

EFEITO DO TRIACILGLICERÍDEO DE CADEIA MÉDIA, DA FIBRA E DO CÁLCIO NA DISPONIBILIDADE DE MAGNÉSIO E DE ZINCO PELO MÉTODO *IN VITRO* E METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA**Luciana Bueno**

Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Lineu Prestes, 580, 05508-900 São Paulo – SP, Brasil

Recebido em 16/2/07; aceito em 10/8/07; publicado na web em 19/12/07

EFFECT OF MEDIUM-CHAIN TRIGLYCERIDES, FIBER AND CALCIUM ON THE AVAILABILITY OF MAGNESIUM AND ZINC BY AN *IN VITRO* METHOD AND RESPONSE SURFACE METHODOLOGY. Nutritional therapy with enteral diets became highly specialized in the last years. This work aims to study the effect of the components of a formulation, namely fiber, calcium and medium-chain triglycerides, for dialysability of minerals. Analysis of multiple variables was done using response surface methodology. The level curve showed that the tertiary interaction MCT-fiber-calcium was the one that presented the highest synergism in the formulation. The proportion of 33% MCT, 25% fiber and 42% calcium, gave the best formulation for availability of magnesium.

Keywords: magnesium; zinc; availability.

INTRODUÇÃO

As formulações enterais são sistemas complexos por terem na sua constituição todos os nutrientes presentes nos alimentos, onde os minerais tendem a sofrer processos de interações e propiciam alterações na absorção de nutrientes, interferindo na qualidade nutricional das dietas enterais¹⁻⁴.

Os alimentos fonte de magnésio são as leguminosas, nozes, amêndoas e vegetais folhosos verdes escuros, mas a sua biodisponibilidade tende a diminuir porque sofre interações com componentes dos alimentos. O mecanismo celular de absorção e sua regulação corporal são ainda mecanismos pouco conhecidos, mas sabe-se que é dependente de nutrientes presentes na dieta alimentar. A biodisponibilidade de magnésio em uma dieta balanceada está estimada em cerca de 40%, e sua maior absorção ocorre no intestino delgado. A absorção do nutriente é reduzida na presença de cálcio, álcool, fosfato, fitatos e gorduras e é estimulada na presença de vitamina D¹⁻³.

O magnésio é necessário para o metabolismo energético e está envolvido na síntese protéica. Participa de mais de cem sistemas enzimáticos, sendo que uma de suas principais funções é mediar o processo de catálise para as reações com fosfato e produção de energia, o ATP⁴⁻⁶. Os processos fisiológicos da contração muscular e da coagulação sanguínea são dependentes da presença de cálcio e de magnésio, ressaltando a necessidade de se avaliar possíveis interações entre os dois minerais^{2,4}.

O zinco é um outro mineral importante que deve ser avaliado em dietas enterais. Sua presença é essencial para o metabolismo normal e de grande valor na proteção das células contra radicais livres⁷⁻⁹. Da ingestão do mineral presente em alimentos e dietas, cerca de 20 a 40% são absorvidos e a diminuição da biodisponibilidade do mineral tem sido associada com os teores de fitatos, quantidades de ferro e compostos de estruturas complexas presentes, como por exemplo as fibras¹⁰.

Por serem nutrientes importantes, buscou-se avaliar a biodisponibilidade de magnésio e de zinco em um estudo de interação em que foram avaliadas as concentrações de triacilglicérides de cadeia média (TCMs), de fibra e do cálcio em uma formulação de alimentação enteral, utilizando o método *in vitro*, que simula as condições digestivas do trato gastrointestinal humano, e, a metodologia estatística de superfície de resposta para misturas, porque propicia um estudo de interações entre as variáveis selecionadas e a resposta estudada, na qual é possível mensurar e quantificar os nutrientes através do modelo matemático e da formulação otimizada a ser proposta para estudo.

PARTE EXPERIMENTAL**Material**

Foi selecionada a formulação de dieta enteral prescrita para cerca de 80% dos pacientes das diferentes unidades de internação do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. A composição centesimal da dieta enteral é apresentada na Tabela 1S.

A formulação foi reproduzida em laboratório com as respectivas matérias-primas que compunham a dieta selecionada, conforme mostrado na Tabela 1.

Os ingredientes para a formulação da dieta experimental foram obtidos de módulos comercializados. Utilizou-se o isolado protéico de soja, a maltodextrina, os óleos de canola, de milho e o TCM, os sais minerais (Tabela 2S) e a mistura vitamínica.

As sete dietas preparadas, de acordo com o delineamento experimental utilizado para estudos centróide simplex de misturas de três componentes, possibilitando o estudo dos nutrientes escolhidos para este trabalho, foram manipuladas segundo a Tabela 2.

O óleo de milho e a maltodextrina foram utilizados para complementar as dietas, mantendo-se o mesmo aporte calórico. Este procedimento permitiu que as sete dietas recomendadas no delineamento "centróide-simplex" mantivessem a mesma proporção de diluição final (232,4 g de pó para 767,6 g de água) e aproximadamente o mesmo valor calórico (kcal=1.011,0/kg).

