutrição - Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN - Brasil

*** Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP - Brasil

Separatas/Reprints: S. M. F. Cozzolino - Cidade Universitária Armando Sales de Oliveira - Caixa Postal 66355 - 05389-970 - São Paulo, SP - Brasil

Edição subvencionada pela FAPESP. Processo Medicina 93/0208-5.

Assim, decidiu-se realizar estudo dos efeitos da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco de uma dieta da região Nordeste, onde para o combate da anemia ferropriva utiliza-se suplementos medicamentosos à base de ferro de origem inorgânica.

Material e Métodos

Rações

As rações à base da dieta "regional" do Nordeste (DRNE I, II e III) foram elaboradas com alimentos adquiridos na referida região segundo dados do ENDEF(1978)⁷, conforme composição descrita na Tabela 1, que corresponde ao consumo diário de alimentos da Região. Após a análise da dieta basal (DRNE I) quanto aos seus principais componentes (Tabela 2), os níveis de ferro definidos para suplementação das rações DRNE II e DRNE III foram 70mg/kg e 140mg/kg, respectivamente. A suplementação foi feita com sulfato ferroso p.a. Apesar da suplementação por via oral de sulfato ferroso ser

Tabela 1. Composição percentual básica da dieta "regional" do Nordeste do Brasil*, 1978.

Alimentos	g/dia	%
Arroz	74	8,9
Pão francês	49	5,9
Fubá de milho	41	4,9
Batata doce	44	5,2
Farinha de mandioca	128	15,3
Açúcar e derivados	57	6,8
Feijão	102	12,2
Abóbora	38	4,6
Banana	52	6,2
Laranja	32	3,8
Carne bovina	46	5,5
Franco	22	2,6
Peixe	21	2,6
Leite de vaca	89	10,7
Óleo de soja	13	1,6
Café (pó)	13	1,6
Condimentos	13	1,6
Total	834	100,0

Fonte: FIBGE - ENDEF(1978)⁷

* Inclui áreas metropolitanas de Fortaleza, Recife e Salvador; área urbana (não metropolitana) e área rural da Região Nordeste.

Tabela 2. Composição percentual básica das rações controle.

Componentes	%
Proteína*	11,0
DL metionina	0,2
Sacarose	15,0
Fibra (celulose)	5,0
Mistura salina**	3,5
Mistura vitamínica	1,0
Bitartarato de colina	0,2
Óleo de soja	5,0
Amido de milho q. s. p. 100%	59,1

* Como fonte protéica utilizou-se a caseína ajustada para fornecer o mesmo nível protéico da dieta regional.

** A mistura salina foi preparada isenta de Fe e Zn, sendo estes minerais adicionados posteriormente na quantidade planejada.

contraindicada junto com alimentos, forma adotada no presente trabalho por dificuldade de administração do ferro por intubação ou outra via, tem-se recomendado a suplementação de alimentos com esta forma química de ferro, por exemplo no açúcar, motivo pelo qual o mesmo foi adicionado na dieta. Os níveis de proteína e zinco foram mantidos inalterados.

As rações controle (RCO I, II e III) foram elaboradas segundo as normas do Committee on Laboratory Animal Diets¹³, contendo níveis de proteína, ferro e zinco ajustados aos das rações experimentais DRNE.

As análises das rações foram realizadas segundo métodos da Association Official Analytical Chemists². A fração fibra foi analisada pelo método enzimático de Asp e col.¹, e a fração nifext (extrato livre de nitrogênio, considerada como carboidratos) foi calculada por diferença após determinação das frações anteriores. Os teores de ferro e zinco foram determinados por espectrofotometria de absorção atômica, em solução de amostras obtidas por via seca¹².

Ensaio Biológico

O ensaio biológico foi realizado com 48 ratos machos albinos, da linhagem Wistar (Rattus norvegicus, var. Rodentia, mammalia), recém desmamados, pesando $46,6 \pm 1,9$ g, distribuídos em seis grupos de oito animais. Foram mantidos por um período de 28 dias em gaiolas metabólicas individuais de aço inox. Ração e água foram fornecidas "ad libitum", sendo controladas diariamente. As fezes foram coletadas durante todo experimento. Ao final, os animais foram sacrificados e os fêmures coletados para análise. O nível de zinco nas fezes e nos fêmures foi determinado por espectro-

fotometria de absorção atômica, em amostras oxidadas por via úmida¹².

