

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**INTERAÇÃO COMPETITIVA DO ZINCO E DO FERRO APÓS  
ADMINISTRAÇÃO ORAL E VENOSA DE ZINCO EM CRIANÇAS  
EUTRÓFICAS**

**MARIA DE FÁTIMA REBOUÇAS ANTUNES**

Natal, RN

2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**INTERAÇÃO COMPETITIVA DO ZINCO E DO FERRO APÓS  
ADMINISTRAÇÃO ORAL E VENOSA DE ZINCO EM CRIANÇAS  
EUTRÓFICAS**

**MARIA DE FÁTIMA REBOUÇAS ANTUNES**

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Norte para obtenção de título de doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Brandão Neto

NATAL, RN

---

A636i Antunes, Maria de Fátima Rebouças.

Interação competitiva do zinco e ferro após administração oral e venosa de zinco em crianças eutróficas / Maria de Fátima Rebouças Antunes. - 2010. 53 f.

Tese (doutorado) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2010.

“Orientação: Prof. Dr. José Brandão Neto.”

1. Crianças - Nutrição. 2. Deficiência de ferro. 3. Deficiência de zinco. 4. Administração oral. 5. Administração venosa. Título.

CDU 612.39-053.2

---

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
DA SAÚDE:**

**PROFA. DRA. TÉCIA MARIA DE OLIVEIRA MARANHÃO**

NATAL, RN

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**INTERAÇÃO COMPETITIVA DO ZINCO E DO FERRO APÓS  
ADMINISTRAÇÃO ORAL E VENOSA DE ZINCO EM CRIANÇAS  
EUTRÓFICAS**

**MARIA DE FÁTIMA REBOUÇAS ANTUNES**

PRESIDENTE DA BANCA:

Prof. Dr. José Brandão Neto - UFRN

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Brandão Neto (Presidente – UFRN)

Profa. Dra. Teresa Helena Macedo da Costa – UnB

Prof. Dr. José Garrofe Dórea - UnB

Profa. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão – UFRN

Profa. Dra. Ana Maria de Oliveira Ramos – UFRN

## DEDICATÓRIA

À minha Família:

Aos meus filhos Bárbara, Matheus, Lígia e Renata, razão de muito orgulho e de meu estímulo diário, o meu amor incondicional

A você Bruno, pela nossa linda história de vida, por todos os incentivos que deu em minha vida pessoal e profissional e por tudo que você representa, por ter sido minha estrela guia e meu porto seguro, o meu muito obrigado, o meu amor e a minha cumplicidade

Aos meus pais Roberto e Elma (In memoriam) que de onde eles estiverem, tenho certeza de que estão sentindo muito orgulho de mim, a minha eterna gratidão

A Deus, por ter me dado a graça de estar hoje aqui, o meu muito obrigado.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. José Brandão Neto, um agradecimento especial pela paciência e dedicação; por transmitir sabedoria, compreensão com competência, solidariedade, sensibilidade, profissionalismo e amizade sincera. E obrigada por acreditar que a concretização desse sonho seria possível.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto.

À minha amiga Márcia Teixeira, pela ajuda quase que diária para a execução desse projeto.

À Universidade de Fortaleza (UNIFOR) por ser parceira dessa minha trajetória profissional tão importante para a minha formação como professora e educadora e em especial aos professores do Curso de Ciências da Nutrição que muito contribuíram nessa caminhada

A minha amiga Daniele Oliveira, pelo seu equilíbrio, bom senso, nas muitas horas dedicadas a este projeto junto a mim e pelas boas e grandes risadas compartilhadas comigo

As colegas e companheiras da pós-graduação: Daniele Oliveira, Marilene Munguba, Márcia Moura Fé, Cristina Maia e Sílvia Fernandes, pelos momentos inesquecíveis me proporcionaram nas muitas viagens a Natal.

E a você, Clemildinha, que muito me ajudou organizando a minha vida pessoal (lar), para que eu pudesse me dedicar com tranquilidade a esse trabalho

A minha querida sogra Antonieta e a você, Tereza, que sempre estiveram perto de mim e disponível sempre que eu precisei.

As crianças, que contribuíram para realização deste projeto

Aos Funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (PPGCSA – UFRN), pela ajuda sempre que foi necessário.

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado”

Roberto Shinyashiki

**LISTA DE ABREVIACÃO E SIGLAS**

OMS	Organização Mundial da Saúde
cAMP	Adenosina Monofosfato Cíclico
Zn	Zinco
Mg	Miligrama
CZn/Ccr	Relação de depuração de zinco sobre a depuração de creatinina
LDL (Low-density lipoprotein)	Lipoproteína de baixa densidade
HDL (High-density lipoprotein)	Lipoproteína de alta densidade
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DCT-1	Proteína transportadora cátion divalente 1
hZIP	Transportadores intestinais humanos de zinco
AVZn	Administração venosa de zinco
AOZn	Administração oral de zinco
CRIP'S	Proteínas intestinais ricas em cisteínas
DMT-1	Transportador 1 de metais divalentes

## SUMÁRIO

	Página
Resumo	X
I Introdução	1
II Revisão da literatura	3
1 Zinco	3
1.1 Metabolismo do zinco	3
1.2 Estados clínicos do zinco	13
1.2.1 Deficiência de zinco	13
1.3 Toxicidade	15
2 Ferro	17
2.1 Metabolismo do ferro	19
2.2 Estados clínicos do ferro	23
2.2.1 Deficiência de ferro	23
2.2.2 Intoxicação	25
3 Interação entre zinco e ferro	26
3.1 Mecanismos de interação	26
III Anexação do artigo publicado	30
IV Comentários, críticas e sugestões	37
V Referências	42
VI Abstract	52

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos agudos e crônicos de zinco no perfil de ferro sérico de crianças de 6 a 9 anos relacionando com o estado nutricional e a ingestão alimentar.

**Métodos:** Os participantes deste estudo foram 11 crianças independente do sexo, com idade de 6 a 9 anos. Elas foram selecionadas de três escolas municipais da Cidade de Natal, Brasil. Índice de massa corporal foi utilizado para avaliar o estado nutricional. Para determinar os padrões de crescimento infantil e para o peso ideal utilizaram-se os padrões da Organização Mundial da Saúde. A avaliação do consumo alimentar baseou-se nas informações do inquérito alimentar prospectivo de três dias. As variáveis estudadas foram a ingestão de energia, proteína, lipídios, carboidratos, fibras, cálcio, ferro e zinco. Todas as crianças foram submetidas a uma administração venosa de zinco (AVZn), antes e após a administração oral de zinco (AOZn) (5 mg Zn/dia) por três meses. Dosaram-se ferro sérico, hematócrito, hemoglobina, proteína total, antes e após o uso do zinco oral. A análise do hematócrito, hemoglobina e proteínas totais foi realizada utilizando-se métodos padronizados de laboratório clínico. Os níveis de zinco e de ferro sérico foram medidos por espectrofotometria de absorção atômica. O projeto foi avaliado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

**Resultados:** Todas as crianças tiveram peso normal. O consumo de energia, de gorduras, de fibras, de cálcio e de ferro estava abaixo dos níveis recomendados. No entanto, os percentuais de proteína e carboidratos eram elevados. Proteína e zinco aumentaram significativamente após a AOZn. Proteína e carboidrato estavam elevados no sangue. Após a AOZn, tanto a proteína quanto o zinco aumentaram, em proporções estatisticamente significativas.

**Conclusão:** O potencial efeito inibitório de dose fisiológica ou farmacológica de zinco sobre o perfil sérico do ferro foi observado em crianças com peso

saudável e idade entre 6 e 9 anos. Esse efeito negativo do zinco não afetou os níveis de hematócrito ou hemoglobina e, conseqüentemente, não causou anemia. A realização deste estudo teve caráter multidisciplinar e envolveu pesquisadores das áreas de medicina, nutrição e farmácia. Neste aspecto, preencheu os requisitos da multidisciplinaridade do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Descritores: Crianças. Nutrição. Administração venosa e oral de zinco. Perfil de ferro. Estado de ferro

## I. INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é a deficiência de micronutriente mais prevalente no mundo e afeta mais de três bilhões de pessoas. Ela causa não só anemia, mas também se relaciona com a diminuição do estado de imunocompetência individual [1], aumenta as complicações durante a gravidez, reduz a capacidade de trabalho [2] e prejudica o desenvolvimento psicomotor e cognitivo [3]. Cuidado especial se deve ter em situações de crescimento e desenvolvimento como na gravidez, em infantes e escolares, quando as necessidades de ferro estão aumentadas [4].

Uma das mais graves carências combinadas ocorre quando a criança tem deficiência de zinco e ferro ao mesmo tempo. A prevalência da deficiência de zinco foi estimada em 20% em escala mundial, mas pode ser muito maior em determinadas populações [5]. A extensão da deficiência do zinco e suas conseqüências ainda não estão totalmente claras. O estado do zinco é difícil de ser avaliado, pois a sua concentração sanguínea nem sempre reflete este estado [6].

A deficiência de zinco causa déficit de crescimento e nanismo [7], compromete sabidamente a imunocompetência [8] e afeta o desenvolvimento psicomotor. Estudos de metanálises indicam que a suplementação com zinco reduz a incidência e a gravidade das doenças diarreicas e respiratórias e melhora o crescimento e o raquitismo em crianças [9].

A quase totalidade dos programas de políticas públicas, em todo o mundo, preconiza a suplementação de apenas um micronutriente de forma isolada, embora, com frequência, as deficiências de zinco e de ferro ocorram em conjunto em diversas populações do mundo. Lactentes e crianças desnutridas, geralmente, estão associadas com a deficiência de micronutrientes que significativamente contribui para o agravamento de doenças da infância.

Quando os tratamentos combinados com zinco e ferro têm sido propostos na forma de solução, os pesquisadores observaram antagonismo

entre zinco e ferro. O zinco reduziu os efeitos positivos da suplementação de ferro e vice-versa [10].

Convém ressaltar que existem limitações para esses estudos. As medições das concentrações circulantes não indicaram necessariamente a rede de captação de zinco, e a dose administrada foi muito maior do que o montante de uma refeição normal [11, 12, 13].

Para que o trabalho representasse melhor a realidade em que vivemos, optou-se por crianças, numa faixa etária de grande requisição de micronutrientes, provenientes de escolas públicas e com hábitos alimentares semelhantes ao da população brasileira nordestina, sem sinais clínicos de desnutrição ou com doenças que pudessem interferir no uso ou na absorção dos nutrientes.

Essas crianças foram suplementadas oralmente com 5mg/dia de zinco, na forma elementar, durante três meses. Antes e depois dessa suplementação, nelas foi injetada uma dose de 0,06mg Zn/kg de peso corporal. O objetivo foi verificar se aguda ou cronicamente o zinco poderia diminuir os níveis séricos de ferro e, como consequência, causar anemia.

## II. REVISÃO DA LITERATURA

### ZINCO

O zinco é um elemento traço essencial. É conhecido por servir como centro ativo de aproximadamente 300 enzimas [14,15] dentre as quais destacamos a anidrase carbônica, a fosfatase alcalina, a carboxipeptidase, o álcool desidrogenase, o superóxido dismutase, a proteína C quinase, o ácido ribonucléico polimerase e a transcriptase reversa [16,17].

O zinco contribui para o crescimento, o desenvolvimento, a cicatrização de feridas, as funções imunes, o metabolismo da pele (particularmente na síntese de colágeno), a manutenção das funções do sistema nervoso central e da retina (participação no metabolismo da Vitamina A), o paladar e o olfato, a secreção salivar, a produção e a atividade dos espermatozóides, a manutenção das funções das gônadas e gravidez, o metabolismo de carboidratos, para os lipídeos e para as proteínas [14].

Nos últimos 25 anos, ficou evidente a importância do zinco no metabolismo humano. O interesse por esse micronutriente tem crescido rapidamente, refletindo-se em um crescente número de publicações nas mais diferentes áreas do conhecimento biológico.

Sua deficiência provoca inúmeros distúrbios orgânicos e faz parte de um grande número de doenças em humanos e em animais de experimentação. A administração desse micronutriente, tanto por via oral quanto parenteral, é capaz de reverter as anormalidades associadas à sua deficiência.

#### **Metabolismo do zinco**

As recomendações atuais para a ingestão dietética de zinco para indivíduos saudáveis variam conforme a idade. Para lactentes, a recomendação é de 2 a 4 mg/dia. Para crianças e adolescentes entre 1 e 18

anos, varia de 3 a 11 mg/dia. Para adultos e idosos, essa recomendação está entre 8 e 11 mg/dia. Para mulheres gestantes ou lactantes, o consumo ideal de zinco está entre 11 e 14 mg/dia. O *Institute of Medicine* estabeleceu o limite máximo tolerável (UL) para a ingestão de zinco em indivíduos saudáveis a fim de evitar sinais clínicos do seu excesso no organismo, variando conforme a idade: 7 a 34 mg/dia para crianças e adolescentes, podendo chegar ao valor de 40 mg/dia para adultos [18].

As necessidades de um oligoelemento são definidas como sendo a ingestão mínima do micronutriente que permite o metabolismo ideal [19]. A ingestão depende de fatores fisiológicos como a idade, o crescimento, o estado gravídico ou a lactação. As patologias que levam a um quadro de malabsorção ou aumento de sua excreção podem aumentar a necessidade de zinco.

As necessidades individuais de zinco na dieta são calculadas a partir da sua biodisponibilidade. É difícil mensurar com exatidão a quantidade ideal que ele exerceria, atividade ótima no crescimento e nas interrelações do metabolismo intermediário. Dentro de uma mesma população, há grandes variações entre os indivíduos pela dependência dos hábitos dietéticos e do estado fisiológico de cada um deles [20].

Os métodos existentes para determinar o estado do zinco são pouco confiáveis. As dosagens plasmáticas estão sujeitas às variações circadianas, à ingestão de alimentos, aos estresses e às enfermidades. Os testes de tolerância não são aceitos universalmente, e a expressão do gene da metalotioneína é dependente da ingestão do micronutriente [21].

Estudos com isótopos radiativos ou estáveis, efetuados em humanos e em animais de experimentação, assim como análises de captação celular *in vitro*, permitem definir com bastante exatidão o destino metabólico do zinco depois de sua absorção. Inicialmente, grande parte do zinco é armazenada no fígado, de onde estabelece relações com ligantes intracelulares, incluindo a metalotioneína. Tanto o zinco quanto o cobre se unem a essa proteína em proporções que, de algum modo, refletem a ingestão dietética dos mesmos [22].

Estudos da cinética, efetuados em ratos, demonstram que a velocidade inicial de captação de zinco [23] pelos tecidos, a partir de uma dose oral

fornecida, é maior no fígado, seguido da medula óssea, osso, pele, rins e timo, nessa ordem [24, 25]. Presumivelmente, os tecidos de maior velocidade de captação são também os de maior concentração de zinco e o de maior importância funcional. Em animais de experimentação, comprovou-se que o *turnover* hepático de zinco ocorre aproximadamente a cada 15 horas. [25, 26].

Um modelo cinético do metabolismo do zinco em humanos demonstrou que as constantes variações de velocidade, na captação do micronutriente, pelos distintos tecidos, respondem à sua sobrecarga oral e à dos hormônios glicocorticóides [27, 28].