Tabela 1. Dieta experimental

Componentes	Valores em 100 (g) da mistura	Valores em 1 L de dieta diluída ⁷
Proteína Total (g)		
Isolado Protéico de Soja ¹	13,34	31,00
Carboidrato Total (g)		
Maltodextrina ²	59,12	137,40
Gordura (g)		
Óleo de canola	7,74	18,00
Óleo de milho	5,38	12,50
TCM ³	1,93	4,50
Lecitina de soja ⁴	1,30	3,00
Minerais (g)		
Mistura salina	2,15	5,00
Carbonato de cálcio	0,43	1,00
Vitaminas (g)		
Mistura vitamínica ⁵	4,30	10,00
Fibra (g)		
Goma guar parcialmente hidrolisada ⁶	4,30	10,00
Água destilada (g)		767,60
Total (g)	100,00	1000,00

¹Samprosoy NB 90 (Bungue Alimentos do Brasil Ltda.); ²Mor-Rex[®] 1920 (Corn Products Brasil-Ingredientes Industriais Ltda.); ³Triglicerídeos de cadeia média (Support Produtos Nutricionais Ltda.); ⁴Lecitina de soja (Bungue Alimentos do Brasil Ltda.); ⁵Mistura vitamínica (Support Produtos Nutricionais Ltda.); ⁶Goma guar parcialmente hidrolisada (Novartis Consumer Health Ltda.); ⁷1 L de dieta diluída apresenta 232,4 g de pó

Análises físico-químicas

Procedimentos analíticos

Os procedimentos analíticos foram realizados segundo as normas propostas pela AOAC¹¹, com amostras em duplicatas ou triplicatas, utilizando-se a ração à base de caseína AIN-93G¹² como padrão de referência secundário.

Método para determinação do magnésio e do zinco dialisado

O método para a determinação do magnésio e do zinco dialisado foi o método *in vitro* proposto por Miller *et al.*¹³ e modificado por Luten *et al.*¹⁴ para avaliação da biodisponibilidade de minerais em

alimentos e dietas, que envolve a simulação da digestão gastrointestinal, seguida da determinação do mineral solúvel e consiste de duas etapas básicas que simulam a digestão: gástrica e duodenal.

Em linhas gerais, a dieta enteral foi submetida à digestão com pepsina, após acidificação do meio com HCl 6N até pH 2, seguida de digestão com pancreatina/bile, após a alcalinização do meio a pH 7, com NaHCO₃ contido em tubos de diálise.

No final do último período de digestão, os segmentos de tubos de diálise foram lavados com água desionizada e seu conteúdo colocado em balão volumétrico de 25 mL, sendo o volume final completado com água desionizada, condicionadas em freezer até o momento da leitura.

Método para determinação de magnésio e do zinco total

Para a determinação da concentração de magnésio e zinco total presente nas dietas enterais foi utilizado o método de espectrometria de absorção atômica (EAA), segundo as normas da AOAC. As dietas enterais foram digeridas com ácido nítrico (HNO₃) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em proporção de 5:1, a 100 °C, em bloco digestor (Pyrotec[®]), sendo diluídas com água deionizada em um balão de 50 mL.

As leituras das amostras e da curva padrão para o magnésio e para o zinco foram realizadas no Polarized Zeeman AAS Hitachi Z-5000, por chama e ar/acetileno oxidante, nas seguintes condições: lâmpada de cátodo oco, comprimento de onda de 202,6 nm; fenda de 1,3 nm para o magnésio e comprimento de onda de 213,9 nm; fenda 0,2 nm para o zinco. A solução para curva padrão do magnésio foi o nitrato de magnésio em ácido nítrico a 0,5 mol/L - Merck[®], nas concentrações de 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 7,5; 10,0 µg Mg/mL. A solução da curva padrão do zinco foi obtida a partir das soluções de cloreto de zinco titrisol Merck[®] 9953, nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0; 3,0 e 5,0 µg Zn/mL.

Para as leituras das quantidades de magnésio nas amostras foi adicionada uma solução de óxido de lantânio a 1%, para evitar a provável interferência com outros minerais.

Metodologia de superfície de resposta para misturas: delineamento experimental

As variáveis independentes selecionadas neste estudo foram TCM (x₁), Fibra (x₂) e Cálcio (x₃). Tratando-se de uma formulação em pó para dieta entera, as variáveis devem obedecer a relação

$$\sum_{i=1}^q x_i = 1,0 = 100\%.$$

Tabela 2. Formulações das dietas que compuseram o delineamento experimental

Ingredientes (g)	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Dieta 6	Dieta 7
Isolado Protéico de Soja	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
Maltodextrina	148,4	131,4	131,4	139,9	131,4	139,9	137,0
Óleo de milho	-	17,0	17,0	8,5	17,0	8,5	11,3
Óleo de canola	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
TCM	17,0	-	-	8,5	-	8,5	5,7
Lecitina de soja	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Fibra	-	17,0	-	8,5	8,5	-	5,7
Mistura salina	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Carbonato de cálcio ¹	-	-	17	-	8,5	8,5	5,7
Mistura vitamínica	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Água	767,6	767,6	767,6	767,6	767,6	767,6	767,6
Total (g)	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0

