

## Micronutrientes e sistema imunológico

### *Micronutrients, immunologic system and allergic diseases*

Roseli O. S. Sarni<sup>1</sup>, Fabíola I. S. Souza<sup>2</sup>, Renata R. Cocco<sup>2</sup>,  
Márcia C. Mallozi<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>3</sup>.

#### Resumo

**Objetivo:** A ingestão inadequada de alguns nutrientes pode estar associada a diferentes prejuízos na capacidade normal de defesa celular e/ou humoral, bem como na predisposição de doenças alérgicas. A presença de radicais livres parece ter papel relevante no desenvolvimento de doenças relacionadas ao sistema imunológico. Tendo em vista a elevada prevalência das deficiências de ferro, zinco e vitamina A em nosso meio, o objetivo dessa revisão foi abordar a relação entre a deficiência desses micronutrientes e o sistema imunológico.

**Fontes dos dados:** O estudo foi realizado com base em artigos relacionados à prevenção de doenças alérgicas em crianças, disponíveis nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO e LILACS nos últimos 10 anos, ou anteriores a esta data, mas relevantes do ponto de vista nutricional/epidemiológico.

**Síntese dos dados:** A deficiência de ferro, zinco e vitamina A pode levar a diversos prejuízos na função imunológica normal, incluindo defeitos nas respostas inata e adaptativa, redução na produção de interferon- $\alpha$  pelos leucócitos, diminuição na linhagem precursora de células B e prejuízo na resposta de células fagocitárias, entre outros. A presença de radicais livres, traduzindo um estado de estresse oxidativo, está relacionada com o desenvolvimento de doenças alérgicas crônicas, especialmente a asma.

**Conclusões:** A adequação nutricional de micronutrientes está intimamente relacionada ao bom funcionamento do sistema imunológico. Apesar de não haver evidências claras sobre os benefícios de uma dieta rica em antioxidantes sobre a prevenção de alergias, existem indícios de seu potencial papel protetor.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):08-13* micronutrientes, sistema imunológico, hipersensibilidade, estresse oxidativo, nutrição de grupos de risco.

#### Abstract

**Aim:** The inappropriate ingestion of some nutrients can be related to different damages on functional capacity of cellular or humoral defenses, as well as on the predisposition of allergic diseases. The presence of free radicals seems to be relevant on the development of immune system diseases. Due to the high prevalence of zinc, iron and vitamin A deficiencies in Brazil, the goal of this review is to approach the relationship between the lack of these micronutrients on immune system.

**Data source:** The study was conducted based on related articles about prevention of allergic diseases in infants, available on PUBMED, MEDLINE, SCIELO and LILACS databases in the last 10 years, or previous, but relevant regarding to nutritional or epidemiological point of view.

**Data synthesis:** Iron, zinc and vitamin A deficiency can lead to several damages on regular immune function, including defects on innate and adaptative responses, reduction of interferon  $\alpha$  by leucocytes and failure on phagocytes function. Free radicals, present in oxidative stress conditions, are related to the development of chronic allergic diseases, especially asthma.

**Conclusion:** Adequate ingestion of micronutrients is related to the good functioning of immune system. Although there are no clear evidences about benefits of a diet with high amounts of antioxidants, there are some signs of their potential protective role.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):08-13* micronutrients, immune system, hypersensitivity, oxidative stress, risk group nutrition.

1. Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, Médica e Pesquisadora Associada da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM; Professora Assistente da Disciplina de Pediatria da Fundação Faculdade de Medicina do ABC.
2. Mestre, pós graduanda (doutorado) e pesquisadora associada à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.
3. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM

Artigo submetido em 21.02.2010, aceito em 05.05.2010.

#### Introdução

A inter-relação entre nutrição e imunidade foi consolidada no início da década de 70 quando testes imunológicos foram inseridos no rol de componentes da avaliação do estado nutricional. Entre as alterações imunológicas relacionadas à desnutrição destacam-se: prejuízo na estrutura e

função do timo, redução na função das células T, redução em todos os componentes do sistema complemento (particularmente o C3 e o fator B), exceto o C4; comprometimento da fagocitose, da resposta citocínica, produção de anticorpos e afinidade antígeno-anticorpo<sup>1</sup>.

Outro aspecto relevante na relação entre nutrição e sistema imunológico diz respeito à complexa interação entre a ingestão inadequada de nutrientes, a exacerbação do estresse oxidativo e a ocorrência de processos infecciosos<sup>2</sup>. Os novos conceitos advindos da literatura, com respeito a essa tríade, têm trazido novas e intrigantes indagações. Para se começar a entendê-las, devem ser compreendidos os conceitos de radicais livres (RL), estresse oxidativo e defesas antioxidantes.