A análise das constantes comparações em minuciosos experimentos cinéticos, efetuados em ratos, permitiu comprovar que o declínio da concentração plasmática de zinco se associa a uma síntese facilitada de metalotioneína [25]. Os glicocorticóides, a interleucina-1, o glucagon e a adrenalina aumentam a expressão do gene da metalotioneína no fígado, em paralelo com o declínio do zinco no plasma. A indução hormonal específica de tecido da metalotioneína nas enfermidades agudas, período de stress ou de inflamação poderia resultar na redistribuição do zinco no organismo. Assim, a distribuição do zinco injetado nos ratos em que se administrou interleucina - 1, o dibutilil cAMP caracterizou-se por maior acúmulo do isótopo no fígado e na medula óssea e menor depósito no osso, na pele e no intestino [25, 29].

A excreção do zinco ocorre principalmente pelas fezes, a partir das secreções pancreáticas, biliares ou intestinais e de células da mucosa descamada [30,31]. Sendo cerca de 2-5 mg provenientes de secreções pancreáticas exócrinas, 500-800 mg/dia pelo suor e 500-600 mg/dia por meio da descamação da pele, da mucosa intestinal e urinária. As concentrações de zinco do organismo são reguladas por mecanismos de absorção e excreção intestinais extremamente eficientes [15].

A secreção endógena de zinco, estimulada pelos alimentos, pode chegar a constituir mais da metade da quantidade total presente na luz intestinal [32]. Parte do zinco secretado faz-se na forma de metaloenzima como a carboxipeptidase A. A reabsorção do zinco endógeno excretado é geralmente muito eficaz. Contudo, pode diminuir por causa de outros fatores luminiais, como a presença de ácido fítico.

A urina, geralmente, pode conter quantidade muito escassa de zinco, mas esta pode aumentar de forma pronunciada como resposta a enfermidades que produzem um excessivo catabolismo muscular ou nas disfunções renais acompanhadas de proteinúria [33,34].

A homeostase do zinco está regulada, em parte, pelas trocas de sua absorção e excreção que se produzem como resposta à sua ingestão dietética. Cotzias *et al.* sugeriram que a homeostase é mantida graças a uma maior absorção nos animais com deficiência de zinco e aumento da excreção quando ingerido em quantidades excessivas [35].

Em estudo de Coppen e Davies, foi relatado que a absorção de zinco era inversamente proporcional à quantidade de zinco da alimentação em ratos que recebiam dietas com quantidades variáveis entre 5 e 40 mg/kg de zinco. Todavia, não foram observados novos aumentos quando acima de 160 mg/kg de zinco [36].

Em contrapartida, a excreção de zinco, medida como velocidade de seu *turnover*, aumentou de forma constante com toda a gama de ingestão administrada. Esses dados indicam que a homeostase do zinco é ótima durante os períodos de escassa ingestão, como resultado de uma maior absorção e retenção de zinco da dieta. Quando as ingestões são altas, a regulação da absorção desempenha um papel cada vez menor na manutenção da homeostase do zinco, enquanto a excreção adquire uma importância crescente [36].

### **Absorção do zinco**

O zinco é transferido do lúmen intestinal para o interior do enterócito, ultrapassando a borda em escova, e daí para a circulação sanguínea, em um processo envolvendo transporte paracelular e transporte mediado por carreadores [37]. Dentro da célula da mucosa, o zinco é regulado por proteínas que se ligam a metais, como as metalotioneínas e as proteínas intestinais ricas em cisteínas (CRIP'S) [38], sugerindo um mecanismo no qual o zinco, após

passar do meio extracelular para o citosol do enterócito, liga-se à CRIP, que funciona como uma proteína de transporte intracelular, passando por difusão em direção à membrana basolateral. A metalotioneína inibe a absorção de zinco, regulando a ligação do metal à CRIP, funcionando, assim, como uma espécie de marca-passo, ligando o metal transitoriamente e liberando-o gradativamente no citosol, podendo, então, associar-se à CRIP. Concilia-se, com isso, a teoria segundo a qual a absorção transcelular de zinco pode ser regulada por fatores da dieta e por fatores fisiológicos que alteram a expressão gênica das metalotioneínas ou das CRIP'S [38].

Os processos de transporte do zinco são sensíveis à temperatura, ao tempo e ao pH, nos quais se processam e parece haver a participação de componentes saturáveis e não saturáveis. Avanços nas estratégias da biologia molecular permitiram a caracterização de uma família de transportadores de zinco em mamíferos. As proteínas caracterizadas até o momento são ZnT-1, ZnT-2, ZnT-3 e ZnT-4. A ZnT-1 são reguladas diretamente pelas quantidades de zinco ingeridas e está associada ao efluxo do metal, localizando-se na membrana basolateral de enterócitos e de células tubulares renais. A ZnT-2 também está envolvida na exportação ou na captação do zinco dentro de vesículas em diversos tipos celulares no intestino, nos rins e nos testículos. A ZnT-3 regula a captação de zinco em vesículas neuronais e possivelmente nos testículos e a ZnT-4, além de apresentar localização neuronal, é também responsável pela captação do zinco nas glândulas mamárias [39].

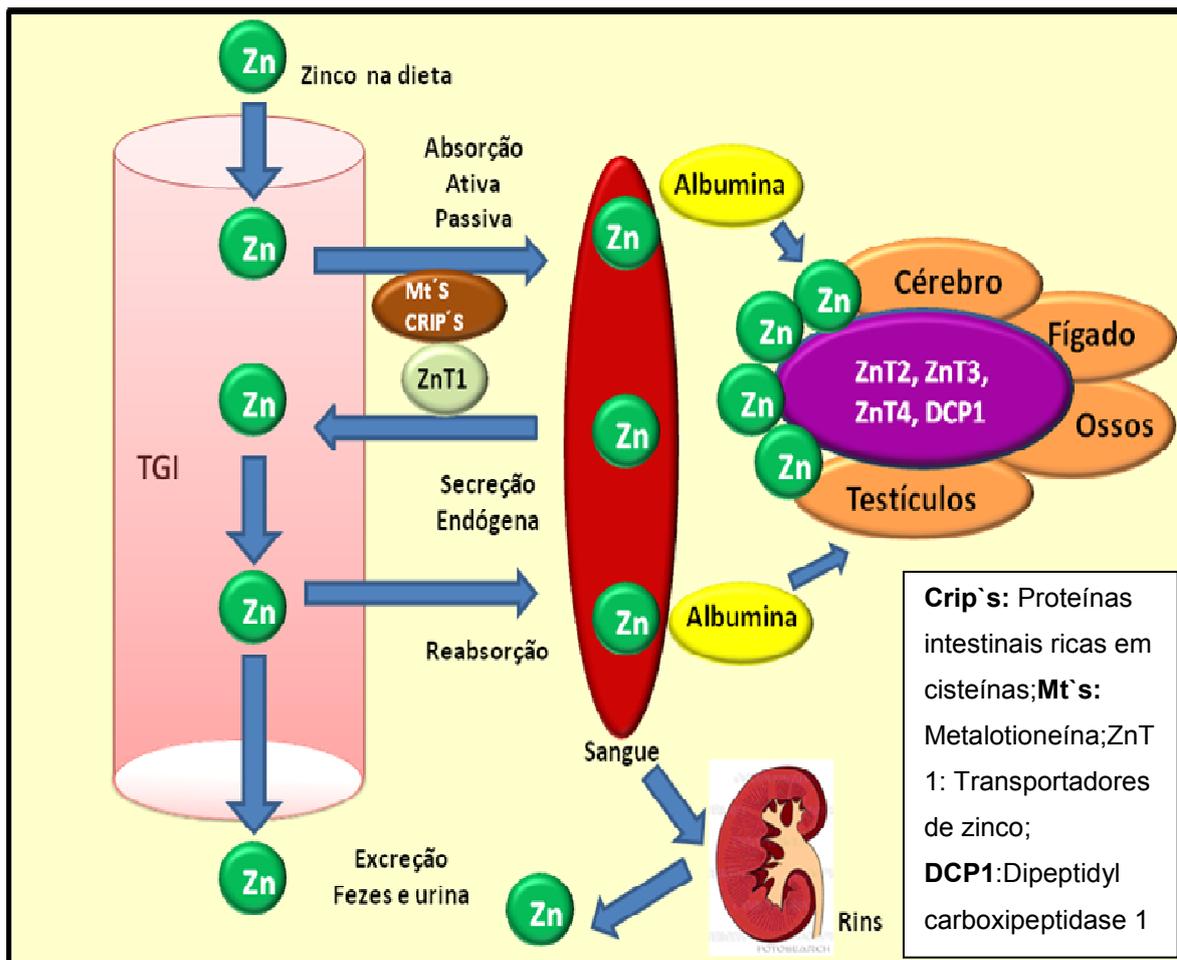


Figura 1. Esquema representativo dos mecanismos de digestão, absorção, aproveitamento por tecidos periféricos e excreção do zinco proveniente da dieta. Fonte: [40]

O conhecimento das bases bioquímicas da absorção do zinco é importante para o estudo de suas necessidades nos humanos, dos fatores que afetam a sua biodisponibilidade e das situações de má absorção em casos de doenças. Permite ainda conhecer melhor as síndromes de má absorção congênita do zinco como a acrodermatite enteropática nos humanos [41].

Nos mamíferos, o zinco é absorvido, no intestino delgado [12], principalmente no jejuno e íleo, e quantidades diminutas são absorvidas no estômago e no intestino grosso [15]. Embora o jejuno seja, em geral, o segmento de maior absorção intestinal, por ele apenas passa o zinco ingerido e o procedente da secreção endógena.

A maior proporção da absorção total de zinco vai depender do processo mediado por um transportador quando as concentrações intraluminais do metal forem baixas [42, 43].

São poucas as dúvidas existentes sobre os ligantes do zinco, tanto os exógenos (dietéticos) quanto os endógenos (pancreáticos, biliares ou mucosos), afetando a sua absorção após refeições. No entanto, é improvável que a presença de ligantes intraluminais seja essencial para a absorção do metal. Entre os agentes a que se atribui algum significado funcional encontram-se os ácidos graxos, as prostaglandinas, o ácido picolínico e o ácido cítrico. A presença de glicose no lúmen intestinal auxilia a absorção de zinco na borda em escova das células absorptivas do intestino delgado [15].

Segundo Krebs *et al* [44], a absorção e a excreção de zinco obedecem a sistemas de autorregulação com alto nível de desenvolvimento e sensibilidade, proporcionando reajustes de estoques reguladores e mantendo a homeostase, mesmo com oferta de zinco no limite inferior da normalidade.

Nas doenças intestinais ou pancreáticas, existe uma ligação entre o pâncreas e a absorção de zinco. A má absorção resultante de diversos fatores pode alterar o equilíbrio da água e dos eletrólitos e influir na absorção deste e de outros cátions. A insuficiência pancreática reduz a hidrólise enzimática dos componentes alimentícios que, por sua vez, limita a liberação de zinco e sua disponibilidade para a captação celular. As secreções pancreáticas podem conter elementos que aumentem a captação de zinco no intestino [31, 21].

A quantidade e o tipo de proteína afetam a absorção do zinco. Por exemplo, a presença de quantidades modestas de proteína animal pode substancialmente afetar a sua eficácia e absorção [45]. Fontes ricas em zinco na dieta incluem carne, peixe, mariscos, nozes, sementes, leguminosas e cereais integrais [46, 47]. A maior absorção de zinco parece ocorrer no jejuno, e a captação desse nutriente é regulada pela difusão ou por carreadores, sendo o último mais utilizado quando há baixa quantidade de zinco [16, 48].

Cerca de 20% a 30% do zinco consumido oralmente é absorvido, mas há variabilidade, dependendo da pessoa e da fonte de alimento. Esse micronutriente é mais bem absorvido quando proveniente das proteínas

animais em detrimento das vegetais. A presença de fitatos, fósforo inorgânico e ácido oxálico pode inibir sua absorção intestinal [49].

Os produtos animais são geralmente as fontes dietéticas mais importantes de zinco, em termos de conteúdo e biodisponibilidade. Alguns fatores dietéticos, intraluminais e sistêmicos influenciam a captação e o transporte celular de zinco tais como forma química do elemento na dieta, interação mineral-mineral, taninos, oxalatos, fitatos, drogas, catabolismo, hormônios, infecções e estresse. As proteínas de origem animal parecem neutralizar o efeito inibitório do fitato na absorção de zinco, atribuindo-se a isso, possivelmente, os aminoácidos liberados da fração protéica do alimento, responsáveis pela manutenção do zinco em solução [50].

Em humanos, o zinco pode ser absorvido em quase todo o trajeto do intestino delgado, predominantemente na parte próxima ao jejuno. A quantidade absorvida guarda relação com o total ingerido [49]. Existe uma relação muito íntima entre o zinco e a glicose. Por exemplo, a glicose facilita enormemente a absorção do zinco, enquanto que este micronutriente também aumenta a absorção da glicose. Por outro lado, o zinco inibe a absorção intestinal de sódio e de água. Este fenômeno indica que a absorção do zinco é um processo de transporte ativo [49].

### **Distribuição do zinco**

A concentração de zinco em tecidos de mamíferos é da ordem de 10 a 100  $\mu\text{g/g}$  de peso úmido e 30 a 250  $\mu\text{g/g}$  de peso seco, com pouca variação entre as espécies [51]. Widdowson et al [52] mediram por meios diretos a composição química corpórea total de três pessoas adultas. Eles encontraram uma concentração média de zinco de 28  $\mu\text{g/g}$  de tecido livre de gordura e 30  $\mu\text{g/g}$  de peso corporal, ou seja, aproximadamente 2 g no total. As mais altas concentrações de zinco são encontradas no fígado, nos rins, no osso, na retina, na próstata, no pâncreas, na hipófise e nos músculo [53]. Os valores de zinco no músculo e no osso não parecem alterar com a deficiência moderada

de zinco. Os efeitos dessa deficiência em humanos podem ser observados em células que apresentam taxas de proliferação muito altas, como aquelas encontradas no fígado ou nos leucócitos, por exemplo [53].

Em humanos, a taxa de concentração do zinco sérico (ou plasmático) é em torno de 0,7-1,2 µg/mL e, no sangue total, é de 4-8 µg/mL [54], podendo variar em função do método analítico de dosagem empregada. Menos de 0,5% do conteúdo total de zinco do corpo humano é encontrado no sangue. Do zinco sanguíneo total, 75-88% estão, nas hemácias, 12-22% no plasma e cerca de 3% nos leucócitos e nas plaquetas. No soro humano, o zinco é distribuído em três *pools*: aproximadamente 18% estão fortemente ligados à  $\alpha_2$ -macroglobulina, 80% estão mais frouxamente associados à albumina, e 2% estão ligados a outras proteínas (tais como a transferrina e a ceruloplasmina) e a aminoácidos, principalmente histidina e cisteína, com uma proporção muito pequena na forma iônica [30]. A gravidez, a tensão emocional, a infecção e inúmeras doenças podem alterar a distribuição deste micronutriente no soro. Muito do zinco nas hemácias está associado à anidrase carbônica, mas a sua membrana plasmática contém cerca de 60 µg de zinco por grama de proteína, dos quais 54% estão ligados à fase lipídica [49]. Aparentemente não há diferenças entre sexos, no entanto, há diferenças circadianas [30].