¹Mistura de carbonato de cálcio contendo 15,0 g de maltodextrina e 2,0 g de carbonato de cálcio

A equação polinomial que descreve o modelo mais simples (linear) para os três componentes da mistura de interesse para se avaliar a disponibilidade de magnésio dialisado, pode ser representada por: $y_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \varepsilon$, onde y_i é o valor da propriedade de interesse, β_0 e β_i são os coeficientes do modelo a serem estimados pelo método dos mínimos quadrados, x_i representam as variáveis dependentes codificadas e o ε é o erro aleatório^{15,16}.

Multiplicando-se β_0 pela identidade $(x_1 + x_2 + x_3)$ e isolando-se as variáveis tem-se a chamada equação polinomial canônica de Sheffé ou polinomial $\{q,m\}$, onde q é igual ao número de componentes e m ao grau da equação. No caso de linearidade $\{3, 1\}$ tem-se: $y_i = b^*_1 x_1 + b^*_2 x_2 + b^*_3 x_3$, onde $b^*_i = b_0 + b_i$ e tem-se ainda¹¹:

$$y_i = b^*_1 x_1 + b^*_2 x_2 + b^*_3 x_3,$$

onde $b^*_i = b_0 + b_i$ (modelo linear)

$$y_i = b^*_1 x_1 + b^*_2 x_2 + b^*_3 x_3 + b^*_{12} x_1 x_2 + b^*_{13} x_1 x_3 + b^*_{23} x_2 x_3,$$

onde $b^*_i = b_0 + b_i + b_{ii}$ (modelo quadrático)

$$y_i = b^*_1 x_1 + b^*_2 x_2 + b^*_3 x_3 + b^*_{12} x_1 x_2 + b^*_{13} x_1 x_3 + b^*_{23} x_2 x_3 + b^*_{123} x_1 x_2 x_3$$

(modelo cúbico especial)

Portanto, para a estimativa do valor dos coeficientes b^*_i são necessários pelo menos três ensaios experimentais. Da mesma forma, para modelos mais complexos como o quadrático ou o cúbico especial, necessita-se de seis e sete ensaios, respectivamente. Como a diferença nos termos do delineamento entre o modelo quadrático e o modelo cúbico especial é de apenas um ensaio experimental¹³, optou-se pela utilização de um planejamento experimental do tipo centróide simplex com sete ensaios experimentais, buscando posteriormente sua simplificação através de testes de significância de seus coeficientes¹⁵⁻¹⁷ (Figura 1).

Análise estatística

A estimativa do valor dos coeficientes de todas as regressões foi obtida pelo método dos mínimos quadrados, sendo sua significância avaliada pelo teste t, adotando-se um valor de $p \leq 0,05$, para todos os ensaios.

A adequação dos modelos propostos foi avaliada pela análise do resíduo, classificado como “falta de ajuste” e “erro puro”, comparando-se a proporção da variação explicada pelo modelo, isto é, pela análise do coeficiente de determinação R^2 .

Uma vez obtido um modelo polinomial ajustado à resposta, sua otimização foi feita pela técnica proposta para variáveis dependentes¹⁸. Esta baseia-se na definição de uma função de desejabilidade restrita no intervalo de $[0,1]$, para a qual se adotou como limites inferior, médio e superior nos valores de 0, 0,5 e 1,0, respectivamente. Os cálculos e gráficos foram elaborados utilizando-se o programa Statistica V.6¹⁹.

Dietas	Proporções das variáveis na formulação		
	TCM	Fibra	Cálcio
1	1,00	0,00	0,00
2	0,00	1,00	0,00
3	0,00	0,00	1,00
4	0,50	0,50	0,00
5	0,50	0,00	0,50
6	0,00	0,50	0,50
7	0,33	0,33	0,33

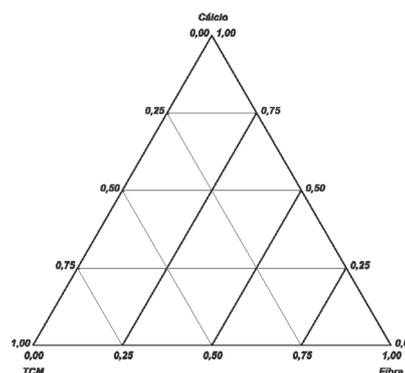


Figura 1. Delineamento “centróide-simplex”

RESULTADOS

Porcentagem de magnésio dialisado (%MgD)

Os resultados de porcentagem de magnésio dialisado obtidos pelo método *in vitro* de acordo com o delineamento experimental estão mostrados na Tabela 3.