Os RL são caracterizados pela presença de elétrons não pareados na superfície. A presença de elétrons não pareados no átomo ou molécula aumenta a sua reatividade química. Os RL são: radical superóxido, peróxido de hidrogê-

nio, radical hidroxila e o óxido nítrico. São produzidos principalmente por eosinófilos, neutrófilos e células endoteliais. Os principais indutores de sua produção pelos neutrófilos são os microorganismos fagocitados. Assim, os RL tomam parte na destruição de microorganismos durante o processo de fagocitose e atuam como fatores de transcrição na sinalização intracelular, induzindo à apoptose. Um exemplo é a ativação do fator nuclear *kappa* B, induzida pelo peróxido de hidrogênio e bloqueada por vários antioxidantes, incluindo a vitamina E. Quanto aos eventos adversos, sua produção tem sido implicada na carcinogênese, na progressão de doenças cardiovasculares, na patogênese da sepse, em complicações do diabetes mellitus, disfunções cognitivas associadas ao envelhecimento e também na isquemia tecidual seguida de reperfusão que ocorre, por exemplo, em procedimentos cirúrgicos<sup>2</sup>.

Aos efeitos nocivos das reações de oxidação induzidas pelos RL e capazes de lesar as estruturas dos sistemas biológicos dá-se o nome de estresse oxidativo. Pode resultar do excesso na produção oxidante ou da depleção das defesas antioxidantes. Tais defesas são constituídas por ácidos graxos poliinsaturados de cadeias longas, substâncias hidrossolúveis e enzimas e derivam principalmente da dieta, como no caso das vitaminas E, C, carotenóides, e dos elementos-traço zinco, cobre e selênio. Outros componentes importantes da defesa antioxidante são as enzimas: superóxido-dismutase (dependente de cobre, zinco e manganês), glutathione peroxidase (dependente de selênio) e catalase. Além de suprimirem o componente inflamatório, os antioxidantes podem estimular a resposta imunológica celular, ocorrendo o inverso quando as defesas antioxidantes estão diminuídas<sup>3</sup>.

No final da década de 1980, Golden & Ramdath (1987)<sup>4</sup> postularam que nas formas clínicas de desnutrição, tipo *kwashiorkor*, haveria desequilíbrio entre a produção de RL e sua eliminação<sup>5</sup>. Esse desequilíbrio seria explicado pela diminuição das defesas antioxidantes e foi relatado em várias publicações. O aumento de RL circulantes nas formas graves de DEP desencadearia um aumento na permeabilidade endotelial possibilitando a formação do edema. Além do mais, apesar do efeito benéfico do estresse oxidativo em situações de infecção, o mesmo passa a ser prejudicial quando a inflamação torna-se sistêmica, como na sepse, em que o descontrole na produção de RL pode ocasionar lesões à distância. Assim, na desnutrição, o comprometimento na função imune aliado à exacerbação do estresse oxidativo podem contribuir para a ocorrência de processos infecciosos sistêmicos e graves o que eleva sobremaneira a morbimortalidade.

Além da desnutrição energético protéica (DEP), outras carências nutricionais, de maneira isolada ou combinada, podem interferir na função imunológica. Tendo em vista a elevada prevalência das deficiências de ferro, zinco e vitamina A em nosso meio, o objetivo dessa revisão foi abordar a relação entre a deficiência desses micronutrientes e o sistema imunológico.

### Ferro

A deficiência de ferro é a carência nutricional mais prevalente no mundo, afetando principalmente crianças em idade precoce e gestantes. A carência, além de muito prevalente, persiste ao longo das décadas e é capaz de ocasionar efeitos negativos e potencialmente irreversíveis no desenvolvimento<sup>6</sup>. No Brasil, revisão sistemática recente avaliando a prevalência de anemia apontou para dados medianos de 53%, principalmente em menores de 2 anos<sup>7</sup>.

O ferro é componente de várias proteínas, incluindo enzimas, citocromos, mioglobina e hemoglobina. As melhores fontes deste mineral, por possuírem maior proporção de ferro heme, são as carnes, principalmente as vermelhas e vísceras (fígado, rim e coração). A recomendação de ferro

para crianças (RDA – *recommended dietary allowance*) é de 11 mg/dia para lactentes entre 7 e 12 meses, 7 mg/dia entre 1 a 3 anos, 10 mg/dia entre 4 a 8 anos, 8 mg/dia entre 8 e 13 anos, sendo entre 14 e 18 anos de 11 mg/dia para meninos e 15 mg/dia para meninas. O leite humano (LH) apresenta em média 0,5 mg/litro, com elevada biodisponibilidade. Ao longo da lactação, ocorre redução fisiológica no conteúdo de ferro no LH, atingindo concentrações de 0,35 mg/litro, por volta do quinto mês. Nesta fase, cerca de 70% das necessidades de ferro deveriam ser supridas pela alimentação complementar rica em alimentos fonte de ferro<sup>8</sup>.