O índice de absorção aparente do zinco (IAapZn) foi determinado através do balanço entre a quantidade de zinco ingerida e excretada pelas fezes, expressos em porcentagem do ingerido²⁰.

Os valores para zinco total nos fêmures foram obtidos a partir da quantidade de zinco por grama de tecido ug/g e peso desses órgãos.

Análise Estatística

Os dados obtidos foram analisados por métodos de comparações múltiplas de Bonferroni e Tukey. Para os testes estatísticos fixou-se o nível de significância de 5%.

Resultados e Discussão

Composição Química das Rações

As rações DRNE e RCO, após análise apresentaram a composição contida nas Tabelas 3 e 4. Observa-se que as rações à base da dieta "regional"

Tabela 3. Composição química das rações à base da dieta "regional" do Nordeste* (DRNE) e controle (RCO).

Componentes		DRNE	RCO
Energia	KCal	349,5	358,0
Umidade	%	7,3	10,1
Proteína	%	11,3	11,0
Lípideos	%	2,7	5,6
Carboidratos	%	70,0	65,9
Fibra	%	6,4	5,0
Minerais totais	%	2,3	2,4

* Inclui áreas metropolitanas de Fortaleza, Recife e Salvador; área urbana (não metropolitana) e área rural da Região Nordeste.

Tabela 4. Valores médios e desvios-padrão dos níveis de ferro e zinco das rações à base da dieta "regional" do Nordeste* (DRNE), I, II e III e Controle (RCO) I, II e III.

Rações	Minerais	
	Ferro (mg/kg)	Zinco (mg/kg)
DRNE (I)	33,2 ± 2,4	16,4 ± 0,5
DRNE (II)	65,3 ± 8,5	**
DRNE (III)	148,5 ± 6,9	**
RCO (I)	33,7 ± 1,2	15,4 ± 0,6
RCO (II)	65,5 ± 9,8	***
RCO (III)	143,3 ± 5,5	***

* Inclui áreas metropolitanas de Fortaleza, Recife e Salvador; área urbana (não metropolitana) e área rural da Região Nordeste.

** Níveis semelhantes DRNE I.

*** Níveis semelhantes RCO I.

do Nordeste (DRNE) e controle (RCO) apresentaram-se isocalóricas, isoprotéicas e com o mesmo teor de minerais totais, apresentando variações quanto à umidade, lipídeos e fibra. Este fato já era esperado, uma vez que a ração experimental foi preparada a partir de uma dieta normalmente utilizada pela população do Nordeste, e a controle, com os teores adequados ao animal¹³ ajustando-se apenas o nível de proteína. Os teores de ferro e zinco, Tabela 2, correspondem aos níveis esperados, de acordo com o planejamento experimental.

Índice de Absorção aparente do Zinco (IAapZn)

Analisando-se a Figura 1 e comparando-se as dietas DRNE I (basal) e RCO I (padrão para ratos), sem suplementação, observa-se que o IAapZn da DRNE I (34,4 ± 7,9) foi menor que RCO I (46,9 ± 7,9). Este índice está em concordância com os obtidos para dietas mistas, mesmo com a utilização de técnicas mais sensíveis como as com isótopos radioativos ou estáveis. Deve-se destacar neste aspecto a forma como o zinco foi oferecido aos animais durante o experimento. O zinco da DRNE, ração obtida de uma variedade de alimentos, predominantemente de origem vegetal, como cereais, raízes, tubérculos e leguminosas, estava inserido numa matriz complexa, em cuja composição encontra-se fibra, fitatos, oxalatos e taninos, fatores estes que interferem na utilização biológica desse elemento, possivelmente em nível de absorção pelas células da mucosa intestinal^{5,8,19}. Outro fator também importante é a qualidade da proteína; os alimentos de origem vegetal estão pre-