Para a avaliação do modelo do magnésio dialisado, \hat{y} “porcentagem de magnésio dialisado” foi obtido o modelo cúbico especial de acordo com a Equação 1:

$$\hat{y} = 9,30x_1 + 2,83x_2 + 11,00x_3 + 162,52x_1x_2x_3 \quad (1)$$

(0,84) (0,84) (0,83) (34,46)

Nas Tabelas 4 e 3S podem ser observados os coeficientes obtidos pela análise de variância e de regressão, ajustados pelos dados experimentais, para a porcentagem de magnésio dialisado. Na análise de variância podem ser observados os valores de F para a regressão e a não significância estatística para a falta de ajuste, mostrando a adequação do modelo empírico para a resposta avalia-

Tabela 3. Valores da porcentagem de magnésio dialisado (%MgD) e do zinco dialisado (%ZnD) obtidos pela aplicabilidade do método *in vitro*

Dietas	TCM	Fibra	Cálcio	Média (%MgD)	Média (%ZnD)
1	1	0	0	3,60 (1,00)	1,02 (0,12)
2	0	1	0	11,05 (2,22)	21,30 (3,50)
3	0	0	1	9,04 (0,10)	19,88 (3,80)
4	0,5	0,5	0	5,80 (0,69)	3,70 (1,65)
5	0	0,5	0,5	11,05 (1,30)	1,40 (0,30)
6	0,5	0	0,5	5,38 ^(*) (0,06)	2,13 (0,50)
7	0,33	0,33	0,33	13,27 ^(*) (2,21)	1,02 (0,07)

n=3; ^(*) n=2; () Valores de Desvio Padrão

Tabela 4. Análise de variância do modelo cúbico especial ajustado pelos dados experimentais para o magnésio

Causas de variação	G.L. ¹	S.Q. ²	Q.M. ³	F ⁴
Regressão	3	188,90	62,96	21,60(**)
Resíduo	15	43,70	2,91	
Falta de ajuste	3	9,08	3,03	1,05 (ns)
Erro puro	12	34,60	2,90	
% da Variação explicada	77,50	-	-	-
% da Variação explicável	81,20	-	-	-

(**) significativo a nível de 95% de probabilidade ($p < 0,01$); (ns) não significativo a nível de 95% de probabilidade ($p < 0,01$); ¹G.L. = Graus de Liberdade; ²S.Q. = Soma Quadrática da Média; ³Q.M. = Média Quadrática; ⁴F = teste de distribuição F

da. Os coeficientes de regressão apresentaram valores de $b^*_1x_1$, $b^*_2x_2$, $b^*_3x_3$ e $b^*_{123}x_1x_2x_3$ onde $b^* > 0$, o que significou um sinergismo entre as variáveis selecionadas e a resposta avaliada, mostrando uma combinação entre os nutrientes agregados e a importância da interação terciária.

A Figura 1S apresenta as curvas de nível que representam os contornos obtidos para a resposta $\hat{y}(x)$ porcentagem de magnésio dialisado para as variáveis (x_1, x_2, x_3), no qual observa-se que os valores de $\hat{y}(x)$ estão associados aos triacilgliceróis de cadeia média, fibra, cálcio e a interação terciária, que representam as combinações entre os três nutrientes, típicas de um modelo cúbico especial.

A Figura 2S apresenta a otimização do modelo cúbico especial ajustado pelos dados experimentais, na busca da melhor resposta, que é feita pela função de desejabilidade, que está entre a faixa de aceitabilidade [0;1], e a resposta a ser otimizada, que são os valores mínimos e máximos das quantidades dos nutrientes que foram utilizados no delineamento experimental.

A Tabela 5 mostra a formulação entre a dieta experimental, utilizada no delineamento experimental, em comparação com a formulação da dieta otimizada para os três nutrientes TCM/Fibra/Cálcio, visando a maximização da porcentagem de magnésio dialisado.

Tabela 5. Alimentação enteral: dieta experimental e a otimizada para a porcentagem do magnésio dialisado (%MgD) para alguns nutrientes

Ingredientes	Dieta experimental	otimizada
Proteína (g)	31,0	31,0
Carboidrato (g)	138,0	143,3
Fibra (g)	10,0	4,3
Óleo de milho (g)	12,5	11,4
Óleo de canola (g)	18,0	18,0
TCM (g)	4,5	5,6
Lecitina (g)	3,0	3,0
Cálcio (mg)	400,0	336,0
Ferro (mg)	10,0	10,0
Zinco (mg)	3,6	3,60
Magnésio (mg)	115,3	115,3
Vitamina C (mg)	50,0	50,0
Total de dieta (g)	1000,0	1000,0

Porcentagem de zinco dialisado (%ZnD)

Os resultados da Tabela 3 mostram as respostas obtidas para o zinco \hat{y} “porcentagem de zinco dialisado” pela aplicação do método

in vitro que é uma porcentagem do zinco total (3,60 mg/L) presente nas dietas de todos os ensaios experimentais.