Estudo recente desenvolvido por Lozoff *et al.*<sup>9</sup> enfatizou que a deficiência de ferro, com ou sem anemia, pode causar sérias repercussões no desenvolvimento, resultando em elevação na morbimortalidade, prejuízos no desenvolvimento motor e neurofisiológico, além de afetar globalmente o desenvolvimento cognitivo e emocional da criança.

Em relação à função imunológica, vários estudos têm associado a deficiência de ferro a defeitos tanto na resposta adaptativa quanto na resposta inata do indivíduo<sup>10,11</sup>. Os defeitos na resposta adaptativa incluem a redução da proliferação, diferenciação e do número células T, bem como redução da produção de citocinas por essas células. Já os defeitos na resposta inata incluem a redução da capacidade fagocitária dos neutrófilos, provavelmente devido à baixa atividade da mieloperoxidase e falhas na atividade das células *natural killer* (NK).

Entretanto, há controvérsias sobre a participação da deficiência de ferro na imunocompetência do indivíduo. Alguns autores defendem que a deficiência de ferro predis põe o indivíduo a infecções, enquanto outros sugerem proteção contra microorganismos. A incidência de malária, por exemplo, é significativamente menor em crianças deficientes de ferro<sup>12,13</sup>.

No Brasil, devido às altas prevalências de anemia carencial ferropriva, especialmente em lactentes, preconiza-se a suplementação universal profilática (Quadro 1), aliada a oferta de alimentos ricos ou fortificados com ferro. Desde junho de 2004, as farinhas de trigo e milho devem ser fortificadas no Brasil, segundo resolução do Ministério da Saúde, com 4,2 mg de ferro e 150 microgramas de ácido fólico por 100g de farinha.

### Zinco

A essencialidade do zinco para a vida foi descoberta no século XIX e foi definida no início do século XX por Prasad *et al.*<sup>15</sup>. O zinco é essencial para o crescimento, desenvolvimento e função imunológica. Suas funções biológicas podem ser divididas em catalíticas, estruturais e regulatórias. Mais de 100 enzimas são dependentes do zinco como catalisador, entre elas, álcool desidrogenase, fosfatase alcalina e RNA polimerases. É essencial, também, para a estrutura de certas proteínas envolvidas na expressão gênica influenciando a apoptose e a atividade da proteína C quinase. Como função estrutural ele participa como parte integrante de enzimas antioxidantes como a cobre-zinco-superóxido dismutase.

Mais de 85% do zinco corporal total encontra-se no músculo esquelético e osso e, apenas 0,1% circulam no plasma<sup>15</sup>.

Há relação entre o zinco e as células do sistema imunológico, incluindo atividade de células T auxiliaadoras, desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos, hipersensibilidade retardada, proliferação de linfócitos T, produção de interleucina (IL)-2 e apoptose de células de linhagens mieloide e linfóide. A presença de 5'NT (ecto-5'-nucleotidase) na membrana celular depende de zinco; esta enzima está presente nas subpopulações de linfócitos T e B com maior expressão nos linfócitos T CD8 +. Um efeito observado na deficiência de zinco é a redução na produção de citocinas

como o interferon- $\alpha$  pelos leucócitos<sup>16,17</sup>. A timulina, cuja atividade biológica depende de zinco, é importante para a maturação e diferenciação de linfócitos T<sup>18,19</sup>.

Alguns autores descrevem em crianças desnutridas graves a importância da chamada recuperação imunológica, às custas da suplementação de micronutrientes envolvidos na função imunológica, especialmente o zinco. A suplementação abrevia o tempo de internação, recorrência de

processos infecciosos e, conseqüentemente, reduz o tempo de recuperação do estado nutricional<sup>20</sup>. Outro aspecto importante, evidenciado em animais de experimentação, que pode estar relacionado à deficiência de zinco associada à desnutrição, é a redução na produção de imunoglobulinas E com reflexo na redução da resposta vascular do trato gastrointestinal<sup>21</sup>.