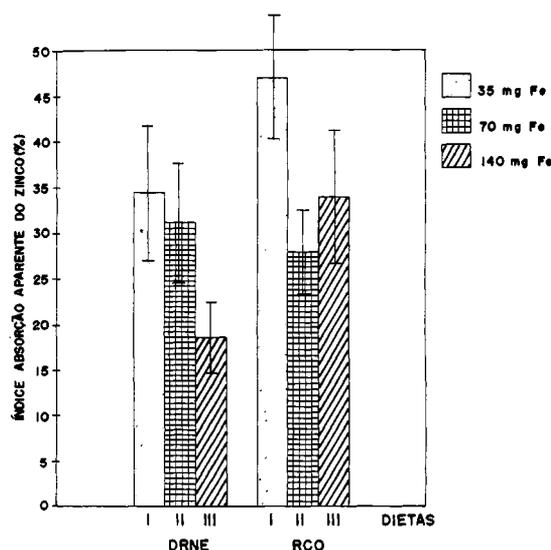


Figura 1. Índice de Absorção aparente do Zinco (IAapZn) dos animais alimentados com rações à base da dieta "regional" do Nordeste (DRNE) I, II e III e controle (RCO) I, II e III, durante 28 dias de experimento.

sentes na dieta em maior quantidade (78%), logo, se a maior parte da quota protéica da dieta constitui-se de fonte vegetal, de baixo valor biológico, este fator pode afetar a biodisponibilidade do zinco^{5,14,19,21,23}. Já na ração RCO, a fonte protéica é a caseína, de alto valor biológico. Além disso, essa ração praticamente está livre de taninos, fitatos e oxalatos; a fibra é constituída de um só elemento estrutural (celulose) e o zinco está na forma de $ZnCO_3$ em solução, portanto mais disponível para se ligar aos carreadores e assim entrar nas células da mucosa intestinal²⁶. Entretanto, no mesmo tipo de matriz, os IAapZn sofreram influência com a suplementação de ferro. Os valores obtidos para os grupos DRNE foram ($34,4 \pm 7,9$), ($31,2 \pm 6,9$) e ($18,6 \pm 4,1$), respectivamente para DRNE I, II e III. Os dois primeiros grupos não foram diferentes estatisticamente ($p < 0,05$), e o grupo DRNE III, com o menor valor encontrado, foi estatisticamente diferente dos demais consumindo rações DRNE e RCO. Nos grupos alimentados com rações RCO os valores obtidos foram ($46,9 \pm 7,1$), ($27,9 \pm 4,9$) e ($33,9 \pm 7,8$), respectivamente para os grupos RCO I, II e III. Só que, neste caso, os grupos RCO II e III, foram diferentes estatisticamente ($p < 0,05$) de RCO I e iguais entre si, apresentando assim comportamento diferente dos grupos com rações DRNE, nos quais IAapZn diminuiu bruscamente à medida que se aumentou a suplementação com ferro a nível de 140mg/kg de ração. Desta forma pode-se deduzir que a nível de 70mg Fe/kg, os grupos RCO foram mais susceptíveis ao processo competitivo Fe:Zn, mas ao mesmo tempo atingiram um equilíbrio, cuja tendência foi estabilizar diante de outros níveis de ferro gradativamente maiores. Nos grupos com rações DRNE, pode-se sugerir que o processo competitivo Fe:Zn iniciou-se com dosagens acima de 70mg Fe/kg de ração e os efeitos prejudiciais ao estado nutricional do Zn se intensificaram à medida que se aumentou a suplementação. Em experimentos com humanos, recebendo doses orais variadas de Fe:Zn, Solomons²⁷ sugeriu que existe uma carga total de ferro e zinco que o organismo suporta, correspondendo ao ponto de saturação e a partir daí começa o efeito competitivo entre estes elementos. Abaixo destes, existem sítios disponíveis para absorção de ferro e zinco sem mútua interferência. Outros trabalhos descritos na literatura demonstram e explicam a interação ferro:zinco em condições de desbalanço destes minerais^{5,10,17,18}. No presente experimento, entretanto, os efeitos tornaram-se mais evidentes no caso de uma dieta de baixo valor nutritivo.

Nível de Zinco nos Fêmures

A quantidade de zinco fixada nos fêmures foi maior e estatisticamente diferente ($p < 0,05$) para

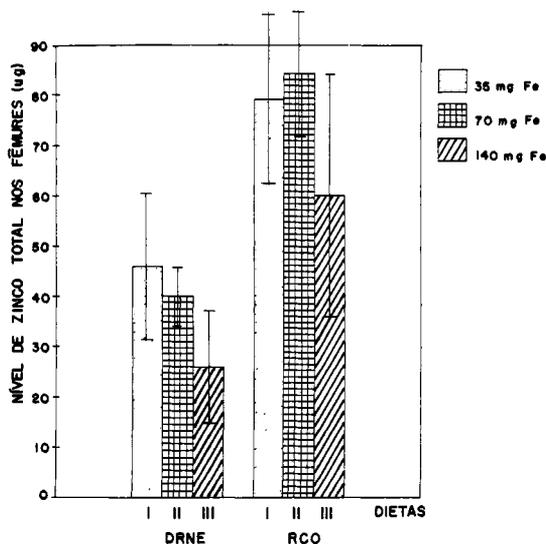


Figura 2. Zinco total nos fêmures dos animais alimentados à base da dieta "regional" do Nordeste (DRNE) I, II e III e controle (RCO) I, II e III, durante 28 dias de experimento.