Uma equação polinomial quadrática foi desenvolvida, e verificada a não significância da “falta de ajuste” $p > (0,05)$ e o valor de F para a adequação do modelo (Tabela 6). Os coeficientes de regressão apresentaram valores de $b^*_1x_1$, $b^*_2x_2$, $b^*_3x_3$ onde $b^* > 0$, o que significou um sinergismo entre as variáveis e a resposta, e as interações binárias foram estatisticamente significativas com valores de $b^*_{12}x_1x_2$, $b^*_{13}x_1x_3$, $b^*_{23}x_2x_3$ onde $b^* < 0$, o que apresentou um antagonismo entre as variáveis e a resposta (Tabela 4S). Essas etapas foram importantes para se concluir que, de fato, o modelo quadrático ajustado pelos dados experimentais foi o mais adequado para a avaliação da resposta, como mostra a Equação 2.

$$\hat{y} = 21,13x_1 + 19,70x_2 + 0,80x_3 - 73,35x_1x_2 - 26,32x_1x_3 - 29,76x_2x_3$$

$$(1,24) \quad (1,24) \quad (1,24) \quad (5,73) \quad (5,73) \quad (5,73) \quad (2)$$

Tabela 6. Análise de variância do modelo quadrático ajustado pelos dados experimentais para o zinco

Causas de variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	5	1513,50	302,70	64,34 (**)
Resíduo	15	70,56	4,70	
Falta de ajuste	1	11,33	11,33	2,68 (ns)
Erro puro	14	59,23	4,23	
% da Variação explicada	94,06	-	-	-
% da Variação explicável	95,55	-	-	-

(**) significativo a nível de 95% de probabilidade ($p < 0,01$); (ns) não significativo a nível de 95% de probabilidade ($p < 0,01$); ¹G.L. = Graus de Liberdade; ²S.Q. = Soma Quadrática da Média; ³Q.M. = Média Quadrática; ⁴F = teste de distribuição F

A Figura 3S apresenta as curvas de contorno obtidas para a resposta $w(x)$ porcentagem de zinco dialisado para as 3 variáveis (x_1, x_2, x_3), nas quais se observa que os maiores valores de $\hat{y}(x)$ estão associados aos valores de TCM e de fibra, porém, todas as interações binárias foram negativas de acordo com os coeficientes mostrados na Equação 2.

A Figura 4S mostra a otimização para o zinco dialisado e o caminho dos valores preditivos da função de desejabilidade para a resposta onde os valores de $\hat{y}(x)$ estão associados aos triacilgliceróis de cadeia média, prejudicando o desenvolvimento de uma formulação no que se refere à plausibilidade biológica.

DISCUSSÃO

Todos os modelos de regressão (linear, quadrático e cúbico especial) para os valores de magnésio e de zinco dialisado mostraram-se altamente significativos ($p < 0,05$). Portanto, para todos os modelos rejeitamos a hipótese de nulidade ($H_0 = \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0$), demonstrando a dependência das respostas na proporção dos nutrientes estudados, o triacilglicerídeo de cadeia média, a fibra e o cálcio nas misturas elaboradas no delineamento experimental. Para verificação da adequação do modelo para a resposta magnésio dialisado foi determinante o valor de F calculado cerca de 7 vezes maior que o F tabelado ($F_{3,15}=3,29$) e não houve evidência de falta de ajuste ($F_{3,12} = 3,49$) para um nível de 95% de significância. Para verificação da adequação do modelo empírico para a resposta zinco dialisado foi determinante o valor de F calculado maior que o F

tabelado ($F_{5,15}=2,90$) e não houve evidência de falta de ajuste ($F_{1,14}=4,60$) para um nível de 95% de significância^{15,17}.

Para o estudo das interações entre os nutrientes selecionados e a disponibilidade de magnésio e de zinco na fórmula de alimentação enteral é importante ressaltar que foi fundamental o isolamento do efeito da variável estudada com relação a todos os nutrientes contidos nela, porque delimita a região máxima de contraste para os nutrientes que foram modificados na dieta experimental. Caso contrário, erros aleatórios podem ser confundidos com os valores dos efeitos e nenhuma função conseguirá descrever a relação entre o fator selecionado e a resposta avaliada¹⁵.

Os efeitos sinérgicos das variáveis selecionadas e da interação terciária, na disponibilidade de magnésio, foram mostrados pelo modelo matemático, em que houve diferença estatisticamente significativa a nível de 5%, sendo que a variável que apresentou o efeito mais pronunciado do aproveitamento do mineral na formulação para prever a biodisponibilidade de magnésio foi a da interação entre os três nutrientes, TCM/Fibra/Cálcio.

Os TCMs quando ministrados em dietas enterais, para pacientes no período pós-operatório, reduzem significativamente o risco de complicações no trato gastrointestinal e de infecções, por modularem a produção de eicosanóides antiinflamatórios, e riscos de problemas renais e hepáticos, por auxiliarem no metabolismo de lipídeos²⁰.