### **Excreção do Zinco**

As fezes são a melhor rota de excreção do zinco. Uma pessoa adulta saudável que ingere 10 a 15 mg de zinco por dia, com o balanço de zinco em equilíbrio, aproximadamente 90% destes mg serão excretados pelas fezes [55]. A excreção fecal não está somente limitada à excreção do zinco não absorvido, mas também do zinco secretado endogenamente. Essa excreção do zinco endógeno nas fezes varia de acordo com o balanço entre a absorção verdadeira e as necessidades metabólicas do organismo e essa variação é um dos mecanismos primários da manutenção da homeostase desse micronutriente. A circulação enteral do zinco não é bem compreendida, mas

pode ser quantitativamente mais extensa que a quantidade de zinco de origem endógena finalmente detectada nas fezes [56]. Além das fontes já citadas (secreção pelas células da mucosa e descamação das mesmas), a secreção exócrina pancreática constitui a mais importante forma de secreção endógena do zinco [57].

Do ponto de vista renal, o zinco é secretado pelos túbulos proximais e reabsorvido pelos túbulos distais [58]. Em circunstâncias normais, uma pessoa pode excretar diariamente cerca de 300 a 600  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de zinco pela urina [59]. A excreção urinária de zinco varia em função da sua ingestão. Por exemplo: pessoas adultas do sexo masculino que se submeteram a uma dieta especificamente deficiente em zinco (0,28 mg/dia) apresentaram uma excreção da ordem de 140  $\mu\text{g}/\text{dia}$  [60]. Essa concentração pode variar em função da temperatura, de exercício físico, de estados catabólicos e do uso de diuréticos, entre outros fatores. Estudos feitos por Brandão-Neto et al [61] revelaram em adultos sadios valores basais de  $0,34 \pm 0,13 \mu\text{g}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  para a excreção,  $0,23 \pm 0,11 \text{mL}/\text{min}/1,73 \text{m}^2$  para a depuração,  $2,00 \pm 1,07 \times 10^{-3}$  para a relação  $\text{CZn}/\text{Ccr}$  e  $99,77 \pm 0,13\%$  para a reabsorção tubular de zinco. Esses parâmetros renais variaram durante a ingestão de 25mg do elemento zinco e com a infusão de glicose hipertônica. A excreção e a depuração aumentaram significativamente durante testes de tolerância ao zinco e à glicose em relação ao estado controle. Outro fenômeno observado foi que a depuração do zinco era maior durante a infusão de glicose do que durante a administração do zinco. Na vigência desses testes, não foi observada nenhuma modificação da taxa de filtração glomerular e da reabsorção tubular deste micronutriente.

O zinco pode ser ainda eliminado através do suor e do fluxo menstrual. Uma pessoa adulta pode excretar mais de 3mg de zinco diariamente pela transpiração [60] e aproximadamente 0,5mg por período menstrual, o que representa uma perda de 15  $\mu\text{g}/\text{dia}$  por um período de um ciclo típico de 30 dias [62].

O processo de secreção e reabsorção ou excreção intestinal endógena de zinco não tem sido bem caracterizado em humanos. Existem muitas fontes potenciais de zinco endógeno: secreções pancreáticas, biliares,

gastrointestinal, fluxo transepitelial proveniente dos enterócitos ou outro tipo de células intestinais e de células de descamação da mucosa.

As medidas do zinco intestinal endógeno em humanos têm sido feitas como excreção fecal, indicando que a quantidade excretada é sensível à ingestão, à absorção e às necessidades fisiológicas. Em populações com baixa ingestão crônica de zinco, a conservação do zinco endógeno, pode ser mais crítica para a manutenção da homeostase do zinco, do que a adaptação em absorção fracionada [63].

## **Estados clínicos do zinco**

### **Deficiência de zinco**

A deficiência de zinco é uma das mais comuns deficiências de micronutrientes em crianças com idade inferior a cinco anos em países em desenvolvimento. A deficiência de zinco está associada, entre outras alterações, com disfunção do sistema imune, atraso no crescimento e com um alto risco de morbidades, tais como diarreia e infecções respiratórias agudas e crônicas [8,64, 65, 66]

A privação nutricional é um sério problema que pode, a longo prazo, acarretar *déficits* no crescimento, na resposta imune, no desenvolvimento cognitivo e motor, no comportamento e no desempenho acadêmico de crianças. Evidências também sugerem que a deficiência de zinco pode estar associada com *déficits* na atividade física, na atenção e no desenvolvimento motor [67].

As manifestações clínicas da deficiência de zinco são finalmente o resultado de alteração de seu metabolismo, de suas funções bioquímicas ou de ambas. Os sinais evidentes de insuficiência grave são similares nos animais e nos humanos e consistem no atraso do crescimento, depressão da função imune, anorexia, dermatite, alteração da capacidade reprodutiva, anomalias esqueléticas, diarréia e alopecia, entre outras [30,68].

O diagnóstico da deficiência de zinco nos humanos é difícil, em função de muitos sintomas inespecíficos. O estado carencial humano não é uma situação de tudo ou nada, mas que seus graus progressivos produzem provavelmente, uma gravidade também gradual de seus efeitos [69]. O surgimento de uma deficiência grave de zinco é raro e se associa, sobretudo, ao vegetarianismo ou a enfermidades, em especial a transtornos hepáticos e gastrointestinais associados com má absorção do micronutriente. A detecção de uma baixa concentração de zinco junto a alguns dos sintomas mencionados pode ser indício de uma grave deficiência [70]. A deficiência crônica leve pode manifestar-se por alteração da função imune e por um decréscimo da velocidade ou da qualidade do crescimento em crianças [69].

Na ausência de um índice confiável de deficiência de zinco nos humanos e de manifestações clínicas evidentes, é duvidosa a incidência de deficiências leves ou de sua transcendência para a saúde humana. As pessoas com maior risco são as mulheres grávidas, crianças e os idosos, sobretudo se pertencem à classe socioeconômica mais baixa.

As maiores causas de deficiência de zinco são ingestão inadequada (dietas pobre em zinco, no caso do vegetarianismo, perda de zinco durante o processamento do alimento, alimentação intravenosa prolongada e escassez na oferta de nutrientes), má absorção (congenita, adquirida), perdas excessivas, aumento da demanda e causas não explicadas [71]. Portanto, a deficiência de zinco no ser humano pode representar um importante problema de saúde pública mundial, especialmente em adolescentes, grávidas e idosos ou em situações de estresse ou enfermidades.

Uma deficiência severa de zinco está associada com crescimento retardado, disfunção imune e com dificuldade em cicatrizar feridas. Esses sintomas de deficiência severa podem ser dramaticamente observados na acrodermatite enteropática [72]. Em populações européias, a deficiência severa de zinco é extremamente rara, mas deficiências marginais são prováveis que sejam mais prevalentes [73]. Embora a deficiência severa de zinco seja agora considerada rara, a deficiência leve a moderada pode ser relativamente comum no mundo. Em geral, poucas informações estão disponíveis quanto à prevalência da deficiência leve e moderada de zinco, em parte porque não se

chegou a um consenso apropriado dos indicadores do estado de zinco para gestantes ou qualquer outro grupo alvo [74,75].

A deficiência severa de zinco na gestante tem sido associada a abortos espontâneos e à má formação congênita, como por exemplo, a anencefalia. A forma mais suave de deficiência de zinco tem sido associada ao baixo peso, ao nascimento, ao retardo do crescimento intrauterino e ao parto prematuro [76]. Essas complicações, por sua vez, prejudicam a saúde materna e perinatal porque elas levam a um aumento na laceração materna, perda de sangue elevada, infecção, sofrimento fetal, natimorto, asfixia neonatal, sofrimento respiratório e sepse neonatal [76].

## **Toxicidade**

A administração de zinco em quantidades fisiológicas para pessoas deficientes é plenamente aceitável e indicada. No entanto, a utilização de doses da ordem de 150mg/dia oral causou neutropenia em pacientes com anemia falciforme, devido à competição com a absorção de cobre [53].

Doses de zinco de 100 a 300mg/dia levam a alterações na resposta imune (redução na migração quimiotática, redução no índice de estimulação linfocitária e na fagocitose) e no perfil lipídico (aumento de LDL-c, redução de HDL-c, sem variação nos níveis de triglicerídeos ou do colesterol total) [77].

Pequenas doses diárias de zinco aparentemente são inócuas para a maioria dos indivíduos. No entanto, em pessoas mais susceptíveis, pode causar zumbido, letargia, elevação nos níveis de lipase e amilase e intolerância digestiva, com vômitos [78].

Em 1994, com compostos altamente tóxicos (associação de cloridrato de zinco e cloridrato de amônia), foi descrito quadro de queimaduras graves, acidose metabólica, lesão hepática, hiperamilasemia, letargia e hipertensão arterial. Cinco meses depois, evoluiu para insuficiência pancreática exócrina com necessidade de reposição de enzimas pancreáticas [79].

O principal efeito tóxico do zinco parece advir de sua interferência com o metabolismo normal do cobre. Isso causa anemia por deficiência de cobre em casos de nutrição parenteral com ingestão prolongada superior a 150 mg/dia [53].

Outras alterações devidas ao excesso de zinco consistem em erosões gástricas [31], depressão do sistema imune [80] e diminuição do colesterol plasmático unido às proteínas de alta densidade [81].

Em estudos futuros, será preciso avaliar se os suplementos com quantidades superiores às que se encontram em uma dieta bem equilibrada têm ou não consequências tão graves como as associadas com baixa ingestão do zinco, ou se os suplementos deste micronutriente têm utilidade terapêutica em algumas situações especiais [68,31].

### **Suplementação de zinco**

A hiperglicemia provocada pela suplementação de zinco à dieta de ratos é conhecida desde 1938 [82]. Este efeito hiperglicemiante foi posteriormente explicado pelo seu efeito direto sobre a diminuição da secreção da insulina tanto *in vivo* [83] quanto *in vitro* [84], além de provocar elevação do glucagon, cortisol e catecolaminas [83]. Todavia, este efeito, observado em ratos, não foi detectado em 36 pessoas sadias, quando expostas à ingestão de diferentes doses do elemento zinco [54].

Em animais diabéticos, a administração do zinco intraperitonealmente reduziu a glicose sanguínea a valores normais no espaço de 3 horas; quando administrado oralmente, a glicemia caiu abaixo de 50% 2 horas depois [85]. Em humanos, a administração de 25mg de zinco não interferiu substancialmente sobre o controle do diabetes mellitus [86].

Em 1992, Faure et al. estudaram a ação da reposição de zinco em pacientes diabéticos e a melhora no controle glicêmico e lipídico. O mecanismo de resistência à insulina (com dislipidemia e hiperglicemia) em estados de depleção de zinco ainda se mantém desconhecido. Entretanto, a

suplementação de 50mg/dia de zinco reverte o processo no período de 20 dias [87].

Brun et al (1995), através do teste de tolerância à glicose, após a ingestão oral de gluconato de zinco (20 mg), concluiu que esse micronutriente melhorou a assimilação de glicose. Houve queda exponencial da glicemia, bem como aumento da insulinemia. Esses resultados foram creditados aos efeitos insulina-símile do zinco [88].

Ensaio clínico têm mostrado que a suplementação de zinco, como adjuvante da terapia de re-hidratação oral para tratamento da diarreia, pode reduzir a duração dos episódios e o volume das fezes [89], a mortalidade em recém-nascidos de baixo peso, ao nascer, e em crianças de 1 a 4 anos de idade [9, 90, 91, 92].

## **FERRO**

O ferro é um dos nutrientes mais estudados e mais conhecidos. É a deficiência mais frequente nos EUA [93] e no restante do mundo [94] e é possível preveni-la em grande escala [95].

Da população mundial, estima-se que 66% a 80% sejam deficientes em ferro, e por volta de 30% são anêmicos, o que equivale a 2 bilhões de indivíduos. Entre essa população, alguns grupos são mais acometidos, a saber: os lactentes, pré-escolares, adolescentes, gestantes e mulheres em idade fértil [96].

Os principais fatores de risco para anemia na criança são: prematuridade, baixo nível socioeconômico, baixo peso ao nascer, sangramento perinatal, baixa hemoglobina ao nascimento, hipóxia crônica, infecções freqüentes, alimentação inadequada com ingestão precoce de leite de vaca e/ou alimentos sólidos, ingestão frequente e excessiva de chá, baixa ingestão de carne ou de vitamina C, aleitamento materno por mais de 6 meses

sem suplementação de ferro, ingestão de formulados infantis não fortificados com ferro por mais de 4 meses sem outras comidas e práticas étnicas [97].

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular. Ele é essencial para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e para o metabolismo energético. É um cofator importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e para a fixação do nitrogênio. Nos mamíferos é utilizado principalmente para a síntese de hemoglobina, mioglobina do músculo e citocromos no fígado [98].

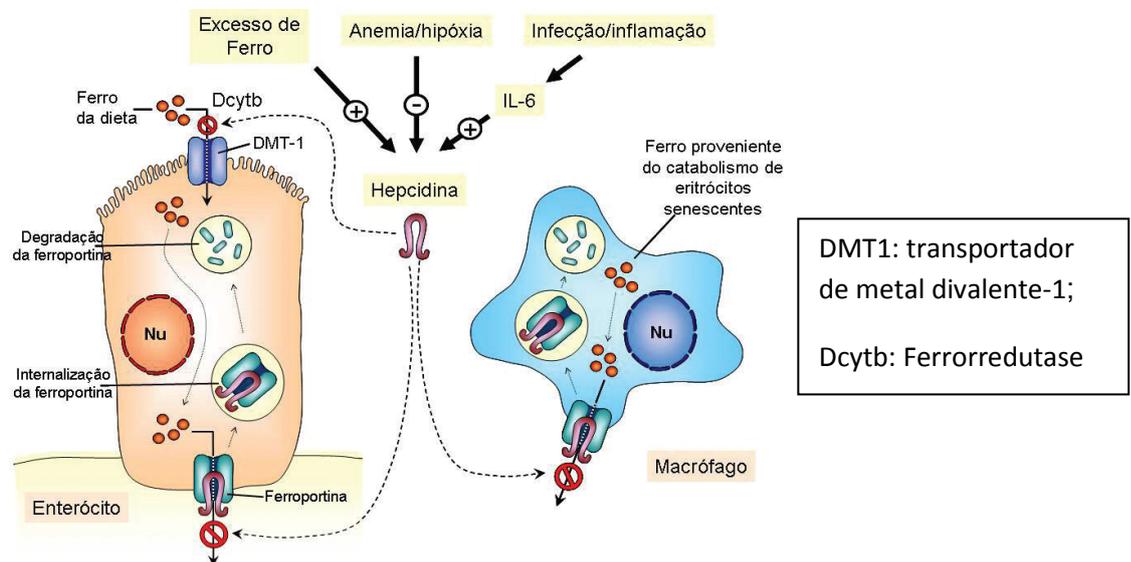


Figura 2. Ação da hepcidina no metabolismo do ferro. Ao formar o complexo com a ferroportina leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, e a absorção é inibida (figura à esquerda). No macrófago, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoiese (figura à direita). Fonte: [99].