os grupos consumindo rações RCO comparados com os grupos DRNE (Figura 2). Nos dois tipos de dietas (DRNE e RCO), o teor de zinco fixado nos fêmures foi menor e estatisticamente diferente dos demais ($p < 0,05$) para os grupos tratados com maior suplementação de ferro (140mg/kg ração).

Observações feitas quanto às características dos animais mostram que os fêmures dos que pertenciam aos grupos RCO apresentaram-se compactos, rígidos e esbranquecidos em relação aos grupos DRNE. No grupo DRNE III, os fêmures apresentaram-se escuros, com textura fina e quebradiça. Estes dados estão em concordância com os resultados obtidos quanto ao teor de zinco fixado. Embora o teor de zinco fixado nos fêmures dos animais do grupo RCO III, tenha sido inferior aos grupos RCO I e RCO II os mesmos sinais não foram observados, provavelmente pela qualidade da dieta que influenciou no estado nutricional global.

Outros trabalhos com animais têm demonstrado anormalidades no crescimento ósseo na deficiência de zinco, atribuídas principalmente a comprometimento nas regiões epifisárias^{3,5,28}. O teor de zinco fixado no fêmur tem sido frequentemente utilizado para avaliar a biodisponibilidade de zinco, evidenciando-se o papel do Zn no metabolismo ósseo¹⁶.

Concluindo, a biodisponibilidade de zinco diminuiu com a suplementação de ferro, e o processo competitivo Fe:Zn foi influenciado pela qualidade da dieta e pelas proporções Fe:Zn, neste caso, em torno de 4:1. Estes conhecimentos devem ser considerados nas práticas de fortificação

de alimentos e/ou suplementação medicamentosa, indicadas em carências nutricionais específicas e generalizadas.

Agradecimentos

Aos docentes responsáveis pelos laboratórios de Bioquímica Clínica e Hematologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela colaboração prestada.

PEDROSA, L. F. C. & COZZOLINO, S. M. F. [Effects of supplementation with iron on the bioavailability of zinc in the regional diet of northeastern Brazil]. *Rev. Saúde Pública*, 27: 266-70, 1993. The effects of supplementation with iron on the zinc bioavailability of the regional diet of northeastern Brazil (RDN), were investigated. One assay with Wistar rats, feed on RDN and control diets was carried out. The RDN diets contained 16 mg Zn/kg and levels of 35 mg, 70 mg and 140 mg Fe/kg, respectively. The control diets were prepared according to the standards of the Committee on Laboratory Animal Diets, with levels of protein, iron and zinc identical to those of RDN diets. Index of apparent absorption and zinc retained in the femur of the animals were the parameters utilized to measure zinc bioavailability. The results demonstrated that the supplementation with iron decreased the zinc bioavailability, and the effects were seen to affect diet quality and the Fe:Zn ratio. This fact must be taken into consideration in practices such as the fortifying of foodstuffs and the administration of vitamin-mineral supplements to populations with nutritional deficiencies.

Keywords: Zinc, pharmacokinetics. Iron, adverse effects. Supplementary feeding. Biological availability.