Esses lipídeos tendem a aumentar a absorção de nutrientes no intestino delgado, por não sofrerem a ação da lipase digestiva e por sua interação com as microvilosidades da borda em escova, das células do enterócito, mecanismos observados tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo* com humanos. Sua eficácia faz com que pacientes submetidos à alimentação enteral que contenha o TCM na formulação apresentem maior tolerância à alimentação, menor complicação no trato gastrointestinal e melhor absorção de lipídeos, em consequência de uma ação metabólica mais efetiva do organismo desses pacientes^{21,22}. Devido às propriedades fisiológicas dos TCMs, é altamente interessante mantê-lo nas dietas enterais²¹⁻²³.

A ingestão de fibras solúveis, como a goma guar, pode influenciar nos processos de motilidade, secreções gástricas e intestinais uma vez que aumentam a viscosidade do bolo alimentar, tornando a absorção mais lenta. Elas aumentam a tolerância à glicose, reduzindo a elevação da glicemia pós-prandial e também reduzem os níveis plasmáticos de LDL-colesterol e colesterol total. Um dos possíveis mecanismos é que as fibras reduzem a absorção de ácidos biliares devido à ligação dos mesmos com a fibra, no lúmen intestinal, reduzindo os níveis de lipídeos séricos^{20,23}. Portanto, em pessoas que são submetidas à alimentação enteral como fonte de nutrientes, a fibra solúvel torna-se mais atuante no organismo²¹⁻²³.

Em um estudo de metanálise, em que foi avaliada a utilização das fibras em fórmulas de alimentação enteral, mostrou-se que houve redução do tempo de internação hospitalar em pacientes transplantados de fígado e de pacientes com intervenção cirúrgica abdominal. Para os casos de diarreia e da infecção, em que foi empregada a fibra na alimentação, foi observado um controle nos pacientes transplantados de fígado, intervenção cirúrgica abdominal e com íleo paralítico, em razão de um benefício no quadro clínico dos pacientes²⁴.

A forma química dos minerais e fibras contidas em alimentos ou em dietas, principalmente na presença de oxalatos e fitatos, impede a absorção de ferro, zinco, cobre e cálcio. Por isso, em dietas enterais, existe a preocupação de serem adicionados substratos que não venham a impedir a biodisponibilidade de nutrientes, levando pacientes à desnutrição de minerais essenciais para as funções metabólicas do organismo humano²⁵⁻²⁷.

Isso pode interferir em outros minerais e provocar deficiências múltiplas nos indivíduos. A deficiência de magnésio aumenta a absorção e a concentração de ferro em vários tecidos do organismo,

possibilitando a ação de mecanismos que aumentem a fragilidade e a destruição dos eritrócitos. Anemias são diagnosticadas em indivíduos, devido à deficiência de magnésio, mostrando um efeito mascarado na deficiência do ferro²⁸. Por outro lado, ao se conduzir-se um estudo de associação entre a presença de anemia ou não em indivíduos adultos hospitalizados, de ambos os sexos, e com diagnóstico de cardiopatia descompensada, observou-se que houve um aumento estatisticamente significativo da mortalidade em indivíduos anêmicos, principalmente em homens, mostrando que a presença de anemia pode ser relevante para o indivíduo com cardiopatia²⁹.

Segundo vários autores, há diversos fatores presentes nos alimentos que podem interferir negativamente na absorção de magnésio pelo organismo, por exemplo, cálcio, fibras e fitatos. As condições fisiológicas dos indivíduos, a má condição absorptiva do aparelho digestório na presença de patologias que levam à má absorção de nutrientes pelo indivíduo, problemas na região do duodeno e intestino delgado são fatores que interagem com a disponibilidade de nutrientes²⁸⁻³⁰. Por isso, são importantes estudos que sejam capazes de medir esses efeitos de interação e quantificar os nutrientes que compõem uma formulação.

Um outro nutriente importante para a disponibilidade de magnésio foi o cálcio. Como se sabe, esses dois nutrientes são dose-dependentes e quantidades elevadas de ingestão de cálcio tendem a diminuir o aproveitamento de magnésio. Porém, junto com o cálcio, o magnésio participa da contração muscular e coagulação sanguínea, processos fisiológicos dependentes da presença do cálcio. A interação dinâmica entre dois minerais auxilia a regulação da pressão sanguínea e processos funcionais do fígado. Também auxilia na prevenção da cárie dentária, interagindo com o cálcio para sua melhor fixação nos dentes³⁰⁻³².

Gaméz *et al.*³³, ao avaliarem as concentrações de magnésio e cálcio séricos em idosos institucionalizados, concluíram que houve correlação positiva estatisticamente significativa nas quantidades de magnésio e fibras, ferro, fósforo e cálcio presentes nas dietas consumidas pelos idosos. Isso implica dizer que o aumento da ingestão de magnésio na dieta é dose-dependente com relação aos nutrientes. A correlação positiva com o cálcio sugeriu uma regulação homeostática similar entre cálcio e magnésio.