**Quadro 1** - Suplementação profilática universal de ferro para lactentes<sup>14</sup>

Situação	Recomendação
Recém-nascidos a termo, de peso adequado para a idade gestacional em aleitamento materno	1 mg de ferro elementar/kg peso/dia a partir do 6º mês (ou da introdução de outros alimentos) até 24º mês de vida
Recém-nascidos a termo, de peso adequado para a idade gestacional, em uso de 500 ml de fórmula infantil	Não recomendado
Recém-nascidos pré-termo e recém-nascidos de baixo peso até 1.500 g, a partir do 30º dia de vida.	2 mg/kg peso/dia, durante um ano. Após este prazo, 1 mg/kg/dia mais um ano
Recém-nascidos pré-termo com peso entre 1.500 e 1.000 g	3 mg/kg peso/dia durante um ano e posteriormente 1 mg/kg/dia mais um ano
Recém-nascidos pré-termo com peso menor que 1.000g	4 mg/kg/peso durante um ano e posteriormente 1 mg/kg/dia mais um ano

Em camundongos com dieta deficiente de zinco, a composição da medula óssea parece ser significativamente alterada. A proporção de células da linhagem eritróide dentro das células nucleadas da medula óssea está reduzida naqueles com deficiência grave. Essas perdas indicam uma eritropoiese alterada e explicam a anemia associada à deficiência de zinco em humanos. Esses dados indicam que a deficiência de zinco em humanos e animais pode alterar a produção de células vermelhas na medula<sup>22</sup>.

A deficiência de zinco provoca, ainda, alterações profundas no processo linfopoiético da medula óssea em camundongos por causar perda importante na proporção das "small nucleated cells", que englobam grande número de células linfóides em desenvolvimento e, em particular, perda na linhagem precursora de células B. A deficiência de zinco tem profundo efeito nessas células, principalmente nas células B que se encontram no estágio inicial de maturação (que incluem as células pró e pré-B)<sup>18,22</sup>.

Apesar de a apoptose parecer ser a principal causa de depleção de células B durante deficiência de zinco, outras duas possibilidades devem ser consideradas: 1) redução na taxa de produção das células B e 2) interrupção no ciclo celular dos precursores das células B. No primeiro caso, a deficiência de zinco poderia alterar as atividades de uma ou mais enzimas dependentes de zinco de tal forma que a progressão do ciclo celular fique mais lento. No segundo caso, a deficiência do zinco, em combinação com a elevação inicial dos corticosteróides séricos, poderia bloquear o ciclo celular<sup>18,23,24</sup>.

Estima-se que a deficiência de zinco, comumente associada à desnutrição protéico-energética, tenha elevada prevalência em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil<sup>14</sup>, acentuando-se em populações sem acesso ao alimento de origem animal, principalmente carnes vermelhas, melhor fonte biodisponível de zinco. Atualmente acredita-se que a ingestão deficiente de zinco atinge mundialmente cifras superiores a 20,5%<sup>24</sup>.

As manifestações clínicas decorrentes da deficiência de zinco podem variar desde quadros leves com aumento da suscetibilidade a infecções, redução do peso corporal e massa muscular e dos níveis de testosterona com oligospermia até quadros graves (acrodermatite enteropática-like) com dermatite bolhosa pustular, dermatite acro-orifi-

cial, desordens emocionais (irritabilidade, letargia e depressão), lesões orais, alopecia, anorexia e comprometimento importante do crescimento<sup>25</sup>.

O requerimento diário de zinco varia de acordo com a idade do indivíduo e está ilustrado na tabela 1. O controle dos níveis internos deste mineral é tão eficiente que praticamente não existe toxicidade relacionada a ele e seus principais mecanismos de regulação são a absorção e excreção intestinal.

**Tabela 1** - Necessidade diária de zinco, de acordo com a idade.

Idade	Necessidade de zinco
0-6 meses	2,0 mg
7 - 12 meses	3,0 mg
1 - 3 anos	3,0 mg
4 - 8 anos	5,0 mg
9 - 13 anos	8,0 mg
14 - 18 anos (meninas)	9,0 mg
14 - 18 anos (meninos)	11,0 mg

Fonte: *Dietary References Intakes*, 2000.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, para o diagnóstico de deficiência, o nível plasmático é considerado um indicador inadequado, tendo em vista que o organismo tenta manter valores normais durante a deficiência. O zinco plasmático altera-se apenas em situações graves de depleção aguda. A concentração plasmática considerada normal é superior a 70  $\mu\text{g/dL}$ <sup>26</sup>.