Referências Bibliográficas

- ASP, N.G.; JOHANSSON, C.G.; HALLMER, H.; SILJESTROM, M. Rapid enzymatic assay of insoluble and soluble dietary fiber. *J. Agric. Food Chem.*, 31: 476-82, 1983.
- ASSOCIATION OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. *Official methods of analysis*. 14 ed. Arlington, 1984.
- BROWN, E.D.; CHAN, W.; SMITH Jr., J.C. Bone mineralization during a developing zinc deficiency. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 157: 211-4, 1978.
- CABALLERO, B. Nutritional implications of dietary interactions: a review. *Food Nutr. Bull.*, 10(2): 9-20, 1988.
- CHESTES, J.K. Biochemical functions of zinc in animals. *World. Rev. Nutr. Diet.*, 32: 135-64, 1978.
- DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas. 16 ed. Rio de Janeiro, Publicações Médicas, 1991.
- FUNDAÇÃO IBGE. *Estudo nacional da despesa familiar: dados preliminares, Tabelas selecionadas. Região V., nordeste*. Rio de Janeiro, 1978.
- GIBSON, R.S. Essential trace elements and their nutritional importance in 1990s. *J. Can. Diet. Ass.* 51: 292-96, 1990.
- GORDON, D.T. Interaction of iron and zinc on the bioavailability of each element in the rat. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.*, 42: 1184, 1983.
- GRUDEN, N. & MOMCILOVIC, B. ^{65}Zn transport in the duodenum and jejunum of rats fed milk enriched with iron. *Nutr. Rep. Int.*, 19: 483-89, 1979.
- HASCHKE, F.; ZIEGLER, E.E.; EDWARDS, B.B.; FOMON, S.J. Effect of iron fortification of infant formula on trace mineral absorption. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 5: 768-73, 1986.
- INSTITUTO ADOLFO LUTZ. *Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz*. 3ª ed. São Paulo, 1985. v. 1.
- INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOURCES COMMITTEE ON LABORATORY ANIMAL DIETS. Control of diets in laboratory animal experimentation. *Nutr. Abstr. Rev. Ser. B*. 49: 413-9, 1979.
- LONNERDAL, B.; CEDERBLAD, A.; DAVIDSSON, L.; SANDSTROM, B. The effect of individual components of soy formula and cow's milk formula on zinc bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 40: 1064-70, 1984.
- LOOKER, A.C.; SEMPOS, C.T.; JOHNSON, C.L.; YETLEY, E.A. Comparison of dietary intakes on iron status of vitamin-mineral supplement users and nonusers, aged 1-19 years. *Am. J. Clin. Nutr.*, 46: 665-72, 1987.
- MOMCILOVIC, B.; BELONGE, B.; GIROUX, A.; SHAM, B.G. Total femur zinc as parameter of choice for a zinc bioassay in rats. *Nutr. Rep. Int.*, 12: 197-203, 1975.
- MOMCILOVIC, B. & KELLO, D. The effect of milk enriched with iron on ^{65}Zn absorption. *Nutr. Rep. Int.*, 15: 651-57, 1977.
- MOMCILOVIC, B. & KELLO, D. Fortification of milk with zinc and iron. *Nutr. Rep. Int.*, 20: 429-36, 1979.
- O'DELL, B.L. Effect of dietary components upon zinc availability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 22: 1315-22, 1969.
- O'DELL, B.L. Bioavailability of trace elements. *Nutr. Rev.*, 42: 301-8, 1984.
- O'DELL, B.L.; BURPO, C.E.; SAVAGE, J.E. Evaluation of zinc availability in foodstuffs of plant and animal origin. *J. Nutr.*, 102: 653-60, 1972.
- ONELL-CUTTING, M.A.; BOMFORD, A.; MUNRO, H. N. Effect of excess dietary zinc on tissue storage of iron in rats. *J. Nutr.*, 111: 1969-79, 1981.
- PEDERSON, B. & EGGUM, B.O. Interrelation between protein and zinc utilization in rats. *Nutr. Rev. Int.*, 27: 441-53, 1983.
- RECOMENDED dietary allowances. 10 ed. Washington, National Academy of Sciences, 1989.
- SCHUTZ, H. G. Food supplement use: a 1980, 1986 comparison. *Nutr. Rep. Int.*, 38: 339-47, 1988.
- SOLOMONS, N.W. Competition mineral-mineral interaction in the intestine: implications for zinc absorption in humans. In: Inglett, G.E. ed. *Nutritional bioavailability of zinc*. Washington, American Chemical Society, 1983. p. 247-72.
- SOLOMONS, N.W. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J. Nutr.*, 116: 927-35, 1986.
- WESTMORELAND, N. Connective tissue alterations in zinc deficiency. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.*, 3: 1001-10, 1971.
- WHITE, H.S. & GYNNE, T.N. Utilization of inorganic elements by young women eating iron fortified foods. *J. Am. Diet. Ass.*, 59: 27-33, 1971.

Recebido para publicação em 12.3.1992

Reapresentado em 15.3.1993

Aprovado para publicação em 31.5.1993