Hunt e Johnson³⁴ ao avaliarem o consumo de magnésio em homens e mulheres em comparação aos valores de recomendação de magnésio pelas DRIs, através do balanço metabólico do mineral, concluíram que a estimativa de magnésio pode estar aumentada, devido à falta de avaliação da interação entre os alimentos nas dietas.

No que se refere à otimização da dieta que foi desenvolvida neste trabalho, buscou-se uma resposta que fosse compatível com as explicações fisiológicas, com objetivo de se maximizar o magnésio. Villarroel e Hazbun³⁵ desenvolveram uma mistura de semente de linhaça em pó sabor coco otimizado para ômega 3, empregando a metodologia de superfície de resposta. Os resultados mostraram que foi possível otimizar as propriedades funcionais do alimento, sendo permitida a sua utilização em fórmulas de alimentos em geral, porque visa a substituição da porcentagem total de gordura adicionada nos alimentos, o que pode ser benéfico para obesos, cardiopatas, hipertensos e diabéticos em fórmulas elaboradas para grupos específicos.

Uma ferramenta possível para mensurar essas interações quando presentes é a Metodologia de Superfície de Resposta e pode ser citado como exemplo os pesquisadores que se vêem frente a tomadas de decisões em programas de combate a carências nutricionais, onde os mesmos ressaltam a importância de se conhecer as interações entre os nutrientes que compõem um alimento³⁶.

Em uma avaliação para o zinco dialisado na formulação, pode-se observar pelos dados experimentais que as variáveis selecionadas, para aplicação do delineamento experimental, não foram adequa-

das. Isso pode ser mostrado pelos contornos das curvas de nível no qual a resposta não definiu uma região de maximização. Isso também pode ser observado pelo antagonismo das interações binárias que mesmo estatisticamente significativas mostraram que as variáveis selecionadas foram prejudiciais para a disponibilidade do mineral na formulação.

Ao verificarmos a otimização da formulação pode-se concluir que apenas uma das variáveis, o TCM, foi responsável pela maximização da resposta, confirmando que as variáveis TCM e fibra se mostraram competitivas entre elas na formulação, não sendo possível desenhar uma otimização que mostrasse um ajuste na proporção das mesmas na formulação.

O emprego da modelagem matemática e de processos de otimização de formulações alimentícias pode ser um importante diferencial para avaliação da qualidade nutricional de alimentos e dietas para diversos fins. A facilidade de avaliação multifatorial, usando técnicas de modelagem matemática, amplia a gama de conhecimentos para o pesquisador porque fornece ferramentas capazes de correlacionar múltiplos fatores, que no caso da nutrição e alimentação inclui os hábitos alimentares dos indivíduos, as quantidades de nutrientes presentes nas dietas e alimentos, fatores econômicos e culturais das populações de estudo, agricultura local e favorecimento climático para a oferta de alimentos, entre outros³⁷.

A utilização do delineamento experimental baseado na metodologia de superfície de resposta para misturas foi abrangente e possibilitou a varredura de toda a região estudada na busca da melhor formulação possível, mostrando que os resultados obtidos estão de acordo com a literatura, podendo ser uma ferramenta importante a ser utilizada na terapia nutricional.

O seu emprego em futuras formulações de dietas enterais, à medida que se busca esclarecer as possíveis interações de nutrientes em uma formulação, visando a melhoria da qualidade e da eficiência da mesma na prática clínica, pode direcionar o tratamento de doenças, pois possibilita o fornecimento de nutrientes que possam comprovadamente auxiliar nas funções metabólicas dos indivíduos submetidos ao aporte nutricional de uma alimentação enteral.

CONCLUSÃO

A dieta enteral otimizada para maximização do magnésio dialisado foi a de 33% de triacilglicerídeos de cadeia média, 25% de fibra e 42% de cálcio na formulação, resultando em um produto de qualidade para a integridade do sistema digestório, devido à presença da fibra solúvel e suas respectivas funções fisiológicas já estabelecidas. A interação terciária TCM/fibra/cálcio mostrou-se importante para a dialisabilidade do magnésio, devido ao sinergismo observado com a resposta avaliada, indicando que esses três nutrientes presentes em condições ideais podem favorecer a absorção do mineral e ainda propiciar um avanço significativo na elaboração de dietas enterais específicas quando se visa minimizar a deficiência do mineral.

A avaliação da formulação para o zinco dialisado mostrou que houve uma competição entre o TCM e a fibra para a otimização do mineral prejudicando uma formulação que pudesse ser definida para o mineral devido a problemas de plausibilidade biológica, o que caracterizou a necessidade de mais estudos para adequação do mineral em fórmulas enterais.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, ao Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental e ao Laboratório de Minerais, pela possibilidade de realização desse trabalho.

MATERIAL SUPLEMENTAR

As Tabelas e Figuras identificadas como S ao longo do texto estão disponíveis gratuitamente em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF.