## Metabolismo do ferro

Um indivíduo adulto tem, em seu organismo, de 4 a 5g de ferro, dos quais 2,5g é na forma de hemoglobina. O metabolismo do ferro tem uma particularidade que é o grau de absorção através dos alimentos, e essa eficácia varia entre 1 a 50% [100, 101].

Os compostos que contêm ferro se encontram agrupados em duas categorias: os que têm funções metabólicas ou enzimáticas e os associados com o armazenamento e transporte do próprio metal [102].

A primeira categoria está formada por proteínas heme, que são aquelas com um grupo prostético de porfirina-ferro. Suas funções são relacionadas com o metabolismo energético oxidativo.

A hemoglobina é a mais abundante proteína heme, fácil de estudar e constitui mais de 65% do ferro do organismo. Sua função consiste em transportar oxigênio dos pulmões até os demais tecidos. Forma mais de 95% das proteínas das hemácias e mais de 10% do peso do sangue, valores médios dependendo da idade e do sexo.

A mioglobina é o pigmento vermelho do músculo, transporta e armazena o oxigênio que se utiliza durante a contração muscular. Contém aproximadamente 10% do ferro total do organismo. A sua concentração no músculo humano é de 5mg/g de tecido [102].

Os citocromos são enzimas que intervêm no transporte de elétrons e se encontram nas mitocôndrias e em outras organelas. Sua concentração no homem oscila entre 5 e 100µg/g de tecido. As maiores concentrações se encontram no músculo, que tem um elevado índice de utilização de oxigênio. Outras enzimas são as catalases e peroxidases. Em conjunto, as enzimas heme e não heme cobrem 3% do conteúdo total de ferro no organismo.

Existe outro grupo de enzimas que necessitam de fornecimento exógeno de ferro para realizar sua função. Nesse grupo, encontram-se a aconitase, o fosfoenolpiruvato carboxicinase e o ribonucleotideo redutase necessários para a síntese de DNA.

Os principais compostos de armazenamento de ferro são a ferritina e a hemosiderina que se encontram no fígado, nas células reticuloendoteliais e na medula óssea [103].

Os depósitos de ferro podem estar quase totalmente vazios antes que se desenvolva uma anemia ferropriva. Quando os depósitos hepáticos de ferro crescem de forma anormal, a hemosiderina aumenta em uma proporção sensivelmente superior ao ferro total.

A contribuição dos depósitos de ferro ao conteúdo total do organismo é muito variável e aproximadamente oscila entre 12% nas mulheres e 25% nos homens. A quantidade de ferro existente nos depósitos influi sobre a sua absorção, de maneira que, à medida que os depósitos diminuem a absorção aumenta [104]. Esta resposta autorreguladora ajuda a manter a homeostase do ferro e exerce um importante papel protetor tanto contra a depleção quanto contra a sobrecarga do metal. Portanto a homeostase concorre com a manutenção das funções celulares essenciais e, ao mesmo tempo, evita possíveis danos teciduais [99].

### Absorção do ferro

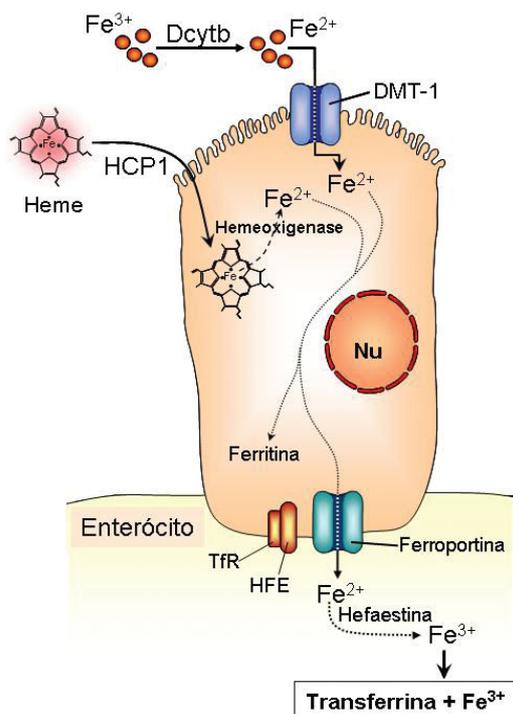


Figura 3. O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferroredutase; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina. Fonte: [99]

A absorção de ferro ocorre predominantemente na superfície apical do duodeno e no jejuno superior [105]. A absorção sozinha regula os estoques corporais desse micronutriente [106]. Um mecanismo de *feedback* existe para aumentar a absorção em pessoas que estão deficientes em ferro [99].

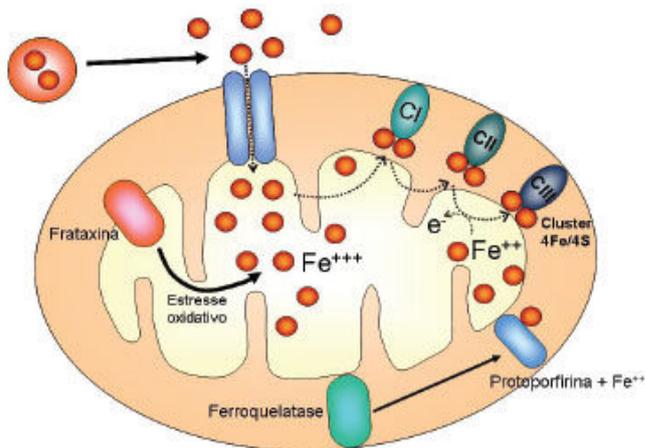


Figura 4: Internalização do ferro na mitocôndria e a regulação exercida pela Frataxina na síntese do heme e dos “Clusters” Fe- S. A conversão do ferro férrico em ferroso é importante para que a ferroquelatase reconheça o ferro e o incorpore no anel pirrólico para formar o heme. Fonte: [99]

A sua absorção é regulada em três pontos [107]. O primeiro refere-se à modulação de absorção provocada pela quantidade de ferro ingerida. O segundo refere-se ao mecanismo regulador do estoque de ferro [107]. Se houver uma ingestão excessiva de ferro ocorrerá uma menor absorção e nos casos de ferropenia há maior absorção. O terceiro modula a absorção de acordo com as necessidades da eritropoiese.

A presença de hepatopatia crônica aumenta a absorção do ferro, porém seu mecanismo é ainda desconhecido. Substâncias como hidroquinona, ácido ascórbico, sorbitol, cisteína, lactato, piruvato e frutose facilitam a absorção de ferro. Entretanto, a presença de fitatos, tanino, amido, sobrecarga de ferro, antiácidos, oxalatos e fosfatos retardam a sua absorção [108, 109, 110, 111].

Em uma pessoa com anemia ferropriva, que recebe tratamento com ferro, a velocidade de síntese da hemoglobina pode aumentar várias vezes. Isso é reflexo da resposta reticulocitária e da concentração de hemoglobina que aumenta em torno de dois terços do valor normal no mês seguinte ao início do tratamento [112].

Nos alimentos, existem dois tipos de ferro: o ligado ao composto heme, que se encontra em todos os alimentos de origem animal e o não ligado ao composto heme, que se encontram nos alimentos de origem vegetal [113].

A maior parte da dieta, geralmente > 85%, encontra-se na forma não heme e consiste nos sais de ferro. A absorção dessa forma de ferro vai depender, em parte, de sua solubilidade na parte proximal do intestino delgado. A absorção do ferro não heme em uma refeição representativa, vai depender de que nela contenham produtos que favoreçam a sua absorção, como a carne, o peixe ou o frango. Essa absorção é de aproximadamente quatro vezes maior que a obtida se as fontes principais fossem porções equivalentes de leite, queijo e ovo [113]. A absorção do ferro tende a ser escassa quando predominam na alimentação os grãos integrais e as leguminosas.

Em comparação com a água, o suco de laranja e outras bebidas ricas em vitamina C aumentam a absorção do ferro não heme dos alimentos. O chá e o café, pelo contrário, diminui a absorção de ferro não heme em relação com a água [95, 100].

O ferro heme representa uma proporção menor de conteúdo na dieta do que o ferro não heme, porém, desempenha quantitativamente um papel importante. O percentual de absorção do ferro heme é muito maior, e sua absorção é menos afetada pelos demais componentes da dieta [100]. Se considerarem ambas as formas de ferro na dieta, os homens absorvem aproximadamente 6% e as mulheres na idade fértil 13% do ferro total [101]. Nos lactentes, a abundância de lactoferrina, uma proteína captadora de ferro presente no leite humano e a presença de receptores de lactoferrina na mucosa intestinal explicam melhor a absorção do ferro [114]. O leite humano tem um pequeno conteúdo de ferro, mesmo se tratando de um ferro de absorção relativamente boa em comparação com as fórmulas de leite não fortificado [115]. Durante a lactação, precisa-se aproximadamente de 40mg de ferro para a produção dos compostos essenciais do ferro (hemoglobina, mioglobina e enzimas com ferro) por cada kg de aumento de peso. As necessidades de ferro para o crescimento são maiores em lactentes e nos adolescentes[115].

## **Excreção do ferro**

Não existe um mecanismo fisiológico intrínseco de excreção do ferro [116, 117]. A maioria do ferro é perdida através das fezes (0,6mg/dia). Outras formas são através da descamação da pele, da perspiração e da urina. Em mulheres, a lactação e a menstruação são outras formas.

Quantidades menores de ferro perdem-se com a descamação de células cutâneas e com o suor (0,2–0,3mg/dia). São ainda mais baixas as perdas urinárias (< 0,1mg/dia). Nos homens, as perdas totais médias são de 0,9 mg/dia (com limites de 0,5–2,0 mg/dia).

## **Estados clínicos do ferro**

### **Causas de deficiência**

Uma das principais causas de deficiência de ferro consiste no fato de que a maioria das formas habituais de ferro nos alimentos é relativamente insolúvel e são mal absorvidos no intestino [115]. Um dos principais fatores que podem levar a estados carenciais de ferro consiste na insolubilidade das formas presentes na natureza. Para que ocorra a absorção, há a necessidade da solubilização que ocorre a partir da acidez gástrica.

A depleção de ferro passa por três estádios [118]: o primeiro representa apenas uma diminuição dos depósitos de ferro (medidos pela diminuição da ferritina), sem perda dos componentes férricos essenciais. Este estágio não se associa com consequências fisiológicas adversas, mas com situação de vulnerabilidade.

O segundo estágio caracteriza-se por alterações bioquímicas que refletem a falta de ferro suficiente para a produção normal de hemoglobina e de outros compostos essenciais de ferro. Manifesta-se por uma diminuição nos níveis de saturação da transferrina e por um aumento na concentração de protoporfirina eritrocitária (considerado como uma deficiência de ferro sem anemia).

O terceiro estágio é a deficiência de ferro com anemia ou anemia ferropriva franca, que se originam quando a produção de hemoglobina cai significativamente.

A deficiência de ferro decorre de diferentes situações que podem ser em consequência da diminuição de absorção ou por aumento de perdas. A diminuição da absorção pode decorrer pela biodisponibilidade reduzida como nas interações entre nutrientes, em especial o fitato [119]; inibição ou competição pelos sítios de absorção como nos casos dos metais pesados, em especial o chumbo [120], ou pela diminuição da integridade da mucosa entérica [121]. O aumento das perdas pode decorrer de sangramentos do trato digestório [122], enteropatias ou parasitoses [123, 124].

### **Sinais clínicos**

Os sinais clínicos da deficiência de ferro, apesar de serem amplamente descritos, persistem em situações de cronicidade, pelo processo adaptativo individual, de difícil diagnóstico. No entanto os quatro sinais clássicos são a palidez decorrente da anemia, irritabilidade, alterações de crescimento e desenvolvimento e alterações alimentares como a anorexia e a pica [125].

Os estádios iniciais de deficiência de ferro nem sempre são detectáveis em avaliação clínica ou de laboratório. Em situações de persistência do quadro ocorre elevação dos níveis de transferrina [126].

Na anemia ferropriva francamente instalada, os sinais mais frequentemente encontrados são fraqueza, fadiga, palpitações e tonturas e, no exame laboratorial é evidenciada a anemia microcítica hipocrômica [126].

Atualmente, a consequência mais estudada nos estados de carência de ferro consiste no comprometimento cognitivo, já que nível de produção de hemoglobina reduzida é significativamente associada com retardo mental leve ou moderada [127].

## **Intoxicação**

O excesso de ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e lesam proteínas, lipídeos e DNA [124]. A síndrome de sobrecarga de ferro é classificada como genética ou secundária. Na genética, encontra-se a hemocromatose e a mutação genética da ferritina. A secundária decorre de uma eritropoiese ineficaz, administração de ferro e transfusão sanguínea repetida, sobrecarga de ferro dietético e disfunção hepática. A sobrecarga de ferro induz danos orgânicos no fígado, no coração, na tireóide, no pâncreas e no sistema nervoso central.

A toxicidade aguda por ferro é uma das formas mais frequentes de intoxicação especialmente nos pré-escolares [128]. A sua intoxicação grave caracteriza-se por lesões da mucosa intestinal, as quais provocam diarreia sanguinolenta e vômitos. Podem ser seguidas de acidose, insuficiência hepática e choque. A ingestão excessiva de ferro pode afetar a absorção de outros oligoelementos. Mais alarmante é a possibilidade de alterar a absorção de zinco ou de cobre quando se administram suplementos de ferro em doses muito elevadas [129]. A forma mais eficaz de preveni-la consiste em manter os suplementos de ferro fora do alcance das crianças.

Os quadros de sobrecarga de ferro associam-se com níveis muito elevados de saturação da transferrina. Embora isso possa ser importante em pacientes com sobrecarga de ferro, um estudo realizado nos Estados Unidos indica que a saturação anormalmente elevada de transferrina é rara nas populações em geral [93]. Salienta-se que níveis elevados de saturação da transferrina captadora do ferro favorecem o desenvolvimento de muitas bactérias, aumentando o risco de infecção [130].

## INTERAÇÃO ENTRE ZINCO E FERRO

### Mecanismos de interação

É cada vez mais reconhecido que a deficiência de zinco e de ferro ocorre simultaneamente em várias populações e que devem ser trabalhadas equilibradamente. A deficiência destes micronutrientes persiste como um problema de saúde pública em diversos países desenvolvidos. Há a necessidade de cuidados especiais em crianças e em gestantes, uma vez que suas necessidades são aumentadas. A carência combinada dos dois nutrientes é muito frequente. Enquanto a carência do ferro é expressa pelos quadros de anemia ferropriva, a carência do zinco e suas consequências ainda são obscuras. Há dificuldade de avaliação da mensuração de zinco. E a determinação de sua concentração plasmática ou sérica não é suficiente como marcador bioquímico ou biológico [131].

Por outro lado, a suplementação dos nutrientes tem-se mostrado difícil. O uso isolado de zinco e de ferro tem revelado respostas diferentes em comparação com o uso combinado. Há a necessidade de uma priorização no momento da suplementação. O uso combinado de zinco e de ferro em crianças revelou resposta satisfatória quanto à reserva final de ambos. Mas as interações entre ambos reduzem a eficácia da terapia [132].

O mecanismo de interação entre a absorção de zinco e ferro não está plenamente esclarecido. Existem, no entanto, fortes evidências que apontam ocorrência de interação nos sítios de absorção ou pós-absorção, devido à competição pelos semelhantes mecanismos de transporte [133]. Interações biológicas entre estes íons foram primeiramente descritas por Hill and Matrone [134]. Esses íons estão nas primeiras séries de transição da tabela periódica de elementos e têm idênticas configurações da cadeia de elétrons.