O zinco nos eritrócitos é um parâmetro de estado nutricional relacionado ao zinco que reflete melhor os estados de ingestão crônica deficiente ou marginal. O valor de normalidade é de 42,2 + 5,5  $\mu\text{g Zn/g}$  de hemoglobina. Na deficiência ocorre também diminuição da atividade de algumas enzimas como anidrase carbônica, fosfatase alcalina e carboxipeptidases<sup>26</sup>.

As estratégias de intervenção adotadas na deficiência de zinco permealiam a educação nutricional, suplementação e fortificação de alimentos. Outras estratégias mais recentes envolvem a biofortificação e a redução do conteúdo de fitatos em alimentos vegetais.

Indica-se a suplementação terapêutica de zinco em duas situações bem definidas pela Organização Mundial da Saúde: diarreia aguda e na desnutrição grave. Na diarreia agu-

da a recomendação é de 20 mg de zinco elementar/dia (crianças acima de 6 meses) e 10 mg de zinco elementar/dia (crianças abaixo de 6 meses) por 10 a 14 dias, com impacto no risco de recorrência próxima (em 2 a 3 meses) e na gravidade do quadro. As formulações sugeridas pela OMS para suplementação são: sulfato, acetato ou gluconato de zinco<sup>27</sup>.

Em relação à desnutrição grave em crianças hospitalizadas, a OMS preconiza a administração de um suplemento vitamínico-mineral composto de: ácido fólico (5 mg no primeiro dia e depois 1 mg/dia), zinco como acetato, sulfato ou gluconato (2 mg Zn elementar/kg/dia, máximo 20 mg/dia), cobre (0,3 mg/kg/dia, máximo 3 mg/dia) e ao iniciar ganho ponderal, ferro (3 mg de ferro elementar/kg/dia)<sup>27</sup>.

### Vitamina A

A vitamina A pré-formada (retinol) é encontrada naturalmente em alimentos de origem animal, enquanto os carotenóides, os quais são convertidos em vitamina A no organismo, são presentes em óleos, frutas e vegetais. As principais fontes de retinol são fígado, leite e derivados e peixe. As recomendações nutricionais (RDA) para vitamina A são: 300 µg ER/dia entre 1 a 3 anos de idade, 400 µg ER/dia entre 4 a 8 anos de idade, 600 µg ER/dia entre 9 e 13 anos de idade e de 900 e 700 µg ER/dia entre 14 e 18 anos de idade para meninos e meninas, respectivamente<sup>28</sup>.

A vitamina A desempenha várias funções, sendo importante para a visão normal, expressão gênica, reprodução, desenvolvimento embrionário, diferenciação tissular, defesa antioxidante e função imunológica<sup>29</sup>.

Em relação ao sistema imunológico, a vitamina A modula a resposta de células fagocitárias, estimulando a fagocitose, a ativação da citotoxicidade mediada por células e o aumento na resposta de tímócitos a mitógenos específicos, aparentemente por aumentar a expressão de receptores de IL-2 em suas células precursoras<sup>29</sup>.

O ácido retinoico proporciona liberação seletiva de IL-1 por monócitos do sangue periférico de seres humanos. Adicionalmente, aumenta a porcentagem de células linfóides que expressam marcadores de superfície de linfócitos T auxiliares, enquanto o β-caroteno aumenta a porcentagem de células linfóides com expressão de marcadores de células NK, o que sugere uma atuação diferenciada dos vários retinóides na imunidade celular específica<sup>29</sup>.

A deficiência de vitamina A está associada à redução da atividade de células NK e a habilidade de células esplênicas em produzir interferon após o estímulo de mitógenos. Adicionalmente, essa deficiência associa-se a redução da produção de anticorpos contra polissacarídeos bacterianos e antígenos protéicos em estudos experimentais e à piora do controle da infecção por micobacteriose e esquistossomose em seres humanos<sup>29</sup>.

Estudos recentes têm implicado o ácido retinóico (AR) em funções importantes dos linfócitos T, principalmente na mucosa intestinal. As células Th17 são células T auxiliares, produtoras de IL-17, que estão associadas com manifestações auto-ímmunes. Sua geração é dependente de TGF-β e promovida pela IL-6. O AR tem efeito antagonista sobre esta interleucina, podendo, em condições fisiológicas, dificultar a geração de células Th17. Adição de AR em cultura de células inibe a diferenciação de células Th17 por células dendríticas do baço<sup>30</sup>.

A deficiência de vitamina A (DVA) é caracterizada pela inadequação do estado nutricional relativo à vitamina A quando, do ponto de vista bioquímico, as reservas hepáticas encontram-se abaixo de 20 µg/g (0,7 µmol/g). Os níveis séricos inferiores a 0,35 µmol/l, 0,70 µmol/l e 1,05 µmol/l caracterizam a carência grave, leve e deficiência subclínica, respectivamente<sup>28,31</sup>.