REFERENCIAS

- Caballero, B.; *Arch. Latinoam. Nutr.* **1988**, *38*, 656.
- Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press: Washington, 2001.
- Harvey, L.; *J. Nutr.* **2001**, *31*, 179.
- Sanchez-Morito, N.; Planells, E.; Aranda, P.; Llopis, J.; *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *18*, 475.
- Whittaker, P.; *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *68*, 442S.
- Schaafsma, G.; *Eur. J. Clin. Nutr.* **1997**, *51*, 413.
- Mariotti, F.; Pueyo, M.; Tomé, D.; Benamouzig, R.; *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *74*, 487.
- Murray, S. M.; Patil, A. R.; Fahey, G. C.; Merchen, N. R.; Wolf, B. W.; Lai, C. S.; Garleb, K. A.; *Food Chem. Toxicol.* **1999**, *37*, 47.
- Spapen, H.; van Malderen, D. C.; Suys, O. E.; Huyghens, L.; *Clin. Nutr.* **2001**, *20*, 301.
- Claye, S. S.; Idouraine, A.; Weber, C. W.; *Food Chem.* **1998**, *61*, 333.
- Association of Official Analytical Chemists, AOAC; *Official Methods of Analysis*, Washington, 1995.
- Reeves, P. G.; Nielsen, F. H.; Fahey Jr., G. C.; *J. Nutr.* **1993**, *123*, 1939.
- Miller, D. D.; Schrickler, B. R.; Rasmussen, R. R.; van Campen, D.; *Am. J. Clin. Nutr.* **1981**, *34*, 2248.
- Luten, J.; Crews, H.; Flynn, A.; van Dael, P.; Kastenmayer, P.; Hurrell, R.; Deelstra, H.; *J. Sci. Food Agric.* **1996**, *72*, 415.
- Barros Netos, B.; Scarmínio, I. S.; Bruns, R. E.; *Como Fazer Experimentos – Pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria*, 2ª ed., Ed. UNICAMP: Campinas, 2001.
- Castro, I. A.; Tirapegui, J.; Silva, R. S. S. F.; *Nutr. Res.* **2000**, *20*, 1341.
- Cornell, J. A.; *Experiments with mixtures, designs, models and the analysis of mixture data*, 2ª ed.; John Wiley & Sons: Nova York, 1990.
- Reevinger, G.; Suich, R.; *J. Qual. Technol.* **1980**, *12*, 214.
- Statistica; *Data Analysis Software System*, Tulsa, USA, 1998.
- Tso, P.; Lee, T.; Demichele, S. J.; *Am. Physiol. Soc.* **1999**, 333.
- Czermichow, B.; Galluser, M.; Cui, S. Q.; Gossé, F.; Raul, F.; *Nutr. Res.* **1996**, *16*, 797.
- Braunschweig, C. L.; Levy, P.; Sheehan, P. M.; Wang, X.; *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *74*, 534.
- Noh, S. K.; Koo, S. I.; *J. Nutr. Biochem.* **2001**, *12*, 330.
- Yang, G.; Wu, X.; Zhou, Y.; *World J. Gastroenterol.* **2005**, *11*, 3935.
- Perales, S.; Barbera, R.; Lagarda, M. J.; Farre, R.; *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *86*, 971.
- Ma, G.; Jin, Y.; Plao, J.; Kok, F.; Guusje, B.; Jacobsen, E.; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 10285.
- Spapen, H.; van Malderen, D. C.; Suys, O. E.; Huyghens, L.; *Clin. Nutr.* **2001**, *20*, 301.
- Sanchez-Morito, N.; Planells, E.; Aranda, P.; Llopis, J.; *J. Nutr. Biochem.* **2000**, *11*, 103.
- Sales, A. L. F.; Villacorta, H.; Reis, L.; Mesquita, E. T.; *Arqu. Bras. Cardiol.* **2005**, 84.
- Pallarés, I. F.; Aliaga, I. L.; Barrionuevo, M.; Alférez, M. J.; Campos, M. S.; *Br. J. Nutr.* **1993**, *70*, 609.
- Monteiro, J. B. R.; Costa, N. M. B.; Esteves, E. A.; Milagres, K. H.; *Cienc. Tecnol. Aliment.* **2004**, *24*, 6.
- Sanchez-Morito, N.; Planells, E.; Aranda, P.; Llopis, J.; *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *18*, 475.
- Gámez, C.; Artacho, R.; Ruíz-Lopez, M. D.; Navarro, M.; Puerta, A.; López, M. C.; *Sci. Total Environ.* **1997**, *203*, 245.
- Hunt, C. D.; Johnson, L.; *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *84*, 843.
- Villarroel, M.; Pinno, L.; Hazbun, J.; *Arch. Latinoam. Nutr.* **2006**, *56*, 185.
- Penna, E. W.; Avendano, P.; Soto, D.; Bungler, A.; *Arch. Latinoam. Nutr.* **2003**, *53*, 1.
- Ferguson, E. L.; Darmon, N.; Fahmida, U.; Fitriyanti, S.; Harper, T. B.; Premachandra, I. M.; *J. Nutr.* **2006**, *136*, 2399.