Tratamentos combinados têm sido propostos como uma solução. Entretanto estudos experimentais sugerem uma relação antagônica entre o zinco e o ferro, nos quais o zinco reduz os efeitos positivos da suplementação de ferro e vice versa [10].

Destaca-se o fato de que a suplementação de ferro não afeta negativamente os níveis séricos de zinco nem a suplementação de zinco aumenta a prevalência de anemia. No entanto, a suplementação combinada dos dois íons é menos eficaz na terapia da anemia do que com o uso isolado do ferro. Principalmente quando são avaliados os níveis de hemoglobina e a concentração de ferritina [135].

Os mecanismos responsáveis pela absorção intestinal de zinco e de ferro são similares [136, 137, 138]. Hipóteses têm sido levantadas com o objetivo de desvendar a localização do ponto específico dessa interação. A possibilidade de o zinco e o ferro inibirem a absorção intestinal de cada um, através da concorrência por um caminho comum, foi estudada, medindo as concentrações de ferritina e de metalotioneína e a atividade da aconitase no local da absorção [139].

A primeira hipótese decorre do fato de a absorção intestinal de zinco e de ferro ser significativamente reduzida na presença de outro metal durante repleção em ratos com deficiência combinada de zinco e de ferro. Esta pode ter sido devido ao aumento da concorrência entre zinco e ferro para os ligantes/transportadores no local da absorção. É provável que houvesse competição entre ambos, frente aos ligantes e transportadores no local da absorção [137].

Uma segunda hipótese advém da constatação que a suplementação combinada reduz não só o nível plasmático de ferro, mas também o de ferro hepático, o que sugere que a suplementação de zinco e ferro afeta não apenas a absorção, mas também a retenção destes minerais. Isso leva à conclusão de que um suplemento combinado é menos eficaz do que um suplemento único para melhorar a absorção e retenção de zinco ou ferro [140].

Uma terceira hipótese seria a possibilidade de competição no transporte duodenal entre estes íons pela proteína transportadora cátion divalente 1 (DCT-1). A DCT-1 parece ser um transportador chave que está envolvido na absorção do ferro, mas também pode transportar muitos outros metais, incluindo zinco [139]. É possível que o zinco e o ferro possam inibir a absorção um do outro competindo pelo DCT-1. Os seus efeitos deverão ser mais

perceptíveis quando um deles se encontrasse em excesso em comparação com o outro, ou quando ambos coexistirem em estados de deficiência. Esta suposição vem sendo debatida veementemente. Em estudo realizado com oócitos de sapos, injetou-se DMT-1 em um grupo e no outro placebo. Demonstrou-se que nenhum grupo apresentou qualquer absorção significativa de zinco, sugerindo que o DMT-1 não transporta o zinco [141].

Zinco e ferro são conhecidos por interagir tanto em sítios de absorção ou pós absorção, devido à competição de vias de transporte similares. O efeito inibidor do zinco na absorção do ferro pode ser devido à ação antagonista do zinco no processo de absorção de ferro pelo trato gastrointestinal. O mecanismo responsável pela absorção do zinco e ferro é semelhante, principalmente pelo transportador 1 de metais divalentes (DMT1), encontrado em enterócitos do intestino delgado [10, 18, 137, 142]. Estes pesquisadores apresentaram novas provas que mostram que o zinco não depende do DMT-1 para entrar nas células intestinais. Nessas condições, é difícil o zinco competir com o ferro por esse sítio.

Quando essas hipóteses são aplicadas, especificamente, aos seres humanos, a identificação de uma família de transportadores intestinais de zinco (ZIP) revelaram mecanismos distintos relativos à absorção de zinco e de ferro [143]. Dentre os transportadores descritos, dois se destacam, hZIP1 e hZIP2. Estes estão presentes em vários tecidos humanos e têm ação específica no transporte de zinco. Portanto, sem qualquer relação com o transporte de ferro [143].

A absorção de ferro é suprimida no intestino delgado quando são ingeridos 50–60mg de zinco diariamente [14,144]. Dessa forma, resultados sobre essas interações são confusos e conflitantes [131, 142, 145, 146, 147]. Diversos fatores podem confundir esta relação: a concentração de cada nutriente ofertado na suplementação, a forma em que esta formulação se apresenta (dissolvidos em soluções aquosas são menos absorvidos que quando ofertados com alimentos) e a diferença de concentração de cada um dos íons.

É importante notar que as deficiências de zinco e de ferro ocorrem concomitantemente com alguma frequência [9]. Muitos estudos relatam os efeitos do zinco sobre o estado de ferro somente em ensaios de suplementação e, especificamente, observando a competição entre ambos na mucosa intestinal. Então, existe o risco potencial de que o zinco interaja com o ferro, afetando sua absorção e biodisponibilidade [148].

## ANEXAÇÃO DO ARTIGO PUBLICADO

Trace Elements and Electrolytes, Vol. ■■ – No. ■/2010 (■■■-■■■)



## Competitive interaction of zinc and iron after venous and oral zinc administration in eutrophic children

M.F.R. Antunes<sup>1</sup>, L.D. Leite<sup>2</sup>, É.D.M. Rocha<sup>2</sup>, N.J.N. Brito<sup>3</sup>, M.C. França<sup>4</sup>, C.A.B. Silva<sup>1</sup>, M.G. Almeida<sup>3</sup>, A.A. Rezende<sup>3</sup>, J.S. Marchini<sup>5</sup> and J. Brandão-Neto<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition, UNIFOR, <sup>2</sup>Department of Nutrition, <sup>3</sup>Department of Clinical Analyses, <sup>4</sup>Department of Statistics, UFRN, <sup>5</sup>Division of Clinical Nutrition, USP-FMRP and <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, UFRN, Natal/RN, Brazil

**Key words**  
school children – body mass index – nutrition – venous and oral zinc administration – iron profile

**Abstract. Objective:** The aim of the present study was to evaluate the acute and chronic effects of zinc on the serum iron profile of 11 children aged 6–9 years. **Methods:** Body mass index was used to assess nutritional status. World Health Organization (WHO) Child Growth Standards (2007) were used to determine healthy weights. Venous (acute) and oral (chronic) zinc administration were carried out to investigate the serum iron profiles of the children. **Results:** All of the children had healthy weights, and energy, fat, fiber, calcium and iron consumption were below recommended levels. However, protein and carbohydrate levels were elevated. Protein and zinc increased significantly after the oral zinc administration. Chronic elevated zinc levels had a potentially inhibitory effect on the serum iron profile at the baseline level and during the venous zinc administration. The decrease in serum iron was not sufficient to promote anemia in any of the children studied. **Conclusion:** The potential inhibitory effect of a physiological or higher dose of zinc on serum iron was detected in normal-weight children aged 7–9 years. This negative effect of zinc did not affect hematocrit or hemoglobin levels.

### Introduction

Zinc and iron are essential micronutrients for human growth, development, maintenance of the immune system, control of infection and the adverse outcomes of pregnancy, neurobehavior and performance [1, 2, 3, 4]. Biological interactions between these ions were first described by Hill and Matrone [5]. These ions are in the first transition series of the periodic table of elements and have identical electron shell configurations.

Zinc and iron are known to interact either at the site of absorption or post-absorption, because of competition for similar transport pathways. The inhibitory effect of zinc on iron absorption may be due to the antagonistic action of zinc in the process of iron absorption from the gastrointestinal tract. The mechanism responsible for zinc and iron absorption is similar, principally by divalent metal transporter-1 (DMT1) found in enterocytes of the small intestine [6, 7, 8, 9, 10, 11]. However, this mechanism is contested by Kordas and Stoltzfus [12]. This research presented new evidence showing that zinc does not depend on DMT1 to enter intestinal cells. In this condition, is unlikely that zinc competes with iron for absorption at this site.

Interestingly, zinc and iron interactions were observed when these ions were added to a water solution, but not when they were added to meals or infant formulas [13, 14]. However, data on the interactions between zinc and iron is confusing and published results are often conflicting [13, 14, 15, 16, 17].

With respect to iron status, there was no difference in hemoglobin, serum ferritin, or serum transferrin receptors between children receiving zinc alone or children receiving a placebo [■■■ 18 or 19?, 20, 21, 22, 23, 24].

It is important to note that zinc and iron deficiencies often occur concomitantly [25]. Many studies have reported the effects of zinc on iron status only in supplementation trials, and specifically examine the competition between both ions in the intestinal mucosa. Thus, there is a potential risk that interactions between zinc and iron will affect absorption and bioavailability of iron [26]. Accordingly,

Accepted for publication  
February 3, 2010

Correspondence to  
J. Brandão-Neto,  
MD, PhD  
Department of Internal  
Medicine, CCS-UFRN,  
Av. Gal. Gustavo  
Cordeiro de Farias, s/n,  
Petrópolis, CEP 59  
010-180, Natal/RN,  
Brazil  
jbn@ppgcsa.com.br

we investigated the acute and chronic effects of zinc on the serum iron profile of the same subjects.

## Materials and methods

### Subjects

The subjects in this study were 11 children of both sexes, aged from 7 to 9 years. They were selected from three municipal schools in the city of Natal, Brazil. Children with acute, chronic, infectious or inflammatory diseases, and those who had undergone surgery or were taking vitamins-minerals, were excluded. The children were authorized by their parents or guardians to take part in the study, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Onofre Lopes University Hospital (CEP-HUOL-UFRN, Brazil).

### Experimental design

All of the children were subjected to a venous zinc administration (VZnA), before and after the 3-month oral zinc administration (OZnA). The VZnA was initiated 7 hours after an overnight fast of 12 hours, and the children rested in bed throughout the study. An antecubital vein on each forearm was catheterized and maintained with sterile, metal-free saline. All other procedures were performed between 8 and 10 hours.

### Nutritional assessment

BMI was used to assess nutritional status and was calculated using the child's weight and height. These parameters were used to find the corresponding BMI-for-age percentile. We followed the recommendations and growth curves established by the WHO Child Growth Standards [27]. We used the following cut-offs: overweight:  $> +1$  SD (equivalent to BMI 25 kg/m<sup>2</sup> at 19 years); obesity:  $> +2$  SD (equivalent to BMI 30 kg/m<sup>2</sup> at 19 years); thinness:  $< -2$  SD; and severe thinness:  $< -3$ SD.

### Food intake assessment

We used the 3-day prospective food diary to assess energy, protein, lipid, carbohydrate, fiber, calcium, iron and zinc intake. During this time, the parents or guardians of the subjects recorded all the food items consumed by the children. Additionally, we used NutWin 1.5 software from the Department of Health Information Technology of the Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM, Brazil) to assess diet composition [28]. Amount of energy and nutrient intake were compared with FAO/WHO [41] and DRIs [29, 30] recommendations, respectively.

### Venous zinc administration

We collected 2.5 ml of blood and infused 0.06 mg Zn/kg of body weight (1  $\mu$ mol ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O), over a period of 1 minute, as described in the literature [28]. We then collected 2.5 ml of blood from the contralateral arm at 30, 60, 90 and 120 minutes.

### Oral zinc administration

All children took supplements of 5 mg Zn/day for 3 months [28]. 5 drops of zinc solution were added to their milk or juice every morning. Zinc ingestion was controlled every 2 weeks by the same observer.

### Drugs, sample collection and analysis

Heptahydrated zinc sulfate was purchased from Merck (Darmstadt, Germany). The ampoules were prepared at InjectCenter, Ribeirão Preto, SP, Brazil. Each ampoule contained 5 ml = 40  $\mu$ mol ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O. The solution was prepared at the Pharmacotechnical Laboratory of the Department of Pharmacy (UFRN); each drop contained 1 mg of elemental zinc [28].

Venipuncture was performed using plastic metal-free syringes without a tourniquet. All material used for zinc and iron collection, separation, and storage was propylene plastic and metal-free, and the procedures were performed according to Cornelis et al. [31]. Sam-

ples showing hemolysis were discarded because erythrocytes are rich in zinc and iron [32]. Serum samples were frozen and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until measurements were taken and other methods were performed as described in Leite et al. [28].

Serum zinc samples from each child were analyzed in duplicate within the same assay using atomic absorption spectrophotometry (Spech AA-200, Varian, Victoria, Australia) according to the manufacturer's instructions. The sensitivity of the assay was  $0.01\ \mu\text{g/ml}$ , the intra-assay coefficient of variation was 2.3%, and the normal reference values were 70 to  $120\ \mu\text{g/dl}$ . No side effects were reported after intravenous zinc administration.

Serum iron was measured in duplicate by atomic absorption spectrophotometry, ASC 6100 autosampler and graphite furnace (AA 6200, Shimadzu, Kyoto, Japan). All measurements were taken according to the manufacturers' instructions. The sensitivity was  $0.1\ \mu\text{g/l}$ , while the intra-assay coefficient of variation was  $<4\%$ , and the normal reference values were between 250 and  $1560\ \mu\text{g/l}$  [33, 34].

Biochemical analysis of hematocrit, hemoglobin, and total protein was conducted

using standard clinical laboratory methods: hemograms (Micros 60-OT, ABX Diagnostics, Montpellier, France) and biochemical analyses (RA-50, Bayer Diagnostics, Dublin, Ireland).

### Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Student's *t*-test for paired samples (before and after the oral zinc tolerance tests), Pearson's correlation, and the area under the curves analysis (GraphPad Prism 5.0, San Diego, CA, USA). All comparisons were considered to be statistically significant at the 5% significance level ( $p < 0.05$ ).

## Results

### Subjects

We studied 11 school children, aged  $7.87 \pm 0.57$  years (5 boys and 6 girls).

### Nutritional assessment

All of the subjects were of healthy weight. As predicted, weight and height changed significantly during the 3-month study (Table 1A). BMI did not change, indicating the eutrophic status of these children.

### Food intake assessment

Energy, fat, fiber, calcium and iron consumption were below recommended levels, before and after OZnA and carbohydrate did not change after OZnA (Figure 1) (Table 1B). Conversely, protein and zinc were elevated after OZnA (Figure 1).

### Venous zinc administration

#### Zinc parameters before and after oral zinc administration

Figure 2 shows the serum zinc curves during VZnA, and before and after OZnA (3 months), which were significantly different.

Table 1. Weight and height values (A). Energy, fat, fiber, and calcium values (B). Hematocrit, hemoglobin and total protein values (C). All values were obtained before and after oral zinc administration in 11 eutrophic children. Only weight and height showed significance after oral zinc administration.

	Before	After	p value
<b>A</b>			
Weight (kg)	$21.66 \pm 0.80$	$22.19 \pm 0.85$	0.0244
Height (m)	$1.21 \pm 0.01$	$1.23 \pm 0.01$	0.0002
Body mass index ( $\text{kg/m}^2$ )	$14.79 \pm 0.27$	$14.69 \pm 0.29$	0.4937
<b>B</b>			
Energy (kcal/day)	$1,144 \pm 84.42$	$1,211 \pm 106.90$	0.5622
Carbohydrate (g/day)	$172.10 \pm 11.74$	$182.70 \pm 18.08$	0.5277
Fat (g/day)	$29.82 \pm 3.20$	$32 \pm 3.11$	0.5210
Fiber (g/day)	$11.09 \pm 0.54$	$12.38 \pm 1.32$	0.3819
Calcium (mg/day)	$458 \pm 58.92$	$472 \pm 70.79$	0.8117
<b>C</b>			
Hematocrit (%)	$33.17 \pm 0.72$	$34.75 \pm 0.62$	0.0752
Hemoglobin (g/dl)	$11.27 \pm 0.28$	$11.24 \pm 0.19$	0.8977
Total protein (g/dl)	$6.56 \pm 0.16$	$6.53 \pm 0.13$	0.8269

Values are expressed as mean  $\pm$  SEM.  $p < 0.05$  was considered significant.