Há um número expressivo de crianças, especialmente nos países em desenvolvimento, com DVA. No Brasil, a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), em 2006, revelou que a DVA afeta 17,4% dos menores de 5 anos e 12,4% nas mulheres em idade reprodutiva. Em crianças, as maiores prevalências dessa inadequação foram encontradas no Nordeste (19,0%) e Sudeste (21,6%) do País, sendo estatisticamente significante a diferença dessas prevalências em relação às das outras regiões<sup>31,32</sup>.

Por intermédio da Portaria Nº 2160 de 29 de dezembro de 1994 do Ministério da Saúde, foi instituído o Programa de Combate à Deficiência de Vitamina A que persiste até hoje e consiste na administração profilática de megadoses a mulheres no pós parto imediato e crianças (100.000 UI para crianças entre 6 e 11 meses e 200.000 UI para crianças entre 12 e 59 meses) a cada 4/6 meses para residentes em regiões consideradas de risco: áreas da região Nordeste, o Estado de Minas Gerais (região Norte, Vale do Jequitinhonha e Vale do Mucurici) e o Vale do Ribeira, em São Paulo. Rotineiramente, utiliza-se a Campanha Nacional de Vacinação contra a poliomielite como estratégia operacional para administração de uma das duas doses anuais<sup>33,34</sup>.

### Micronutrientes e doenças alérgicas

O aumento na prevalência de doenças alérgicas nas últimas décadas vem se estabelecendo como consequência de fatores genéticos e ambientais. Entre esses últimos, a dieta apresenta um papel paralelo e associado ao aumento de alérgenos, poluição e tabagismo materno<sup>35</sup>.

A diminuição do consumo de frutas e vegetais, traduzindo algumas das principais fontes de antioxidantes exógenos, já foi associada ao aumento de doenças alérgicas nos últimos anos. Um mecanismo proposto para este fato é que as "defesas antioxidantes" diminuídas nos pulmões aumentariam a susceptibilidade ao ataque oxidativo, resultando em processo inflamatório e asma<sup>36</sup>.

De fato, o pulmão é um órgão constantemente exposto às espécies reativas de oxigênio ou radicais livres. Situações de desequilíbrio entre a produção e eliminação de radicais livres (defesa antioxidante) levam à exacerbação do estresse oxidativo com consequente apoptose e produção de moléculas quimiotáticas locais, o que aumenta a permeabilidade vascular e o processo inflamatório.

Os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos e não enzimáticos. Os primeiros foram referidos no início deste capítulo e são sintetizados pelo próprio organismo. Os antioxidantes não enzimáticos são essencialmente ingeridos através de diversas fontes alimentares, especialmente frutas, legumes e vegetais, e representados pelos oligoelementos (Zn, Fe, Se) e vitaminas (ácido ascórbico – vitamina C-, α-tocoferol –vitamina E-, e carotenóides – vitamina A).

A exacerbação do estresse oxidativo na mucosa brônquica de pacientes asmáticos é descrita em diversos estudos. Ganas *et al.* relatam que a concentração de peróxido de hidrogênio na expiração está significativamente relacionada ao estado de estresse oxidativo em indivíduos asmáticos e que poderia ser clinicamente útil no manejo da inflamação das vias aéreas<sup>37</sup>. Calhoun *et al.* confirmaram que macrófagos de asmáticos produzem mais radicais superóxido do que os controles<sup>38</sup>. Outros autores ainda demonstraram que antioxidantes como ácido ascórbico, α-tocoferol e superóxido dismutase estão diminuídos nos asmáticos comparativamente a controles<sup>39</sup>. Por último, Bowler *et al.* demonstraram que pacientes asmáticos apresentam níveis elevados de óxido nítrico exalado, que podem ser suprimidos pela ação dos corticosteróides. Estes autores afirmam que o tratamento com corticoides inalatórios atenuam a formação de peróxido de hidrogênio, nitrotirosina e etano,

sugerindo uma correlação entre inflamação e estresse oxidativo (EROs)<sup>40</sup>.