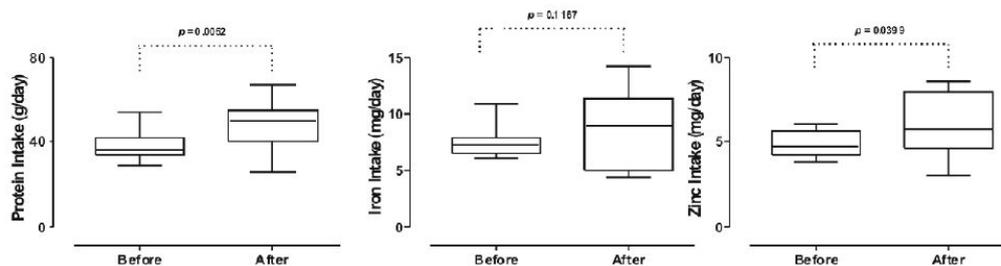


Figure 1. Comparison between protein and zinc dietary intake, before and after oral zinc administration, in 11 eutrophic children. Protein and zinc intake increased significantly after oral zinc supplementation. The box extends from the minimum to the maximum, with a horizontal line at the median.  $p < 0.05$  was considered significant.

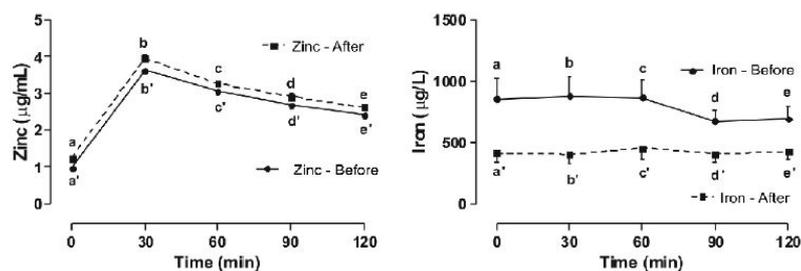


Figure 2. Serum zinc curves during venous zinc administration, before and after 3 months of oral zinc administration. A: they are different:  $a \times a' = p = 0.0002$ ;  $b \times b' = p = 0.0199$ ;  $c \times c' = p = 0.0242$ ;  $d \times d' = p = 0.0373$ ;  $e \times e' = p = 0.0450$ . Serum iron curves during venous zinc administration, before and after 3 months of oral zinc administration. B: they are different:  $a \times a' = p = 0.0451$ ;  $b \times b' = p = 0.0201$ ;  $c \times c' = p = 0.0451$ ;  $d \times d' = p = 0.0384$ ;  $e \times e' = p = 0.0442$ . All tests were conducted with 11 eutrophic children. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM.  $p < 0.05$  was considered significant.

The values of basal serum zinc increased significantly after OZnA compared to before OZnA.

#### Iron parameters before and after oral zinc administration

Serum iron curves during VZnA, which were significantly different before and after OZnA, are shown in Figure 2. The values of basal serum iron decreased significantly after OZnA compared to before OZnA.

#### Biochemical analysis

Correlation analyses of zinc, hematocrit, hemoglobin and total protein, before and after OZnA, showed no positive correlation between these parameters. Additionally, no correlation was detected between zinc and iron before and after OZnA.

Similarly, no correlation was detected between iron, hematocrit, hemoglobin and total protein, either before or after OZnA. Additionally, the values of hematocrit, hemoglobin and total protein showed no difference when comparing identical parameters before and after OZnA (Table 1C).

#### Discussion

All of the children studied were from low-income families with a mean monthly income of US\$ 72.22, a value below the poverty limit of US\$ 105.55 established by the United Nations Development Program [42]. Inadequate nutritional patterns are frequently observed in this social class, and zinc and iron deficiencies are sometimes observed concomitantly in supplementation trials [16, 28].

We observed a low energy intake in the study subjects, with diets consisting of mostly

simple carbohydrates; diets were poor in unsaturated fats, calcium, and iron, although adequate in zinc intake. Similar results were obtained by this same team [28].

In regard to anthropometric curves for BMI, all the children had healthy weights, a finding corroborated by Leite et al. [28]. The significant increase in protein intake after OZnA may be explained by the effects of zinc on taste and appetite (Figure 1) [32].

Zinc and iron absorption is regulated at the intestinal level. Although refuted by Kordas and Stolzfuß [12], zinc and iron have chemically similar absorption and transport mechanisms [35]. With respect to the effectiveness of zinc administration, serum zinc values increased significantly after OZnA throughout the VZnA (Figure 2). This result was also observed in another study [28].

As for iron, there are numerous iron-status indicators. We emphasize serum iron, total-iron-binding capacity, mean cell volume, hemoglobin, erythrocyte protoporphyrin, serum ferritin, serum transferrin saturation and the serum transferrin receptor. It is very difficult to establish the effects of zinc on iron using only one iron-status indicator. Nevertheless, we observed a significant decrease in serum iron, at times 0, 30, 60, 90 and 120 min after OZnA in all eutrophic children (Figure 2). A single injection of zinc (VZnA) was not capable of accentuating the decrease in the serum iron profile in these 120 minutes. On the other hand, the acute and chronic zinc effects were not cumulative. This result is likely a consequence of the small number of children studied. Even so, this is the first time that original results such as these have been reported. This is interesting because the dose of elemental zinc provided was physiological and none of the eutrophic children had a zinc deficiency or iron-deficient anemia. Moreover, iron exhibits a circadian rhythm, but this phenomenon likely has no effect on results after more than 120 minutes. Furthermore, all the blood samples were collected after a 12-hour fast. This fact excluded any possible interference from dietary intake on circadian rhythm [36].

We also analyzed the correlation between zinc and hematocrit, hemoglobin and total proteins, both before and after OZnA. We detected no correlation whatsoever with any of these parameters. However, there are some

studies, conducted with infants, children and pregnant women in different parts of the world that have shown a relationship between zinc and hematological variables. All trials involving infants showed no effect of zinc on hemoglobin [18 or 19?, 20, 25]. The same results were observed in preschoolers [21, 22, 23, 24]. In pregnant women there was no difference in hemoglobin concentrations between children given zinc and those given a placebo after 3 weeks or 5 months of zinc supplementation [37, 38]. It is important to point out that none of the trials showed a negative effect of zinc on other iron-status indicators. However, other studies have shown either negative [39] or positive [40] effects of zinc on hemoglobin concentrations. The lack of correlation between zinc and protein may be explained by the small sample size of children in this study.

The present study showed no correlation between iron and hematocrit, hemoglobin and total protein, either before or after OZnA. The decrease in serum iron was probably not sufficient to cause alterations in these parameters. Additionally, the values of hematocrit, hemoglobin, and total protein showed no difference when identical parameters were compared before and after OZnA.

There was no correlation between zinc and iron, even though zinc potentially contributed to the decrease in serum iron after OZnA. This may be due to the fact that the sample number was limited to 11 children.

Some researchers claim that there is a potential risk of interactions between zinc and iron. These interactions may affect absorption and bioavailability, particularly in any supplementation or fortification strategy [16, 26].

## Conclusion

From the above discussion we conclude that zinc, at a physiological dose, has a potentially inhibitory effect on serum iron in eutrophic children. This negative effect did not promote anemia during the 3-month-long study. Thus, it is important to consider additional studies using higher doses of elemental zinc, longer trials and larger sample sizes. These first results are novel and will provide a relevant contribution to the field of nutrition.

## Acknowledgments

This study was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Grant # 135226/06-6. We would like to thank D.M. de Araújo and F.P. Freire Neto for their invaluable technical assistance.

## References

- [1] Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Noh N, Panny ME, Ravado JL, Roy SK, Ruel M, Sawal S, Shankar A (Zinc Investigator Collaborative Group). Therapeutic effect of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1516-1522.
- [2] Black MM. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): 464S-469S.
- [3] Guajardo LE, Zavala N, Shankar AH, Merilä M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:499-508.
- [4] Hurtado EK, Clouston AH, Scott KG. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 115-119.
- [5] Hill CH, Matrone G. Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements. *Fed Proc* 1970; 29:1474-1481.
- [6] Badiga S, Kishapillai MN. Concurrent depletion of iron and zinc reduces intestinal oxidative damage in iron- and zinc-deficient rats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5707-5717.
- [7] Bugla D, Ifronova A, Burau F, Neville D, Juszc P, Arhan P. Long-term effects of iron-zinc interaction on growth in rats. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67:37-48.
- [8] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: National Academy Press; 2002.
- [9] Solomon NR. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 1986; 116:927-935.
- [10] Solomon NR, Raz M. Zinc and iron interaction: concepts and perspectives in the developing world. *Nutr Res* 1997; 17: 177-189.
- [11] Swadlow B, Subramanian R, Nair KM. A protective role for zinc on intestinal peroxidative damage during oral iron repletion. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318:992-997.
- [12] Korde K, Shetty RJ. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues. *J Nutr* 2004; 134: 1295-1298.
- [13] Oliveira M, Pizarro F, Raz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. *Biol Trace Elem Res* 2007; 117:7-14.
- [14] Whitaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): 442S-446S.
- [15] Swadlow B. Conflicting evidence of iron and zinc interactions in humans: does iron affect zinc absorption? *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1226-1227.
- [16] Walker CF, Korde K, Shetty RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 5-12.
- [17] Waringa FT, Djikhuizen MA, West CE. Iron and zinc interactions. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:787-788.
- [18] Djikhuizen MA, Waringa FT, West CE, (Muhardjanti and Mubila). Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 786-791.
- [19] Djikhuizen MA, Waringa FT, West CE, (Sri Murti and Mubila). Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 2001; 131: 2860-2865.
- [20] Lind T, Lonnardal B, Berland H, Small D, Saranahana R, Biström E-C, Persson L-Å. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:883-890.
- [21] Muñoz EC, Ravado JL, Lopez F, Ferr HC, Allen LH. Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:789-794.
- [22] Ravado JL, Lopez F, Munoz E, Martinez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 13-19.
- [23] Raz M, Castillo-Duran C, Lara X, Galvan J, Bahallala A, Alalá E. A14-month supplementation trial in apparently healthy Chilean preschool children. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1405-1413.
- [24] Shankar AH, Genton B, Bakker M, Paine J, Tanja S, Adiguna T, Ho L, Rave L, Baman D, Balch JM, West Jr, KP, Apea MP. The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:663-669.
- [25] Bhui A, Zaman K, Fenton LA, El Arifan S, Sana M, Begum N, Black RE. Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants. *J Nutr* 2003; 133:4150-4157.
- [26] Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001; 85 (Suppl 2): 181S-185S.
- [27] Gisi M, Gryzango AW, Baghi E, Sijani A, Mubila C, Solomon J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660-667.
- [28] Leite LD, Rocha EDM, Almeida MG, Ravado AA, Silva CAB, França MC, Marchini JS, Brandão-Neto J. Sensitivity of zinc kinetics and nutritional assessment of children submitted to various zinc tolerance test. *J Am Coll Nutr* 2009; 18: ■■■■■■.
- [29] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D,

- and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Washington: National Academy Press; 1997.
- [30] *Institute of Medicine*. Dietary Reference Intakes (DRIs) for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington: National Academy Press; 2005.
- [31] *Cornelis R, Heinzow B, Herber RF, Christensen JM, Poulsen OM, Sabbioni E, Templeton DM, Thomassen Y, Vahter M, Vesterberg O*. Sample collection guidelines for trace elements in blood and urine. IUPAC Commission of Toxicology. *Trace Elem Med Biol*. 1996; *10*: 103-127.
- [32] *Prasad AS*. Zinc in human health. *J Trace Elem Exp Med*. 1998; *11*: 63-87.
- [33] *Berdanier CD*. Advanced nutrition. Micronutrients. Boca Raton: CRC Press; 1998.
- [34] *Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS*. Drinking water as an iron carrier in Brazil. *Arch Latinoam Nutr*. 2006; *56*: 304-305.
- [35] *Yanagisawa H*. Zinc deficiency and clinical practice – Validity of zinc preparation. *Yakugaku Zasshi*. 2008; *128*: 333-339.
- [36] *Dale JC, Burrit MF, Zinsmeister AR*. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol*. 2002; *117*: 802-808.
- [37] *Christian P, Khattry SK, LeClerq SC, Shrestha SR, Kimbrough-Pradham E, West KP*. Iron and zinc interactions among pregnant Nepali women. *Nutr Res*. 2001; *21*: 141-148.
- [38] *Osendarp SJM, van Raaij JMA, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, Fuchs GJ*. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr*. 2000; *71*: 114 -119.
- [39] *Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, Wasantwisut E, Winichagoon P (SEAMTIZI)*. Combined iron and zinc supplementation in infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in Southeast Asia. *J Nutr*. 2007; *137*: 466-471.
- [40] *Smith JC, Makdani D, Hegar A, Rao D, Douglass LW*. Vitamin A and zinc supplementation of preschool children. *J Am Coll Nutr*. 1999; *18*: 213-222.
- [41] *Human Energy requirements*. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome, 17 – 24 October, 2001.
- [42] *Human Development Reports*. New Atlas of Human Development in Brazil (1991 – 2000). Available from: <http://origin-hdr.undp.org/en/reports/nationalreports/latinamericathecaribbean/brazil/name,3212,en.html>.

## COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES

O anteprojeto gerou a publicação *Competitive interaction of zinc and iron after venous and oral zinc administration in eutrophic children* aceito pelo periódico *Trace Elements and Electrolytes*. Esses primeiros resultados nos inspirou a ampliar o estudo, desta vez estudando 40 crianças eutróficas, com idade entre 6 e 9 anos, aumentando a dose diária de zinco para 10mg/dia, incluindo, além do exame hematológico, a ferritina, saturação de ferritina e receptores de transferrina; o cobre e a ceruloplasmina foram também acrescentados porque esse íon é também antagônico do zinco e sua diminuição sérica pode causar anemia. A expectativa é que, com a ampliação da amostra, seja possível verificar o efeito agudo do zinco durante sua administração venosa e se também interfere com os níveis séricos de cobre, cuja diminuição rebaixa a síntese de ceruloplasmina, responsável pela transformação do  $Fe^{++}$  em  $Fe^{+++}$ .

O delineamento metodológico correspondeu satisfatoriamente às expectativas, uma vez que gerou resultados originais e que muito ajudará em outras pesquisas na mesma área. Durante a realização dos experimentos, não houve modificações da metodologia. A participação das crianças, o comportamento e a execução dos testes foram considerados bons. Todo o planejamento foi cumprido sem qualquer contratempo. E correspondeu às nossas expectativas.