Apesar das evidências consideradas nos estudos descritos, existem controvérsias sobre os benefícios da suplementação de antioxidantes na fisiopatologia da asma. Uma recente metanálise, envolvendo mais 13 mil indivíduos, analisou a relação entre o consumo de alimentos ricos em vitaminas C e E e  $\beta$ -caroteno e o risco de apresentar asma. A ingestão dos oligoelementos era classificada em baixa ou alta, comparativamente com as doses recebidas pela população de cada estudo, mas sem valores absolutos definidos. Um modelo de regressão logística avaliou o efeito dos antioxidantes sobre o risco de se desenvolver asma<sup>41</sup>. Os autores concluíram que a ingestão dietética das vitaminas em questão não demonstrou efeito significativo na redução da prevalência de asma e que nos poucos estudos que demonstraram efeitos positivos, os benefícios foram discretos e provavelmente insignificantes clinicamente.

No entanto, esta metanálise merece diversas considerações críticas. Em primeiro lugar, não foi possível quantificar o consumo das vitaminas, uma vez que a ingestão era considerada alta ou baixa em relação aos demais participantes de cada estudo. Não se pode conferir se a quantidade de vitaminas ingeridas foi maior ou menor do que a recomendação regulamentada pela OMS. Em segundo lugar, foram avaliadas as vitaminas C, E e  $\beta$ -caroteno, que definitivamente não respondem pelo total de antioxidantes responsáveis pela ação antiinflamatória. É importante considerar que os estudos inseridos na metanálise, exceto um, foram baseados em inquéritos alimentares de frequência, método considerado não adequado para avaliação do consumo de micronutrientes. Considera-se como satisfatório para avaliação dietética de ingestão de micronutrientes o uso de registro alimentar por pelo menos 4 dias.

A associação entre obesidade e asma tem sido enfaticamente citada na literatura. Ambas as doenças dividem algumas etiologias comuns, como predisposição genética, condições intrauterinas e o fato de poderem sofrer influências de outros fatores, como atividade física ou dieta. No entanto, existem também alguns plausíveis mecanismos biológicos de que a obesidade poderia aumentar o risco para asma<sup>42</sup>.

A obesidade já é considerada o distúrbio nutricional e metabólico mais prevalente no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que, em 2015, 10% da população mundial será obesa<sup>43</sup>. Em uma metanálise envolvendo mais 330 mil indivíduos, observou-se um *odds ratio* de 1,5 para o desenvolvimento de asma em indivíduos obesos<sup>44</sup>. Um estudo nacional que incluiu mais de 4 mil adolescentes entre 13 e 14 anos apontou para o aumento da prevalência de asma entre indivíduos com aumento do índice de massa corporal (IMC: percentil  $\geq$  95) correspondente à obesidade. Nesta população, houve aumento significativo do número de indivíduos que já haviam "chiado" uma vez na vida ou que apresentavam broncoespasmo induzido por exercícios, em relação aos não obesos<sup>45</sup>.

O aumento da prevalência de asma entre os obesos era até então justificado pelas características anatômicas que predisporiam a distúrbios respiratórios, entre eles o depósito central de gordura como limitante da expansibilidade pulmonar, insuficiência diafragmática e diminuição da capacidade vital forçada. O fato é que o obeso definitivamente apresenta uma diminuição na sua capacidade residual funcional às custas do menor volume de reserva expiratório<sup>42</sup>. Na realidade, várias são as hipóteses para a associação entre obesidade e asma: disfunção mecânica, influências hormonais, presença de DRGE, fatores genéticos e modificação na resposta imunológica. Neste último contexto, a explicação sugerida por Varner *et al.* é que a atividade biológica do tecido adiposo aumenta a produção de ci-

clooxigenases (COX 2), como um marcador de processo inflamatório. A presença de COX2 estimula a produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e proteína C reativa, como forma de se mensurar, indiretamente, o aumento da IL-6. Tanto PGE2 quanto IL-6 serão fatores de estímulo para a produção de citocinas do tipo TH2 (IL-4, 5 e 13), relacionadas com o desenvolvimento de atopia e asma<sup>46</sup>.

Apesar de não haver evidências claras sobre os benefícios de uma dieta rica em antioxidantes sobre a prevenção de alergias, existem indícios de seu potencial papel protetor. Em um momento em que as doenças alérgicas vêm ocupando um papel de crescente destaque global, a orientação de uma dieta balanceada e equilibrada em macro e micronutrientes poderá ser medida preventiva adicional a outras já bem estabelecidas.