O projeto piloto foi planejado e executado para este experimento. Nesta oportunidade foram estudadas seis crianças. Como todo o desenho metodológico estava funcionando sem percalços, nós optamos pela sua continuação e pela ampliação da amostra. No entanto, não nos foi possível, por razões técnicas e financeiras, ampliar o número amostral para além de 11 crianças.

Assim, este estudo teria sido melhor avaliado se pudéssemos estimar laboratorialmente a ferritina, saturação de transferrina e receptores de transferrina. Estes parâmetros estão entre aqueles que melhor caracterizam os estados do ferro. Ressaltamos que a determinação sérica do cobre seria outro

micronutriente indispensável para complementar este estudo, uma vez que o zinco compete também com o cobre, e sua diminuição sanguínea contribuiu para o surgimento da anemia. Esses parâmetros bioquímicos teriam enriquecido ainda mais o trabalho.

Durante a realização, a conclusão e a aceitação pelo *Trace Elements and Electrolytes* não surgiu nenhuma publicação sobre o tema deste trabalho. Isso é uma demonstração de um bom e novo campo de investigação, sobretudo se considerarmos que existe um forte apelo clínico para elucidar essas interações entre diferentes íons.

A análise estatística não ofereceu problema algum para a aplicação de diferentes testes, uma vez que a amostra apresentou distribuição normal. Mesmo com amostra pequena, foi possível obter resultados positivos e relevantes.

A despeito de um número amostral muito pequeno, este trabalho teve o mérito de testar uma nova metodologia para estudar a interação entre zinco e ferro em humanos, cujos resultados culminaram com o ganho internacional de originalidade.

O doutorado se constitui num momento singular para o meu enriquecimento intelectual e científico. Tivemos que estudar e atualizar diante do universo das publicações sobre micronutrientes, especialmente, zinco e ferro. Como nutricionista, esses novos conhecimentos foram muito gratificantes, principalmente quando associados ao domínio de um novo método de investigação. Ressaltamos o exercício da observação, da ponderação e da reflexão.

Consideramos que o nosso doutorado proporcionou o cumprimento das metas estabelecidas, como, por exemplo, a obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde, a publicação do trabalho em periódico de indexador internacional, a aprendizagem de nova metodologia científica e o exercício intelectual.

Vale, por fim, comentar que o trabalho foi concluído antes do prazo requerido para a finalização do doutorado. Nossa intenção, a partir de agora, é criar um Grupo de Pesquisa com outros colegas da nutrição, endocrinologia e metabolismo. Este novo desafio nos dará motivação necessária para ampliar

as possibilidades de orientação com alunos de iniciação científica e mestrado em Saúde Coletiva. Esta linha de pesquisa já está sendo implantada na UNIFOR e ampliada, diante de novos projetos de investigação científica. A seguir, listamos algumas das diversas atividades relativas ao nosso enriquecimento intelectual e científico durante o período como aluna regular do PPG/CSA – UFRN.

### **Trabalhos publicados em anais de congresso:**

**Antunes MFR**; Nogueira RC; Gurgel DC; Capistrano Júnior VLM; Maia CG; **Brandão Neto J**; Silva CAB. Increase in the ponderal and stature development due to nutritional intervention in children in the age group of 6 months to 7 years old in Ceará – Brazil. In 29<sup>th</sup> ESPEN CONGRESS, 2007, Praga. Clinical Nutrition, V.2 p.53.

Carlos DMO; **Antunes MFR**; França FCQ; Maia MCG; Souza Neto JD; Silva CAB. Impact of body weight in the survival of cardiac patients in a transplant center in Ceará – Brazil. In 29<sup>th</sup> ESPEN CONGRESS, 2007, Praga. Clinical Nutrition, V.2 p.53.

Frota KH; Nogueira RC; Barros DL; Silva CAB; Carlos DMO; **Antunes MFR**; Jorge AMV. Caracterização nutricional de idosos atendidos no Centro de Arte e Cultura Portal da Serra (CEARC), Guaiúba – CE. Anais do X fórum paulista de pesquisa em nutrição clínica e experimental no III CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO E CÂNCER, INTERNATIONAL CONFERENCE OF NUTRITIONAL ONCOLOGY E GANEPÃO 2008 São Paulo. Rev Bras Med. 2008; .65, p. 213.

Nogueira RC; Frota KH; Barros DL; Silva CAB; Carlos DMO; Jorge AMV. **Antunes MFR**. Avaliação do risco cardiovascular e complicações relacionadas à obesidade em idosos de comunidade carente de Guaiúba – CE. Anais do X fórum paulista de pesquisa em nutrição clínica e experimental no III CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO E CÂNCER, INTERNATIONAL

CONFERENCE OF NUTRITIONAL ONCOLOGY E GANEPÃO 2008 São Paulo. Rev Bras Med. 2008; .65, p. 210.

**Antunes MFR**; Carlos DMO; Feitosa MAM; Silva CAB; Souza Neto JD; França FCQ. Padrão alimentar e conhecimento sobre alimentação saudável de pacientes transplantados do coração. Anais do III CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO INTEGRADA – GANEPÃO 2009 São Paulo. Rev Bras Med. 2009; V. 66, p. 52.

Cavalcante IMT; **Antunes MFR**. Padrão alimentar de pacientes com câncer: uma revisão de literatura. Anais do III CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO INTEGRADA – GANEPÃO 2009 São Paulo. Rev Bras Med. 2009; V. 66, p. 103.

**Antunes MFR**; Nogueira RC; Carlos DMO; Silva CAB; Jorge AMV; Lima Verde SM. Trabalho de campo como método ativo de ensinagem na avaliação nutricional de idosos. Anais do III CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO INTEGRADA – GANEPÃO 2009 São Paulo. Rev Bras Med. 2009; V. 66, p. 104.

Moreira IB; Carneiro PCPDM; Jorge AMV; Enalda MFA; **Antunes, MFR**. Perfil nutricional e tipo de tumor de pacientes oncológicos atendidos em um centro de referência em oncologia – Fortaleza, Ce. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral, VI Congresso Brasileiro de nutrição Clínica e I Congresso Brasileiro de Gastronomia, 2009 Natal, Rio Grande do Norte. Rev Bras Nut Clin V.24, Suplemento 1.

Araújo NM; Pinto MS; Jorge AMV; Enalda MFA; **Antunes MFR**; Lima verde SMM. Perfil nutricional e alterações intestinais de crianças com tumores sólidos em tratamento antineoplásico. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral, VI Congresso Brasileiro de nutrição Clínica e I Congresso Brasileiro de Gastronomia,2009 Natal, Rio Grande do Norte. Rev Bras Nut Clin V.24, Suplemento 1.

MAIA MI; Araújo NM; Carvalho DV; Enalda MFA; **Antunes MFR**; Lima verde SMM. Consumo Alimentar de crianças e adolescentes com tumores sólidos

atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin – Fortaleza, CE. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral, VI Congresso Brasileiro de nutrição Clínica e I Congresso Brasileiro de Gastronomia, 2009 Natal, Rio Grande do Norte. Rev Bras Nut Clin V.24, Suplemento 1.

**Outros artigos publicados:**

**Antunes MFR; Neto JB; Silva CAB.** Avaliação nutricional e desenvolvimento pondero estatural de crianças falcêmicas no nordeste do Brasil. Rev Bras Prom Saúde 2009. V. 22 (3): 187- 193

**REFERÊNCIAS**

- 1 Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001;131:616S–35S.
- 2 Bates CJ, Powers HJ, Thurnham DI. Vitamins, iron, and physical work. *Lancet.* 1989;2:313-4.
- 3 Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131:649S–68S.
- 4 Christian P, Khatry SK, Katz J, Pradhan EK, LeClerq SC, Shrestha SR, Adhikari RK, Sommer A, West KP, Jr. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ.* 2003;326:571–7.
- 5 International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Hotz C, Brown KH, editors. *Food and Nutrition Bulletin.* 2004;25:S91–S204.
- 6 Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Muherdiyantiningsih, Muhilal. Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(4):786-91.
- 7 Allen LH. Nutritional influences on linear growth: a general review. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48(Suppl 1):S75–89.
- 8 Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:447S–63S.
- 9 Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, Vaughan JP. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ.* 2002;9;325(7372):1059.
- 10 Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr.* 1986;116(6):927-35.
- 11 Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(4):475-82.
- 12 Solomons NW, Pineda O, Viteri F, Sandstead HH. Studies on the bioavailability of zinc in humans: mechanism of the intestinal interaction of nonheme iron and zinc. *J Nutr.* 1983 Feb;113(2):337-49.
- 13 Meadows NJ, Grainger SL, Ruse W, Keeling PW, Thompson RP. Oral iron and the bioavailability of zinc. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;8;287(6398):1013-4.
- 14 Yanagisawa H, Nodera M. Zinc physiology and clinical practice. *Biomed Res Trace Elements.* 2007;18(1):3-9.

- 15 Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.* 1993;73(1):79-118.
- 16 Mafra D, Cozzolino SM. The importance of zinc in human nutrition. *Rev Nutr* 2004;17(1):79-87.
- 17 Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infection in aging: new biological tools. *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21(6):205-8.
- 18 Food and Nutrition Board; Institute of Medicine. Zinc. In: National Academy of Sciences, editor. *Dietary reference intake for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* Washington: National Academy Press; 2000. p. 442-501.
- 19 Long KZ, Rosado JL, Fawzi W. The comparative impact of iron, the B-complex vitamins, vitamins C and E, and selenium on diarrheal pathogen outcomes relative to the impact produced by vitamin A and zinc. *Nutr Rev.* 2007;65(5):218-32.
- 20 King JC, Turnlund JR. Human Zinc Requirements. In: MILLS CF. *Zinc in human biology.* 1 ed. London: Springer-Verlag; 1989, pp. 335-50.
- 21 Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev.* 1985;65(2):238-309.
- 22 Dunn MA, Blalock TL, Cousins RJ. Metallothionein. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1987 Jun;185(2):107-19.
- 23 Thornalley PJ, Vasák M. Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochim Biophys Acta.* 1985 Jan 21;827(1):36-44.
- 24 Huber KL, Cousins RJ. Maternal zinc deprivation and interleukin-1 influence metallothionein gene expression and zinc metabolism of rats. *J Nutr.* 1988 Dec;118(12):1570-6.
- 25 Dunn MA, Cousins RJ. Kinetics of zinc metabolism in the rat: effect of dibutyryl cAMP. *Am J Physiol.* 1989 Mar;256(3 Pt 1):E420-30.
- 26 Pattison SE, Cousins RJ. Kinetics of zinc uptake and exchange by primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1986 Jun;250(6 Pt 1):E677-85.
- 27 Babcock AK, Henkin RI, Aamodt RL, Foster DM, Berman M. Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans II: in vivo kinetics. *Metabolism.* 1982 Apr;31(4):336-47.
- 28 Henkin RI, Foster DM, Aamodt RL, Berman M. Zinc metabolism in adrenal cortical insufficiency: effects of carbohydrate-active steroids. *Metabolism.* 1984 Jun;33(6):491-501.
- 29 Cousins RJ, Leinart AS. Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin 1. *FASEB J.* 1988 Oct;2(13):2884-90.
- 30 Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF. 1986 Zinc. In: Mertz W, editor. *Trace elements in*

- human and animal nutrition. 5th ed. Orlando: Academic Press; 1986. v. 2; p. 1-137.
- 31 Solomons NW, Cousins RJ. Zinc. In: Solomons NW, Rosenberg IH, editors. Absorption and malabsorption of mineral Nutrients. New York: Alan R. Liss; 1984. p. 125-97.
  - 32 Matseshe JW, Phillips SF, Malagelada JR, McCall JT. Recovery of dietary iron and zinc from the proximal intestine of healthy man: studies of different meals and supplements. *Am J Clin Nutr.* 1980 Sep;33(9):1946-53.
  - 33 Brandão-Neto J, Shuhama T, Piesco RV, Castro AVB, Mazeto GMGS, Chung JS, Franco RJS, Curi PR. Renal excretion of zinc in normal individuals during zinc tolerance test and glucose tolerance test. *Trace Elem Electrol.* 1995a;12:62-7.
  - 34 Brandão-Neto J, Silva CA, Shuhama T, Silva JA, Oba L. Renal handling of zinc in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Biometals.* 2001 Mar;14(1):75-80.
  - 35 Cotzias George C, Borg DC, Selleck B. Specificity of zinc pathway through the body: turnover of Zn<sup>65</sup> in the mouse. *Am J Physiol.* 1962;202: 359-63.
  - 36 Coppen DE, Davies NT. Studies on the effects of dietary zinc dose on <sup>65</sup>Zn absorption in vivo and on the effects of Zn status on <sup>65</sup>Zn absorption and body loss in young rats. *Br J Nutr.* 1987 Jan;57(1):35-44.
  - 37 Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Caro R, De Paoli T, et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nut Res.* 2000;20(5):737-55.
  - 38 Hemp JM, Cousins RJ. Cysteine-rich intestinal protein and intestinal metallothionein: an inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J Nutr.* 1992;122(1):89-95.
  - 39 Cousins RJ, McMahon RJ. Integrative aspects of zinc transporters. *J Nutr.* 2000; 30:1384S-7S.
  - 40 Henriques GS, Hirata MH, Cozzolino SMF. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. *Rev Nutr Campinas.* 2003;16(3):333-45.
  - 41 Lombeck T, Schnippering HG, Ritzl F, Feinendegen LE, Bremer HJ. Letter: Absorption of zinc in acrodermatitis enteropathica. *Lancet.* 1975 Apr;12;1(7911):855.
  - 42 Steel L, Cousins RJ. Kinetics of zinc absorption by lumenally and vascularly perfused rat intestine. *Am J Physiol.* 1985 Jan;248(1 Pt 1):G46-53.
  - 43 Hoadley JE, Leinart AS, Cousins RJ. Kinetic analysis of zinc uptake and serosal transfer by vascularly perfused rat intestine. *Am J Physiol.* 1987;252:G825-31.
  - 44 Krebs NF, Reindinger CJ, Miller LV, Hamdibge KM. Zinc homeostasis in breastfed. *Pediatr Res.* 1996;39:661-5.
  - 45 Sandström B, Arvidsson B, Cederblad A, Björn-Rasmussen E. Zinc absorption from composite meals. I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread. *Am J Clin Nutr.* 1980 Apr;33(4):739-45.
  - 46 Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):633S-39S.

- 47 Geissler C, Powers H. Human nutrition. 11th ed. London, United Kingdom: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
- 48 Jackson MJ. Physiology of zinc: general aspects. In: Mills CF, editor. Zinc in human biology. London: Springer-Verlag; 1989. p. 323-33.
- 49 Lönnerdal B. Intestinal absorption of zinc. In: Mills CF. Zinc in Human Biology. 1st ed. London: Springer-Verlag; 1989, p. 33-55.
- 50 Food and Agriculture Organization; World Health Organization. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok; 2002. p. 257-70.
- 51 Iyengar GV, Kollmer WE, Bowen JJM. The Elemental composition of human tissues and body fluids. Weinheim: Verlag Chemie; 1978.
- 52 Widdowson EM, McCance RA, Spray CM. Chemical composition of human body. Clin Sci. 1951;10:113-25.
- 53 Prasad AS. Clinical spectrum and diagnostic aspects of human zinc deficiency. In: Prasad AS. Essential and toxic trace elements in human health and disease. 1st ed. New York: Alan R. Liss; 1988, p. 3-53.
- 54 Brandão Neto J, Mendonça BB, Shuhama T, Marchini JS, Pimenta WP, Tornero MTT. Zinc acutely and temporally inhibits adrenal cortisol secretion in humans. A preliminary report. Biol Trace Elem Res. 1990;24:83-9.
- 55 Swanson CA, King JC. Zinc utilization in pregnant and nonpregnant women fed controlled diets providing the zinc RDA. J Nutr. 1982;112:697-707.
- 56 Weigand E, Kirchgessner M. Total true efficiency of zinc utilization: determination and homeostatic dependence upon the zinc supply status in young rats. J Nutr. 1980;110:469-80.
- 57 Urban E, Campbell ME. In vivo zinc transport by rat small intestine after extensive small bowel resection. Am J Physiol. 1984;247:G88-G94.
- 58 Abu-Hamdan D, Migdal SD, Whitehouse R, Prasad AS, McDonald FD. Renal handling of zinc: Effect of cystein infusion. Am J Physiol. 1981;241:F487-F94.
- 59 Delves HT. Assessment of trace element status. In: Taylor A. Clinics in endocrinology and metabolism: trace elements in Human Disease. 1st ed. Eastbourne: W.B. Saunders; 1985. p. 725-60.
- 60 Baer MT, King JC. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. Am J Clin Nutr. 1984;39:556-70.
- 61 Brandão Neto J, Mendonça BB, Shuhama T, Marchini JS, Estefan V, Mendonça BB, Bloise W, Castro AVB. The essential role of zinc in growth. Nutr Res. 1995b;15:335-58.
- 62 Umoren J, Kies C. Menstrual blood losses of iron, zinc, copper and magnesium in adult female subjects. Nut Rep Int. 1982;26:717-26.
- 63 Lee DY, Prasad AS, Hydrick-Adair C, Brewer G, Johnson PE. Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: role of absorption and endogenous excretion of zinc. J Lab Clin Med. 1993 Nov;122(5):549-56.

- 64 Sempértegui F, Estrella B, Correa E, Aguirre L, Saa B, Torres M, Navarrete F, Alarcón C, Carrión J, Rodríguez, Griffiths JK. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Ecuadorian children. *Eur J Clin Nutr.* 1996 Jan;50(1):42-6.
- 65 Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jun;75(6):1062-71.
- 66 Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr.* 1999 Dec;135(6):689-97.
- 67 Black MM. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(suppl):464S-9S.
- 68 Mills CF, editor. Zinc in human biology. New York: Springer-Verlag; 1989.
- 69 Hambidge KM. Mild zinc deficiency in human subjects. In: Nukksm CF, editor. Zinc in human biology. New York: Springer/Verlag; 1989. p. 281-96.
- 70 Golden MHN. The diagnosis of zinc deficiency. In: Mills CF, editor. Zinc in Human Biology. New York: Springer/Verlag; 1989. p. 322-33.
- 71 Kubori S, Kurosawa R, Okada S, Kamioka H, Kogirima M, Takano S, Yamaura E. Differences in the serum zinc level of rural and urban residents in a city in the central part of Japan, examined at Annual Community-Wide Health Examination Biomed. Res Trace Elements. 2006;17:335-8.
- 72 Atherton DJ, Muller DP, Aggett PJ, Harries JT. A defect in zinc uptake by jejunal biopsies in acrodermatitis enteropathica. *Clin Sci (Lond).* 1979 May;56(5):505-7.
- 73 Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr.* 2008 Jun;99 Suppl 3:S14-23.
- 74 Solomons NW. Biological availability of zinc in humans. *Am J Clin Nutr.* 1982 May;35(5):1048-75.
- 75 Aggett PJ. The assessment of zinc status: a personal view. *Proc Nutr Soc.* 1991 Mar;50(1):9-17.
- 76 Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Mar 15;678:178-92.
- 77 Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr.* 1990 Feb;51(2):225-7.
- 78 Flodin NW. Micronutrient supplements: toxicity and drug interactions. *Prog Food Nutr Sci.* 1990;14(4):277-331.
- 79 McKinney PE, Brent J, Kulig K. Acute zinc chloride ingestion in a child: local

- and systemic effects. *Ann Emerg Med.* 1994 Jun;23(6):1383-7
- 80 Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA.* 1984 Sep 21;252(11):1443-6.
- 81 Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA.* 1980 Oct 24-31;244(17):1960-1.
- 82 Sutton WR, Nelson UE. Blood sugar changes in the rat produced by salts of beryllium, magnesium, and zinc with some observations on hemoglobin and red blood corpuscles. *Proc Iowa Acad Sci.* 1938;45:115-21.
- 83 Etzel KR, Cousins RJ. Hyperglycemic action of zinc in rats. *J Nutr.* 1983;113:1657-63.
- 84 Ghafghazi T, MCdaniel ML, Lacy PE. Zinc-induced inhibition of insulin secretion from isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes.* 1981;30: 341-5.
- 85 Shisheva A, Gefel D, Shechter Y. Insulinlike effects of zinc ion in vitro and in vivo. Preferential effects on desensitized adipocytes and induction of normoglycemia in streptozocin-induced rats. *Diabetes.* 1992;41:982-8.
- 86 Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, MCClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med.* 1983;75:273-7.
- 87 Faure P, Roussel A, Coudray C, Richard MJ, Halimi S, Favier A. Zinc and insulin sensitivity. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:305-10.
- 88 Brun JF, Guintrand-Hugret R, Fons C, Carvajal J, Fedou C, Fussellier M, Bardet L, Orsetti A. Effects of oral zinc gluconate on glucose effectiveness and insulin sensitivity in humans. *Biol Trace Elem Res.* 1995 Jan-Mar;47(1-3):385-91.
- 89 Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2000 Dec;72(6):1516-22.
- 90 Sazawal S, Black RE, Menon VP, Dinghra P, Caulfield LE, Dhingra U, Bagati A. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2001 Dec;108(6):1280-6.
- 91 Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:418S.
- 92 Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M, Faruque AS, Black RE. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Sep; 17-23;366(9490):999-1004.

- 93 Pilch SM, FR Senti. Assessment of the iron Nutritional Status of the U. S. Population Based on the Data Collected in the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1876-1980. Bethesda, MD: Federation of American Societies for Experimental Biology; 1984. p. 65.
- 94 DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q.* 1985;38(3):302-16.
- 95 Halberg L, Bengtsson C, Garby L, Lennartsson J, Rossander L, Tibblin E. An analysis of factors leading to a reduction in iron deficiency in Swedish Women. *Bull WHO.* 1979;57:947-54.
- 96 World Health Organization. Battling iron deficiency anemia. The challenge. [cited 2003 Nov 26]. Available from: <http://www.who.int/nut/ida.htm>.
- 97 Canadian Paediatric Society; Nutrition Committee. Meeting the iron needs of infants and young children: an update. *Can Med Assoc J.* 1991;144:145-49.
- 98 Wijayanti N, Katz N, Immenschuh S. Biology of heme in health and disease. *Curr Med Chem.* 2004 Apr;11(8):981-6.
- 99 Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter* [periódico na Internet]. 2008;30(5):390-7. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842008000500012&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842008000500012&script=sci_abstract&tlng=pt)
- 100 Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Annu Rev Nutr.* 1981;1:123-47.
- 101 Charlton RW, Bothwell TH. Iron absorption. *Annu Rev Med.* 1983;34:55-68.
- 102 Valerio LG. Mammalian iron metabolism. *Toxicol Mech Methods.* 2007;17(9):497-517
- 103 Hershko C. Storage iron regulation. *Prog Hematol.* 1977;10:105-48.
- 104 Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood.* 1994 Sep 15;84(6):1697-702. [review]
- 105 Muir A, Hopfer U. Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranes from normal and iron-deficient mice. *Am J Physiol.* 1985 Mar;248(3 Pt 1):G376-9.
- 106 McCance RA, Widdowson EM. The absorption and excretion of iron following oral and intravenous administration. *J Physiol.* 1938 Oct 14;94(1):148-54.
- 107 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23;341(26):1986-95. Erratum in: *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):364
- 108 Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: iron absorption—the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol.* 1993 Jan;42(1):67-73.
- 109 Herndon JF, Rice EG, Tucker RG, Van Loon EJ, Greenberg SM. Iron absorption and metabolism. III. The enhancement of iron absorption in rats by D-sorbitol. *J*

- Nutr. 1958 Apr 10;64(4):615-23.
- 110 Slatkavitz CA, Clydesdale FM. Solubility of inorganic iron as affected by proteolytic digestion. *Am J Clin Nutr.* 1988 Mar;47(3):487-95.
  - 111 Taylor PG, Martínez-Torres C, Romano EL, Layrisse M. The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1986 Jan;43(1):68-71.
  - 112 Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. *Iron metabolism in man.* Oxford: Blackwell; 1979.
  - 113 Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1976 Aug;29(8):859-67.
  - 114 Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr.* 1984 Mar;39(3):437-45.
  - 115 Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr.* 1977 Jul;91(1):36-9.
  - 116 Bothwell TH, Finch CA. *Iron metabolism.* Boston: Little Brown; 1962.
  - 117 Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams hematology.* 6th ed. Nova York: McGraw Hill; 2000. p. 369.
  - 118 Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr.* 1979 Oct;32(10):2115-9.
  - 119 Gillooly M, Bothwell TH, Charlton RW, Torrance JD, Bezwoda WR, MacPhail AP, Derman DP, Novelli L, Morrall P, Mayet F. Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br J Nutr.* 1984 Jan;51(1):37-46.
  - 120 Nicholls DM, McLachlan DR. Issues of lead toxicity. *Basic Life Sci.* 1990;55:237-46.
  - 121 Beeken WL. Absorptive defects in young people with regional enteritis. *Pediatrics.* 1973 Jul;52(1):69-74.
  - 122 Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, Annibale B. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Jun;32(6):617-22.
  - 123 Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, Chwaya HM, Albonico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev.* 1997 Jun;55(6):223-32.
  - 124 Fleming MD, Trenor 3rd CC, Su MA, Foernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet.* 1997 Aug;16(4):383-6.
  - 125 Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med.* 1991 Sep 5;325(10):687-94.

- 126 Lin CK, Lin JS, Chen SY, Jiang ML, Chiu CF. Comparison of hemoglobin and red blood cell distribution width in the differential diagnosis of microcytic anemia. *Arch Pathol Lab Med.* 1992 Oct;116(10):1030-2.
- 127 Lin JD, Lin PY, Lin LP, Hsu SW, Loh CH, Yen CF, Fang WH, Chien WC, Tang CC, Wu CL. Prevalence and associated risk factors of anemia in children and adolescents with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2010 Jan-Feb;31(1):25-32. Acesso em Epub: 2009 Aug 29.
- 128 Banner Jr W, Tong TG. Iron poisoning. *Pediatr Clin North Am.* 1986 Apr;33(2):393-409.
- 129 Breskin MW, Worthington-Roberts BS, Knopp RH, Brown Z, Plovie B, Mottet NK, Mills JL. First trimester serum zinc concentrations in human pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1983 Dec;38(6):943-53.
- 130 Strauss RG. Iron deficiency, infections, and immune function: a reassessment. *Am J Clin Nutr.* 1978 Apr;31(4):660-6.
- 131 Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE. Iron and zinc interactions. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:787-8.
- 132 Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, Wasantwisut E, Winichagoon P; for the SEAMTIZI (South-East Asia Multi-country Trial on Iron and Zinc supplementation in Infants) Study Group. Combined iron and zinc supplementation in infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in southeast Asia. *J Nutr.* 2007 Feb;137(2):466-71
- 133 Isfaoun A, Bureau F, Mouly-Boudey M, Drosdowsky M, Arhan P, Bouglé D. Relationships between iron and zinc metabolism: predictive value of digestive absorption on tissue storage. *J Trace Elem Med Biol.* 1997 Apr;11(1):23-7.
- 134 Hill CH, Matrone G. Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements. *Fed Proc.* 1970;29:1474-81.
- 135 Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R, Persson LA. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):729-36.
- 136 Kordas K, Stoltzfus RJ. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues. *J Nutr.* 2004;134:1295-8.
- 137 Bodiga S, Krishnapillai MN. Concurrent repletion of iron and zinc reduces intestinal oxidative damage in iron- and zinc-deficient rats. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5707-17.
- 138 Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice: validity of zinc preparation. *Yakugaku Zasshi.* 2008;128:333-9.
- 139 McMahan RJ, Cousins RJ. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:4841-6.
- Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekström EC, Persson LA. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc

- 140 supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):883-90.
- 141 Sacher A, Cohen A, Nelson N. Properties of the mammalian and yeast metal-ion transporters DCT1 and Smf1p expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *J Exp Biol.* 2001;204:1053-61.
- 142 Sreedhar B. Conflicting evidence of iron and zinc interactions in humans: does iron affect zinc absorption? *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1226-7.
- 143 Gaither LA, Eide DJ. The human ZIP1 transporter mediates zinc uptake in human K562 erythroleukemia cells. *J Biol Chem.* 2001;276:22258-64.
- 144 Wada O, Yanagisawa H. *J Pharm Soc Jpn.* 2004;124(Suppl 1):25-29.
- 145 Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:442S-6S.
- 146 Olivares M, Pizarro F, Ruz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. *Biol Trace Elem Res.* 2007;117:7-14.
- 147 Walker CF, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:5-12
- 148 Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr.* 2001;85(Suppl 2):181S-5S.

## ABSTRACT

**Aim:** *The aim of this study was to assess the acute and chronic effects of zinc in serum iron profile of children aged 6-9 years in relation to nutritional status and dietary intake.*

**Methods:** *The study participants were 11 children regardless of sex, aged 6-9 years. They were selected from three public schools of the city of Natal, Brazil. Body mass index was used to assess nutritional status. In order to determine the patterns of childhood growth and ideal weight we used the standards of the World Health Organization. The dietary intake assessment was based on information from a three-day prospective food survey. The variables were energy intake, protein, lipids, carbohydrates, fiber, calcium, iron and zinc. All children underwent an intravenous administration of zinc (IVAZn) before and after oral administration of zinc (OAZn) (5 mg Zn / day) for three months. We measured serum iron, hematocrit, hemoglobin and total protein, before and after the use of oral zinc. The analysis of hematocrit, hemoglobin and total protein was performed using standard methods of clinical laboratory. Zinc levels and serum iron were measured by atomic absorption spectrophotometry. The project was evaluated and approved by the Ethics in Research Committee of Federal University of Rio Grande do Norte.*

**Results:** *All children had normal weight. The consumption of energy, fat, fiber, calcium and iron were below recommended levels. However, the levels of protein and carbohydrates were high. Protein and zinc increased significantly after OAZn. Carbohydrate and protein were elevated in the blood. After OAZn, both protein and zinc increased, being statistically significant.*

**Conclusion:** *The potential inhibitory effect of physiological or pharmacological doses of zinc on the profile of serum iron was observed in children with healthy weight and aged between 6 and 9 years. This negative effect of zinc did not affect the levels of hematocrit or hemoglobin, and therefore did not cause anemia. This was a multidisciplinary study, involving researchers from medicine, nutrition and pharmacy. This met the requirements of multidisciplinary of the Post Graduate Program in Health Sciences of Federal University of Rio Grande do Norte.*

**Keywords:** *Children. Nutrition. Intravenous and oral zinc. Iron profile. Iron status*

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)