## Referências

1. Katona P. The interaction between nutrition and infection. *J Clin Infect Dis* 2008;15: 46:1582-8.
2. Leite HP, Sarni RS. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. *Rev Bras Nutr Clin* 2003;18:87-94.
3. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res* 1996; 25:57-74.
4. Golden MH, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. *Proc Nutr Soc* 1987; 46:53-68.
5. Waterlow JC. Whole-body protein turnover in humans--past, present, and future. *Annu Rev Nutr* 1995;15:57-92.
6. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr* 2008; 138:2529-33.
7. Jordão RE, Bernardi JL, Barros-Filho AA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27:90-8.
8. National Research Council. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Washington, D.C., National Academy Press, 2000.
9. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:1108-13.
10. Pinto GM. Deficiência de ferro: resistência ou suscetibilidade a infecções. *Rer Med Minas Gerais* 2008; 18:191-6.
11. Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. Interactions of lactoferrin with cells involved in immune function. *Biochem Cell Biol* 2006; 84:282-90.
12. Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Dorfman JR, Alexander ND, Bäck R, Kortok M, *et al.* Iron deficiency and malaria among children living on the coast of Kenya. *J Infect Dis* 2004; 190: 439-47.
13. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, *et al.* Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367:133-43.
14. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. – 2ª. ed. - São Paulo: SBP, 2008.
15. Suskind DL. Nutritional deficiencies during normal growth. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:1035-53.
16. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000; 130:1500S-8S.
17. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr* 2000; 130:1399S-406S.
18. Fraker PJ, Osati-Ashtiani F, Wagner MA, King LE. Possible roles for glucocorticoids and apoptosis in the suppression of lymphopoiesis during zinc deficiency: a review. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:11-7.
19. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:277-98.
20. Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Diaz M, Lonnerdal B, Stekel A. Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of a malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:491-498.

21. Solé D, Potenza AL, Amancio OM. Anaphylactic reaction in experimental malnutrition. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9:367-71.
22. King LE, Fraker PJ. Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis. *J Nutr* 2002; 132:3301-7.
23. Mafra D, Cuppari L, Fávoro DI, Cozzolino SM. Zinc levels after iron supplementation in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2004; 14:164-9.
24. Sandstead HH, Prasad AS, Penland JG, Beck FW, Kaplan J, Egger NG, *et al.* Zinc deficiency in Mexican American children: influence of zinc and other micronutrients on T cells, cytokines, and antiinflammatory plasma proteins. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1067-73.
25. da Matta Ain AC, dos S Valente E, Mallozi MC, Sarni RO, Furquim M, Solé D. Acrodermatitis enteropathica-like simulating severe atopic dermatitis: a case report. *Allergol Immunopathol* 2008; 36: 176-9.
26. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:136-43.
27. Sarni RO, Souza FI, Catherino P, Kochi C, Oliveira FL, Nóbrega FJ. Nutritional support for malnourished hospitalized children: experience of a referral center, São Paulo, Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51:106-12.
28. West KP Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr* 2002; 132: 2857S-66S.
29. De Souza WA, Da Costa Vilas Boas OM. Vitamin A deficiency in Brazil: an overview. *Rev Panam Salud Publica* 2002; 12:173-9.
30. El Beitune P, Duarte G, de Moraes EN, Quintana SM, Vannucchi H. Vitamin A deficiency and clinical associations: a review. *Arch Latinoam Nutr* 2003; 53:355-63.
31. Mucida D, Cheroutre H. TGF-beta and retinoic acid intersect in immune-regulation. *Cell Adh Migr* 2007; 1:142-4.
32. Ramalho RA, Flores H, Saunders C. Hipovitaminose A no Brasil: um problema de saúde pública. *Am J Public Health* 2002; 12: 117-21.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde. Brasília, DF: MS; 2006.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vitamina A: Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A: Condutas Gerais/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
35. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1109-17.
36. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* 2010; 40(3):370-80.
37. Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, Panagou P, Kalogeropoulou N. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med* 2001; 95:649-54.
38. Calhoun WJ, Reed HE, Moest DR, Stevens CA. Enhanced superoxide production by alveolar macrophages and air-space cells, airway inflammation, and alveolar macrophage density changes after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145:317-25.
39. Smith LJ, Shamsuddin M, Sporn PH, Denenberg M, Anderson J. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22:1301-7.
40. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110:349-56.
41. Gao J, Gao X, Li W, Zhu Y, Thompson PJ. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: a meta-analysis. *Respirology.* 2008; 13:528-36.
42. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacology & Therapeutics* 2006;110:83-102.
43. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1- Epidemiology. *Thorax* 2008; 63:649-654.
44. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 1;175:661-6.
45. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M, *et al.* Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81:305-9.
46. Varner AE. An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma. *Arch Intern Med.* 2000; 14-28; 160:2395-6.

Correspondência:  
Roseli O. S. Sarni  
R. dos Otonis, 725 – V. Clementino  
04025-002 - São Paulo - SP  
Fone: 0XX-21-5579.1590  
e-mail: rrsarni@uol.com.br